

貴団体からお寄せいただいたパブリックコメントと回答（平成 29 年 2 月 20 日）

コメントと理由	本事業における考え方
<p>「がんワクチン・アジュバント非臨床試験ガイドンス」の表題は、「治療用がんワクチンの非臨床試験ガイドンス」と修正した方がよい。</p> <p>(理由)本ガイドンスの適用範囲は「治療用がんワクチン」としているので、適用範囲がわかるような表題にすべきと考えるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「その結果、これら T 細胞は活性化されて抗腫瘍効果を発揮する。」の記載について、「その結果、これら T 細胞は活性化され、腫瘍局所に集まり、腫瘍細胞を破壊することにより抗腫瘍効果を発揮する。」と修正した方がよい。</p> <p>(理由)T 細胞が活性化されるだけでは効果を示すとは言えず、活性化した T 細胞(CTL)が腫瘍組織に集族し、腫瘍細胞を破壊することが腫瘍効果と言えるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「ペプチド抗原又はタンパク質抗原の添加、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 の導入といった処理を施した抗原提示細胞（主に樹状細胞）自体をがんワクチンとして用いることもある。腫瘍関連抗原を含有する腫瘍細胞自体を不活化してがんワクチンとすることもある。抗原提示細胞や腫瘍細胞を用いるがんワクチンを細胞ワクチンと呼ぶ。」とありますが、この療法は自家の細胞(APC 又は腫瘍細胞)を使用したワクチン療法なのでしょうか？もしそうであるのであれば、「自家細胞」を用いることを明記してください。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。腫瘍細胞ワクチンは自家および他家の両方のケースがあるためです。</p>

「本邦におけるがんワクチンの開発状況を鑑み、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が、本ガイドランスは核酸ワクチン及び細胞ワクチンの非臨床試験においても参考にできる部分を含むと考えられる。また、本ガイドランスはがんワクチン以外のがん免疫療法の非臨床試験においても参考にできる可能性がある。」の記載について、「本ガイドランスの適用範囲は、短鎖及び長鎖ペプチド、タンパク質並びに核酸をワクチン抗原に用いるがんワクチンの非臨床試験とする。現在、細胞ワクチン療法は自家細胞を用いた療法であることから、本ガイドランスの対象としない。」と修正した方が良い。

(理由)核酸ワクチンも APC (TLR) を介して薬効を発現するので、本ガイドランスの適用範囲と考えられる。すべてのがん免疫療法まで広げて考える必要はないと考える。ワクチン療法にしぼって記載すべきと考える。

「本ガイドランスは治療を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない。」の記載について、「本ガイドランスは治療及び手術後の維持療法を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防及び手術後の再発予防のために用いられるがんワクチンは対象としない。」と修正した方が良い。

(理由)「手術後の維持療法」も該当すると考えられるため。発症予防のみならず、手術後の再発防止の対象も「健常人」として位置づけられるため。

ペプチド・蛋白ワクチンと核酸ワクチンは特性や作用機序が大きく異なる部分があることから、本ガイドランスでは核酸ワクチンは適用範囲に含めないこととしています。将来、本邦で核酸ワクチンの開発が広がるようであれば、核酸ワクチンに関するガイドランス案の作成が検討されることを期待します。

本ガイドランスのがん治療用ワクチンの目的として発症予防は含みませんが、再発予防は含むこといたしました。現在、検討中の ICH S9 Q&A 集(案)では治療後の再発率が高いがんを進行がんと捉えることが検討されており、その考え方も参考にしております。

「一方、長鎖ペプチドワクチン又はタンパク質ワクチンでは、臨床上用いられる予定のがんワクチンに、ヒト MHC に結合するエピトープペプチドのアミノ酸配列とは別に、用いる動物の MHC に結合して特異的免疫応答を誘導できるエピトープペプチドのアミノ酸配列が含まれる場合がある。この場合は、臨床上用いられる予定のがんワクチンの効力を裏付ける試験又は非臨床安全性試験を、動物を用いて実施できる可能性があるが、19,20) がん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、試験条件の妥当性が示される必要がある。」の記載は、「一方、長鎖ペプチドワクチン又はタンパク質ワクチンでは、ヒト MHC(HLA)に結合するエピトープペプチドのアミノ酸配列とは別に、動物の MHC に結合して特異的免疫応答を誘導できるエピトープペプチドのアミノ酸配列が含まれることが知られており(文献引用)、薬効(細胞性免疫を介した抗腫瘍効果)を評価可能かもしれない。」の方が良い。(該当する公表文献がないのであれば、全文削除して下さい)

(理由)19 及び 20 の文献のいずれも、正常動物を使用していることから、がんワクチンの効力の裏付け(抗腫瘍効果)は行っていません(抗原に対する抗体産生能が、薬効に繋がると考えられているのでしょうか)。主に局所反応性とその影響(炎症によるリンパ節、血液学的検査への影響)を見ているので、オフターゲット毒性を評価しているに過ぎないのではないのでしょうか。これらの文献の検討項目は、感染症予防ワクチンと同様と思われます。ちなみに、MAGE-A3 では生殖発生毒性試験も実施されています。

http://ac.els-cdn.com/S0890623814003207/1-s2.0-S0890623814003207-main.pdf?_tid=a327d8b2-390b-11e6-becb-00000aacb35f&acdnat=1466663462_e0a3ec5afd5b62a248261649a8974876

ご指摘を踏まえて該当箇所を削除いたしました。

「臨床上用いられる予定のがんワクチンの効力を裏付ける試験の実施に際して、動物を用いることは困難であり、類似のがんワクチン、例えば同一の投与ルートで同一のアジュバントシステムを用いる場合等において、効力に関して既に十分な知見が蓄積されている場合には、必ずしも必要ではない。しかしながら、新規の作用機序(新規アジュバントの添加を含む)を有する新規性の高いがんワクチンの場合には、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(例としてオボアルブミンタンパク質又はその一部等)(以下、「モデルワクチン抗原」)又は後述の遺伝子改変動物を用いた動物試験の実施を検討すべきである。

相同ワクチン抗原は用いる動物にとって自己抗原であることから、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と比較して、がん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。一方、モデルワクチン抗原は異種抗原であることが多く、がんワクチンの免疫原性及び抗腫瘍効果が本来よりも高く観察されやすい点に留意する必要がある。また、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ワクチンと臨床上用いられる予定のがんワクチンの間で、製造工程、不純物及び混入物質の程度、並びに体内・細胞内での動態が異なる可能性についても留意する必要がある。」

以上の記載を、「5. 効力を裏付ける試験」に移動させていただきます。

(理由)この項では、「免疫の種差の影響」に関する記載にとどめておくべきと考えるため。

ご指摘を踏まえて修正いたしました。

<p>アジュバントのオン・ターゲット毒性として何を想定されているのか、明記してください。ワクチン抗原同様、免疫毒性でしょうか。ヒトで過去にアジュバントによる免疫毒性の報告はあるのでしょうか。</p> <p>実際にアジュバント投与時に問題となる悪影響は局所炎症の程度です。局所炎症はアジュバントの作用によるものと考えますとオン・ターゲット毒性に当るかもしれませんが、アジュバントの物性による刺激性なども関係してくる場合も考えられますので、オフ・ターゲットもかかわっている可能性もあります。</p>	<p>近年、アジュバントによく用いられる TLR アゴニスト (CpG オリゴ DNA 等) は臨床試験での副作用が報告されていますが、ターゲットである TLR の活性化に基づく副作用である可能性があります。例として、以下の報告があります。</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107498</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18463532</p>
<p>レセプター発現の分布パターンや TLR の機能の種差について言及する必要がある。そして、種差があるときの動物実験の考え方の記述もお願いします。</p> <p>(理由) TLR 発現の分布パターンや TLR の機能に種差があるとの報告がある (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090903/pdf/fimmu-05-00316.pdf)</p>	<p>自然免疫レセプター賦活型アジュバントについて、種差があるときの効力を裏付ける試験の考え方について記載いたしました。また、ヒトに外挿可能である場合は安全性の評価も可能であるといいたしました。</p>
<p>アジュバントにより TLR などが活性化されたために発生する毒性は知られているのでしょうか。現時点での既知情報を付記してください。既知の悪影響がなければ、安全性の視点で種差を考える必要はないのではないのでしょうか。</p>	<p>参考文献に例示いたしました。</p>
<p>「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、「ヒト化動物」) が開発されている (例えば、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)。」の記載は、「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 (例えば、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)。」の方が良い。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>(理由)単に「ヒト化マウス」ではなく、「免疫系ヒト化マウス」の方が適切なため。</p>	
<p>「そのため、特に新規性の高いワクチンでは、相同ワクチン抗原、モデルワクチン抗原又はヒト化動物も必要に応じて利用して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、製剤処方 の妥当性を示す必要がある。」と記載されていますが、相同ワクチン抗原やモデルワクチン抗原で得られた結果のヒトへの外挿性については明らかになっているのでしょうか？</p> <p>バイオ医薬品でも当初相同タンパク質を使用した動物実験を推奨していましたが、現在は外挿性の問題で実施することを推奨していません。</p>	<p>相同ワクチン抗原やモデルワクチン抗原を用いた効力を裏付ける試験の結果をそのままヒトに外挿するのは多くの場合は困難ですが、新規性の高いアジュバントを含む場合等の新規性の高いがん治療用ワクチンの未知の効力や作用機序を明らかにし、ヒトにおける作用を推測するには有用であると考えます。</p>
<p>「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、がんワクチンの免疫原性(特異的／非特異的免疫応答)又は効力(抗腫瘍効果)についての評価が可能である。」の記載は、「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、<u>相同ワクチン抗原、モデルワクチン抗原又は免疫系ヒト化動物を使用することによって、がんワクチンの免疫原性(特異的／非特異的免疫応答)又は効力(抗腫瘍効果)についての評価が可能である。</u>」</p> <p>(理由)この章で、相同ワクチン抗原、モデルワクチン抗原又はヒト化動物を使用して、妥当性を示す必要があると記載されているため。</p> <p>(相同ワクチン抗原、モデルワクチン抗原又はヒト化動物を使用して、外挿性のあるデータは得られているのでしょうか？)</p>	<p>効力を裏付ける試験(in vivo 試験)において、臨床上用いられる予定の製剤を用いて行われる可能性が完全に排除されないため、現在の記載で問題ないと考えます。例えば、ワクチン抗原の相同性がヒトと動物で相当に高く、免疫原性が同等である場合などには臨床上用いられる予定の製剤と通常動物を用いた in vivo 試験も実施意義がある場合があると考えられます。</p>

