

平成26年1月17日

PMDA科学委員会
バイオ医薬品専門部会

(予防)ワクチンに関する話題提供

石井健

(独)医薬基盤研究所

大阪大学免疫学フロンティア研究センター

本日のトピック

1) 日本及び海外の予防ワクチンの現状と課題

VPD、世界の開発状況(インフルワクチンを例に)、アンメットニーズ

2) 次世代ワクチンの開発研究の新展開

デリバリーシステム(ベクター)、投与デバイス、アジュバント

3) ワクチン臨床試験と審査行政

臨床試験と審査行政における安全性の担保の限界と対策

4) ワクチン副作用研究の紹介

血清miRNAでワクチンの副作用は予測できるか？

1) 日本及び海外の予防ワクチンの現状と課題

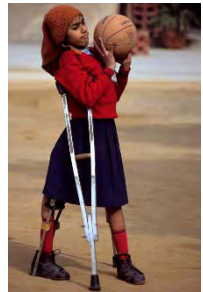
VPD、世界の開発状況（インフルワクチンを例に）、
ワクチンのアンメットニーズ

ワクチンで予防できる疾患 (VPD) は27にのぼる¹。

Herpes zoster
Influenza
Mumps
Pertussis
Typhoid
Anthrax
Cholera²
Tetanus
Hepatitis A
Rabies
Varicella
Yellow fever
Japanese encephalitis
Smallpox and vaccinia



「予防ワクチンは過去、現在を含めて最も成功した医療技術の一つである」²



Diphtheria
Pneumococcal
Polio
Haemophilus influenzae type b
Hepatitis B
Meningococcal
Tick-borne encephalitis³
Measles
Rubella
Rotavirus
Human papillomavirus
Lyme disease
Tuberculosis

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and preventable diseases. Available at: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/default.htm> (accessed November 2011); 2. Roush S, et al. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1999; **48**:243–248. 3. Centers for Disease Control and Prevention. Special pathogens branch. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/TBE.htm> (accessed November 2011).

世界のインフルエンザワクチンの開発状況 1

ワクチンタイプ	開発企業	細胞	開発状況	
			シーズナル	パンデミック/プレパンデミック
不活化ワクチン	Baxter	Vero細胞	2002年オランダで、Influject(不活化全粒子ワクチン)が承認されるも、発熱などの副反応で全粒子からスプリットに変更。2007年、EUでPh I / II 終了、米国でPh III 実施中。2010年3月の国際感染症学会でPREFLUGELのPh IIIの有効性データを発表。2010年9月にPREFLUGELがオーストリアにおいて承認取得。	2009年3月に、H5N1ワクチンの製造工程で欧州医薬品庁(EMA)から不活化全粒子パンデミックワクチンCELVAPANのモックアップライセンスを取得。このモックアップライセンスに基づいて、新型H1N1型ワクチンを製造。米国ではH5N1ワクチンのPh I 実施中。2013年4月、日本でプロトタイプワクチンの承認取得。
	Solvay	MDCK細胞	2001年オランダで、Influvac TC(サブユニットワクチン)の承認を得るも、いまだに市販していない。	2007年に米国にてH5N1不活化サブユニットワクチンのPh I 開始。
	Petrovax, Solvay	MDCK細胞	2009年にSolvayのMDCK細胞由来サブユニット抗原とPetrovaxのアジュバントPolyoxidoniumを組み合わせた新規ワクチンGrippol Neoをロシアで上市。	新型H1N1アジュバントワクチン(Grippol Neo-mono):ロシアで臨床試験実施。
	Novartis	MDCK細胞	2007年6月にEUで不活化Surface Antigenワクチン(Optaflu)承認、米国では2012年11月にFlucelvax承認。	H5N1はMF59添加アジュバントワクチンのPh I / II を2008年末に開始。新型H1N1アジュバントワクチン(Celtura)は欧州で承認。日本でも特例承認。
	Sanofi Pasteur	Per.C6細胞	不活化スプリットワクチン:2009年米国にてPh II 終了。	不活化スプリットワクチン、H7N1(FLUPAN):2007年Ph I 終了。
	Crucell	Per.C6細胞	Crucellのもつvirosome技術と組み合わせたワクチンを開発中。	
	Nobilon	MDCK細胞	アジュバント(Co-vaccine HT)添加不活化全粒子ワクチン:Ph I	H5N1アジュバント(Co-vaccine HT)不活化全粒子ワクチン:Ph I
	Glaxo Smith Kline, 化血研	EB66細胞	研究段階	2013年3月28日、H5N1/プロトタイプ不活化HAワクチン(AS03 添加)承認申請。
	CSL	EB66細胞	研究段階	前臨床段階
	デンカ生研, Chiron	MDCK細胞(浮遊)	研究段階	研究段階
	阪大微研	MDCK細胞	研究段階	Ph I / II 試験でストップ。現在、研究段階。
	北里第一三共	MDCK細胞	研究段階	Ph III 終了。承認申請準備中。
	武田薬品工業, Baxter	Vero細胞	研究段階	2013年3月27日、H5N1/プロトタイプ不活化全粒子ワクチン(アジュバントなし)承認申請。

世界のインフルエンザワクチンの開発状況 2

弱毒生ワクチン	Nobilon	MDCK細胞, EB66細胞, NOBI細胞	弱毒生経鼻ワクチン:MDCK細胞はPh I 実施中。	弱毒生経鼻ワクチン:MDCK細胞は前臨床段階。
	MedImmune	MDCK細胞	低温馴化弱毒生経鼻ワクチン:Ph I	H5N1低温馴化弱毒生経鼻ワクチン:Ph I
	AVIR Green Hills Biotechnology	Vero細胞	NS1欠損弱毒生経鼻ワクチン(H1N1):Ph II	NS1欠損弱毒生経鼻ワクチン:H5N1と新型H1N1でPh I
	FluGen	CHO細胞		M2のCytoplasmic tailの11個のアミノ酸を欠如させた弱毒生ワクチン(M2 Del-11):前臨床段階
組換えワクチン	Protein Sciences, UMN ファーマ	昆虫細胞(<i>expresSF+</i> 細胞)	組換えHAワクチン(FluBlok):2013年1月、米国で承認取得。 2013年3月、日本でPh III 終了。 組換えHA+組換えNAワクチン(FluNhance):米国でPh II b。	組換えHAワクチン(PanBlok):米国でPh I / II 終了。 日本でPh II 実施中。
	iBioPharma	植物細胞	H1N1遺伝子組換えHAサブユニットワクチン:Ph I	H5N1遺伝子組換えHAサブユニットワクチン:Ph I
	Fraunhofer USA	植物細胞(<i>Nicotiana benthamiana</i>)	H1N1遺伝子組換えHAサブユニットワクチン:Ph I	H5N1遺伝子組換えHAサブユニットワクチン:Ph I
	Immunobiology	昆虫細胞(Sf9細胞)	human IgG1 heavy chainのnon-variable regionとHAの二量体融合蛋白(Immunobodies)からなるワクチン:前臨床	
VLPワクチン	Lentigen	Human細胞	HA, NA, MからなるVirus like particle(VLP)シーズンワクチン(LG811)、Lentiviral vectorを用いてHuman cellsで産生:前臨床	HA, NA, MからなるVirus like particle(VLP)H5N1ワクチン(LG611)、Lentiviral vectorを用いてhuman cellsで産生:前臨床
	Novavax	昆虫細胞(Sf9細胞)	HA, NA, M1からなるVirus like particle(VLP)trivalentシーズンワクチン:健康成人および高齢者でPh II a	HA, NA, M1からなるVirus like particle(VLP)ワクチン:H5N1でPh II a、新型H1N1はPh II
	Ligocyte	昆虫細胞(Sf9細胞)	HA, NA, murine leukemia virus Gag proteinからなるInfluenza-pseudotyped Gag virus like particle(VLP)ワクチン:H1N1、H3N2で前臨床	HA, NA, murine leukemia virus Gag proteinからなるInfluenza-pseudotyped Gag virus like particle(VLP)ワクチン:H5N1で前臨床
	Medicago	植物細胞(<i>Nicotiana benthamiana</i>)	2011年2月、米国でPh I 開始。	H5N1のHAからなるVLPワクチン、水酸化アルミニウムアジュバント添加:Ph II

