



ファイザーにおけるワクチン開発について

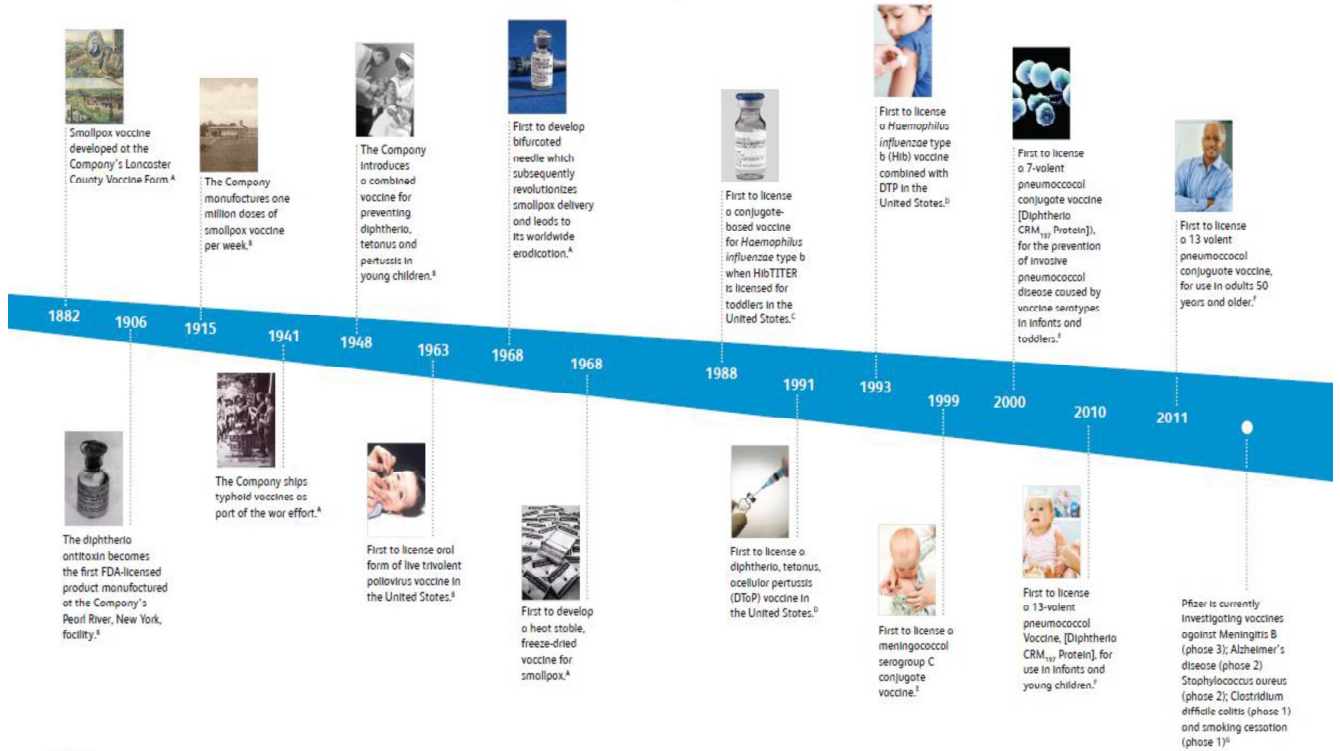
第11回厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会
研究開発及び生産・流通部会

2016年2月19日
ファイザー株式会社
ワクチン・リサーチ部
小河原 修

本日の内容



- ワクチン研究開発の歴史
- ワクチンクリニカルリサーチ&ディベロップメント部門
- 開発品目について
 - 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) ワクチン
 - クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*) ワクチン
- まとめ



Reference

^AWyeth | Lederle Laboratories | Davis Biologicals | Lederle-Pratt Biologicals | Wyeth Lederle Vaccines and Diagnostics | Pfizer | Pfizer, Pipeline as of November 2012. Available at http://www.pfizer.com/research/product_pipeline/product_pipeline.jsp

ワクチン クリニカルリサーチ&ディベロップメント部門

目的	歴史	責務
<ul style="list-style-type: none">■ 予防用および治療用ワクチンの世界各国での研究開発 	<ul style="list-style-type: none">■ 感染管理対策における重要な役割（ファイザーおよび合併前社）：<ul style="list-style-type: none">◆ 天然痘撲滅プログラム◆ 西半球におけるポリオの排除◆ インフルエンザ桿菌，C群およびB群髄膜炎菌，および肺炎球菌予防ワクチンの開発 	<ul style="list-style-type: none">■ 予防用ワクチン：<ul style="list-style-type: none">◆ ヒトを対象とする最初の臨床試験（First-in-human）◆ 有効性／免疫原性の実証試験（Proof-of-concept）◆ 世界各国での製造販売承認取得のための主軸試験（Worldwide registration studies）◆ 製造販売後臨床試験（Post-approval commitments）◆ 革新的な治療用ワクチン開発の可能性 