<p>「アジュバントの作用(がんワクチンが誘導する特異的免疫応答の変化)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。」に記載されている「新規性の高いアジュバント」は、「<u>新規アジュバント</u>」とする方が良い。</p> <p>(理由)語句統一。</p>	<p>ご指摘を踏まえて「新規性の高いアジュバント」に統一いたしました。</p>
<p>「In vivo 試験において抗腫瘍効果を評価する場合には、予防的条件(腫瘍塊形成前のがんワクチン投与)と治療的条件(腫瘍塊形成後のがんワクチン投与)での実施が可能であるが、予定する臨床試験において想定される状況を鑑み、適切に選択する必要がある。治療用のがんワクチンであっても、再発予防を目的とする場合は、予防的条件での試験の実施が適切である可能性がある。」の記載について、全文を削除した方が良い。</p> <p>(理由)発症予防及び再発予防は適用外であるため。再発予防を適用範囲に含めるのであれば、S9 ガイドラインは適用されないため、新たに再発予防のためにガイダンスを追記する必要があります。</p>	<p>ご指摘を踏まえて該当箇所を削除いたしました。</p>
<p>「なお、一般的に、免疫組織化学的解析又はイムブロットティ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 レベルでの測定により、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を明らかにすることが望ましい。」の記載について、「<u>なお、文献等により、ヒトの腫瘍組織及び正常(細胞)組織における標的抗原の発現又は自然免疫レセプターの発現に関する情報を得ておくことが望ましい。</u>」とする方が良い。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。なお、文献等で目的の情報を得られない場合も考えられることから、原文も残すことといたします。</p>

(理由)測定せずとも、公表文献等により情報を得ることができるため。免疫細胞も正常組織の範疇ではないでしょうか。

「一般的に、ワクチン抗原が誘導する特異的免疫応答に基づくオン・ターゲット毒性の評価は困難である場合が多い一方で(4.1.参照)、ワクチン抗原のオフ・ターゲット毒性は評価可能である。他方、アジュバントのうち自然免疫レセプター賦活型アジュバントについては、用いる動物においてレセプターの特性が既に明らかであり、ヒトに十分外挿可能であると考えられる場合には、そのオン・ターゲット毒性とオフ・ターゲット毒性の両方が評価可能と考えられる。デリバリーシステム型アジュバントについては、ヒトと動物の間で作用に明らかな差異を示唆する報告はこれまでに無く、そのオン・ターゲット毒性とオフ・ターゲット毒性の両方が評価可能と考えられる。以上を踏まえて、がんワクチンの潜在的な毒性が評価可能となるように、がんワクチンの非臨床安全性試験は適切に計画される必要がある。」との記載は、「毒性試験に汎用される動物種では、ワクチン抗原が誘導する特異的免疫応答に基づくオン・ターゲット毒性を評価できないため(4.1.参照)、オフ・ターゲット毒性のみを評価することになる。免疫系ヒト化動物を安全性試験に使用する場合は、その妥当性を示す必要がある。アジュバントについても、ワクチン抗原が誘導する特異的免疫応答を増強させたことによるオン・ターゲット毒性は評価できないが、投与局所における炎症細胞等の動員による影響については評価可能と考えられる。以上を踏まえて、がんワクチンの潜在的な毒性が評価可能となるように、がんワクチンの非臨床安全性試験は適切に計画される必要がある。」とした方が良

ご指摘の通り、ワクチン抗原のオンターゲット毒性は原則として評価不能と考えますので、ワクチン抗原のオンターゲット毒性の増強というアジュバントのオンターゲット毒性も原則として評価不能と考えます。自然免疫レセプター賦活型アジュバントについては、レセプターの活性化による炎症様の反応が動物でも生じることは考えられますので、種差を考慮した上でその評価を検討することといたしました。新規性が高い場合にはアジュバント単独の評価を含めることが望ましいといたしました。

い。

(理由)TRL 発現の分布パターンや TRL の機能に種差があるとの報告がある (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090903/pdf/fimmu-05-00316.pdf>)。

アジュバントによる作用は、①抗原提示細胞又は炎症細胞の動員、②抗原提示細胞によるワクチンにおける抗原の取込みと提示、③抗原提示細胞によるタンパク質の分泌、④抗原提示細胞の遊走、標的化及び活性化、⑤その後の免疫応答を調節する作用の調整、並びに⑥分解及び除去からの抗原の保護の促進(WHO ガイドラインより)であり、免疫系の種差を考えると、動物でオン・ターゲット毒性を評価することはできないと思われます。

新規アジュバント及び既知のアジュバントであっても、ワクチン抗原との組み合わせが異なる場合は、アジュバント添加ワクチンの毒性試験にアジュバント単独群を設けて、アジュバント単独の毒性評価が必要であると考えます。(アジュバント活性は複数の要因の結果であり、アジュバントを介した1種のワクチン抗原に対する免疫応答の増強は、原則として別の抗原に対する免疫応答の増強には外挿できない。(WHO ガイドラインより))

「アジュバントを伴うがんワクチンにおいて、アジュバント単独での非臨床安全性試験は必須ではない。しかしながら、新規性が高いアジュバントであって、毒性学的変化の予測が困難である場合には、がん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影響を評価可能な試験を計画することが望ましい。」の記載は、「アジュバントを伴うがんワクチンでは、アジュバント添加ワクチンの毒性試験にアジュバント単独群を設け、アジュバントの安全性を評価する。新規アジュバント及びそれぞれが既知のアジュバントであっても新規の複合アジュバントを用いる場合には、アジュバント単独で安全性試験を実施する必要がある。」の方が良い。

(理由)アジュバント添加ワクチンの毒性試験にアジュバント単独群を設け、ワクチン抗原及びアジュバントの影響を評価するべきである。

新規アジュバントの場合は、毒性学的変化を予測できるか否かにかかわらず、無毒性量を検討するための単独の試験を実施する必要がある。

アジュバント単独の評価は必須ではありませんが実施することが望ましいといたしました。また、新規性の高いアジュバントの場合は無毒性量の評価を試験計画に含めることを求めるものといたしました。

「非臨床安全性試験におけるがん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、臨床使用予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量の 10 倍量を含むように試験群を設定する。一方、ワクチン抗原のオン・ターゲット毒性も評価可能な場合は、ワクチン抗原がその動物種で誘導する特異的免疫応答と用量の関係も踏まえて用量設定を行う。また、アジュバントについては、そのオフ・ターゲット毒性のみの評価を実施する場合、又はオン・ターゲット毒性及びオフ・ターゲット毒性の両方の評価を実施する場合のいずれにおいても、臨床予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量を含むように試験群を設定する。ワクチン抗原とアジュバントのいずれについても、予定の最大臨床用量における安全性を評価できるように用量を設定する必要がある。また、毒性学的変化の用量依存性を評価できるよう設定することが望ましい。」の記載は、「非臨床安全性試験におけるがんワクチンの用量の設定については、毒性試験に汎用される動物種を使用する場合、オフ・ターゲット毒性の評価のみとなるため、アジュバント添加ワクチン群及びアジュバント単独群ともに予定最大一回臨床用量 (mg 又は mL/body) を含む 1 用量以上を設定すればよい。新規アジュバントの安全性試験を実施する場合は、用量群 3 群以上を設け、無毒性量を求める。また、回復性についても検討する。無毒性量を求める際には、投与部位の局所反応性 (アジュバントの作用による影響) の取り扱いに留意する必要がある。」の方が良い。

(理由)短鎖及び長鎖ペプチドワクチン並びにタンパク質ワクチンのいずれの薬効も、ヒトでは APC (HLA クラス I and/or クラス II 経路) を介した免疫反応により示されるため、ヒトの免疫機構 (動物は HLA ではない) とは異なる毒性試験で汎用されている動物種で毒性試験を実施しても、ワクチン抗原及びアジュバン

ご指摘を踏まえて修正いたしました。なお、自然免疫賦活型アジュバントにおいてレセプター活性化を介したオンターゲット毒性は、種差を踏まえた上で動物でも評価可能な場合があると考えます。

トともにオン・ターゲット毒性は評価できないと考えます。

オフ・ターゲット毒性のみを評価するために、いくつかの用量群を設ける意義はなく、無駄に動物を使用することになるため。3R の概念が反映されていない。

但し、4.1.で示された、動物の MHC に結合して特異的免疫応答を誘導できるエピトープペプチドのアミノ酸配列が含まれている長鎖ペプチドワクチン及びタンパク質ワクチンで、正常動物でヒトと同等の薬効(細胞性免疫を介した抗腫瘍効果)を示すことが知られているのであれば、原文のままでも良いです。ちなみに、FDA の Guidance for Industry: Clinical considerations for therapeutic cancer vaccines では、” In general, due to the predicted mechanism(s) of action of these vaccine products, as well as species-specific variation in immune response activity, there is no predefined conversion factor to enable extrapolation from a safe dose in animals to a potentially safe starting dose in humans.”と記載されています。

「がん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、通常、申請者が妥当と考える 1 種の動物種を用いて行う。新規性の高いアジュバントを用いる場合には、2 種の動物を用いたがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する。必要に応じてアジュバント単独の非臨床安全性試験の実施も検討する。」の記載は、「アジュバント添加ワクチンの安全性試験は、申請者が妥当と考える 1 種の動物種を用いて行う。ヒト以外の霊長類を選択する場合は、その妥当性を示すこと。一方、新規アジュバントの場合には、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試験を実施する。1 種の動物種とする場合は、その妥当性を示すこと。」の方が良い。

(理由)新規アジュバントの場合は、薬理作用(アジュバント効果)ではなく、物性(特性)としての影響を評

ご指摘を踏まえて修正いたしました。

価する必要があると考えます。したがって、アジュバントは添加物扱いですが、通常の医薬品の毒性試験ガイドラインに従い、げっ歯類及び非げっ歯類の2種で毒性評価すべきとの考えを支持します。

2種の場合、原則としてげっ歯類及び非げっ歯類の2種に限定すべきと考えます。

「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が、リンパ節(投与部位の所属リンパ節及び遠隔リンパ節)、骨髄、胸腺、脾臓、パイエル板、気管支関連リンパ組織等の免疫組織及び免疫器官については留意すべきである。ワクチン抗原のオン・ターゲット毒性が評価可能と考えられる場合及び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、それぞれ抗原及び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。」、「ワクチン抗原のオン・ターゲット毒性も評価可能な場合は、特異的免疫応答(細胞性免疫応答及び液性免疫応答)を評価項目に加えることを検討すべきである。」、「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を実施すべきである。22)」

以上の記載はまとめて、

「毒性試験に汎用されている動物種を使用する場合の評価項目は、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。免疫系ヒト化動物等の使用によりオン・ターゲット毒性が評価可能な場合には、特異的免疫応答(細胞性及び液性免疫応答)、免疫学的解析(血清中サイトカイン濃度の変動等)、リンパ節(投与部位の所属リンパ節及び遠隔リンパ節)、骨髄、胸腺、脾臓、パイエル板、気管支関連リンパ組織等の免疫組織・器官の病理組織学的検査を含む免疫毒性の評価 22)、並びにワクチン抗原の発現組