日本のインフルエンザワクチン開発：細胞培養インフルエンザワクチン

『現行の鶏卵由来インフルエンザワクチンの課題点』

- ・全国民分のワクチンを生産するのに鶏の準備も含めて**1年半～2年半**かかる。
- ・ワクチン製造には若鶏の産んだ卵が望ましく、約半年前から鶏の準備にとりかかり厳密な飼育計画をもって行われているため、予想してないパンデミックの際の対応には**柔軟性に劣る**。
- ・パンデミックウイルスは鶏に高病原性を示す可能性が高く、**パンデミック発生時には卵の供給が困難**となる危険性がある。
- ・最近の臨床分離株では特にA型ウイルスにおいて**卵でよく増殖するウイルスが少なく**、PR8株との遺伝子再集合ウイルスを作出して用いなくてはならない。
- ・H3N2やB型ウイルスに関しては、卵で継代していくことでHA遺伝子に変異が蓄積していき、**卵を過す前のウイルスの抗原性と異なってくる**可能性が示唆されている。
- ・滅菌処理されていない生きた卵を出発原料とするため、**外来性因子の混入を完全に排除することができない**。
- ・作業員がウイルス接種された発育鶏卵を直接的に取り扱う工程があるため、**作業員への感染リスクを完全に排除することができない**。
- ・ごく微量ながら**卵由来の成分が残存**してしまうため、卵アレルギー等の人への接種には注意が必要。



『細胞培養インフルエンザワクチンの利点』

- ・全国民分のワクチンを**6ヵ月以内**に生産できる予定。
- ・凍結保存された細胞を必要に応じて拡張培養できるので、**柔軟性に優れている**。
- ・卵で増殖しないウイルスでも培養細胞ではよく増殖することが多いため、遺伝子再集合ウイルスを作出することなく、**流行株にマッチしたワクチンをタイムリーに供給可能**。
- ・将来的にウイルス分離から全て細胞を用いてワクチンを製造可能になった場合、卵を通した時に比べて**HA遺伝子の変異の蓄積が少なく**と期待されている。
- ・適格性と安全性が確認された細胞バンクを用い、滅菌処理され密閉された培養槽内でウイルスの培養を行うので、**外来性因子の混入を排除**できる。
- ・閉鎖密閉系での培養操作によりバイオハザード対策が容易となるため、**作業員への感染リスクを最小**にすることができる。
- ・**卵由来の成分は含まれない**ので、卵アレルギーの方へも安全に使用可能。

『細胞培養インフルエンザワクチンの課題点』

- ・発育鶏卵由来抗原と細胞由来抗原では抗原性が異なる可能性があるため、**現行の発育鶏卵由来ウイルスに対する抗体を用いたSRD試験ができない可能性**がある。
- ・各メーカーで使用する細胞が異なるため、**国家検定において同じ抗体でSRD試験をして抗原量を測定していいの**かも検討する必要がある。
- ・将来的にワクチン候補株**ウイルスの分離に使用する細胞の選択に関して**。
- ・培養基となる細胞の中には、かなり昔に作出され現在使用されている細胞バンク以前の履歴が明確でないものもある。それらの細胞の場合、継代培養の過程で血清など種々の生物由来原料が使用されていることから、**迷入ウイルスの危険性**を否定できない。
- ・インフルエンザウイルスは宿主の蛋白成分をウイルス粒子内に多く取り込んでいることから、**スプリットワクチンに比べて全粒子ワクチンで細胞由来の蛋白成分が副反応を増加させる危険性**がある。

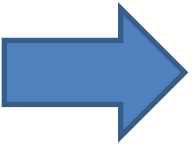
◎日本における細胞培養インフルエンザワクチンに関する主なできごと

- 2011年 8月 「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金」による細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業に関して6つのメーカーが応募し、化学及血清療法研究所(財)と武田薬品工業(株)、阪大微生物病研究会(財)、北里第一三共ワクチン(株)の4つのメーカーが採択された。ちなみに、採択から漏れたのは、UMNファーマ(株)とノバルティスファーマ(株)の2社。
- 2012年 9月 新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業評価委員会において中間評価を発表。結果は、**化血研と武田は総合評価A**、**BIKENと北里は総合評価B**。後者の2社はともに、抗原量と開発状況の大幅な遅延に関しての指摘を受けた。
- 9月 **Baxter**はチェコの自社工場で生産した細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプ)および細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの日本における**製造販売承認申請**を行った。
- 11月 **BIKEN**はワクチン供給能力・薬事申請及び施設の稼働の問題・安全性の問題から、開発方針の変更と**助成金240億円**の**全額返還**を申し出た。
- 2013年 3月 **武田**は山口県光工場において製造した細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプ)および細胞培養H5N1インフルエンザワクチンがBaxterの欧州製造製品と同等の品質であることを確認できたため、日本における**製造販売承認申請**を行った。
- 3月 **化血研**は細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの日本における**製造販売承認申請**を行った。プロトタイプワクチンに関しては、4月の段階でまだ申請準備中とのこと。
- 4月 **Baxter**は細胞培養インフルエンザワクチン(プロトタイプ)の日本における**製造販売承認取得**。
- 5月 **Baxter**は細胞培養H5N1インフルエンザワクチンの日本における**製造販売承認取得**。

メーカー	提携先	金額(円)	生産量	細胞	培養法	剤形
化血研	Vivalis(細胞) GSK(アジュバント)	約240億	4000万人分	EB66 (アヒル胚幹細胞)	完全浮遊	不活化スプリット(3.75 μg) アジュバント:AS03
武田	Baxter	約240億	2500万人分	Vero (アフリカミドリザル腎臓上皮)	マイクロキャリア	不活化全粒子(7.5 μg) アジュバント:なし
BIKEN	—	約240億	2500万人分	MDCK (イヌ腎臓尿管上皮)	マイクロキャリア	不活化全粒子(30 μgでも×) アジュバント:水酸化アルミニウム
北里	—	約300億	4000万人分	MDCK (イヌ腎臓尿管上皮)	マイクロキャリア	不活化全粒子(? μg) アジュバント:水酸化アルミニウム

ワクチンにおけるUnmet Needs: 対象疾患

- 難治性感染症（HIV、マラリア、結核など）や新興再興感染症（パンデミックインフルエンザ、SARSなど）に対するワクチン
- 非感染性疾患（がん、アレルギー、生活習慣病など）に対する予防（治療）ワクチン療法。



