

インフルエンザパンデミック ワクチンの開発に関して

細菌製剤協会

インフルエンザパンデミック対策専門委員会
化血研、北里研、デンカ生研、阪大微研

パンデミック対策におけるワクチン

WHO guideline on the use of vaccines
and antivirals during pandemics, WHO 2004

WHOはワクチンはアンチウイルス製剤と共に、包括的なパンデミック対策の不可欠な構成要素としている。

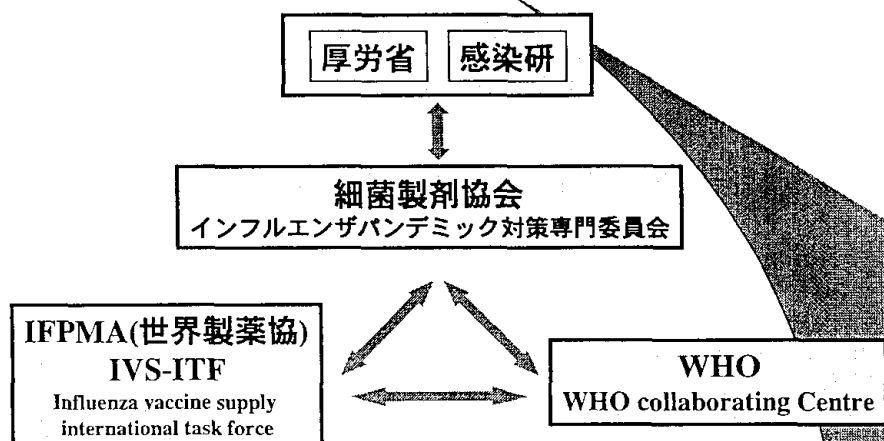
- ・1945年に最初のワクチンが開発され、続いて1976年にスプリットワクチン、1976年にサブユニットワクチン、1997年にはアジュバントワクチンが開発されてきた。その間、多くの解析がなされてきたが、一定の効果が確認されてきている。
- ・パンデミック対策においても、ワクチンはもっとも有効な対策のひとつと考えられる。そのためには、できるだけ早く、できるだけたくさんのワクチンを製造する必要がある。

IFPMA (世界製薬協) IVS-ITFのワクチン開発の取り組み

- ・パンデミックは、世界的な公衆衛生上の大問題であり、ワクチンメーカーはそれが属する国と地域でのワクチン製造に責任がある。
- ・パンデミックワクチンの製造は通常のビジネスと大きく異なる。従って、ワクチンメーカー、規制当局間の連係と役割分担を明確にする必要がある。
- ・2004年度はH5N1ワクチンの臨床試験デザイン、剤型、安定性の検討、モックアップワクチンCTDの作成など予定している。
- ・ワクチン生産量は剤型、備蓄の可能性、新規技術などに左右される。新たな増産体制を整備するために製造設備のバリデーション、製造要員の教育など3～5年を要する。

2

パンデミックワクチン開発の取り組み



3

パンデミックワクチンと インターパンデミックワクチン

インフルエンザウイルス H1~H15型

人類が感染経験を持つウイルスはH1, H2, H3型のみ(ワクチン製造の経験も有り)

パンデミックの原因となる可能性があるのは H4~H15 型 (H2型も?)



他の型のウイルスに対しても、現行の製法で有効、安全なワクチンが製造できるか?
感染の経験がない型のウイルスに対しても、現行の製法で製造したワクチンで十分な予防効果が期待できるのか?



新型ウイルスに有効なワクチンの製法の確立には
未解決な問題が多い

4

パンデミックワクチンの開発・承認申請

モックアップワクチンでの開発と事前承認

• EMEAガイドライン[CPMP/VEG/4717/03]

• **GUIDELINE ON DOSSIER STRUCTURE AND CONTENT FOR PANDEMIC INFLUENZA VACCINE MARKETING AUTHORISATION APPLICATION**

• 1. 1. Procedural issues

• *Core pandemic dossier*

• To achieve this, a "mock-up" vaccine should be produced, ideally in the same way as the intended pandemic vaccine (cell culture or egg derived, whole virion, split or subunit vaccine) have the same antigen content and same adjuvant system (if used) and use the same route of administration.

