

ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループの設置と

検討状況について

平成19年11月
血液対策課

1. はじめに

平成19年7月13日に開催された、第2回ワクチン産業ビジョン推進委員会(以下「ビジョン推進委」という。)において、ワクチン産業ビジョン(以下「ビジョン」という。)におけるアクションプランの推進及びフォローアップをより具体的かつ効率的に行うため、例えば成人・小児といった形で、ワーキンググループの設置を行うこととされた。

その後、平成19年10月17日に、倉田ビジョン推進委座長はじめ、ビジョン推進委員会委員を中心とした関係者に集まっていた(別紙1参照)、ビジョンアクションプランにおいても、「個別ワクチンのニーズに基づく、開発・治験に係る具体的な計画やガイドラインの作成普及を含む検討を行う。」とされていることから、個別ワクチンニーズに基づいた検討に基づくアクションプランの推進を図るべく、現在国内でワクチンを製造・販売あるいは開発中、開発予定の細菌製剤協会加盟企業等(以下「ワクチン関連企業等」という。)から、個別ワクチンにおける懸案・課題等を提示していただき、ワーキンググループの運営方針について検討を実施した。

具体的に提起された懸案、課題について次に述べる。

2. 具体的な懸案・課題について

10月17日に開催したワーキンググループにおいては、ワクチン関連企業等から、その対象を「成人」及び「小児」に、また、製品の開発等に係る取扱について、「製造販売中」及び「開発中」に分けて課題の提起を行っていただいた。

ワクチン関連企業等から提起された主要な懸案、課題は次のようなものであった。

(※各事項のあとの数字は、ビジョンアクションプランの番号)

- (1) 臨床試験・非臨床試験の実施や生物学的製剤基準等の設定に関し、具体的に参照できるガイドラインがない、あるいは、早期に十分な相談の実施が困難である。…5.(1)

例) 国内では流行・まん延が見られていない疾病(マラリア、ウエストナイル病)などでは、開発時における有効性の評価が困難。

海外で数万例規模のデータが取得されているワクチンにおける、国内臨床データ収集の目的と、その科学的根拠に対する考え方が不明確ではないか。

- (2) 新型インフルエンザワクチンや定期予防接種化が望まれるワクチンなどにおい

て、ワクチンの導入と国内製造体制の有無とワクチン導入との関係をどう考えるか。…3. (3)

- (3) 現在、定期予防接種の対象とされている感染症、それが望まれるとして検討されている感染症、それ以外に新たにワクチンが利用可能となる感染症等に対し、感染症発生動向、現在の予防接種等の実施状況、将来的に予防接種により制御の対象とすべきか否か、あるいは、制御目標の検討など、顕在化した疾病の治療薬でないワクチンの開発のためには、定期的、あるいはなんらかの機会(例:欧米での新たなワクチン認可や予防接種スケジュール変更等)において、我が国における当該感染症対策としてのワクチン利用に対する考え方についての検討や利用状況の検証が実施されれば、日本におけるワクチン開発の必要性、既存ワクチンにおける利用見直し等の方向性が把握しやすく、企業にとっても意志決定の行い易い環境ができるのではないか。

これにより、新たなワクチンの早期導入に資するとともに、感染症対策の強化充実にもつながるのではないか。…1. (1)(2)、5. (5)

- (4) 感染症対策として位置づけられるワクチンに対する疫学的、医療経済学的な調査研究に対する取り組みが遅れていないか。…7. (3)

- (5) 定期予防接種と任意接種で、ワクチンに対する費用負担が(一部自治体での補助事業などはあるが)大きく異なるため、定期予防接種への移行が期待されるワクチンでのデータ収集や普及・啓発が進みにくいのではないか。…5. (5)

- (6) 定期予防接種については、接種期間が設定されている一方、任意予防接種ワクチンでは、接種(推奨あるいは検討を含む)時期に関する公的な参考情報はほとんど示されていない。一方、臨床現場では、個々の小児科医のレベルで集団生活開始前の幼児に対して接種の考慮の呼びかけがなされている。接種自体の公的推奨ではないにせよ、幼児の個人防衛の観点から接種の検討を行ったほうがよい時期を提示することで、任意予防接種ワクチンにおいても、より効果的な利用が期待できるのではないか。…7. (1)(2)