評価項目は、通常実施される反復投与毒性試験に準じることといたしました。

<p>織・器官の病理組織学的検査についての評価が可能である<u>と考える。</u>」の方が良い。</p> <p>(理由)毒性試験で汎用されている動物種では、オン・ターゲット毒性は評価できないと考えられるため(No. 19 のコメント参照)。</p> <p>オン・ターゲット毒性を評価できる動物とできない動物での検査項目を、分けて記載した方が良いと思います。</p>	
<p>「<u>毒性試験に汎用されている動物種を使用して新規アジュバントの反復投与毒性試験を行う場合には、3群以上の用量群を設けて、その物性(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。</u>」を追記。</p> <p>(理由)アジュバントはその物性(特性)により、試験方法が異なると考えられるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて、IV. 非臨床安全性試験の項で記述いたしました。</p>
<p>「<u>投与スケジュールについては、ICH S9 ガイドラインを参考に設定することが可能である。ワクチン抗原のオン・ターゲット毒性も評価可能な場合は、がんワクチンが誘導する特異的免疫応答の持続性等を考慮して検討する必要がある。また、回復性を評価するための回復群の設定を考慮する。</u>」の記載は、「<u>投与スケジュールについては、ICH S9 ガイドラインを参考にすると3ヵ月間になるが、毒性試験に汎用されている動物種ではオフ・ターゲット毒性の評価となるため、2週間程度の投与期間となろう。投与間隔は、予定臨床投与間隔より狭い間隔になるよう設定することを推奨する。なお、回復性についても評価する必要がある。また、新規アジュバントの投与スケジュール(投与期間・頻度)は、臨床での予定投与スケジュール及び</u></p>	<p>オンターゲット毒性の点は削除し、対象とするがんのステージ(早期がん・進行がん)と製剤の特定を考慮して、適切なガイドラインを参照して投与スケジュールを設定することといたしました。</p>

<p><u>アジュバントの物性に該当するガイドラインを参考に設定する。」の方が良い。</u></p> <p>(理由) 毒性試験で汎用されている動物種では、オン・ターゲット毒性は評価できないと考えられるため (No. 19 のコメント参照)。 新規アジュバントの投与スケジュールの記載がなく、新規アジュバントの反復投与毒性試験の投与スケジュール(投与期間・頻度)は、予定臨床用法及びアジュバントの物性に該当するガイドラインを参考に設定すべきと考えるため。(がんワクチンの反復投与毒性試験と同じ投与期間で、新規アジュバントの反復投与毒性が評価可能とするのであれば、その妥当性を示す必要があると考えます。がんワクチンの反復投与毒性試験の投与期間を 2 週間とすると、実際には多くても 2~3 回投与になると思われます。)</p>	
<p><u>「ICH S9 ガイドラインを参考に実施を検討する。」との記載は、「進行がん患者の治療を目的としているため、ICH S9 ガイドラインを参考にすると、製造販売承認申請までに胚・胎児発生毒性試験を実施すべきであるが、生殖発生毒性試験に汎用されている動物種ではオフ・ターゲット毒性の評価となるため、実施する意義は低いと考えられる。新規アジュバントについては、その物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。」</u></p> <p>(理由) ICH S9 ガイドラインとオフ・ターゲット毒性の評価になることの両方を考える必要があるため。</p>	<p>対象とするがんのステージ(早期がん・進行がん)と製剤の特性を考慮して、適切なガイドラインを参照して生殖発生毒性試験の実施を検討することといたしました。</p>
<p><u>「アジュバントについては、ICH S9 ガイドラインを参考に遺伝毒性試験の実施を検討する。」の記載は、「新規アジュバントについては、標準的なバッテリー試験を実施する。」の方が良い。</u></p> <p>(理由) 実施が必要な項目を具体的に記載した方が良いため。</p>	<p>新規性に依じてではなく、特性に依じて適切なガイドラインを参照して、アジュバントの遺伝毒性試験の実施を検討することといたしました。標準的バッテリー試験の妥当性もその検討に含まれると考えます。</p>

「アジュバントを用いるがんワクチンにおいては、用いるアジュバント(自然免疫レセプター賦活型及びデリバリーシステム型)の新規性が高い場合には、非臨床薬物動態試験の実施を検討すべきである。その場合、臨床で予定される用法に準じた投与方法での評価が望ましい。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。」の記載は、「分布試験は投与後のアジュバントの分布を理解する上で一助となるため、アジュバントを用いるがんワクチンにおいては、用いるアジュバント(自然免疫レセプター賦活型及びデリバリーシステム型)について、分布試験の実現可能性と必要性をケースバイケースで検討する。実施する場合、予定臨床投与経路に準じる。

(理由)薬物動態試験のうち、実施する意義のある試験は分布試験と考えられ、投与後のアジュバントの分布を理解する上で一助となるため。

ご指摘を踏まえて修正いたしました。

貴団体からお寄せいただいたパブリックコメントと回答（平成 29 年 2 月 20 日）

コメントと理由	本事業における考え方
<p>(修正箇所) Ref no. の見直し</p> <p>(理由) 1、8、2,3、4-7 の順であるため</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正案) 本ガイドス内の「がんワクチン」という用語はがん予防ワクチンを含まない用語（つまりがん治療ワクチン）であることを定義した方がわかりやすいのではないのでしょうか</p> <p>(理由) 3.2 にがん予防ワクチンを本ガイドスの対象範囲から外す旨は記載されているが、「がんワクチン」という用語自体は明確に定義されておらず、「がん治療ワクチン」に限定した用語なのか「がん予防ワクチン」を含む用語なのかを判別できないため</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所) 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ワクチンが本邦でも開発されることが予想される。</p> <p>(修正案) 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ワクチンが開発されることが期待される。</p> <p>(理由) 「本邦」の繰り返しは不要ではないでしょうか？「予想される」→「期待される」が妥当のように感じますが、ご判断をお任せいたします。</p>	<p>現状で問題ないと考えます。</p>
<p>(修正箇所) 抗原提示細胞の表面で提示される</p> <p>(修正案) 抗原提示細胞の表面に提示される</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所) ペプチド抗原又はタンパク抗原をコードする DNA 又は mRNA の導入といった処理を施した</p> <p>(修正案) ペプチド抗原、腫瘍溶解物又はタンパク抗原をコードする DNA 又は mRNA の導入といった処理を施した</p> <p>(理由) 腫瘍溶解物を抗原として使用されているため</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>(修正箇所)腫瘍関連抗原を含有する腫瘍細胞自体を不活化してがんワクチンとすることもある。抗原提示細胞や腫瘍細胞を用いるがんワクチンを細胞ワクチンと呼ぶ。</p> <p>(理由)不活化した腫瘍細胞も主には腫瘍関連抗原が含まれていることを期待し、タンパク質抗原同様に抗原提示細胞に取り込まれてプロセスされる過程を経る事を考えると、樹状細胞のように抗原提示細胞自体がそのままワクチンとして機能するものとは異なるかと思えます。どちらかといえばタンパク質ワクチンとは考えられないでしょうか。</p>	<p>物理化学的性状等の面から見てペプチド・蛋白ワクチンと腫瘍細胞ワクチンは大きな乖離があるため、現状の分類で問題ないと考えます。</p>
<p>(修正箇所)・・用いる場合はアジュバントと見做せる。 (修正案)「見做せる」→「見なせる」</p> <p>(理由)漢字から平仮名へ(漢字が難しい)(どちらでも可ではあるのですが・・。)</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)本ガイドスは、がんワクチンに含まれるワクチン抗原及びアジュバントの非臨床評価を取り扱う。本ガイドスは治療を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない。</p> <p>(修正案)・・の非臨床評価を取り扱う。本ガイドスは治療や再発予防等を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、・・・</p> <p>(理由)「がんの発症予防」は対象としないと書かれているが、後半(p10)に「再発予防」について書かれているため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)4.1.ワクチン抗原の作用における免疫の種差の影響の項で触れられている様に、オンターゲット毒性を動物を用いて評価することは実際上困難と考えられます(6. 非臨床安全性試験の項でも同じ)。一方、ICH S6(R1)では安全性試験で用いる動物種の選定に薬理学的活性を示す動物種を選択する点が記載されています。</p> <p>(修正案)今回のガイドスでは安全性評価は1種の動物のみで可能である旨の記載はありますが、安全性評価に用いる動物種選択において科学的根拠がどこまで必要か</p>	<p>本ガイドスではワクチン抗原のオンターゲット毒性は評価不能としており、その他の基準に基づいて非臨床安全性試験に用いる動物種が選択されると考えます。その基準は製品の特性及び開発者の考え方により多様であり、一概に要約できるものではな</p>

<p>に関する記載がありません。</p> <p>(理由)何らかの記載を追加することは可能でしょうか。</p>	<p>いために記述を避けることといたしました(基準の例としては、添加するアジュバントが作用する動物種であるか否か、安全性試験に用いやすい動物種であるか否か、等があり得ます)。</p>
<p>(修正箇所)・・・目的の動物で動作しない場合は、がんワクチンの効力を裏付ける試験において、用いる動物で動作する類似の・・・</p> <p>(修正案)・・・目的の動物で作用しない場合は、がんワクチンの効力を裏付ける試験において、用いる動物で作用する類似の・・・</p> <p>(理由)アジュバントの体内での免疫賦活化反応を「動作」と表現するのが良いか「作用」と表現するのが良いか考えた次第です。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)説明出来る場合</p> <p>(修正案)説明できる場合</p> <p>(理由)全体の統一</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)・・・作用における免疫の種差の影響は大きくないと考えられる。</p> <p>(修正案)・・・作用における免疫の種差の影響は少ないと考えられる。</p> <p>(理由)否定的な表現を肯定的な表現にしました。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)免疫応答の変化)と機序</p> <p>(修正案)免疫応答の変化)と機序</p> <p>(理由)スペースの除去</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)In vivo 試験において抗腫瘍効果を評価する場合には、予防的条件(腫瘍塊形成前のがんワクチン投与)と治療的条件(腫瘍塊形成後のがんワクチン投)での実施が可能であるが、・・・との記述がある。</p> <p>(修正案)予防的条件の記述は、不適切ではないか？</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>(理由)P6L16-17 3.2.適用範囲に「・・がんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない。」との記述があります。</p>	
<p>(修正箇所)△印がついた、3つの文章があります。 △がんワクチン・・ △アジュバントによる △がんワクチンを・・ (修正案)削除</p> <p>(理由)ここに書く必要があるのか疑問に感じましたが、ご判断はお任せします。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)なお、トキシコキネティクスは一般に不要である。 (修正案)「不要」の理由を簡単に書いては如何でしょうか？</p> <p>(理由)一般的な常識であったら、本コメントは撤回いたします。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。</p>
<p>(修正箇所)6.5.遺伝毒性試験・がん原性試験 (修正案)これらが不要な理由を簡単に書いては如何でしょうか？</p> <p>(理由)アジュバントが「新規」であっても不要なのでしょう か？</p>	<p>アジュバントの特性及び対象とするがんのステージ(早期がん・進行がん)に応じて実施を検討する旨に修正いたしました。</p>
<p>(修正箇所)9.用語説明の「個別化がんワクチン」の説明文書 患者個人の腫瘍組織の個性(遺伝子変異、抗原の発現等)及び免疫学的個性(MHC型・・とあるが</p> <p>(理由)「個性」→「特性」or「特徴」</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

