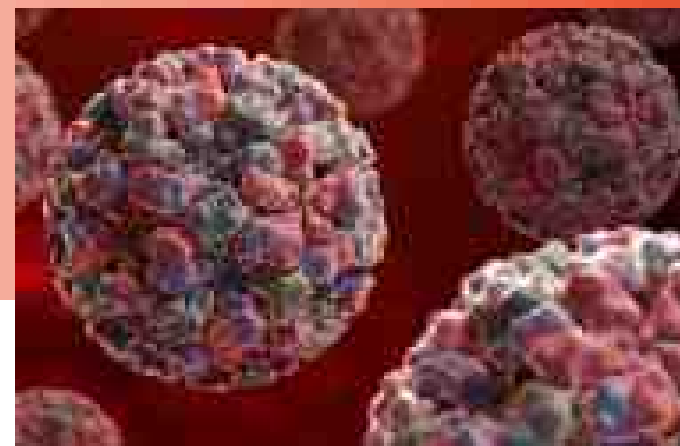


武田薬品におけるワクチンパイプラインの現況 - ノロウイルスワクチン 及び開発中のワクチン -

2014年5月23日
ワクチンビジネス部 小河原 修



The norovirus Photo: ALAMY

本日の内容



1. ノロウイルスワクチン開発

- 予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会において選定された、開発優先度の高いワクチン

2. 日本における開発中のワクチン

- ✓ TAK-816(ヒブワクチン)
- ✓ TAK-850(細胞培養季節性インフルエンザワクチン)

ノロウイルスワクチン開発

背景 - ノロウイルス -



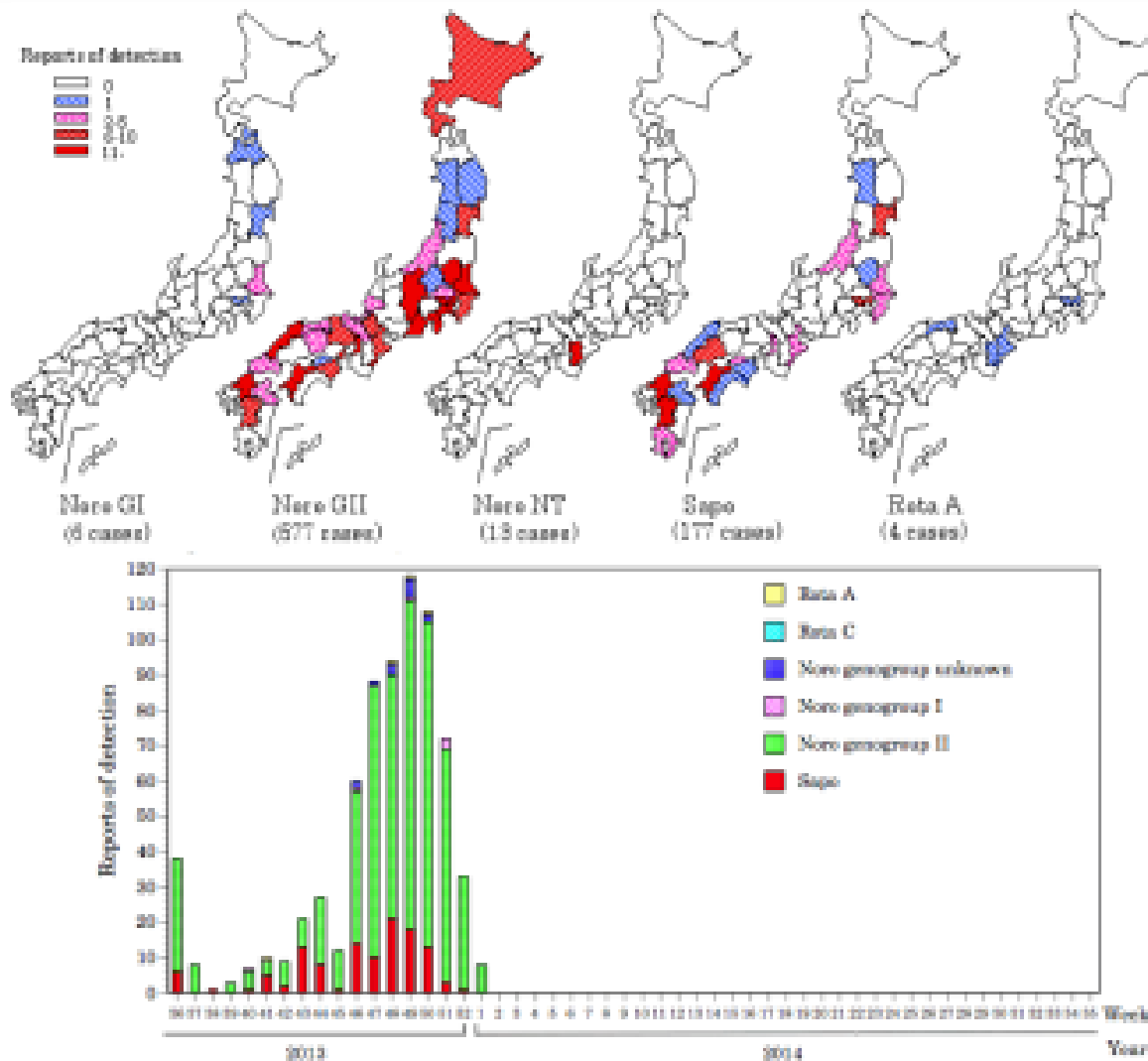
ノロウイルスは、急性胃腸炎(AGE: acute gastroenteritis)の原因ウイルスとして全世界で認識されている