5

インターパンデミック時

モックアップワクチンCTDの作成

- ・ 製造株の選定 (H5、H7、H9、H2 ?)
- ・ RG法による弱毒化 (例 NIBRG-14株)
- ・ ワクチン剤型の決定
(スプリットまたは全粒子、アジュバントの有無)
- ・ 用量の決定
- ・ 前臨床試験
- ・ 臨床試験 (P-I/II、P-III)



モックアップワクチンによる事前承認申請と認可

6

パンデミック時

パンデミックワクチンの製造

- ・ ワクチン株の作製 (RG法、WHO reference lab.)
- ・ WHOでの安全性、抗原性の認定
- ・ 各国管轄機関、メーカーへのワクチン株配布
- ・ パンデミックワクチンの製造、品質試験による認可



パンデミックワクチンの販売

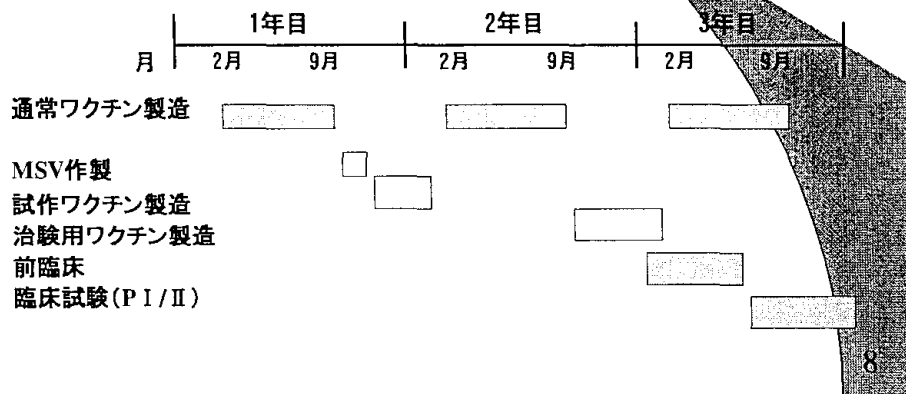
- ・ 製造販売直後臨床試験による有効性・安全性の評価

7

モックアップワクチンの開発スケジュール

モックアップワクチンの試作

➡ 通常ワクチンの生産ライン使用が必要
(開発スケジュール)



8

パンデミックワクチン開発の予想される課題

- ・ 厚労省-感染研-メーカーによる国家プロジェクト構築 (WHO・IVS-ITFとの連携)
- ・ 4所 (社) による共同開発
- ・ 知的所有権 (RG法) の問題解決
- ・ 製造施設の封じ込めレベル (BSL2+)

➡ 4所 (社) の生産設備はBSL3対応

- ・ 開発費用 (試作、前臨床、臨床開発他) の支援
- ・ 賠償責任からの保護 (Liability Protection)

9

パンデミックワクチン製造可能量

現行ワクチン：製造期間約9ヶ月（ワクチン原液製造のみ6ヶ月）
（3株混合） 4メーカーで最大約4,000万ドーズ製造可能

パンデミックワクチンとして考慮すべき点

- ・ ウイルスの増殖性
- ・ 単株ワクチン
- ・ 2回接種
- ・ 現行ワクチンと同等の封じ込め製造施設（BSL）

パンデミックワクチン：

$4,000\text{万ドーズ} \times 3 \div 2 = 6,000\text{万人分}$

10

パンデミックワクチン製造スケジュール

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 (ヶ月)

MSVの入手



MSVの作製



卵接種開始



原液・バルク・
分注



自家検定



国家検定



包装・出荷



11

パンデミックワクチン製造に係る問題点

- ・ 何時製造を開始するか
国との連携
- ・ 卵の供給は
通常時 鶏餌付け：8月～9月
産卵開始：1月
卵納入：2月下旬～8月下旬
パンデミック時は？
- ・ 通常ワクチンは
各メーカー共製造ラインは1つ
- ・ 製造に関する国の支援

12

まとめ

- ・ パンデミックインフルエンザワクチンの開発、供給体制の確立までには多くの未解決な問題がある。
- ・ インターパンデミック時にこれらの問題を解決し、パンデミックに備える必要がある。
- ・ パンデミックワクチンの開発、供給体制の確立は、その公益性、重要性の点から製造業者だけの問題ではなく国家の危機管理の一環として位置づけるべきである。
- ・ インフルエンザワクチン製造業者は、厚労省、感染症研、WHO等国际機関からの指導、協力、支援等を受けながらパンデミックワクチンを迅速に供給できる体制を構築していきたいと考えている。

13