貴団体からお寄せいただいたパブリックコメントと回答（平成 29 年 2 月 20 日）

コメントと理由	本事業における考え方
<p>がんワクチンの使用目的に「がんの発症予防」が含まれる旨を追記してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「1. 背景」ではがんの発症予防を目的としたがんワクチンが存在する旨を記載していませんが、「3.2 適用範囲」では「がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない」と記載されており、唐突な印象を受けるため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。本ガイドスは発症予防のためのがんワクチンを適用範囲に含みません。</p>
<p>「…となった。」を「…となりつつある。」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)すべてが解明されたわけではないため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「腫瘍特異的免疫応答の腫瘍への作用を通じた腫瘍増大・、、、」を「腫瘍特異的免疫応答を通じた腫瘍増大・、、、」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)腫瘍特異的と、腫瘍への作用は、重複していると考えられるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>冒頭、自己抗原・組織であることから免疫応答が強くない反面、効果も低いことが述べられ、したがってアジュバントの重要性が述べられ、アジュバントワクチンの評価の意義でまとめられています。しかし、自己抗原とは言え未着手抗原やこうした抗原カクテルなどの接種で自己組織の傷害は無視できないため、この段落ではこうした可能性も含めた幅広い論述してはいかがでしょうか。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。がん治療用ワクチンではこれまでにワクチン抗原特異的免疫応答による自己免疫様副作用の報告が見つからないためです。</p>
<p>「…でき、いずれも……」を「…でき、<u>また、タンパク、糖鎖、mRNA 及び DNA</u> なども含まれ、いずれも……」と下線部分を追加してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)あとの段落の前説として。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。</p>

<p>「その目的で・・・」以下を「その目的でエマルジョン、リポソーム、ポリマーミセル、ナノ粒子及びマイクロ粒子などの物理的デバイス、及びウイルス、微生物などの生物ベクターといったさまざまな技術がある。」としてはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)前文でデリバリーシステムの位置づけを言っているので、ここではデリバリーシステムの分類を明確に論じほうが良いと考えたため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。</p>
<p>TLR アゴニストに関する記載を追記してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)アジュバントとして注目されてきているため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。</p>
<p><u>「差異がある。従って、がんワクチンの場合は、抗原の多くが自己抗原またはその変異抗原であること、多くは予防ではなく腫瘍病変が体内に存在していること、その腫瘍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試みであることを考慮して、非臨床試験を計画すべきである。」</u>下線部分を追記してはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて、III.3. 一般的な考え方で記載いたしました。</p>
<p>3R(使用動物数の削減・動物の苦痛軽減・代替法の利用)の原則に従い動物及びその他の資源の不必要な使用を避けることを陳述してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)動物を用いた毒性試験の実施を推奨する際に 3Rの陳述は必須と考えるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「非臨床試験(in vivo 試験及び in vitro 試験を含む)の」を「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」と下線部分を追加してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)非臨床試験の一般原則の内容を明確にしたほうが良いと考えたため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>「成功率」を「成功確率」としてはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「本邦におけるがんワクチンの…がんワクチンの非臨床試験とする」を「本邦におけるがんワクチンの…<u>がん治療用</u>ワクチンの非臨床試験とする。」と下線部分を追加してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)開発対象が治療目的だけでなく、治療後の再発予防も含む場合があるため(臨床投与期間に関わり、安全性評価期間に影響がある事項であるため)。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>最初の行の「開発状況を鑑み」は、例えば「開発状況を考慮して」のように修正してはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「本ガイダンスは治療を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない。」を「本ガイダンスは治療を目的として用いられるがんワクチン(<u>治療後継続して再発予防のために用いるものを含む</u>)を対象とし、がんの発症予防のみに用いられるがんワクチンは対象としない。」と下線部分を追加してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)開発対象が治療目的だけでなく、治療後の再発予防も含む場合があるため(臨床投与期間に関わり、安全性評価期間に影響がある事項であるため)。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「本ガイダンスは治療を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない」との記載がありますが、術後補助療法(アジュバント療法)はガイダンス適用範囲であると理解してよろしいでしょうか？</p> <p>(理由)がんの予防とがんの再発防止では、必要な非臨床試験が異なることを確認させていただきたいと思います。</p>	<p>再発予防を目的とするがん治療用ワクチンは本ガイダンスの適用範囲といたしました。</p>
<p>「本ガイダンスは治療を目的として用いられるがんワクチンを対象とし、がんの発症予防のために用いられるがんワクチンは対象としない」と記載されていますが、進行がん以外のがんも適用範囲と考えてもよろしいでしょうか？</p>	<p>早期がんを対象とするがん治療用ワクチンも本ガイダンスの適用範囲とし、そのための記載を該当箇所に追加いたしました。</p>

<p>(理由)6.4 項および 6.5 項では、ICH S9 を参考にすると記載されているが、進行がん以外で 6.4 項や 6.5 項の試験を省略可能な根拠が不明であるため。</p>	
<p>「3.2 適応範囲」の 3～4 段落目の表現をわかり易く記載していただけますか。例えば、「伴う」は「含む」に、「がんワクチンに添付されており～」は、「ワクチン抗原とアジュバントを混合したもの、用時混合して用いるもの又は同時投与するもの」のように修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「伴う」、「添加」、「添付」について、読者の誤解をさけるため。また、4 段落目の内容は、3 段落目の具体例ではないと思います。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「本ガイドダンスは、がんワクチンがアジュバントを伴う場合と伴わない場合のいずれも対象とする」とされ、3 つの具体例が、その記載の下に述べられています。既承認薬に含有されていない場合、既承認薬に含有されている場合、さらに既承認薬の用法、用量が変更の場合とありますが、既承認のがんワクチンは現時点で存在いたしません。この部分は、記載を変更してはいかがでしょうか。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。今後、承認されたがん治療用ワクチンが登場した後も本ガイドダンスが利用される可能性があるためです。</p>
<p>(1) 「アジュバントを伴う場合は、～を対象とする。」を「アジュバントを伴うがんワクチンの形式として、～が挙げられる。」のように下線部分を修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(2) 「具体的には以下を対象とする。」を「また、以下を新規がんワクチンと定義し、本ガイドダンスの対象とする。」のように下線部を修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「アジュバントを伴う場合」として 3 つのケースが記載された後に、「具体的には以下を対象とする。」としてさらに 3 つのケースが記載されています。しかし、「具体的には～」の前後のケースに繋がりがなく、</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>読み手が混乱するように感じます。</p> <p>前の 3 つは「アジュバントを伴うがんワクチンはどのようなものか」を、後の 3 つは「新規がんワクチンはどのようなものか」を、それぞれ説明していますので、これらを「具体的には～」で繋げることは不自然だと思います。</p>	
<p>長鎖ペプチドワクチン/タンパク質ワクチンでは、用いる動物の MHC にも結合して特異的免疫応答を誘導できるエピトープペプチドのアミノ酸配列が含まれる場合には、非臨床試験を、動物を用いて実施できる可能性があると考え、さらに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、試験条件の妥当性を示す必要があるとされています。ここで述べられている「動物相同タンパク質」とは、動物に発生したがんの腫瘍関連抗原にあたると思われるが、種差の点から交差反応性があることは困難です。そのため本記載は、修正（動物試験の限界を記載するに留める）もしくは削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)ヒトの腫瘍関連抗原に対する動物での特異的免疫応答は、動物の相同タンパク質との交差反応性があるとは考えられないため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「ワクチンの効力を裏付ける試験の実施に関して動物を用いることは困難であり、<u>類似のがんワクチン、例えば同一投与ルートで同一のアジュバントシステムを用いる場合等において、効力に関して十分な知見が蓄積されている場合には、必ずしも必要ではない</u>」とされていますが、現時点では「効力に関して十分な知見が蓄積されている」がんワクチンは存在していないので、下線部は削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)現時点では、効力に関して十分な知見が蓄積されているがんワクチンは存在しないため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。類似の製剤が多く存在し、効力に関して十分な知見が蓄積されているがん治療用ワクチンとして、例えば合成短鎖ペプチド抗原と不完全フロイントアジュバント(モンタナイド)の組み合わせ等が挙げられます。</p>

<p>「臨床上用いられる予定の～動物を用いることは困難であり、類似のがんワクチン、例えば～蓄積されている場合には、必ずしも必要ではない。しかしながら～動物試験の実施を検討すべきである。」との記載について、下記 2 点のように修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(1) 「困難であり、」→「困難である。」</p> <p>(2) 「類似のがんワクチン」以降の記載を、「類似のがんワクチン、例えば～蓄積されている場合を除き、～動物試験の実施を検討すべきである。」</p> <p>(理由)元の記載ですと、安易に動物試験を省略する読者が現れるおそれがあると感じました。</p> <p>「新規性が高いがんワクチンは動物試験の実施を検討すべき」とのメッセージを読み手に伝えやすい表現に変更する方がよいと考えます。</p> <p>また、3.2 項で本ガイダンスの対象が新規がんワクチンである旨が記載されており、「類似のがんワクチン、例えば同一の投与ルートで同一のアジュバントシステムを用いる場合等で効力に関する十分な知見が蓄積されている場合」は、本ガイダンスの対象外かと思いました。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>動物での相同ワクチン抗原や、モデルワクチン抗原を用いた非臨床(動物)試験、遺伝子改変動物を用いた試験の実施を検討すべきとの記載がありますが、ワクチン自体が異なること、それに伴い質的・量的な反応がヒトと動物で異なること、加えて遺伝子改変動物はヒトでの反応を完全に模倣できるものではないことから、これらの試験を勧奨する記載ではなく、これらの試験の限界を延べ、試験を実施する場合には十分にその妥当性を示すべきであるとの記載に修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)試験結果が、不適當なものである可能性が高い動物実験を推奨することは、3Rs の観点からは認められず、さらに本ワクチンが重篤でかつ致死的な疾患であるがん患者に適用されることを考慮すると、不適當な結果をもたらす可能性のある時間浪費的な非臨床動物試験は必要とすべきではないと思いました。</p>	<p>該当の試験の勧奨ではなく、実施できる可能性があるとの記載に留め、また該当の試験を実施する際の留意点について記載しました。</p>