- ノロウイルス急性胃腸炎は、急性胃腸炎全体の約半数を占めている。
 - 青少年や成人を含め、全ての年齢層における原因ウイルスである。
- 5歳未満の小児では、ロタウイルスに続いて2番目の急性胃腸炎の原因ウイルスとなっている。
 - 有効なロタウイルスワクチンは存在するため、ノロウイルスが、全世界の小児に対し最も重要な胃腸系疾患の原因ウイルスとなりつつある。
- 嘔吐や下痢などの症状は、非常に重篤な場合がある。
 - 世界的に、若年小児や高齢者の入院率が高い。
 - 5歳未満の小児では、年間に71,000人から200,000人が死亡する(主に発展途上国)。
 - 先進国では、年間に20,000人以上の高齢者が死亡する。

ノロウイルスワクチン開発



背景 - 日本において検出された胃腸炎ウイルス 2013/14 -



<http://www.nih.go.jp/niid/en/2013-03-15-04-55-59/2100-disease-based/na/norovirus/idsc/iasr-noro-e/4248-iasr-noro-e-140109.html>

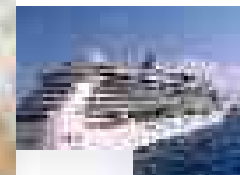
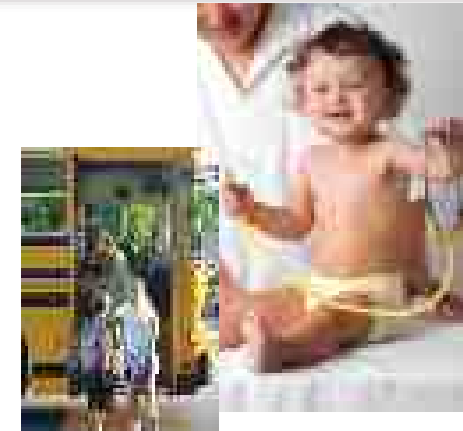
ノロウイルスワクチン開発

背景 - ワクチン開発の目的 -



本ワクチンの目的は、ノロウイルスに関連する疾患を予防することである

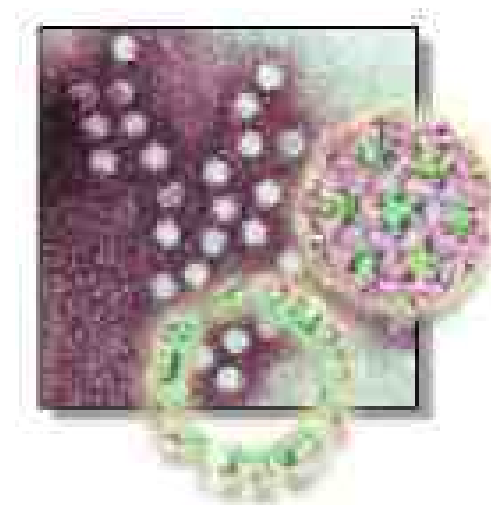
- 重篤な疾患や合併症を誘発しやすい乳幼児及び高齢者
- 感染しやすい、あるいは感染拡大の懸念がある、以下のような集団
 - 医療従事者／養護施設勤務者
 - 食物取扱者
 - 船舶渡航者／スタッフ
 - 海外渡航者
 - 軍隊
 - 入院患者
 - 免疫不全者