有効性、安全性、コスト、簡便性などの向上をめざす次世代ワクチン開発（ベクター、キャリアー、投与ルート：粘膜、皮内、皮膚など、アジュバント、抗原製剤の大量生産技術など）
などの**技術革新が必須**。

ワクチン開発研究は感染症の枠を超えて広がっている

分類

疾患

標的抗原

神経疾患

アルツハイマー病
パーキンソン病
クロイツフェルト・ヤコブ病

アミロイドβ
αシヌクレチン
プリオン

循環器疾患

動脈硬化症

Cholesterol ester transfer protein
ApoB100
oxidized LDL
アンジオテンシンII

自己免疫・アレルギー

高血圧症
多発性硬化症

Glatiramer acetate
Myelin Basic Protein
MBP特異的T細胞のT細胞受容体
インスリン、GAD

1型糖尿病
重症筋無力症

全てアジュバントが必要

花粉症などアレルギー
気管支喘息

アセチルコリン受容体
特異的T細胞のT細胞受容体
花粉抗原・ネコ抗原などアレルゲン
IL-5

腫瘍

癌

癌抗原

中毒(40)

ニコチン、コカイン、フェンサイクリジン
メタンフェタミン
ヘロイン・モルヒネ

それぞれの中毒物質

炎症

慢性関節リウマチ

TNFα

他

避妊
肥満症
骨粗しょう症

HCG、GnRH
Ghrelin
TRANCE/RANKL

ワクチンにおけるUnmet Needs: 被接種者

免疫弱者

乳幼児¹

妊婦

高齢者²

慢性疾患および免疫不全
患者³



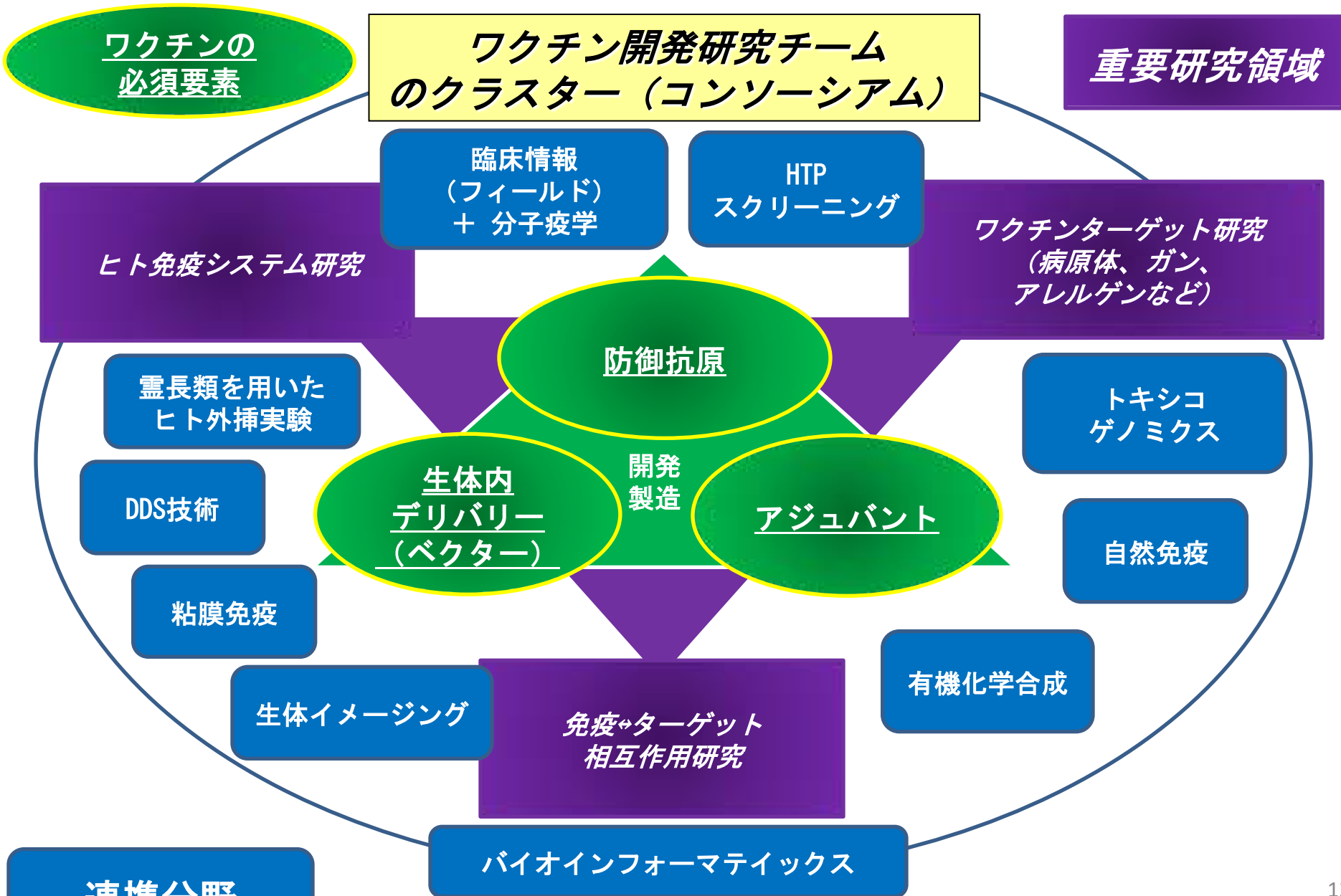