<p>「しかしながら、臨床上用いられる予定のがんワクチンの製造過程で混入する不純物の影響及び意図しない受容体へのワクチン抗原の結合等に基づく毒性(以下「オフ・ターゲット毒性」)は、動物を用いて評価可能である。」との記載がありますが、このガイドラインはペプチド及びタンパク質ワクチンであることから、「意図しない受容体へのワクチン抗原の結合等に基づく毒性」は動物では評価することが不可能ですので、下線部は削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)タンパクの受容体への結合は、考えがたいと思います。また、ペプチドの受容体等への結合の懸念については、動物を用いない in vitro の試験で評価すべきであり、動物を用いて行うことは、医薬品の開発上、許容されないと思います。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。これまでにワクチン抗原として用いられる蛋白の中に、生体に受容体が存在して結合する例が知られていること(例:NY-ESO-1 抗原蛋白とTLR4)、また、in vitro で未知の受容体への結合を予測して試験系を準備し評価することが困難であるためです。</p>
<p>「6. 非臨床安全性試験」の内容と重複するため、本項を削除してはいかがでしょうか。</p> <p>本項を残すのであれば、自然免疫レセプター賦活型アジュバントに関する記載の修正が必要だと考えます。</p> <p>まず自然免疫レセプター賦活型アジュバントのオン・ターゲット毒性とオフ・ターゲット毒性に対する種差の影響を述べた上で、必要に応じてそれぞれの毒性を動物で評価可能かどうかを記載する、という流れが適当ではないでしょうか。</p> <p>(理由)元の記載は、自然免疫レセプター賦活型アジュバントのオン・ターゲット毒性とオフ・ターゲット毒性を動物で評価可能かどうかを述べていますが、一方で種差の影響に関する説明はなく、タイトルからずれているように思えました。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「・・・場合は、そのオン・ターゲット毒性を動物で評価できる可能性がある」を「場合は、その薬理作用や、毒性を動物で評価できる可能性がある」のように修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)本第4節では、薬理作用と毒性に関する内容が記</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>載されていますが、この部分だけ薬理作用の内容が欠如しています。加えて、オン・ターゲット毒性だけでなくオフ・ターゲット毒性も評価できる可能性があります。</p>	
<p>「<u>なお、不純物及び混入物質の影響等によるオフ・ターゲット毒性…評価は可能である</u>」とありますが、オン・ターゲット毒性についても、投与量を増やすことにより評価は可能と考えられることから下線部は削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)アジュバントについては、一般の化学物質医薬品と同様な毒性評価が可能と考えられるため。</p>	<p>アジュバントのオフターゲット毒性については一般の医薬品と同様に通常、検討されるものであるため、本ガイダンス固有のポイントではないと考えて該当箇所を削除しました。</p>
<p>「<u>しかしながら、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、…非臨床安全性試験の実施は限定的と考えられる</u>」は、「<u>しかしながら、ヒト化動物の毒性学的背景情報の蓄積がなく動物の供給が安定せず、さらにヒト化動物では毒性の量的な評価が不可能なことから、…非臨床安全性試験の実施は推奨されない</u>」のように修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)安全性評価を行うにあたっては、その量的な評価も求められるが、遺伝子改変動物では、その量的評価を行うことは不可能であることから、非臨床安全性評価は推奨されないと考えます。</p>	<p>量的評価が不可能な場合でも、質的評価が有用である場合もあり得ると考えられるため、その可能性を排除しない記載といたしました。</p>
<p>「<u>しかしながら、効力を裏付ける試験を省略し…臨床試験に参加する患者に不利益をもたらし、がんワクチンの開発成功率を損なう可能性がある。そのため、特に…必要がある。</u>」を削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)がんワクチンの初回臨床試験に参加する患者は、他に治療法のない重篤ながん患者であることから、薬効が期待されるワクチンの投与が、参加する患者に不利益となるとは考えられません。また、「開発成功率」をこのような医薬品開発のためのガイドラインで扱うことは、適切とは思われません。加えて、重篤かつ致死的ながんの患者への有効な治療を届けるために、ヒトへの外挿性の低い</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。非臨床で効力が全く評価されておらず、類似薬がなくその臨床成績も参考にできない薬剤では、治験において薬効を示す可能性が不明であるため、その薬剤を投与される患者に利益があるか否かの判断が困難であり、患者が他の治験薬を選択する機会を逸することもあり得ます。本ガイダンスでは重篤かつ致死的な</p>

<p>非臨床での効力を裏付ける試験を必須としなくよいと考えます。合理的な理由のある効力を裏付ける試験のみを推奨すべきと思われます。</p>	<p>がんではない早期がんも対象とすることとしたため、この点は重要と考えました。また、開発の成功確率等についてガイダンスで触れることは通常ではないかもしれませんが、本ガイダンスは研究報告書の性格も有しており、開発成功に向けた提言の意味も込めて記載を残すことといたしました。</p>
<p>「開発成功率」を「開発成功確率」と修正してはいかがでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「合理性のある効力試験の実施が推奨されるが、理由を適切に説明できる場合は、その効力試験は必ずしも必要とされない」は、「合理性のある効力試験がある場合には、その実施が推奨されるが、効力試験は必ずしも必要とされない」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)重篤かつ致命的ながんの患者への有効な治療を届けるために、ヒトへの外挿性の低い非臨床での効力を裏付ける試験を必須とするべきではないと思います。合理的な理由のある効力試験に限定すべきではないでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「がんワクチンと他剤…必要がある」と記載されていますが、削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「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」では、併用投与の根拠を説明する必要があるとの記載ではなく、薬理試験からは併用投与の根拠が明らかになる場合があると記載されています。特にがんワクチンでは、動物を用いた試験からは併用投与の根拠を説明することは非常に困難と考えられることから、「必要」とすべきとは思われません。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。ICH S9 ガイドラインでは併用投与の安全性を検討するための毒性試験は必要でないとの記載はありますが、「併用投与の根拠を裏付ける成績を臨床試験開始前に入手しなければならない」とも記載されております。ただし種差等による評価の困難さから、評価を勧奨するにとどめました。</p>

<p>In vitro 試験で説明が困難な場合にのみ、in vivo 試験が要求されることを明記してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)ガイドンス案に記述されている通り、免疫の種差のため効力を裏付ける試験の実施は、そもそも困難です。In vivo 試験の外挿性が、in vitro 試験を上回るとは必ずしも考えられないことから、in vitro 試験のみの実施で説明可能なケースがあるものと思われます。動物福祉(3Rs)の観点からも、in vivo 試験を必須とするようなガイドンスは望ましくないと思います。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「以下に示す例のように…評価が可能である」は、「以下のように、評価が可能となる場合がある」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)左記の下に記載されている全ての例で、開発を行うがんワクチンの in vivo 試験が可能とは考えられません。特に、抗腫瘍効果、抗原特異的免疫反応の種類は、開発するがんワクチンそのものを用いた動物の in vivo 試験から可能とは考えがたいと思います。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「がん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)。これらのがんワクチンの効力に及ぼす影響。」を「がん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、<u>エフェクター細胞</u>等)及び強度(頻度、力価等)。これらのがんワクチンの効力に及ぼす影響。」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)抗原特異的な免疫応答の性質として、ヘルパー細胞だけでなくエフェクター細胞についても記載しておくべきと考えたため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「in vivo 試験において抗腫瘍効果…必要がある」は削除してはいかがでしょうか。あるいは、適切に行われた in vivo 試験からは、この箇所に記載されていることの評価が可能である場合があるとしてはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)in vivo 動物試験では、ここに記載されている内容</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>

<p>を、ヒトへの適切な外挿性をもって評価することは不可能と考えます。科学的に適切な in vivo 試験が存在した場合には、そのようなことが可能となるとの記載に留めることにより、有用ながんワクチンの開発を阻害しないものになると思います。加えて、不合理な in vivo 試験は行うべきではないと考えます。</p>	
<p>「予防的条件(腫瘍塊形成前のがんワクチン投与)と治療的条件(腫瘍塊形成後のがんワクチン投与)での実施が可能であるが、予定する臨床試験において想定される状況を鑑み、適切に選択する必要がある。治療用のがんワクチンであっても、再発予防を目的とする場合は、予防的条件での試験の実施が適切である可能性がある」の記載については削除してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)通常、年単位で腫瘍が成長していくヒトの癌細胞に対して、実験に用いることができる動物の癌細胞は、数週間で腫瘍が成長してしまうことから本質的に異なる。予防的条件と治療的条件を、実際の臨床に従って適切に切り分けることは困難であるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて該当箇所を削除いたしました。</p>
<p>「<u>なお、一般的に、免疫組織化学的解析又はイムノブロッティ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 レベルでの測定により、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を明らかにすることが望ましい。</u>」の下線部分を削除してはいかがでしょうか</p> <p>(理由)通常製薬企業の非臨床部門でヒトの腫瘍組織、正常組織を用いた解析・測定を実施することは困難であり、実質的には文献考察にとどまることが予想されるため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。近年は、企業でもヒト組織検体を入手しての解析や遺伝子発現データベースの購入、またはアカデミアとの共同研究により、当該の解析が可能と考えます。</p>
<p>標的ががん以外の自己に発現しているかどうか確認する方法や手段などに関して、指針などを追記いただけないでしょうか？</p> <p>(理由)別表 3 に記載の通り、多くの標的は自己抗原であるとありますが、自己に対する発現の有無の確認はどの程度実施すべきか判断に迷います。抗体医薬で行われているように 40 組織近くの検索を実施すべきでしょうか。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。標的抗原毎の状況及び分析方法に関する科学的・技術的水準を踏まえて、製品ごとに最適な試験を計画していただければと考えます。</p>