開発中のノロウイルスワクチン



- 2種類のノロウイルス抗原から構成される2価ワクチン(筋肉内接種)
 - ノロウイルス抗原(GI.1、GII.4:ヒトで発症する主要抗原)
 - VLPs(Virus-Like Particles:ウイルス様粒子)
 - アジュバントとして、水酸化アルミニウム及びMPL(GSK)を含む
- Virus-Like Particles:
 - ウィルスカプシド構造を正確に構成する
 - ウィルス遺伝子を含まない(感染/発症しない)
 - 大規模な細胞培養で容易に製造できる
 - 他のワクチンですでに使用されている(例:HPVワクチン)



開発中のノロウイルスワクチン

第 I 相試験(LV03-104)



試験デザイン

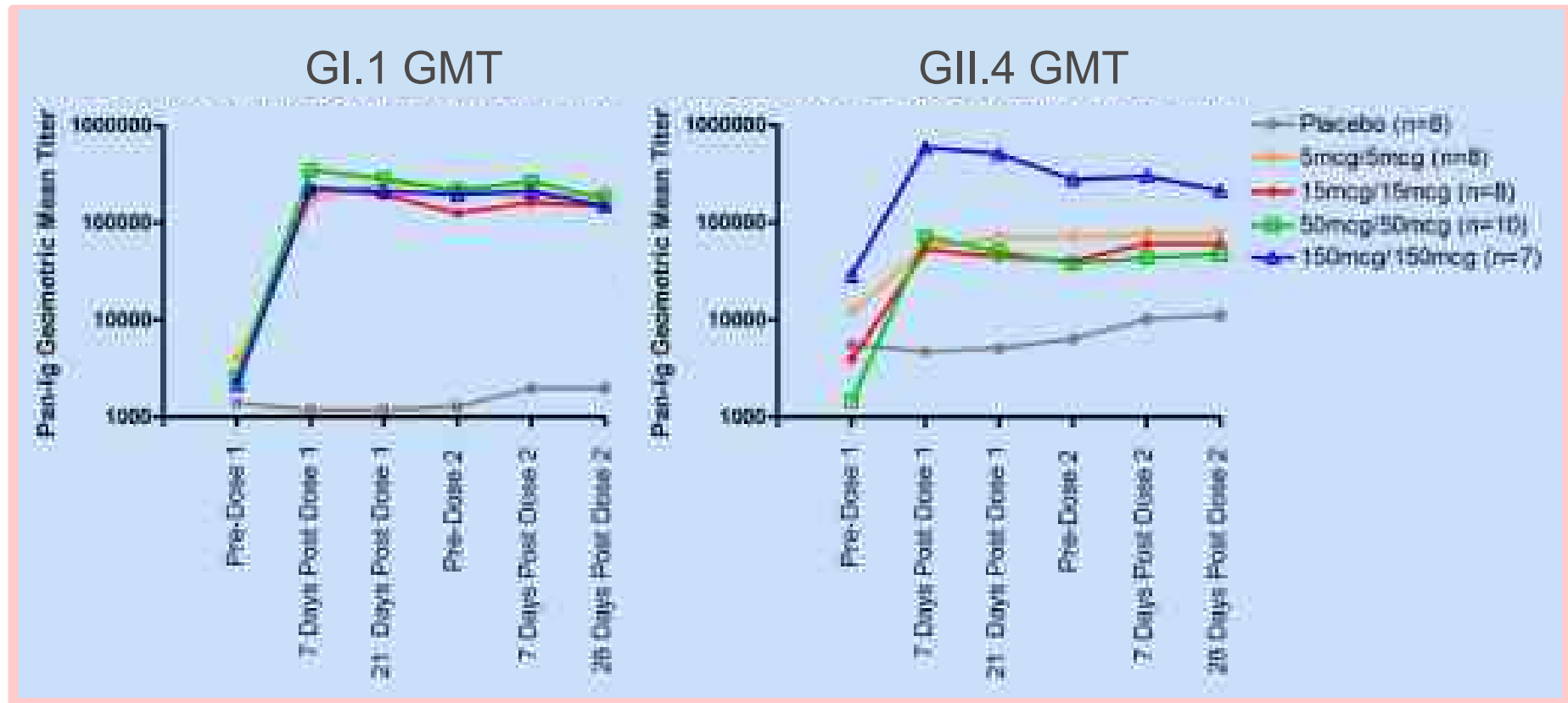
- 評価項目:安全性、免疫原性
- 第 I 相試験、無作為プラセボ対象二重盲検比較試験(用量漸増)
 - 用量: 5/5、15/15、50/50、150/150 μg (1回目/2回目接種)
アジュバント:MPL 50 μg +水酸化アルミニウム 500 μg
 - 健康成人(102名:18-49歳、50-64歳、65-85歳)
- 2回接種(28日間間隔)