ワクチンに対する反応が弱い場合の対策が必要⁴

感染していない者と感染にすでに暴露された場合でワクチンに対する反応及びその必要性が違う（例：パンデミックインフルエンザ、帯状疱疹など）

2) 次世代ワクチンの開発研究の新展開

デリバリーシステム(ベクター)、投与デバイス、アジュバント

次世代ワクチン開発研究のイメージ



ワクチン抗原；製剤、形態、製造

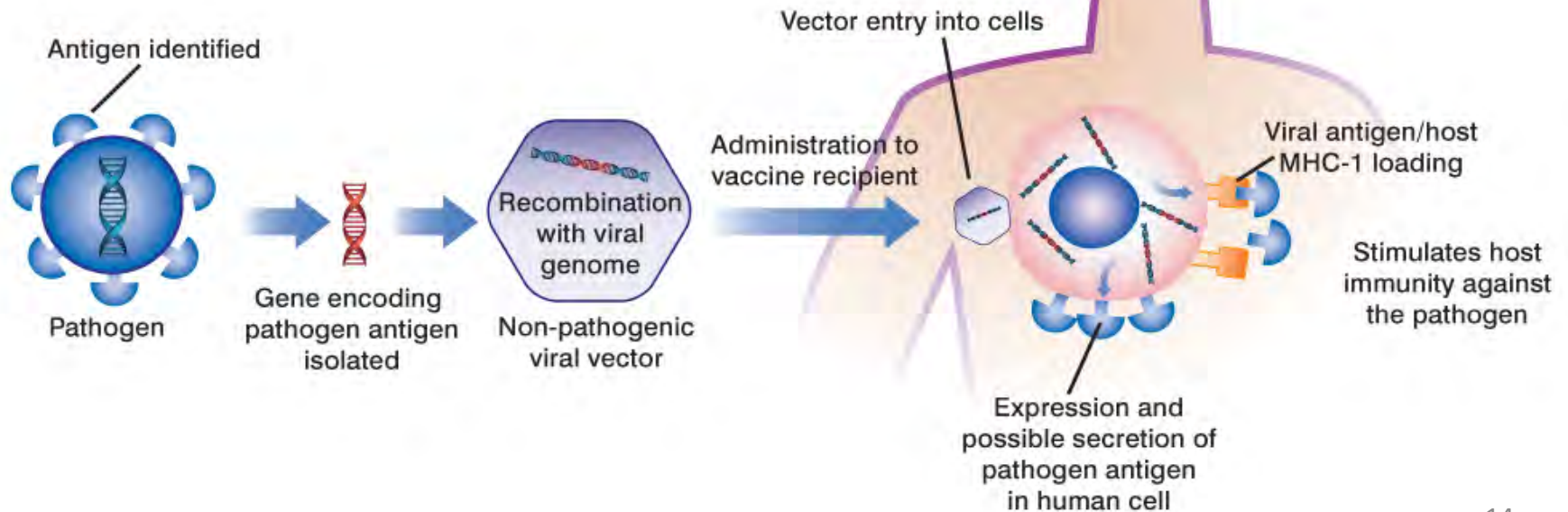
- 生ワクチン
 - 弱毒化病原体（ウイルス、細菌、原虫など）
 - 放射線照射病原体、組み換えベクターなど
- 不活化ワクチン
 - 不活化全粒子（ホルマリンなど）
 - ウイルス用粒子（VLP）
- リコンビナントワクチン
 - タンパク（遺伝子組み換え、精製）
 - ペプチド（合成）
 - ポリサッカライド
 - 核酸（プラスミドDNA, mRNA）

抗原のデリバリー(ベクター):ウイルス

- Adenovirus
- rMVA
- Canarypox virus
- Yellow fever virus

Tested in HIV, HCV, TB, malaria,
cancer candidate vaccines

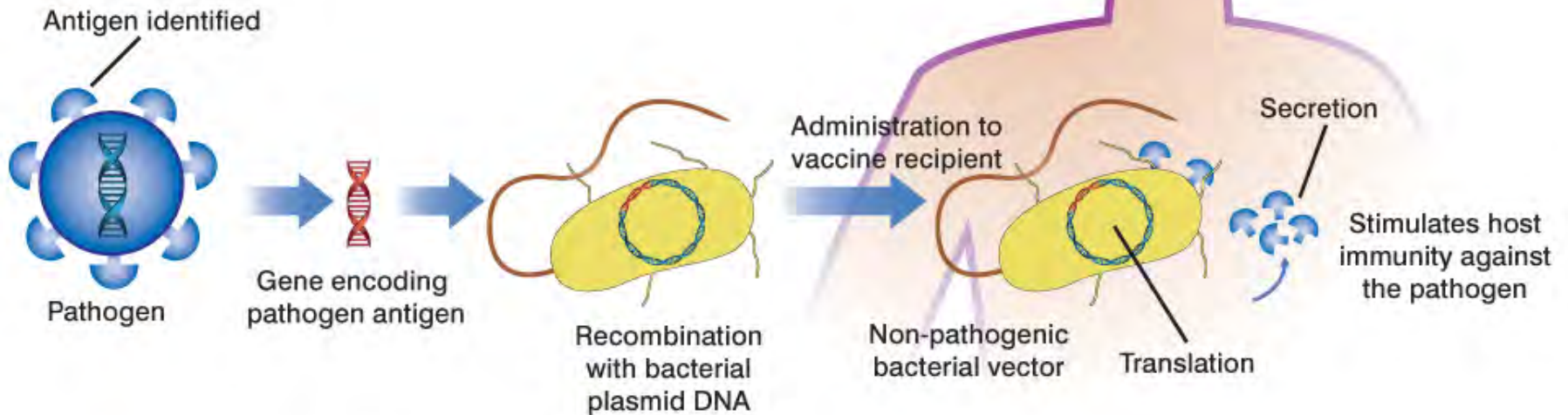
Viral vectors



抗原のデリバリー(ベクター):細菌

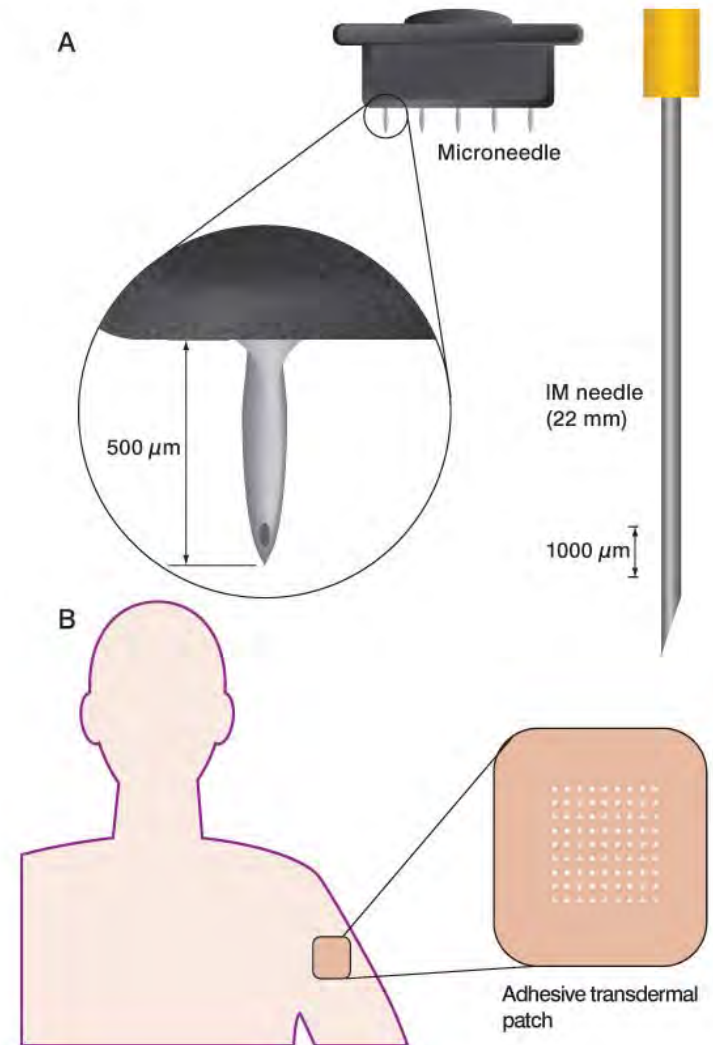
- *Salmonella typhi*
- *Vibrio cholerae*
- *Listeria monocytogenes*