<p>「本項は、がんワクチン…である」の部分は削除しては いかがでしょうか。</p> <p>(理由)ガイドラインの目的についての文章であり、非臨床 安全性試験に特化した記載ではないため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたし ました。</p>
<p>「がんワクチンの非臨床安全性…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」は、非臨 床試験全体に関係した内容であり、非臨床安全性試験に 特化した内容ではないので、第2節あたりに移動しては いかがでしょうか。</p> <p>(理由)非臨床試験全体に関連した内容であるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたし ました。</p>
<p>「がんワクチンの非臨床安全性…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」には、非 常に多くのガイドラインが記載されていますが、重篤かつ 致死性のがん患者へ投与されるものであることを考慮す ると、ICH S9のみを記載してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)ガイドライン間で相反する内容が記載されている箇 所もあることから、第一義的に参考とするガイドラインを特 定したほうがよいと思います。がん治療用ワクチンは、重 篤かつ致死性のがん患者に投与されるものであるので、 国際的に合意のえられたICH S9のみにしたほうが良いと 思います。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考え ます。特に本ガイダンスでは 早期がんも適用範囲に含むこ ととしたため、製剤の特性およ び対象疾患に応じて適切なガ イドラインを参照して非臨床試 験計画を立案する必要がある と考えます。</p>
<p>「しかしながら、新規性が高いアジュバントであって、…ア ジュバント単独での影響を評価可能な試験を計画するこ とが望ましい。」は、「しかしながら、<u>ヒトでの臨床経験のない 新規なアジュバント</u>であって、…アジュバント単独での影 響を評価可能な試験を計画することが望ましい。」と修正 してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「新規性の高い」は、定義が不明です。「ヒトで臨床 経験のない」等、明確に記載すべきと思います。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたし ました。</p>

<p>「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、臨床使用予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量の 10 倍量を含むように試験群を設定する。」の下線部「から」が二通りの意味に解釈されるので、「臨床使用予定用量～〇〇の 10 倍量」あるいは「臨床使用予定用量を基準とした〇〇の 10 倍量」と限定した表記にした方がよいと思います。</p>	<p>別のご指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>
<p>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の投与量の記載について、「臨床使用予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量の 10 倍量を含むよう」を「～体重換算用量した用量を超える投与量を含むよう」への変更のご検討お願いいたします。</p> <p>(理由)投与経路によると思いますが、皮内投与製剤の場合、(とくにげっ歯類では)高用量の投与が困難な場合があるため、具体的な倍数は設定困難な場合が考えられるため。</p>	<p>別のご指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>
<p>非臨床安全性試験におけるがんワクチンの用量の設定について、「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、臨床使用予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量の 10 倍量を含むように試験群を設定する。(中略)アジュバントについては、そのオフ・ターゲット毒性のみの評価を実施する場合、又はオン・ターゲット毒性及びオフ・ターゲット毒性の両方の評価を実施する場合のいずれにおいても、臨床予定用量から体重換算又は体表面積換算した用量を含むように試験群を設定する。」と記載されていますが、ワクチン抗原とアジュバントで用量設定が異なる理由は何でしょうか？</p> <p>(理由)非臨床安全性試験における用量設定において、ワクチン抗原は 10 倍量必要であるが、アジュバントは等量でよいというように読み取れますが、その根拠が不明であるため。</p>	<p>別のご指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>
<p>10 倍量を含む、とあるが、この量は低、中、高用量のどこに位置しても良いという意味でしょうか。何故、10 倍なのか、根拠をおしえていただけますか。</p>	<p>別のご指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>

<p>(理由)ケースバイケースになるはずだが 10 倍という規定を設定している理由・根拠を示していただきたいと思いません。</p>	
<p>毒性学的変化の用量依存性を評価、すべきとの記載内容は局所変化のみならず全身毒性が評価対象になっているはずですが、page 14, 1 行目にはトキシコキネティクスは不要となっています。</p> <p>(理由)感染症予防ワクチンの場合と異なり、がんワクチンはバイオ医薬と広義に捉えるべきで用量依存性の検討は必須ではないでしょうか。</p>	<p>現状の記載で問題ないと考えます。全身毒性も用量依存性について検討するという趣旨での記載となっております。トキシコキネティクスは、がん治療用ワクチンの検出技術や投与経路等も考慮して不要としております。</p>
<p>用量依存性の検討についての記載は不要だと思います。用量設定は、臨床予定1回接種量と同じ(またはそれ以上)1用量でよいと考えます。</p> <p>(理由)生体成分に由来するペプチドやタンパクを投与した場合、毒性が非常に弱いことが考えられる。最大投与可能用量まで投与しても毒性が発現しない場合は 1~2 用量でも安全性評価が可能であるため、用量依存性の検討は適切ではないと考えられる。また、臨床製剤を用いて非臨床試験を実施する場合、手技的に不可能となる可能性がある(例えば小動物では投与容量が少なくなりすぎる等)。感染症予防ワクチンの非臨床ガイドラインと同様にさせていただきます。</p>	<p>ご指摘の点も踏まえて、修正いたしました。</p>
<p>「1 回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。」の記載について、「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。」に修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)記載を正確にするため。</p>	<p>別の指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>

<p>「…通常、申請者が妥当と考える1種の動物種を用いて行う」「…アジュバントを用いる場合には、2種の動物を用いた…」の記載について、オンターゲット評価可能かを示した上でげっ歯類、非げっ歯類について言及していただけますか。</p> <p>(理由)動物種選択の具体的な指針がほしいため。</p>	<p>アジュバントの新規性や特性を考慮して、動物種2種及びげっ歯類・非げっ歯類での評価の要否を検討することといたしました。</p>
<p>最後のパラグラフに「がん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、通常、申請者が妥当と考える1種の動物種を用いて行う。新規性の高いアジュバントを用いる場合には、2種類の動物を用いたがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する。必要に応じてアジュバント単独の非臨床安全性試験の実施も検討する。」とありますが、「新規性の高いアジュバントを用いる場合には、必要に応じて適切な動物種によるアジュバント単独による非臨床試験の実施も検討する。」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)なぜ、新規性の高いアジュバントを用いる場合には、妥当性の低い1種を加えた2種類の動物でがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する必要があるのか不明です。更に、3rdパラグラフに「しかしながら、新規性の高いアジュバントであって、毒性学的変化の予測が困難である場合には、がん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影響を評価可能な試験を計画することが望ましい。」と矛盾するように思います。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。アジュバントの中には一般の低分子医薬品と同様または近い特性を示すものもあり、アジュバントの特性及び新規性を考慮して、2種の動物での評価実施の要否を検討することといたしました。</p>
<p>「新規性の高いアジュバントを用いる場合には、2種の動物を用いたがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する。」は不要ではないでしょうか。</p> <p>(理由)感染予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインにはない記述であり、なぜ、がんワクチンでは、アジュバントが</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。アジュバントの中には一般の低分子医薬品と同様または近い特性を示すものもあり、アジュバントの特性及び新規性を考慮して、2種の動物</p>

<p>新規である場合に 2 種の動物が必要であるか、その理由が示されていないためです。</p>	<p>での評価実施の要否を検討することといたしました。</p>
<p>本項の記載を以下のように修正してはいかがでしょうか。 「がんワクチンの安全性薬理評価は、非臨床毒性試験の一般状態観察や臨床試験の有害事象を基に行う。がんワクチンの安全性薬理評価で、生命維持に重要な器官の機能(心血管系、呼吸器系、中枢神経系など)に悪影響を及ぼす具体的な懸念がある場合には、懸念される機能に対して安全性薬理試験の実施を考慮する。」</p> <p>(理由)安全性薬理試験について、どこまでのデータが要求されるのかを明確にした方がよいと考えるためです。6.3項に「TKは一般に不要」としているように、ワクチンが直接心筋などに作用して生命維持に重要な器官に影響を及ぼすとは考えにくい。また、安全性薬理パラメータの適切な評価時期も不明であり(通常は血中濃度を基に設定されるが、ワクチンでは血中濃度が測定されず)、標準的な安全性薬理試験を実施しても有益な情報が得られるか疑問である。それよりも毒性試験でルーチンに実施される一般状態観察などから安全性薬理評価を行う方が現実的と考える。それら評価や臨床試験の安全性評価により懸念がある場合に安全性薬理試験を実施するのが、適切な試験計画をたてる上でも有益と考えます。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。ワクチン抗原及びアジュバントの新規性と特性を踏まえて、適切なガイドラインを参照して実施するべきと考えます。</p>
<p>本項の記載を下線のように修正してはいかがでしょうか。 「ただし、上記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、この評価をげっ歯類の一般毒性試験の中で実施することは可能である。」</p> <p>(理由)本ガイダンスの適用範囲である短鎖ペプチド、長鎖ペプチド又はタンパク質をワクチン抗原が、心室再分極を制御するイオンチャネル及び受容体などに直接作用するとは考えられないため、非げっ歯類での心室再分極の評価は必須とされないと思います。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。アジュバントが循環器系の機能に作用する可能性は否定できないためです。</p>

<p>「急性毒性試験」を「単回投与毒性試験」に修正してはいかがでしょうか</p> <p>(理由)致死量を求めるような内容ではないため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「がん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。」は不要ではないでしょうか。</p> <p>(理由)ICH M3(R2)は非臨床試験の実施時期について、臨床試験との関連において規定したガイダンスであり、評価方法に関しては述べられていないためです。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。ICH M3(R2)には、実施時に加えて、用量、投与経路、及び非臨床反復投与毒性試験の中でこれらは評価可能である旨の記載があります。</p>
<p>抗悪性腫瘍薬ガイドラインと同様に、動物種(試験系)、設定すべき用量を記載していただけないでしょうか。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。ワクチン抗原及びアジュバントの新規性と特性、並びに臨床予定用法・用量を踏まえて、適切なガイドラインを参照して、動物種及び用量を設定すべきで、ケースバイケースの側面が大きいと考えます。</p>
<p>本節では、ICH S9 を参考に投与スケジュールが設定可能と記載されていますが、投与期間についての記載ありません。ICH S9 を参考にして、初回臨床試験、臨床試験の継続と製造販売承認申請に必要な毒性試験の投与期間を設定するとしてはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)がんワクチンは、重篤で致死性の疾患であるがんに適用されるものであることから、ICH M3(R2)が適用される一般的な開発医薬品より、短い期間での毒性試験が適切と考えられるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「また、回復性を評価するための回復群の設定を考慮する」は、「また、観察された毒性からの回復性について評価する」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)ヒト投与量とはかけ離れた用量で認められた毒性や、科学的に回復性があると評価される毒性について</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。回復群の設定を必須としておりません。</p>