- (7) 疾病予防を効能・効果とするワクチンは、一般的には医療保険の対象ではないが、一部保険適用(狂犬病ワクチンの暴露後接種や破傷風トキソイドなど)の場合に、長期的な生産数量の低下等により、赤字体制となり、事業継続が困難となる場合があるのではないか。…4. (1)(2)

- (8) 麻しん、日本脳炎、狂犬病など、急激な需要変化が生じたものについては、公衆衛生施策の観点から、その配分・調整などに関係機関が連携して取り組む体制の整備が必要ではないか。…6. (1)(2)

3. 懸案・課題に対する検討の進め方について

10月17日に開催したワーキンググループでは、上に挙げられたような課題について、今後の検討・取り組みの進め方についても議論を行った。

ワクチン関連企業等から提示された、個別のワクチン毎の課題の多くは小児・成人に共通であり、また、小児と成人の感染症については、予防接種の実施状況、自然感染の発生状況などから、相互に関連しあうものであるとの意見があった。

これらの点から、ワーキンググループにおいて、効率的に議論を行うためには、年代別に分ける以前に、個別のワクチンに対してその開発状況や現状などを確認し、当該ワクチンが対象とする感染症に対しワクチンがどのように位置づけられるものであるのか、より具体的に関係者間で共有できるような取り組みを推進することが必要性の高い新たなワクチンの早期導入や既存のワクチンの効果的な利用につながり、同時に感染症対策の充実・強化にもつながるものであるのではないかとされた。

当面、このような視点から、必要性が指摘される、あるいは見直し、活用が期待される新規ワクチン・既存ワクチンに対する検討を WG で進めることとし、2008年3月のビジョン推進委にそれまでのとりまとめを報告することとして、ビジョン推進委委員でもある、宮崎福岡市立西部療育センター長を座長とし、別紙(2)のメンバーにより、WGを継続して開催することとした。

4. 今後の検討予定等

2008年3月のビジョン推進委までに、ワクチン関連企業等の協力を得て、3-4回開催し、ビジョン推進委員会に検討状況を報告することとする。

以上

(別紙1)

第一回 WG 参加メンバー

荒井 節夫 社団法人北里研究所理事

伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長
(日本医師会治験促進センター)

今井 達男 武田薬品工業株式会社医薬営業本部流通推進部
ワクチングループマネージャー

大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター教授

岡田 賢司 独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科医長

神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長

倉田 毅 富山県衛生研究所長

佐藤 誓 デンカ生研株式会社国内営業本部執行役員国内営業副本部長
兼ワクチン営業部長

高見沢 昭久 財団法人阪大微生物病研究会理事

竹本 桂一 社団法人日本小児科医会常任理事

多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室長

野崎 周英 財団法人化学及血清療法研究所第Ⅱ研究部長

福田 仁史 社団法人細菌製剤協会
(財団法人阪大微生物病研究会東京事務所長)

俣野 哲朗 東京大学医科学研究所教授

松本 慎次 日本製薬団体連合会
(万有製薬株式会社医療制度情報室予防医療政策担当部長)

山口 鶴子 板橋区保健所長

山西 弘一 独立行政法人医薬基盤研究所理事長

(別紙2)

「ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ」構成員名簿

- 伊藤 澄信 独立行政法人国立病院機構本部医療部研究課長
(日本医師会治験促進センター)
- 庵原 俊昭 独立行政法人国立病院機構三重病院長
- 今井 達男 武田薬品工業株式会社医薬営業本部流通推進部
ワクチングループマネージャー
- 大石 和徳 大阪大学微生物病研究所感染症国際研究センター教授
- 大日 康史 国立感染症研究所感染症情報センター主任研究官
- 岡田 賢司 独立行政法人国立病院機構福岡病院小児科医長
- 神谷 齊 独立行政法人国立病院機構三重病院名誉院長
- 相楽 裕子 横浜市立市民病院感染症部長
- 竹本 桂一 社団法人日本小児科医会常任理事
- 多屋 馨子 国立感染症研究所感染症情報センター第三室長
- 福田 仁史 社団法人細菌製剤協会
(財団法人阪大微生物病研究会東京事務所長)
- 俣野 哲朗 東京大学医科学研究所教授
- 松本 慎次 日本製薬団体連合会
(万有製薬株式会社医療制度情報室予防医療政策担当部長)
- 宮崎 千明 福岡市立西部療育センター長
- 山口 鶴子 板橋区保健所長
- 山西 弘一 独立行政法人医薬基盤研究所理事長