試験結果

- すべての用量で、忍容性が確認された
- GI.1に対する抗体価は、GII.4より高い免疫原性を示した
- 102例中、5例に重篤な有害事象が発現したが、全ての症例でワクチンとの因果関係は否定された

開発中のノロウイルスワクチン

LV03-104: 血清中抗体価(用量別)



対象集団: 18~49歳の成人
 ワクチン接種: Day 0(1回目)とDay 28(2回目)
 Pan-Ig: すべての抗ノロウイルス抗体

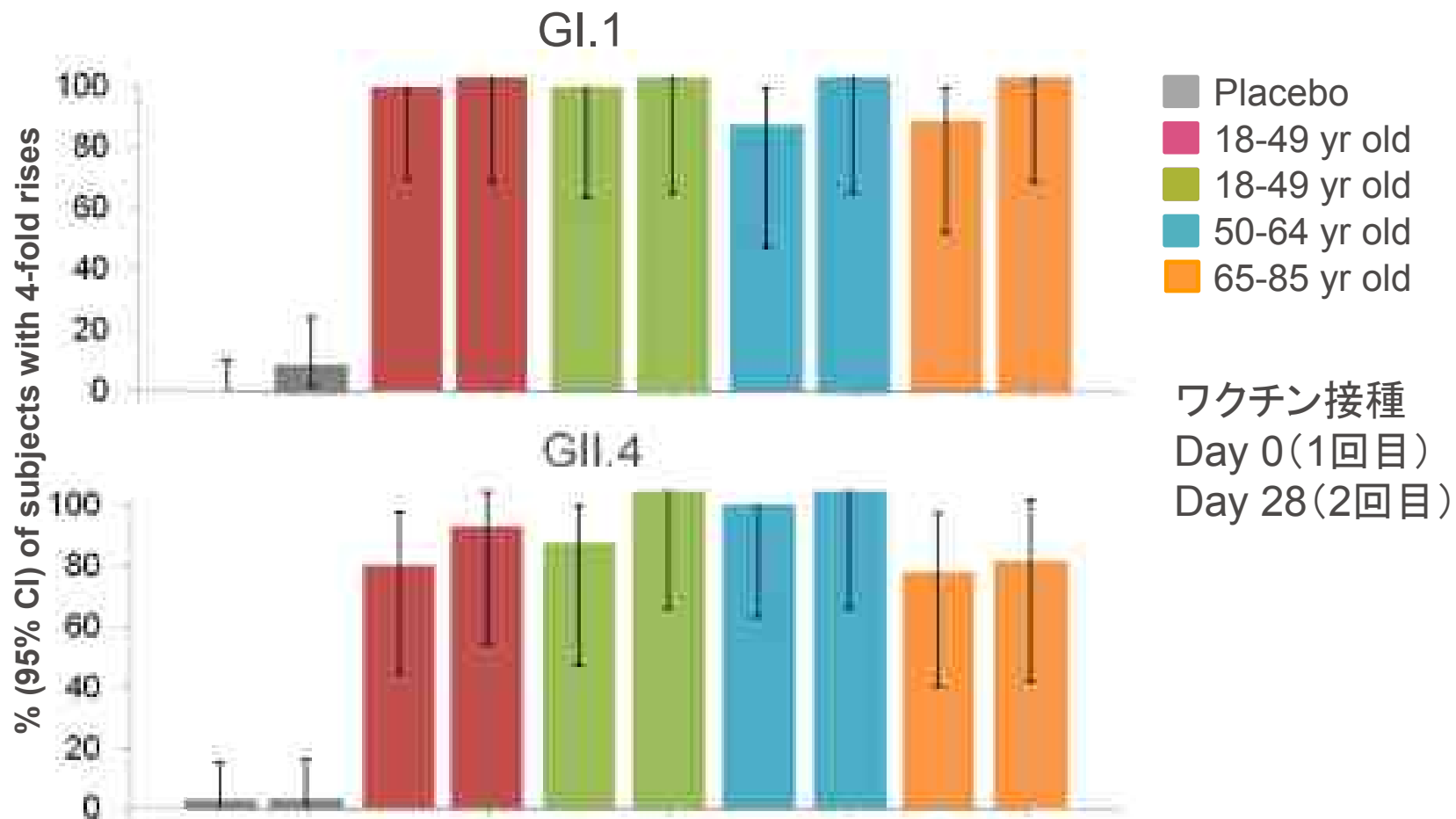
Frey et al., IDSA, 2011

開発中のノロウイルスワクチン



LV03-104: 免疫原性(1回目及び2回目接種28日後)