<p>は、回復群の設定の必要はない(ICH M3 R(2)及び ICH S9 等に基づき)ことから、本記載では毒性があった場合に回復群が必ず推奨されるように読み取れるため。</p>	
<p>「・・・を検討する。」の後に例えば「進行がん患者への治療を除き、・・・」のような概略の記載をしていただけないでしょうか。</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>試験を実施する場合、動物種は 1 種でよい旨を明記していただけますか。</p> <p>(理由)動物種 2 種での評価は、一般に困難と考えられるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて、新規性の高いがん治療用ワクチンの場合は動物種 2 種での実施を検討することといたしました。</p>
<p>「ICH S9 ガイドラインを参考に実施を検討する。」の記述は内容を具体的に記述してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)がんワクチンであっても ICH S9 に該当しないケース(進行がんの患者に限定しない場合)も考えられる。そうした場合でも ICH S9 に従って PPND を実施しなくても問題ないと判断しているのか、不明確である。</p>	<p>ワクチン抗原及びアジュバントの特性と対象疾患(早期がん・進行がん)を踏まえて適切なガイドラインを参照し、当該試験の実施を検討することといたしました。</p>
<p>ICH S9 では、低分子医薬品とバイオ医薬品に分けて胚・胎児毒性試験方法の記載がありますが、がんワクチンはいずれの場合を参考に行えばよろしいでしょうか。また、ICH S9 に従い、雌雄の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験は、承認申請においても必要ないとの解釈でよろしいでしょうか。わかり易く記載していただけますか。</p> <p>(理由)記載内容が、不明確であるため。</p>	<p>ワクチン抗原及びアジュバントの特性と対象疾患(早期がん・進行がん)を踏まえて適切なガイドラインを参照し、当該試験の実施時期を検討することといたしました。</p>

<p>ペプチドワクチンについて生殖発生毒性試験の必要性について明確に記載していただけますか。</p> <p>(理由)ペプチドワクチンは体内では短時間で分解されてしまうと考えられる。投与されたペプチド自体が胎児に影響をおよぼす可能性は非常に低いと考えられる。一方で投与されたペプチドが母動物の免疫機能を亢進することは考えられるが、母動物はそもそも胎児に対して免疫寛容となっているため母動物の免疫機能が胎児に影響することも考えにくい。そもそも本ガイダンスでは動物実験ではヒトの免疫系への外挿性は乏しいとされている。以上の事を考えると、ペプチドワクチンにおいて動物実験での生殖発生毒性試験を実施する必要性は低いと考えられます。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。ご指摘のようなケースでも実施の要否とその理由を検討することでよいと考えます。</p>
<p>「アジュバントについては、ICH S9 ガイドラインを参考に遺伝毒性試験の実施を検討する」とあります。ICH S9 ガイドラインでは、「臨床試験実施までに、遺伝毒性試験は必須ではないが、製造販売申請までには実施すべきである(ICH S2 ガイドライン参照)。」となっています。本記載は、新規アジュバントの遺伝毒性試験は、承認申請まで必要ないとの意味で解釈すればよろしいでしょうか。わかりやすく記載していただけますか。</p> <p>(理由)記載内容が不明確なため。</p>	<p>早期がんを対象疾患とするがん治療用ワクチンも適用範囲に含むこととし、製剤の特性と対象疾患に応じて適切なガイドラインを参照して実施を検討することとしました。</p>
<p>本項の記載を下線のように修正してはいかがでしょうか。 「新規性の高いアジュバントについては、ICH S9 ガイドラインを参考に遺伝毒性試験の実施を検討する。」</p> <p>(理由)「6. 非臨床安全性試験」に記載されているように、新規性が高い場合にはアジュバントの影響を評価可能な試験を計画することが望ましいが、新規性が低い場合には試験の必要はないと考えられるため。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。新規性並びに遺伝毒性に関する既存の情報の蓄積を考慮して、試験の要否を含めて実施を検討することと考えます。</p>
<p>TK,PK の記載は必要でしょうか。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。</p>
<p>「通常、全身暴露量と薬理作用が関連しない・・・」を「通常、全身曝露量と薬理作用が関連しない・・・」と修正してはいかがでしょうか</p>	<p>別の指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>

<p>「アジュバントを用いるがんワクチンにおいては、用いるアジュバント(自然免疫レセプター賦活型及びデリバリーシステム型)の新規性が高い場合には、非臨床薬物動態試験の実施を検討すべきである。」について何のため(新規アジュバントの動態を明らかにするため?、新規アジュバントの効果を明らかにするため?、新規アジュバントを用いた場合のタンパク、ペプチド等の安全性を評価するため?等)に薬物動態試験を行うのか明確に記載いただけませんか。</p> <p>(理由)記載内容が不明確なため。</p>	<p>新規性の高いアジュバントではアジュバント自体の動態を明らかにすることで、がん治療用ワクチンの有効性及び安全性に関する理解が進むと考えます。</p>
<p>「アジュバントを用いるがんワクチンにおいては、用いるアジュバント(自然免疫レセプター賦活型及びデリバリーシステム型)の新規性が高い場合には、非臨床薬物動態試験の実施を検討すべきである。」の記載について、どのような試験を想定されているのか、またその目的及び根拠を明確にしてください。</p> <p>(理由)低分子医薬品で実施される非臨床薬物動態試験は通常、吸収・分布・代謝・排泄に関わる多岐にわたる評価が必要とされるが、本記載からは、どのような非臨床薬物動態評価を求められるのかが不明確であるため。</p>	<p>ご指摘を踏まえて、アジュバントの特性に応じた非臨床薬物動態試験を検討する旨に修正いたしました。</p>
<p>「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。」との記載は、新規性が高いアジュバントを用いるがんワクチンのみ該当するとの理解で合っていますでしょうか。</p> <p>(理由)現在の記載は、アジュバントを用いるがんワクチン全般で、非臨床薬物動態試験の実施を省略する場合に適切な理由の説明が必要となるようにも読めます。</p>	<p>現在の記載で問題ないと考えます。新規性が高くないアジュバントでも非臨床薬物動態試験の実施が必要と考えられる場合に、技術的困難によりこれを省略する場合には説明が必要と考えます。</p>
<p>「主要組織適合遺伝子複合体」を「主要組織適合遺伝子複合体(MHC)」と修正してはいかがでしょうか</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。</p>
<p>「治療。」を「治療(再発予防も含む)又は発症予防。」と修正してはいかがでしょうか。</p> <p>(理由)「3.2 適用範囲」、「5. 効力を裏付ける試験」でがん</p>	<p>ご指摘を踏まえて修正いたしました。ただし発症予防を目的とするがんワクチンは本ガ</p>

<p>ワクチンが発症(再発)予防にも用いられる旨が記載されているため、別表 3.にもその旨を記載する方が分かりやすいと思います。</p>	<p>イダンスの対象に含みません。</p>
<p>どのようなアジュバントを「新規性の高いアジュバント」と見なすのか、ガイダンス内に説明を追記して頂けますか。</p> <p>(理由)ガイダンス内に「新規性の高いアジュバント」がどのようなものかを記載していないため、読み手が「新規性」の判断に困る可能性があります。例えば別表 2 に載っていないアジュバントを「新規性が高い」と見なす等、本ガイダンスにおける「新規性」の考え方を示して頂きたいと思えます。</p>	<p>新規性の基準についてはアジュバント毎に異なりケースバイケースの側面が大きいため、本ガイダンスでは現在の記載で問題ないと考えます。</p>
<p>「留意する必要がある」という表現は、「留意する」と修正してはいかがでしょうか。</p>	<p>別の指摘も踏まえて、修正いたしました。</p>

貴団体からお寄せいただいたパブリックコメントと回答（平成 29 年 2 月 20 日）

コメントと理由	本事業における考え方
<p>このガイダンスは、下記の理由で公にするには抵抗がある。</p> <p>P8 L6 に遺伝子改変動物を用いた動物試験の実施を検討すべきである。</p> <p>一方、</p> <p>4.3.遺伝子改変動物の利用による非臨床試験における免疫の種差の影響の克服</p> <p>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、「ヒト化動物」）が開発されている（例えば、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）。これらヒト化動物を用いることにより、がん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、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、ヒト化動物を用いた非臨床安全性試験の実施は限定的と考えられる。</p> <p>と記載があり、整合性が取れていない。</p> <p>regulatory science としての GLP 試験を正しく理解していない可能性がある。このガイダンスの定義のヒトのがんワクチンを考えた場合、動物を用いた非臨床試験でオンターゲットは地球上に存在しない。P8 L6 に遺伝子改変動物を用いた動物試験の実施を検討すべきである。とあるが、HLA のみを遺伝子導入しただけでオンターゲットと考えるのは大変矛盾がある。ヒトクローン人間でない限りワクチンによる薬効を非臨床動物モデルとして外挿できない。</p> <p>さらに、GLP 試験で求められる動物実験の動物は厳密に管理され、その背景条件（自然発祥癌がどれくらい、肝障害、腎障害がどれくらい、どんな奇形を有する可能性が何%など）をしっかりと把握しているものである。実験室でできるような遺伝子改変動物を GLP 試験に用いるのは、データとして大きな誤解を生じる可能性を否定できない。また、安全であるとの科学的根拠も乏しくなる。</p> <p>以上のことより、はっきり、動物試験は限定的でもなく、「意味がな</p>	<p>P8 L6 に記載の「遺伝子改変動物を用いた動物試験の実施を検討すべきである。」は、新規の作用機序（新規の抗原形態、新規のアジュバント、新規のデリバリーシステム等）を有するような新規性の高いがん治療用ワクチン場合は、可能であるならば遺伝子改変動物を用いた「効力を裏付ける試験」を実施し、新規の作用機序の有用性を示すことが望ましいという趣旨です。この種の試験は新規のがん治療用ワクチンの創製研究において通常、検討されるものであり、科学論文でも事例が散見されます。</p>

い」と述べるべきである。それを科学的に証明する非臨床試験は可
である。

本ガイダンス案にも

11 ページの項目 6(非臨床安全性試験)に

がんワクチンの非臨床安全性試験は、「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」)などを参考に適切に実施されるべきという説明がある。この
ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)S6(R1)では、次の記述
がある。

3.3 動物種／モデルの選択

多くのバイオ医薬品では、種・組織特異性を伴う生物活性のため
に、汎用される動物種(例えば、ラット、イヌ)を使用した標準的毒性
試験はしばしば意味をなさない。安全性評価は、適切な動物種が
用いられるよう計画されるべきである。適切な動物種は、その動物
種に受容体又はエピトープ(モノクローナル抗体の場合)が発現して
おり、被験物質が薬理的活性を示すような動物種である。いくつ
かの手法(例えば、免疫化学的試験、機能試験)により、適切な動
物種を決めることができる。受容体及びエピトープの分布を知ること
ができれば、in vivo で毒性を示す可能性に関する有力な知見を得
ることができる。

モノクローナル抗体の試験のための適切な動物種は、意図するエ
ピトープを発現し、ヒト組織の場合と類似した組織交差反応性を示
すような動物種である。このような動物種を用いることで、エピト
ープへの結合や意図しない組織交差反応性によって引き起こされる
毒性の評価をも効果的に行うことができる。意図するエピトープを
発現していない動物種であっても、意図しない組織交差反応性がヒ
トとほぼ同等であることが示されるのであれば、いくつかの毒性評
価に用いる余地は残されている。(中略)

病態動物モデルで実施した試験が、正常な動物による毒性試験の
代わりに受け入れ可能なものとして用いられる場合もありうる。

その際には、このような病態動物モデルを用いて安全性を評価する
科学的な妥当性が明確にされなければならない。

上記のモノクローナル抗体の事例では、ヒトとほぼ同等であることが示されるのであれば、いくつかの毒性評価に用いる余地は残されている

というガイダンスとなっているが、その一方で、今回のガイダンス案の 4.3.項では、『ヒト化動物の毒性学的背景情報の蓄積が限定的である』と明言しており、これはヒトとほぼ同等であることが示されていないことを意味するもので、ICH S6 ガイドラインを踏まると、現状でのヒト化動物を毒性評価に用いる余地はないと考えるのが妥当である。

参考として ICH S6(R1)ガイドライン に次の記述もある。

3.