ワクチン開発研究機関協議会の発足について

(趣旨)

我が国において健康への脅威の一つである新興・再興感染症対策の有力な方策はワクチンであり、総合科学技術会議の「安全に資する科学技術推進戦略」や厚生労働省の「ワクチン産業ビジョン」等において、ワクチンの迅速かつ的確な開発のための研究体制整備の必要性が示されている。

そこで、ワクチン開発に係る基礎研究を行う研究機関相互の連携を高め、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワーク組織とするため「ワクチン開発研究機関協議会」を設置することとした。

(協議事項)

本協議会では以下の事項につき協議する。

- (1) 今後のワクチン開発に係る研究の方向性
- (2) ワクチン開発に係る研究の普及事業等
- (3) その他、関係機関への提案など、ワクチン開発に係る研究の推進に関すること

(組織)

協議会はワクチン開発に係る基礎研究を行う下記の研究機関の代表者をもって構成する。

- ア 国立感染症研究所
- イ 東京大学医科学研究所
- ウ 大阪大学微生物病研究所
- エ 独立行政法人医薬基盤研究所

会長：山西弘一独立行政法人医薬基盤研究所理事長

※ 厚生労働省、(独) 医薬品医療機器総合機構、(社) 細菌製剤協会、日本製薬工業協会もオブザーバーとして参画

(当面の取り組み)

— ワクチン開発の研究・評価に関するフォーラムの開催 —

ワクチン開発研究や臨床評価等の現状と将来の展望を明らかにし、研究者間の交流を促進するため、基調講演及びワクチン開発研究発表等により構成するフォーラムを開催。

タイトル 日本発のワクチン開発をめざしてⅡ

とき 平成20年1月21日(月) 13時から

ところ TOKYO FM HALL (東京都千代田区麴町)

プログラム

- 基調講演 河岡 義裕 (東京大学医科学研究所感染症国際センター長)
- 講演 神谷 齊 ((独) 国立病院機構三重病院名誉院長) 他

5か年戦略に関する 20年度概算要求について

医政局研究開発振興課



革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略に基づく20年度概算要求(案)

①研究資金の集中投入

1042.3億円(783.1億円)
 文部科学省 579.0億円(362.4億円)
 ・脳科学研究戦略推進プログラム
 ・個人の遺伝情報に応じた医療の実現プロジェクト
 ・再生医療の実現化プロジェクト
 ・分子イメージング研究 他
厚生労働省 304.5億円(270.5億円)
 (関連研究119.6億円を含む)
 ・再生医療実用化研究
 ・創薬基盤推進研究
 ・医療機器開発推進研究 他
経済産業省 122.2億円(117.0億円)
 ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発
 ・機能性RNAプロジェクト
 ・インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト
 ・再生医療評価研究開発事業 他

⑥イノベーションの適切な評価

②ベンチャー企業育成

47.7億円(37.8億円)
厚生労働省 19.2億円(18.8億円)
 ・ベンチャー企業支援のための治験等相談事業
 ・産業投資による委託研究
 ・希少疾病用医薬品開発研究助成金
経済産業省 28.5億円(19億円)
 ・基礎から臨床への橋渡し促進技術開発
 ・中小企業基盤整備機構における窓口相談事業(中小機構交付金の内数)

④アジアとの連携 0.8億円(0.1億円)

厚生労働省 0.8億円(0.1億円)
 ・日中韓国際共同臨床研究事業
 ・日中韓治験調査対策事業

⑤審査の迅速化・質の向上

10.4億円(9.2億円)
厚生労働省 10.4億円(9.2億円)
 ・医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究
 ・審査の迅速化・質の向上 他
 (審査人員を3年間で236人増員)

20年度概算要求 1,177.7億円

(前年度予算等 872億円)

文部科学省 611億円(384億円)
厚生労働省 415億円(350億円)
経済産業省 151億円(138億円)