ワクチン研究開発

臨床フェーズ	小児／成人	<ul style="list-style-type: none"> プレベナー13 承認申請中／製造販売後 (日本, グローバル)
	青年期／成人	<ul style="list-style-type: none"> B群髄膜炎菌 第3相 (グローバル), 承認 (米国)
	成人	<ul style="list-style-type: none"> 黄色ブドウ球菌 クロストリジウム・ディフィシル 第2b相 (グローバル), 第1/2a相 (日本) 第2相 (グローバル), 第1相 (日本)



4抗原黄色ブドウ球菌ワクチン (SA4Ag)

- 黄色ブドウ球菌は医療関連感染および市中感染の主要な原因菌である
 - 米国において、黄色ブドウ球菌は医療関連感染の～15%を占める¹
 - 手術部位感染（SSI）の主要な原因菌であり、SSIのうち、～1/3が黄色ブドウ球菌によるものである²⁻⁵
 - 日本において、SSI患者由来の臨床分離菌のうち、10%が黄色ブドウ球菌である⁶
- 抗菌薬耐性菌により、治療の選択肢に限りがある
- 感染管理対策を積極的に講じる一方で、黄色ブドウ球菌による感染症は依然として存在している
- 黄色ブドウ球菌感染症の予防において、ワクチンは重要な役割を果たすものと考える

¹Hidron AI et al. NHSN annual update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008;29(11):996-1011.

²Anderson DJ et al. Clinical and Financial Outcomes Due to Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* Surgical Site Infection: A Multi-Center Matched Outcomes Study. *PLoS ONE*. 2009; 4(12): e8305.

³Anderson, DJ. Surgical Site infections. *Infect Dis Clin N Am*. 2011; 25: 135-53.

⁴Health Protection Agency. Surveillance of surgical site infections in NHS hospitals in England, 2012/2013. London: Health Protection Agency, December 2011.

⁵Ribas, RM et al. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care hospital: Risk factors, overall mortality and antimicrobial resistance. *Int. J. Med. Med. Sci*, 2009;1(10): 412-7.

⁶厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）、SSI部門年報2014年.

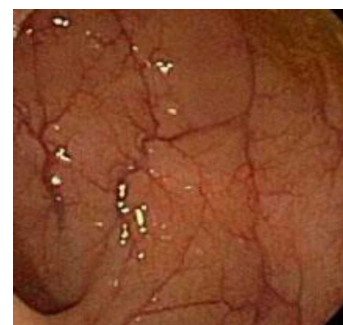
4抗原黄色ブドウ球菌ワクチン(SA4Ag)

- MSSAおよびMRSAを含む広範な黄色ブドウ球菌感染症由来の臨床分離菌に対し、感染予防することが可能となるよう設計
- 黄色ブドウ球菌の菌体表面に発現し、黄色ブドウ球菌の感染成立機構に重要な役割をもち、臨床分離菌で維持される成分をワクチン抗原として選択
 - **CP5-CRM₁₉₇** および **CP8-CRM₁₉₇**：宿主の貪食作用を防ぐ莢膜多糖体血清型5（CP5）および8（CP8）に無毒性変異ジフテリア毒素関連交差反応物質197（CRM₁₉₇）を結合
 - **rmCifA**：宿主因子への接着に必要なクランピングファクターA（CifA）の遺伝子組換え変異抗原
 - **rP305A**：遷移金属イオンの取込みを行うマンガトランスポーターC（MntC）タンパク質の遺伝子組換え抗原
- 日本では、健康成人を対象に第1/2a相試験を実施中
- 北米、ヨーロッパ地域において、腰椎後方固定術時の術後感染に対する予防効果を評価する第2b相有効性試験を実施中

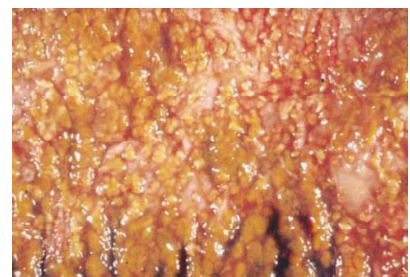
クロストリジウム・ディフィシルワクチン

クロストリジウム・ディフィシル関連疾患（CDAD）

- *C. difficile*は、グラム陽性の嫌気性芽胞形成菌である
- 院内感染性下痢の主な原因となっている¹
- *C. difficile*が産生するトキシンAとBが *C. difficile*関連疾患（CDAD）の直接的な原因である^{2,3}
- CDADの初発または再発を予防するワクチンは未だ承認されていない