年齢に関係なく、各集団の大部分が本ワクチン1回接種後に免疫反応(接種前と比較してGMTが4倍以上の上昇を示す)を示した

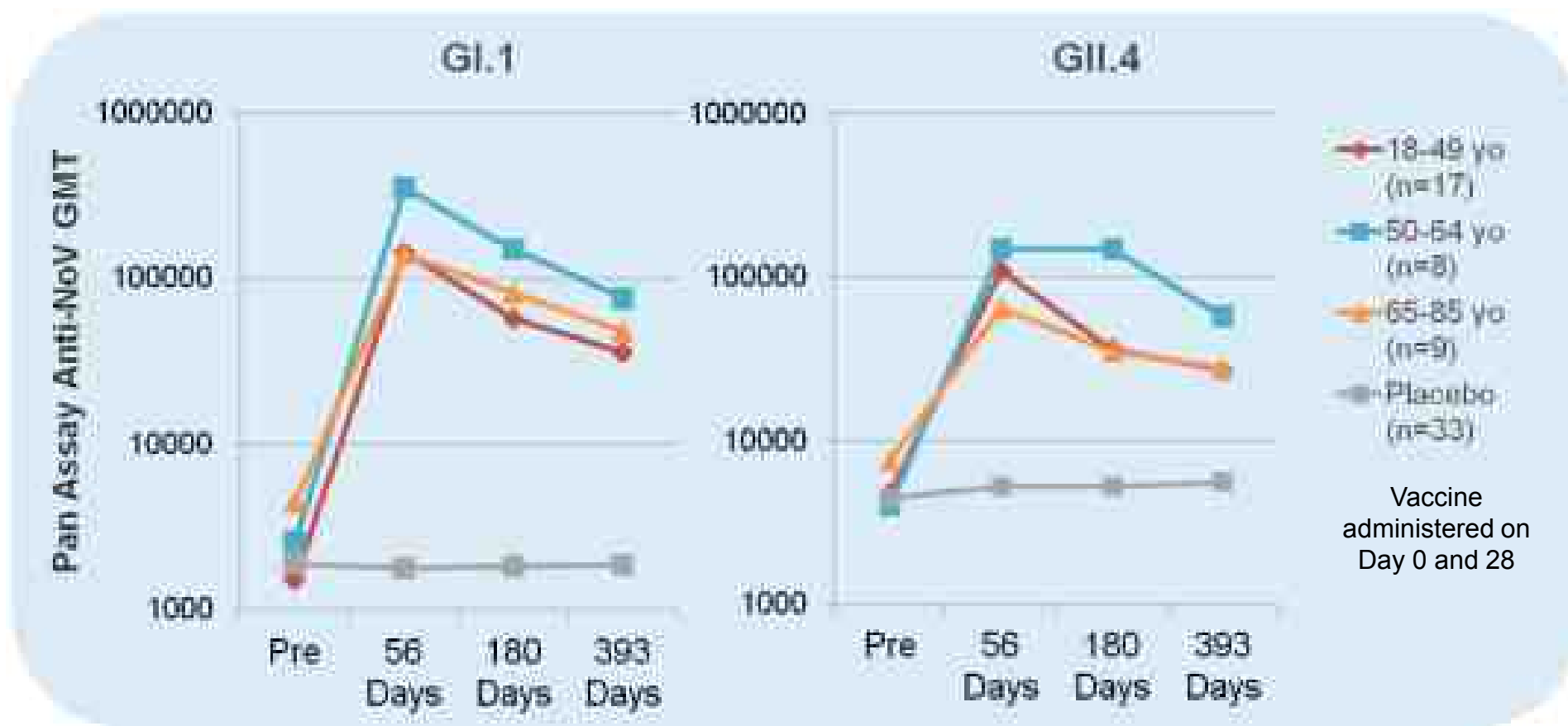


開発中のノロウイルスワクチン



LV03-104: 血清中抗体価(長期免疫原性)

成人(85歳まで)では、本ワクチン接種後1年間、血清中抗体価が持続した



ワクチン接種 ↑ ↑

↑ ↑

Treanor et al., ICAAC, 2012

開発中のノロウイルスワクチン

第 I / II 相試験 (LV03-105: ノロウイルスチャレンジ試験)



試験デザイン

- 評価項目: 安全性、免疫原性、有効性
- 第 I / II 相試験、無作為プラセボ対象二重盲検比較試験
用量: 50/50 µg (1回目/2回目)
アジュバント: MPL 50 µg + 水酸化アルミニウム 500 µg
- 健康成人 (132名: 18-50歳)
- 2回接種 (28日間間隔)
- GII.4ウイルスチャレンジ (56日後)

試験結果

- ワクチンに関連した重篤な有害事象は発現しなかった
- ワクチン接種によって、抗体価は上昇した

開発中のノロウイルスワクチン

LV03-105: 胃腸炎症状の発症抑制



- 良好な安全性と前述の試験と同様の免疫原性を示した。
- プラセボ群と比較して、嘔吐症状かつ／または下痢症状の発症を抑制した。
 - ノロウイルスワクチンと同程度の発症抑制効果
- プラセボ群と比較して、ワクチン接種群ではノロウイルスの検出が低かった。
 - 感染拡大の制御に期待できる