③臨床研究・治験環境の整備

142.1億円(91.9億円)
文部科学省 32.2億円(21.1億円)
 ・橋渡し研究支援推進プログラム
 ・臨床研究・研究支援人材の養成
 ・特別教育研究経費
 ・高度な臨床研究者の養成
 ・地域連携型高度医療人養成推進事業
厚生労働省 80.5億円(51.1億円)
 ・医療クラスター(仮称)整備事業
 ・再生医療推進基盤整備事業
 ・医療技術実用化総合研究
 ・治験拠点病院活性化事業 他
経済産業省 29.4億円(19.7億円)
 ・基礎から臨床への橋渡し促進技術開発(再掲)
 ・医療機器開発ガイドライン策定事業

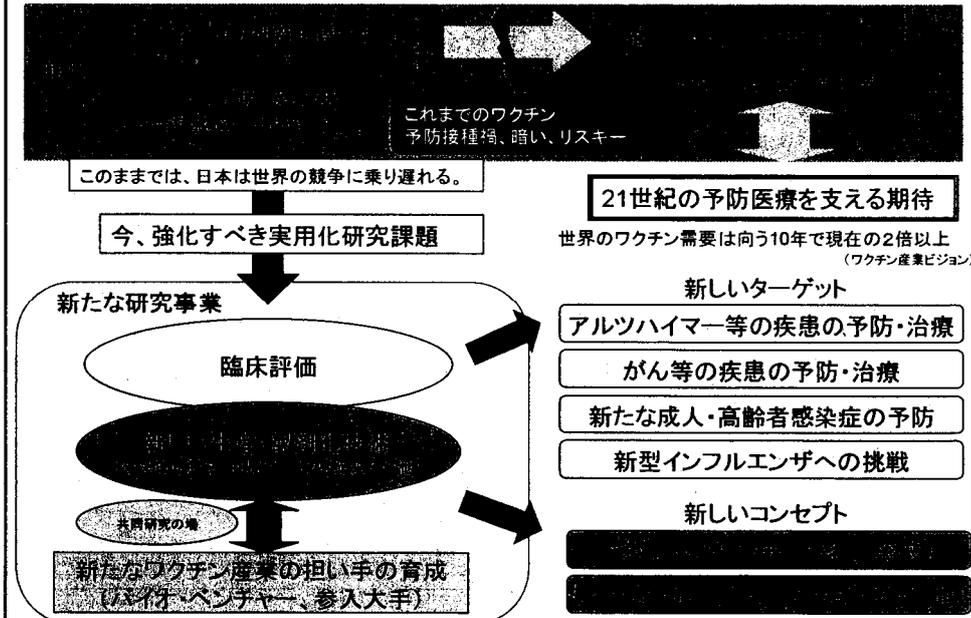
⑦官民対話

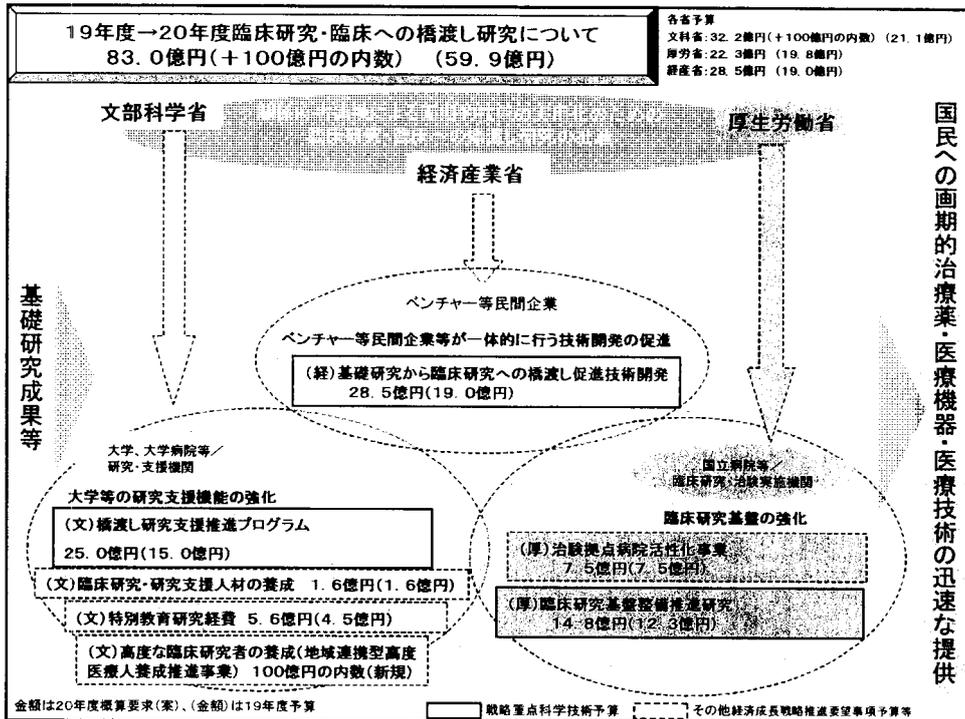
関係省・研究機関・産業界の連携強化

定期的な官民対話の実施

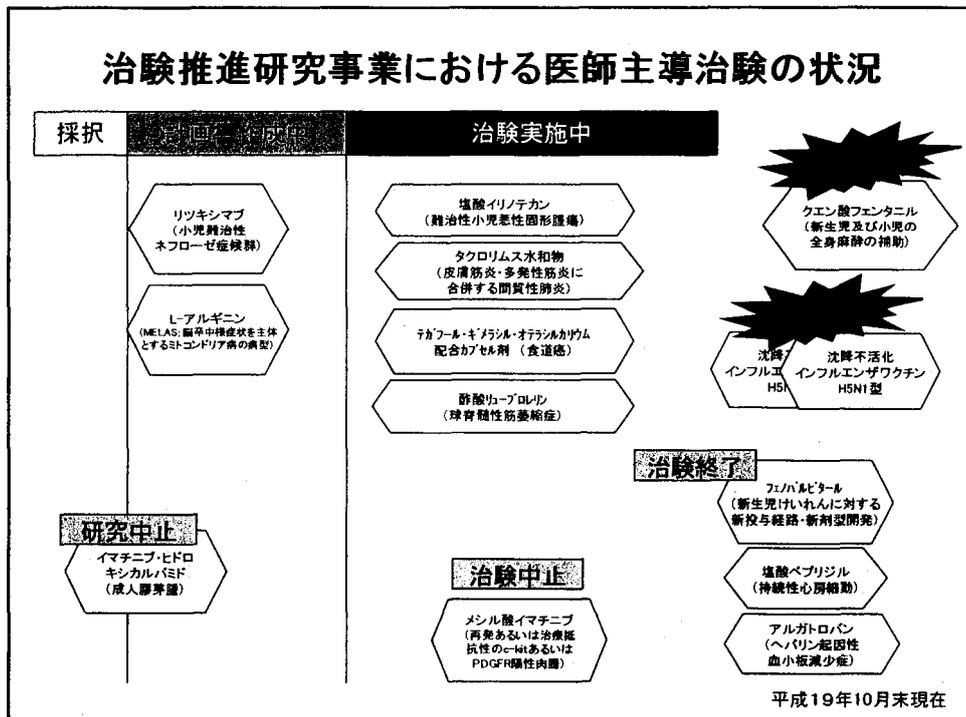
次世代ワクチン開発研究(新規)