Tested in HIV, cholera, ETEC,
H. pylori candidate vaccines



ワクチンデリバリー：投与デバイス

- マイクロニードル
- 皮膚パッチ
- 噴射式 (Ballistic) 投与デバイス
- 粘膜投与ワクチン



ワクチン投与ルート：粘膜免疫の可能性

典型的な粘膜ワクチン

経口ワクチン



経鼻ワクチン



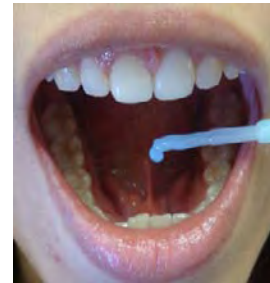
Omaha World-Herald

経肛門ワクチン

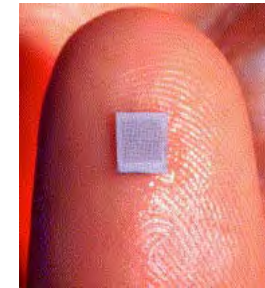


新規の粘膜ワクチン

舌下ワクチン



塗布ワクチン



点眼ワクチン



粘膜面と体内の両方に免疫を誘導出来る

病原体に対する二段構えの防御免疫

アジュバントの種類と開発状況

分類	アジュバント	特徴
鉍酸塩	水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウムなど	IgE産生誘導が強い。タンパク抗原と沈降物を形成し、徐放性に抗原を放出する。1920年代に見いだされた。
毒素	CTB、大腸菌易熱性毒素	ワクチンと経鼻投与することによりIgA産生を誘導。臨床試験で顔面神経麻痺が起き、臨床応用はされていない。
O/W エマルジョン	MF59	粒子が小さく細胞に取り込まれやすく、体液性免疫を誘導。インフルエンザワクチンのアジュバントとして使用されている。
	AS03	2008年に欧州で認可されたH5N1ウイルスワクチンのアジュバント。 CTL誘導活性が強い。現在開発中。
	Provax	阪大、久留米大が開発中の癌ペプチドワクチンのアジュバント。樹状細胞を活性化。
W/O エマルジョン	Montanide ISA 51/ミネラルオイルと植物由来界面活性剤	HBVワクチン、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。
Bio polymer	Advax/biopolymer	成分はQuiA由来サポニン。CTLを誘導することができる。現在開発中。
植物成分 (サポニン)	ISCOM/脂質+サポニンのミセル	直径40nmほどの粒子。CTLを誘導することができる。現在開発中。

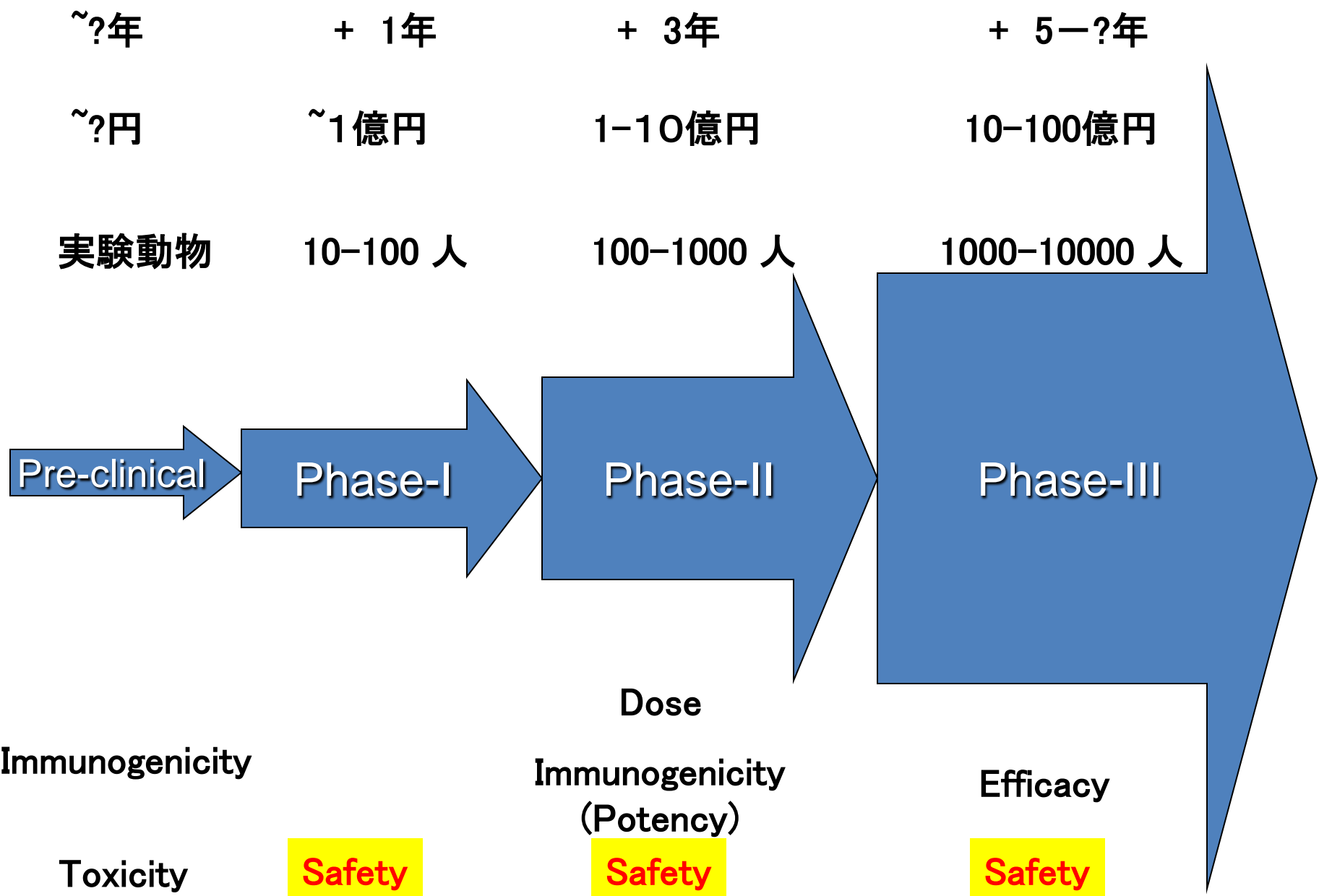
アジュバントの種類と開発状況

分類	アジュバント	特徴
Lipid A	AS04/MPL+アルミニウム塩	細胞性免疫を誘導。MPLとアルミニウム塩の混合剤。HBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして欧州で認可。
	RC-529/ MPLアナログ	細胞性免疫を誘導。HBVワクチンのアジュバントとしてアルゼンチンで認可。MPLとQS21との混合剤。マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
	AS02/スクアレン+QS21+MPL (W/O)	マラリアワクチンのアジュバントとして開発中。
	AS01/リポソーム+QS2+MPL	TLR5のリガンド。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
鞭毛成分	フラジェリン	TLR3のリガンド。インターフェロン誘導薬としては認可されている。アジュバントとして細胞性免疫を誘導。現在開発中。
	dsRNA	
核酸	CpG ODN	細菌に特有な非メチル化CpGオリゴデオキシヌクレオチド。細胞性免疫を誘導。CpG 2006はヒト用として認可。抗癌薬としても特許がとられている。CpG7909はHBV、インフルエンザワクチンのアジュバントとして開発中。IL-12は細胞性免疫を誘導。GM-CSFは現在開発中の前立腺がんに対する樹状細胞ワクチンのアジュバントとして開発中。
	IL-12、GM-CSF	
サイトカイン		DNAワクチンの安定性や抗原の発現量を増大させる。細胞性免疫を誘導。現在開発中。
カチオン	DOTAP、DDA	
ポリペプチド	N'-CARD-PTD	PTDが付加していることにより、細胞内に取り込まれやすく、細胞性免疫を誘導。