Gastroenteritis Symptoms in Norovirus PCR-Positive Subjects	Vaccine (%) n=50	Placebo (%) n=48	% Reduction (95% CI)	p Value (Fisher's Exact)
Severe vomiting AND/OR diarrhea	0 (0.0%)	4 (8.3%)	100% (-, -)	0.054
Moderate or severe vomiting AND/OR diarrhea	3 (6.0%)	9 (18.8%)	68% (-11.2, 90.8)	0.068
Mild, moderate or severe vomiting AND/OR diarrhea	10 (20.0%)	20 (41.7%)	52% (8.3, 74.9)	0.028

Bernstein et al., ID Week 2013, October 2014

開発中のノロウイルスワクチン

- 総括 -



- ノロウイルスワクチン(VLP)は、ウイルスチャレンジ試験において、嘔吐や下痢症状などの発症を抑制した。
- 本ワクチンは、全ての年齢層を対象者とした開発を考慮している。
 - 5歳未満の小児
 - 高齢者
 - 海外渡航者、軍隊、医療従事者
- 有効性試験(発症予防試験)の実施を計画している段階である。
- 本ワクチンの開発によって、ノロウイルスによる疾病負担やノロウイルスに関連した経済的インパクトを示す良い機会となる。



日本における開発中のワクチン



1. TAK-816(ヒブワクチン)
 - 審査中(2013年9月申請)

2. TAK-850(細胞培養季節性インフルエンザワクチン)
 - phase 1/2 試験進行中

参考:

- BLB-750(H5N1/プロトタイプ パンデミックインフルエンザワクチン)
- 2014年3月承認取得