平成20年度要求額 100百万円 (平成19年度予算額 0百万円)





治験推進研究事業における医師主導治験の状況



国立大学法人 大阪大学・微生物病研究所 におけるワクチン開発関連研究について

- 1. SE36マラリアワクチンの臨床開発 堀井俊宏
- 2. HCV治療ワクチンの開発 松浦善治
- 3. 自然免疫活性化アジュバントの開発 石井 健

平成19年11月30日

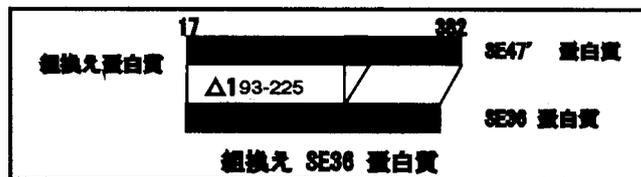
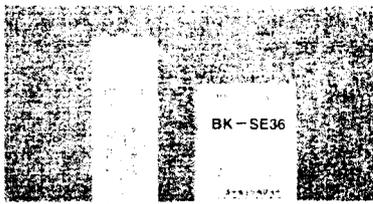
堀井俊宏

SE36マラリアワクチンの臨床開発 堀井俊宏



熱帯熱マラリア SERAとSE36 蛋白質の構造

SERA蛋白質 (N-末端ドメインにセリン残基の繰り返し配列を持つ) は赤血球期の分裂前に多量に生産され、寄生胞に多量に蓄積される。SE36蛋白質はN-末端ドメインのSE47'蛋白質からセリン残基の繰り返し配列を除去したものである。