3) ワクチン臨床試験と審査行政

臨床試験と審査行政における安全性の担保の限界と対策

ワクチンの開発の道のりは長く厳しい



市販前臨床試験（治験）の限界 （5TOOs）

- too few
- too simple
- too narrow
- too median-aged
- too brief
- [Rogers A. S., 1987]
- too many!
- too expensive!
- too long (dull)!
- too old-aged (no kids)
- [vaccine's 4TOO 2013]

→市販後調査（PMS）

ワクチンのファーマコビジランス

- PHARMACOVIGILANCE ファーマコビジランスとは
＝「医薬品安全性監視」
 - － WHO; 医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動

PHARMACOVIGILANCEでワクチン、アジュバントの安全性の担保を目指すべき。
しかしその予測、予防まで可能か？

ワクチンPMSにおける ファーマコビジランスの課題

- Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessmentの重要性は明白であるが、
- ワクチンの副作用（副反応）の発生を予測し、予防するには
 - 真の問題がProductsにあることは「まれ」。10-100万に一例におこるような副作用は感受性の高い高リスクのワクチン対象者をスクリーニングできる技術革新が必要！
 - Epidemiologyに加えてExperimental assessmentが必要。

「次世代アジュバント研究会」について

■ **設立**:平成22年10月

■ **趣旨**:アジュバント研究促進のための産学官共同研究のプラットフォーム組織

■ 研究会メンバー

◎山西 弘一((独)医薬基盤研究所 理事長兼研究所長):会長

○審良 静男(大阪大学免疫学フロンティア研究センター拠点長)

○中西 憲司(兵庫医科大学 学長)

○清野 宏(東京大学医科学研究所 教授)

○瀬谷 司(北海道大学大学院医学研究科 教授)

○石井 健((独)医薬基盤研究所 アジュバント開発プロジェクトリーダー)

...以上が研究会幹事...

[その他の研究会メンバー]

以下の企業の研究者

《製薬企業》

○アステラス製薬(株)

○大塚製薬(株)

○塩野義製薬(株)

○ゼリア新薬工業(株)

○第一三共(株)

○大日本住友製薬(株)

○武田薬品工業(株)

○田辺三菱製薬(株)

○中外製薬(株)

○MSD(株)

○グラクソ・スミスクライン(株)

○サファイパツール(株)

○ハルティスファーマ(株)

○ファイザー(株)

《ワクチンメーカー》

○(財)化学及血清療法研究所

○(学)北里研究所

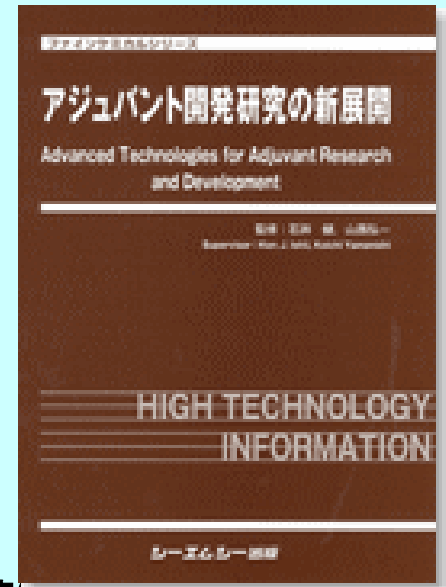
○(財)阪大微生物病研究会

《バイオベンチャー》

○(株)MBR

○ジーンデザイン(株)

○セルメディシン(株)



第7回次世代アジュバント研究会 2014年1月21日 大阪千里中央 ポスター募集中!

詳しくは基盤研HPで

アジュバントデータベースプロジェクト

(厚生労働省科研費指定研究H24-29)

次世代の免疫医薬として期待されるアジュバントの
開発研究(有効性)および審査行政(安全性)に寄与する
バイオマーカー探索可能なデータベースを構築する。

アジュバント有効性マーカーの必要性

- ワクチン医療による予防医学の普及は医療費削減につながり、アジュバントはコスト削減に寄与
- そのため感染症、ガン、アレルギーワクチンへのアジュバントの開発研究は世界的な競争に
- しかし、他の創薬(低分子医薬、抗体医薬)に比べ、アジュバントの有効性指標は未開拓分野

アジュバント安全性マーカーの必要性

- 外資のアジュバント付与新型インフルワクチンの導入などによるアジュバントの安全性への社会的関心の高まり
- 日本の産学官連携や支援、そして審査行政の立ち遅れ
- アジュバントの安全性に関する有効な指標の不足

日本発の次世代アジュバント創薬

アジュバント開発企業との
有効性指標、免疫制御バイオマーカーの検索

アジュバント開発研究
産学官コンソーシアム

認可済み、臨床試験中、開発中のアジュバントによるヒト細胞、マウス個体の生物反応を総合的に解析したデータベースを構築

検定、審査機関との評価法バリデーション

アジュバント安全性評価法の確立

日本ならではの高品質で安全なアジュバントの創製へ

データベース、安全性予測システムの開発

アジュバント情報データ

遺伝子発現情報データ

病理学データ

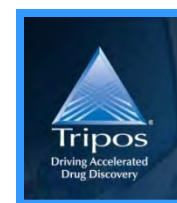
データ統合のためにInterMineデータウェアハウスシステムなどを利用



(Cambridge Systems Biology Centreでの開発に参加)



タンパク質立体構造などを含むアノテーション付加

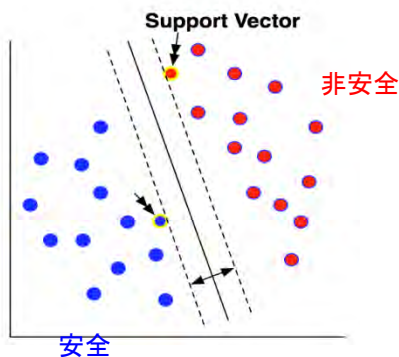
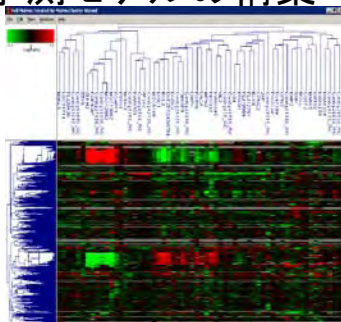


(立体構造予測ソフトウェアとしてもっともよく知られたものの一つ)

<http://tardis.nibio.go.jp/fugue>

安全性予測システム

機械学習法などを利用した予測モデルの構築



仮説提唱

モデルの改良

実験による検証

4) ワクチン副作用研究の紹介

ワクチンの副作用は予測できるか？

全粒子＋アラムアジュバントによる プレパンデミックワクチン小児治験における発熱(副反応) ＜その作用機序と免疫原性(有効性)との関連性＞

		1回目接種後		2回目接種後	
		発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
BK-PIFA	小児 ※1 (6か月以上 20歳未満)	109/187	58.3	20/184	10.9
	成人 ※2 (20歳以上 65歳未満)	3/150	2.0	1/148	0.7
KIB-PIA	小児 ※1 (6か月以上 20歳未満)	83/187	44.4	13/183	7.1
	成人 ※3 (20歳以上 65歳未満)	0/150	0.0	1/149	0.7