正常な大腸



偽膜性大腸炎⁴

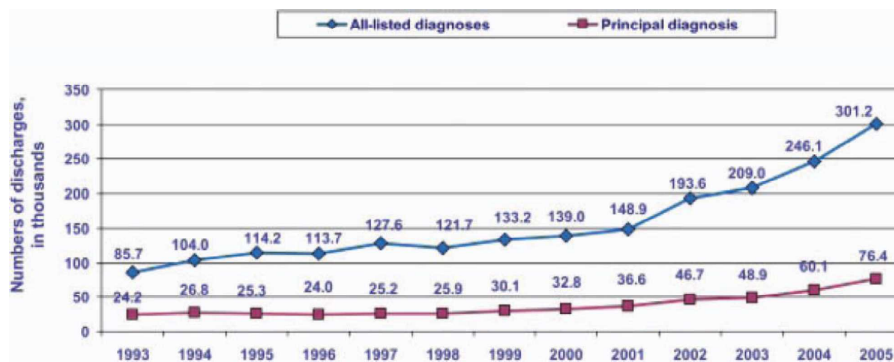
¹ Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370(13):1198-208.

² Giannasca PJ, Zhang ZX, Lei WD, et al. Serum antitoxin antibodies mediate systemic and mucosal protection from *Clostridium difficile* disease in hamsters. *Infect Immun* 1999;67(2):527-38.

³ Torres JF, Lyster DM, Hill JE, et al. Evaluation of formalin-inactivated *Clostridium difficile* vaccines administered by parenteral and mucosal routes of immunization in hamsters. *Infect Immun* 1995;63(12):4619-27.

⁴ Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346(5):334-9.

- 米国において、病院や介護施設における*C. difficile*の医原性集団感染は、過去10年間に発症数が増加し、重症例が増加している^{1,2,3}



Trends in hospital stays associated with *Clostridium difficile*-associated disease, 1993–2005¹

- 高橋らによる日本におけるCDAD大規模調査では、日本でのCDADのリスク因子は、欧米における過去の研究データとおおむね類似している⁴

¹ Dubberke E. *Clostridium difficile* infection: The scope of the Problem. J Hosp Med 2012;7(Suppl 3):S1-4.

² Gerding DN, Lessa FC. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection inside and outside health care institutions. Infect Dis Clin North Am 2015;29(1):37-50.

³ Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015;372(9):825-34.

⁴ Takahashi M, Mori N, Bito S. Multi-institution case-control and cohort study of risk factor for the development and mortality of *Clostridium difficile* infections in Japan. BMJ Open 2014;4: e005665 doi:10.1136/bmjopen-2014-005665.

- 化学的に不活化した遺伝子組換えトキシンは、重要な抗原エピトープを保持し、流行している臨床株由来のトキシンを中和する
- リスク集団におけるCDADの初回発症予防を目的とする
- 米国で第2相試験を実施中
- 国内で健康成人を対象に第1相試験を実施中

まとめ

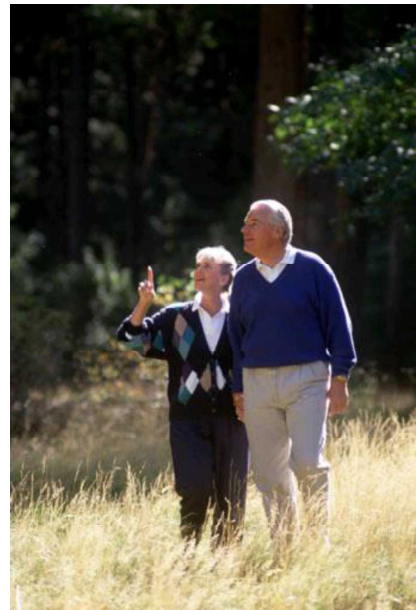
まとめ

- ファイザーは、ワクチン開発において長い歴史を有する
- 黄色ブドウ球菌ワクチンについて、グローバルでは第2b相、日本においては第1/2a相試験を実施中
- クロストリジウム・ディフィシルワクチンについて、グローバルでは第2相、日本では第1相試験を実施中
- その他のワクチンについては評価中

ワクチンは、世界中の人々の健康のための最も重要な唯一の医学的介入手段であり...



...今後も産官学協同のもとに新しいワクチンの開発に貢献していきます。



日本も含めたすべての年齢および地域の人々のために、予防用および治療用ワクチンを探索し開発していきます

The discovery and development of prophylactic and therapeutic vaccines for all ages and geographies including Japan.