一本のバイアルには、一回のワクチン接種に用いる水酸化アルミニウム (1 mg) に吸着させたSE36蛋白質 (100 μg) が、凍結乾燥した状態で封入されている。

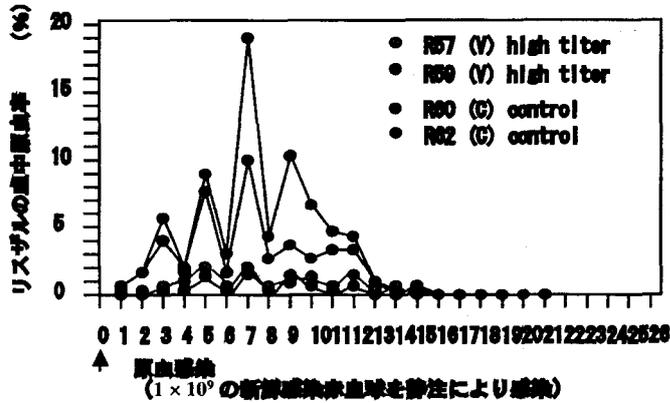
GMP生産したSE36マラリアワクチン治療製剤

本マラリアワクチンの臨床開発は

- ・ 大阪大学微生物病研究所・分子原虫学分野
 - ・ (財) 阪大微生物病研究会
 - ・ 世研-TDR (世界保健機関-国際疫学研究特別計画)
- 3者のコラボレーションによるものである。

リスザルによるSE36治験製剤のワクチン効果試験

⑧P生産されたSE36マラリアワクチン(50μg/アラム)による
ワクチン効果試験 (2003)



End point titer at challenge

- R60 (C) <100
- R62 (C) <100
- R57 (V) x 51,200
- R59 (V) x 51,200



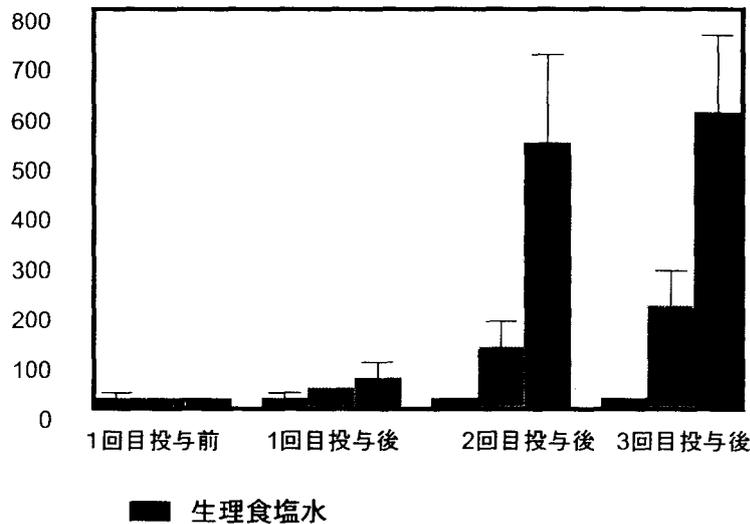
国内におけるSE36治験製剤第I相臨床試験

被験者数	各投与量群 20例 (2群 計40例) 被験薬: 15例 (BK-SE36) 対照薬: 5例 (生理食塩液)
投与方法	BK-SE36または生理食塩液0.5mL、及び、1.0mLを3回皮下投与
投与期間	各投与の間隔: 21日間±1日間
評価項目	主要評価項目: 有害事象の発現頻度と程度 副次的評価項目: SE36抗原に対する抗体価の推移

SE36第I相臨床試験で観察された有害事象の発現頻度と程度

	0.5 ml 投与群 (50μg)	1.0 ml 投与群 (100μg)
治験者数	15	14
硬結	13	13
腫脹	2	0
その他の重要症例	0	0

国内におけるSE36治験製剤第 I 相臨床試験
における抗体価の上昇



BK-SE36は安全であり、100%の抗体陽転を示した。

SE36マラリアワクチンの実用化をめざして

GMP生産に関わる承認事項 (財) 阪大微生物病研究会

文部科学省：DNA実験指針大臣承認申請 平成14年6月
厚生労働省：組換えDNA技術応用医薬品等製造のための指針に係る
製造計画の承認申請 平成14年11月
臨床試験用治験薬製造 平成14年12月 - 平成15年3月