※1 無作為に割りつけられた用法(IM又はSC)、用量(0.3µgHA /回、7.5µgHA /回、15µgHA/回)

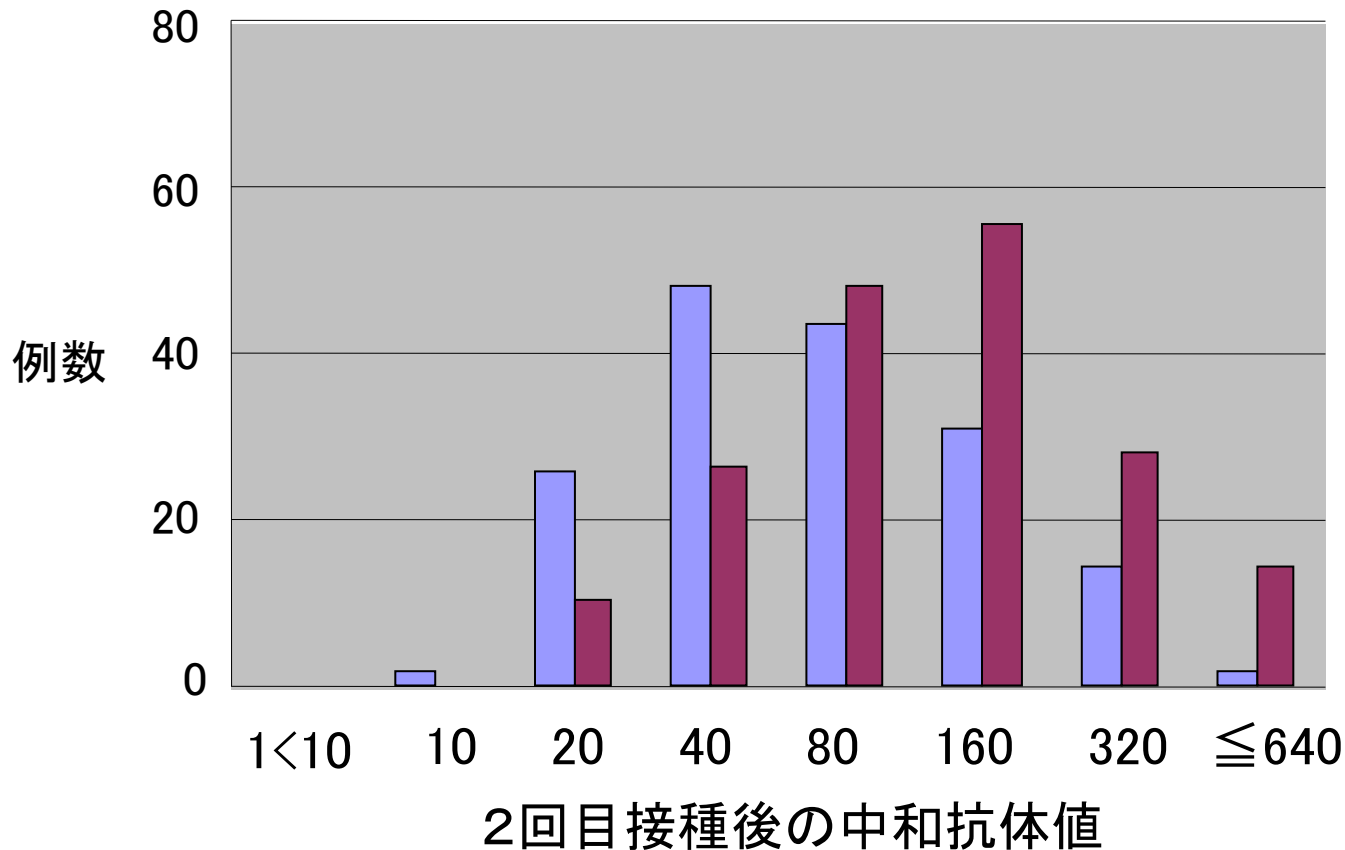
※2 15µgHA/回(SC)

※3 15µgHA/回(IM)

発熱がある子供のほうが中和抗体価が高い傾向にある

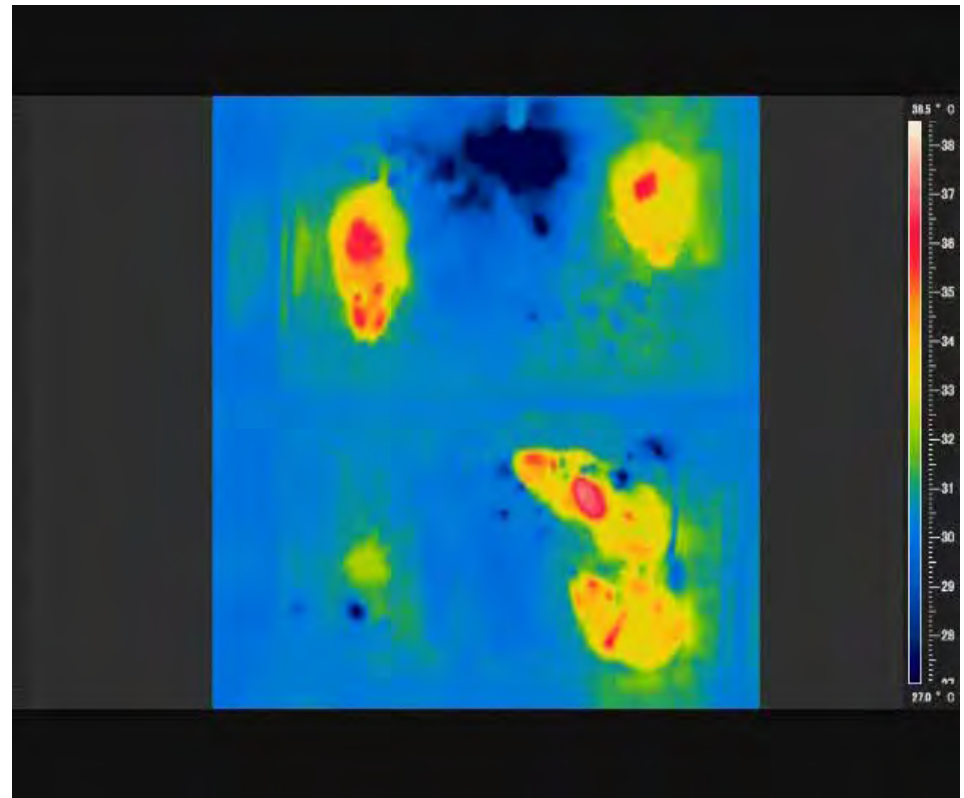
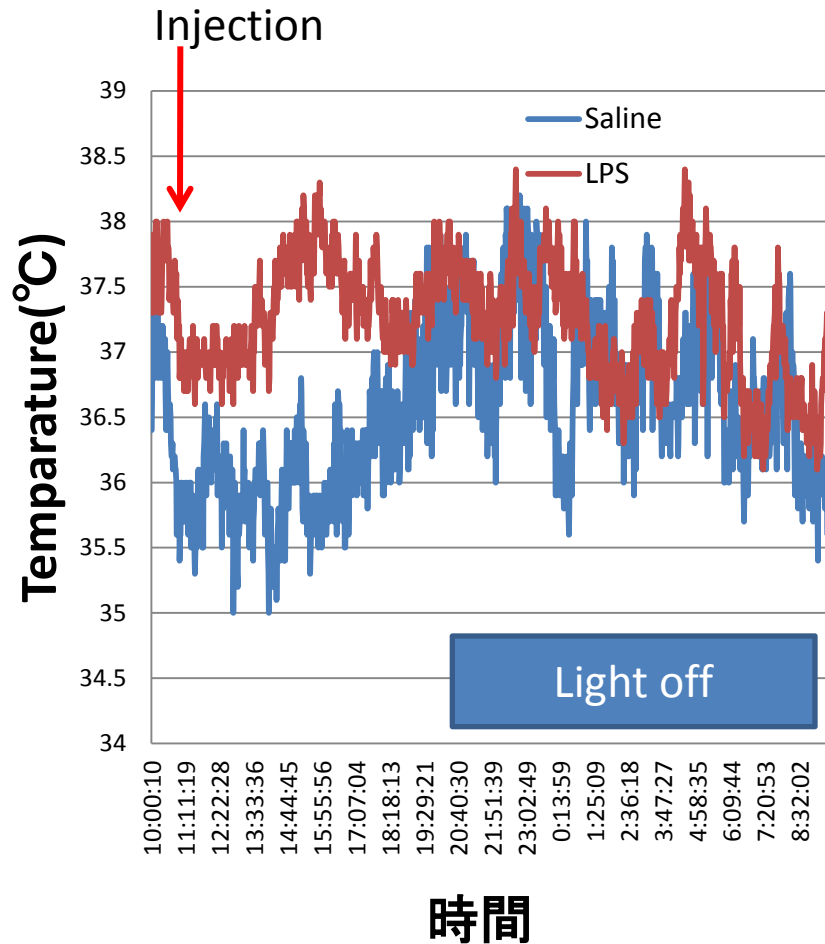
■ 1回目2回目ともに発熱なし