非臨床安全性試験においては、以下の点について考慮しなければならない。

1)適切な動物種を選択、2) 齢、3) 生理的状态、4) 投与量、投与経路、投与方法等を含めた投与計画、5) 使用条件下での被験物質の安定性毒性試験は、「医薬品の安全性試験の実施に関する基準（以下「GLP」という。

）」に適合して実施されることが求められている。しかし、バイオ医薬品で必要とされることの多い特殊な試験系の中には、完全には GLP 適合で実施することができないものがある。このような場合には、GLP に適合していない部分を明確にし、安全性評価全体に対する重要性について評価しなければならない。

すなわち、適切な動物種が存在せず GLP 下で非臨床試験を実施できないことを理論的に述べれば、動物試験にこだわる根拠がないと ICH ガイドラインからも明らかである。

また、「4.3.遺伝子改変動物の利用による非臨床試験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、「ヒト化動物」）が開発されている（例えば、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）。これらヒト化動物を用いることにより、がん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。」の記載も「効力を裏付ける試験」に関する記述で、上記 P8 L6 の記載に沿うもので整合性はあると考えております。

また、以上の記述は「効力を裏付ける試験」に関するものであり、GLP とは直接

関連しないと考えます。

なお、「しかしながら、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、ヒト化動物を用いた非臨床安全性試験の実施は限定的と考えられる。」の記載は、GLP準拠安全性試験を想定した記載であり、その目的では遺伝子改変動物の利用は現実的ではないという趣旨で記載しており、ご指摘の趣旨に近い記載となっております。

また、P12 がん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、通常、申請者が妥当と考える1種の動物種を用いて行う。新規性の高いアジュバントを用いる場合には、2種の動物種を用いたがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する。必要に応じてアジュバント単独の非臨床安全性試験の実施も検討する。と述べられているが、1種類、2種類の根拠はどこにあるのか、科学的に述べられていない。

ICH S6(R1)ガイドライン に下記の記述がある。

3.3 動物種／モデルの選択

安全性評価は、通常2種類の適切な動物種を使用するように計画される必要がある。

動物種の数につきましては、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、動物種2種での評価を検討することといたしました。アジュバントの中には低分子化合物に近い特性を持つものも含まれるためです。なお、必須と

しかし、正当な理由が示されていれば、1種類の適切な動物のみで十分である場合がある

(例えば、適切な動物種が1種類しか確認されていない場合やバイオ医薬品の生物学的特性が十分に解明されている場合)。さらに、短期試験で毒性を解析するのに2種類の動物種が必要である場合でも、引き続き行われる長期試験では1種類の動物種のみで試験を行う妥当性を示すことが可能である場合もある(例えば、短期試験において、2種類の動物種が同様の毒性のプロファイルを示した場合)。

適切でない動物種を用いた毒性試験では誤った結論が導かれることがあるため、推奨できない。

(中略)

近年、ヒト疾患と類似していると考えられる実験動物モデルの開発がめざましい進歩を遂げている。これらの動物モデルには、誘発性及び自然発症性病態モデル、遺伝子ノックアウトモデル並びにトランスジェニック動物が含まれる。これらのモデルは、製品の薬理作用、薬物動態及び用量設定を決定する際にさらなる知見をもたらすばかりでなく、安全性(例えば、病態の進行に悪影響を及ぼすことの評価)を評価する上で有益であろう。病態動物モデルで実施した試験が、正常な動物による毒性試験の代わりに受け入れ可能なものとして用いられる場合もありうる。

その際には、このような病態動物モデルを用いて安全性を評価する科学的な妥当性が明確にされなければならない。

ICH S6(R1)ガイドラインでは、通常2種類の適切な動物種を使用するとなっています。

その一方で、今回のガイダンス案の12ページでは、『通常、申請者が妥当と考える1種の動物種を用いて行う』としており、見解が異なっています。さらにICH S6(R1)ガイドラインでは、正当な理由が示されていれば、1種類の適切な動物のみで十分である場合があるとしている。しかし、今回のガイダンス案の12ページでは、何の理論的根拠もなく『新規性の高いアジュバントを用いる場合には、2種の動物を用いたがんワクチンの非臨床安全性試験の実施を検討する』と述べられており、ICHガイドラインと見解が異なっている。

2種で行う理論的根拠を示さなければ稚拙なガイドラインの批判は免れない。

の記載ではありません。

P8 临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、動物のレセプターに対する結合活性が低い等の理由により目的の動物で動作しない場合は、がんワクチンの効力を裏付ける試験において、用いる動物で動作する類似のアジュバントの情報が有用である場合がある。

と記載があるが、GLP 非臨床試験の項目にはふさわしくない。

最後に、科学的根拠のない非臨床試験は、

1. 必ずある確率で起こるイベントに振り回される可能性がままあることを忘れてはいけない。
2. 念のためという情緒的な判断でなく、ロジカルな判断でないと、動物の命の保護という観点からの批判は避けられない。
3. 世界的な Authority との議論に耐えられない。

私からの提案。

ワクチンの非臨床試験の考え方は、

1. ヒト特異的
2. 生体内物質(改変ペプチドは別)
3. 蓄積しない。(T1/2 は数分)

更に、製造過程での不純物は、品質で保証する、のも論理的である。

薬効見る(オンターゲット)モデルが存在しない(言い切れる)、動物でオフターゲットの影響を見る。すなわち、超大量に投与して(過酷試験で)各臓器での影響を観察する。

また、『製造過程での不純物』も、ICH S6(R1)ガイドラインが存在し、その指針が述べられている。

製造販売承認の審査の過程で盲点となる可能性があり、今回のガイダンスでも盛り込むべき内容と考える。

すなわち、ICH S6(R1)ガイドライン に下記の記述ある。

2. 被験物質の規格

不純物や混入物質の存在により、安全性に関する問題が生じる可能性がある。不純物や混入物を定性的に特定する非臨床試験計画を設定するより、それらを除去する精製過程をおく方が望ましい。

GLP 準拠非臨床安全性試験において、類似のアジュバントの評価を推奨するものではありません。アジュバントの非臨床安全性の評価が困難である場合で、類似のアジュバントにおける安全性に関する情報が入手可能な場合、当該情報を参照することは有用であるとの意味です。

不純物によるオフターゲット毒性を品質試験の一部、おそらく異常毒性否定試験で評価・管理するののご提案と理解いたしますが、品質管理のために一般状態や体重を評価するのみの異常毒性否定試験と、臨床での安全性(毒性の質・量)を予測するための非臨床安全性試験では試験の目的

すべての場合において、非臨床試験計画を適切に立案するためには、バイオ医薬品の特性が十分に解析されている必要がある。

バイオ医薬品には、細菌、酵母、昆虫、植物及び哺乳動物細胞由来の宿主細胞成分の混入に起因するリスクが伴う可能性がある。このような宿主細胞成分の混入によりアレルギー反応やその他の免疫病理学的反応が惹起される可能性がある。核酸の混入に起因する有害作用は理論上ありうることはあり、宿主のゲノムに組み込まれる可能性もある。昆虫、植物及び哺乳動物細胞、又はトランスジェニック植物及びトランスジェニック動物由来の医薬品の場合にはさらにウイルス感染の危険性もある。

一般的に、最終的な薬理試験及び毒性試験に用いる検体は、臨床試験で最初に使用する

ことが予定されているものと同等でなければならない。しかし、開発の過程において製品の品質及び収量を向上させるために製造工程に変更を加えることが通常行われることは認識されている。実験動物で得られた知見をヒトに外挿する際には、そのような変更が大きな影響を与えるのかを十分に考慮しなければならない。

新規若しくは改良された製造工程を用いた場合又は製品若しくは製剤に重大な変更を加えた場合には、開発期間中の被験物質の同等性を示さなければならない。同等性は、生化学的及び生物学的特性(確認試験、純度、安定性及び力価)に基づいて評価することができる。追加試験(即ち、薬物動態試験、薬力学試験及び安全性試験)が必要となる場合もある。

その場合には、用いる試験方法の科学的根拠について明らかにされなければならない。

以上。まだ十分な議論が必須と考える。

や評価項目、得られる情報が異なるために、実現には課題があると考えます。

薬事承認に向けた治験薬では治験薬概要書を作成する必要がありますが、そのときには、GMP grade の製剤を用いて、GLP grade の実験室で前臨床試験を行うことが求められていると思います。これに該当するのは、本ガイダンスのなかでは「6. 非臨床安全性試験」と「7. 非臨床薬物動態試験」でしょうか。

逆に言えば、「4.がんワクチンの非臨床試験に免疫の種差が及ぼす影響」や「5.効力を裏付ける試験」は、大学や研究所で行ったデータも効果や安全性を示すデータとして薬事申請時に使用(参考程度)できるのでしょうか。4, 5の中でも GLP grade が求められる部分がありましたら、それを明記して戴けると幸いです。

ご指摘の点はがん治療用ワクチンに固有ではなく医薬品に共通の内容ですので、本ガイダンスでの記述は見送りとさせていただきます。ご参考までに以下の通りご回答いたします。

非臨床試験で用いる製剤の品質について：非臨床試験(非臨床有効性試験、非臨床安全性試験、非臨床薬物動態試験)は、原則として臨床で用いられる予定の製剤(ご質問の「GMP grade の製剤」)を用いて実施されるべきとされています。ただし、非臨床試験で用いる製剤が試作品等であっても、臨床で用いられる予定の製剤と同等であるか、差異があっても問題がないことを説明できる場合はこの限りではないと考えます。

非臨床試験で遵守すべき試験の基準

について：非臨床安全性試験と非臨床薬物動態試験はGLP準拠で実施される必要があります。ただし、試験の一部が科学上・技術上の限界によってGLP適合ではないことは起こりえます。その場合は、それが試験にどのような影響があるかを説明する必要があります。非臨床有効性試験についてはGLP準拠での実施は必須ではなく、大学等のアカデミアで樹立したデータや論文に掲載のデータを利用することができます。