GLP試験 (前臨床試験) 平成15年9月 - 平成16年3月
委託先：(株) 富士バイオメディックス

第I相臨床試験 (国内) 平成17年1月 - 平成18年8月
40名のボランティアによる安全性試験/免疫原性試験

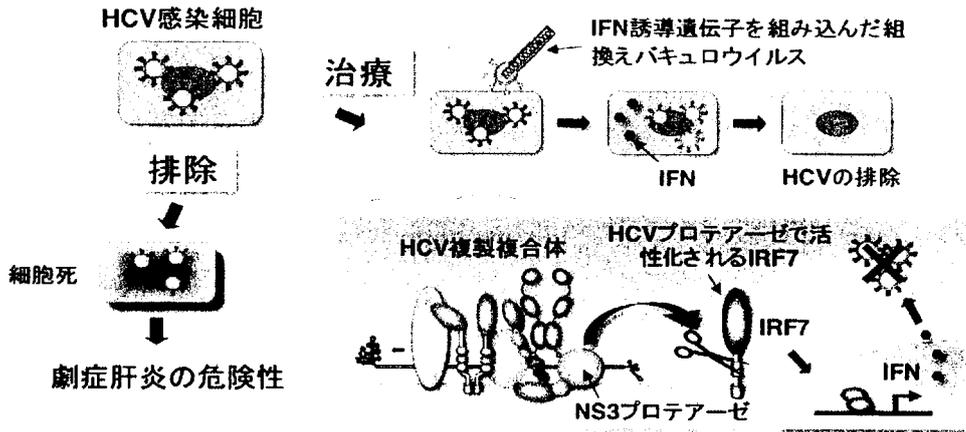
第I相臨床試験 (ウガンダ) 実施予定：平成19-20年
約20名のボランティアによる安全性試験
(抗体陽転者に対する安全性試験)