■ 1回目ないし2回目で発熱



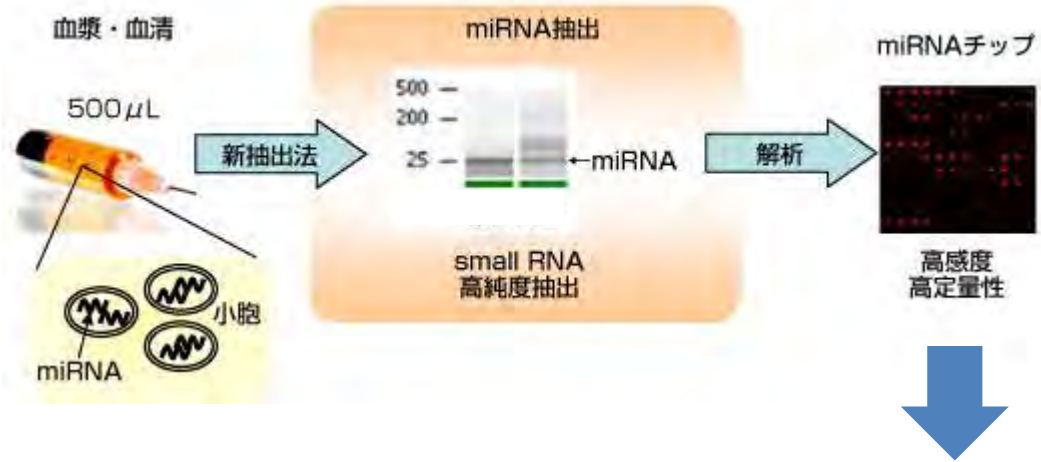
血清中のサイトカイン、ケモカインも同様の結果
Nakayama T et al Vaccine 2011

成果; マウスを用いた発熱の解析システムの構築



成果：血清バイオマーカーとしてのマイクロRNA解析

グループ分け		抗体上昇 (HI>=16)	
		あり	なし
発熱 38°C~	あり	G1	G2
	なし	G3	G4

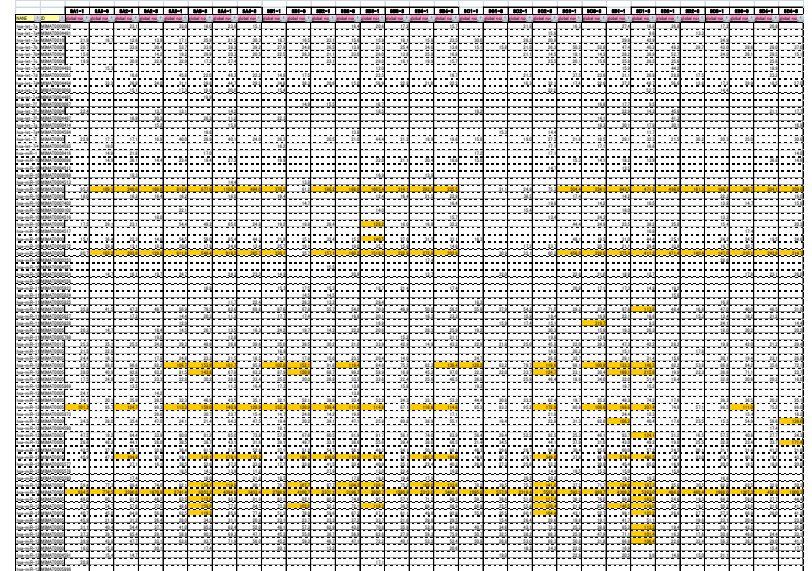


発熱因子となるバイオマーカー

——> 副作用の新たな評価法

免疫原性のバイオマーカー

——> 有効性の新たな指標



まとめ

- ワクチン接種後の小児の発熱の疫学的解析を行い、H5N1パンデミックワクチン(全粒子ウイルスおよびアラムアジュバント)による小児のみ、かつ1回目免疫のみでの発熱に関し、
 - マウスでの再現実験を行うため新たにマウス体温と行動を計時的に記録する装置を開発した。これらの計測を各種動物で行ったところ、フェレットにて最もヒトの臨床データに近い結果が得られた。
 - 血清マイクロRNA(miRNA)の発現解析から、発熱(安全性)、抗体価(有効性)のバイオマーカー候補の同定に成功した。
 - **グレード4(39度2日以上)の重度の発熱をおこす患者を接種前の血清miRNAから予測することができる可能性が示された。**
 - **抗体価が低いにもかかわらず発熱を起こした患者を接種前の血清miRNAから予測することができる可能性を示した。**
- ＝接種前の血清miRNAの計測でベネフィットのないワクチン接種を避けることができるようになる可能性が示唆された**

結語

ワクチン開発のターゲットは感染症（VPD）、非感染症（がん、アレルギー、生活習慣病など）に広がり、被接種者の対象も免疫弱者に光があたりつつある。

高い有効性と安全性を満たす次世代ワクチン技術革新が重要（抗原製造技術、デリバリーシステム（ベクター）、投与デバイス、アジュバント）。

臨床試験と審査行政における安全性の担保の限界の認識ととそれを打破するInnovativeな対策が必要。

Take Home Message

ワクチンの開発研究、審査行政、予防接種行政すべてにおいて安全性を希求することが非接種者、開発、行政、臨床のすべての立場にとって有益である。

日本は「安全なワクチン」を世界にむけたワクチン開発、行政のキーワードとすべき。