第II/III相臨床試験 (ウガンダ) 実施予定：平成21年-平成23年
200 - 400名による効果判定試験

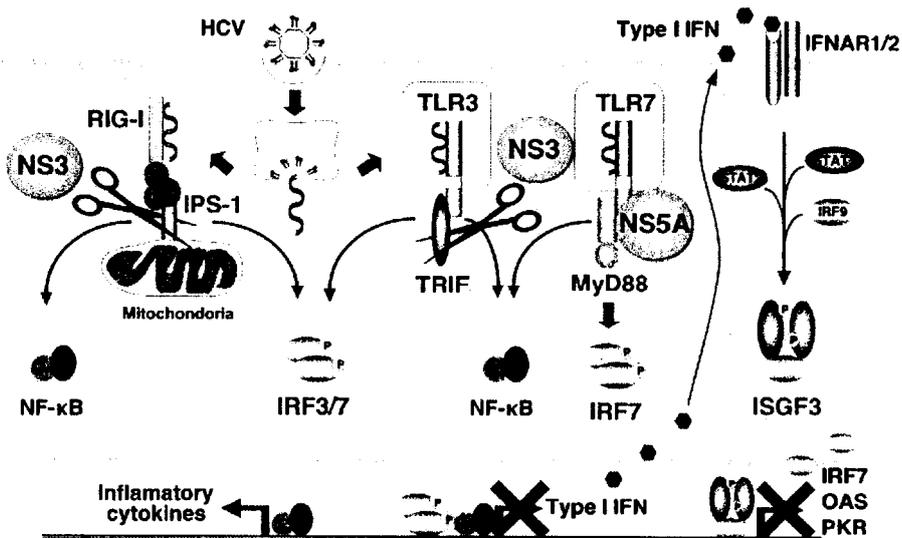
HCV治療ワクチンの開発 松浦善治

HCV感染細胞を治療する

目的 HCV感染細胞だけにIFNを発現誘導可能なバキュロウイルスベクターを作製し、慢性持続感染細胞からHCVを排除する

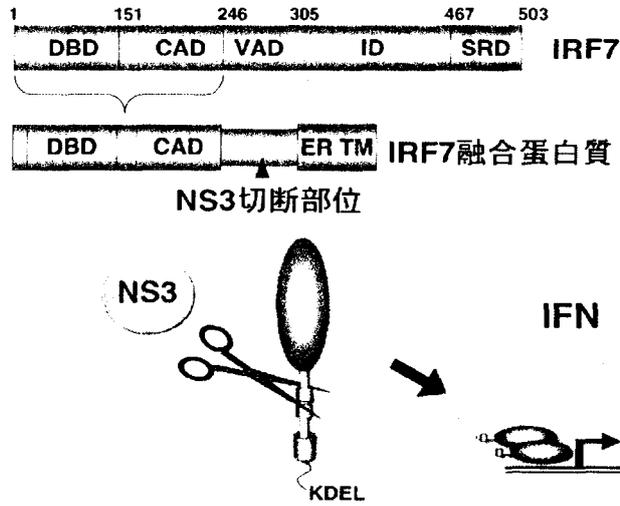


HCVは自然免疫の誘導を巧妙に阻害する



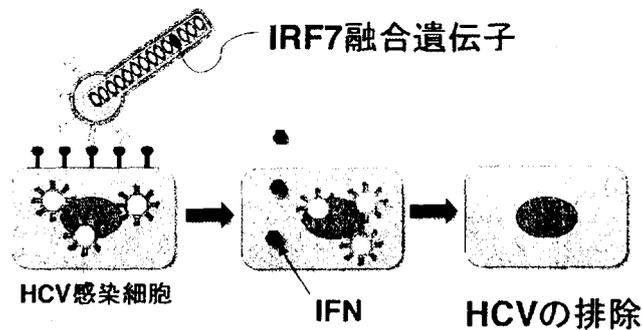
HCVに感染すると、TLR3のアダプター分子であるTRIFやRIG-Iのアダプター分子IPS-1を、HCVのNS3プロテアーゼが切断したり、TLRの主要なアダプター分子であるMyD88にNS5A蛋白質が結合して、自然免疫の誘導を阻害していることが明らかとなってきた。

HCV感染細胞で活性化されるIFN誘導因子



HCVに感染した細胞にはNS3プロテアーゼが発現している。そこで、HCVプロテアーゼによって特異的に認識されるアミノ酸配列を検討し、HCV感染細胞で効率よく活性化され、IFNの産生を誘導できるように設計した融合IFN調節因子(IRF)7遺伝子を構築した。

ウイルスベクターを用いて感染細胞からHCVを排除する



バキュロウイルスは昆虫ウイルスであり、大きな外来遺伝子を組み込むことが可能である。また、このウイルスは哺乳動物細胞にも複製せずに外来遺伝子を導入することができる。さらに、ヒトにはバキュロウイルスに対する中和抗体が無いことから、遺伝子導入ウイルスベクターとして優れた特性を備えている。そこで、バキュロウイルスベクターを用いて、HCVに感染した肝臓細胞にIRF融合遺伝子の導入を試みる。

アジュバント効果はもちろん、安全性、コスト(特許戦略も含む)を加味した Goal Orientedな新規アジュバント及びDrug Delivery System(DDS)の開発研究をおこなっている。

A)ヒト型TLR9リガンド(K,DタイプCpGODN)

- 免疫賦活化作用を有するオリゴ核酸とその使用 (2000年、国際特許WO0061151)
- CpGオリゴ核酸の生体内輸送のためのリポソーム (2003年、国際特許WO03040308)
- 多機能CpGオリゴ核酸による免疫反応の誘導 (2003年 米国特許US2003144229)

B)新規TLR9リガンド(ヘモソイン:ヘムポリマー)

- ヘモソインによる自然免疫反応を利用したマラリア診断、抗マラリア薬のスクリーニング等 (2005年、国際特許WO2006061965)
- 新規アジュバント(ヘモソインのアジュバント効果) (2007年、特願2007-285737)

C)CpGODN-SPG複合体(シゾフィラン:CpGODNと複合体を形成、単体では既に薬剤認可済み)

- Th2細胞関連疾患の予防等に用いられる核酸/多糖複合体(特願2006-282148)

D)TLRを介さない新規DNAアジュバント

- 二重鎖ポリ核酸による免疫賦活化作用 (2000年、国際特許 WO0015768)

アジュバントによる自然免疫活性化とそのワクチン効果増強作用

