

混合ワクチンについて

ワクチン産業ビジョン推進委員会
2008年12月25日

グラクソ・スミスクライン株式会社

発表の流れ

- 海外で使用されているが日本では使用されていない混合ワクチン
- 海外における混合ワクチン開発のコンセプトと難しさについて
 - 開発ガイドライン(米国・欧州)
 - 混合化による利点
 - 混合化の難しさ
- ワクチンメーカーからの視点
 - 開発のインセンティブ
 - 混合するワクチンの選定などについて
 - ワクチンの臨床開発の課題
 - 生産技術・サプライチェーンなど
 - 先進国・発展途上国での違い
 - 混合化による問題(免疫原性が減少するなど)
- 個別の例
 - DTP ベースの混合ワクチン

海外で使用されている混合ワクチン

- 生ワクチン
 - MMR(3混)
 - MMRV(4混)
- DTPベースの不活化ワクチン
 - DTPa-IPV(4混)
 - DTPa-IPV-HepB(5混)
 - DTPa-IPV-Hib(5混)
 - DTPa-IPV-Hib-HepB(6混)
- HepBベースのワクチン
 - HepA-HepB(2混)
 - Hib-HepB(2混)

出典: ワクチン産業ビジョンの情報を更新

混合ワクチンの利点と課題

- ワクチン供給の利便性が高まる
- 接種対象集団のコンプライアンスが改善される
- 予防接種が一般の人々だけではなく、医療界にも受け入れられやすくなる

- その結果として
 - ワクチン接種率の上昇
 - 医療費のコスト削減
 - 新規混合ワクチンが開発された際に接種スケジュールの見直しなどの課題が生じる
 - 将来的には生ワクチンと不活化ワクチンを混合するという可能性もある

出典: EMEAの混合ワクチンガイドライン(1998)

混合ワクチンの開発に関する制約

- 混合ワクチンの開発には、多くの課題がある。
 - 混合ワクチンごとに品質、安定性、安全性、臨床的忍容性、臨床的有効性・免疫原性を考慮し、個別に開発、試験しなければならない。
 - 混合ワクチンに含まれる個々の成分(保存剤、添加物、アジュバントなど)の安定性、配合を明らかにすることを目的とした製剤面の開発が必要。
- 相互作用・干渉の問題
 - 本質的な免疫学的な相互作用
 - 抗原の競合
 - エピトープ特異的な抑制
 - 混合ワクチンの特定成分によるアジュバント効果
 - 有害なアジュバントの相互作用
 - ワクチンの成分間の化学的・物理的作用
 - アジュバントの吸着部位での競合
 - 生ワクチンの場合は、ワクチン株間の干渉、または外部感染との同時曝露による干渉によりワクチン株の増殖が抑制されて効果が減じる

出典: EMEAの混合ワクチンガイドライン(1998)

ワクチンメーカーからの視点

- 異なる抗原を混合することは接種回数を減らすだけでなく、添加物(アルミアジュバントや保存剤)などの総量を減らすことができる。
- 異なるワクチンを組み合わせる際の基本は、まず、接種スケジュールの同じものの組み合わせを考える。その後、混合化によってネガティブな干渉がないかどうかを調べる。
- 大規模な評価をするために通常の臨床開発に続く市販後調査が必要となる。
- 技術的な面から見ると混合ワクチンの生産はかなり複雑であり、バルクのサプライチェーンの管理が必要となる。
 - 技術的適合性、長期間の安定性、中間体の累積安定性、中間体の異なる保存期間など。
- 企業側も臨床的同等性が示されれば、コスト削減と接種率上昇により経済的インセンティブがある。
- 先進国と発展途上国とで開発コンセプトに違いはない。ただし、抗原については違いが出ることもある(例: 全菌型百日咳ワクチン(wP)と無細胞性百日咳ワクチン(aP))

DTPをベースとした混合ワクチンの事例

DTPa-IPV-Hib-HepB(6混) ワクチン

- 2005年9月20日 : EMEAによるプレスリリース
 - DTPa-IPV-Hib-HepB(6混)ワクチンのHepBに関して長期間にわたる防御に疑問があることから販売承認を一時停止をした。
 - CHMPは、ワクチンメーカーに対してこのワクチンを接種した幼児と小児に対してHepBの追加接種が必要かどうかの追跡調査を要求した。
 - 欧州にはDTPa-IPV-Hib-HepB(6混)ワクチンは2種類あるが、もう一方のワクチンには問題がなかった。

DTPa-IPV-Hib-HepB(6混)ワクチン(続き)

- 各ワクチンの抗原や添加物の組成、製造過程などで様々な違いがある。

物質名	A	B
ジフテリアトキソイド	20IU	30IU
破傷風トキソイド	40IU	40IU
百日咳トキソイド	25 μ g	25 μ g
百日咳FH	25 μ g	25 μ g
B型肝炎表面抗原	5.0 μ g	8.0 μ g
不活化タイプIポリオウイルス	D抗原40単位	D抗原40単位
不活化タイプIIポリオウイルス	D抗原8単位	D抗原8単位
不活化タイプIIIポリオウイルス	D抗原32単位	D抗原32単位
Hib PRP-T	12 μ g-(24 μ g)	10 μ g-(20-40 μ g)
水酸化アルミニウム (Al(OH) ₃)	0.3mg	0.5mg
リン酸アルミニウム (AlPO ₄)	—	0.32mg

出典: 各製品のSPC(製品概要): EMEAホームページより

肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)と DTPワクチンの混合ワクチン: 経験

- PCV7は、7つの血清型(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F および 23F)について各々結合型ワクチンを製造し、7つをあわせたワクチンである
- DTwPとの混合ワクチンの経験:
 - DTwP-Hib-PCV9 混合ワクチン(1, 4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)
 - ガンビアでは十分な抗体価が得られ効果もあった
 - DTwP-Hib 混合ワクチンと同様^{1, 2}
- DTaPとの混合ワクチンの経験:
 - Hib結合型ワクチン・DTaPワクチンの混合ワクチンでは、一般的にHib抗原の免疫原性が下がることが知られている³
 - DTaP-PCV7 (あるいはPCV13)の混合ワクチンは複雑で、上記の例と同様に肺炎球菌抗原に対する免疫原性が減少する可能性がある
 - この混合ワクチンの試験は実施されていない

¹ S.K. Obaro, G.C. Enwere, M. Deloria, et al. (2002) *Pediatr Infect Dis J.* 21:940-6.

² F.T. Cutts, S.M.A. Zaman, G. Enwere, et al. (2005) *Lancet* 365:1139-46.

³ D. Goldblatt, P. Richmond, E. Millard, et al. (2000) *J Infect Dis.* 181:6:2117-8.

肺炎球菌結合型ワクチン(PCV)と 他の結合型ワクチンとの混合ワクチン: 今後

□ 結合型ワクチンとの混合ワクチン

- PCV9・髄膜炎菌C群ワクチン(MenC)との混合ワクチンでは、髄膜炎菌抗原の免疫原性が減少した¹
 - 臨床的な差異は認められなかった
- PCV7・MenC・Hib結合型ワクチンの混合ワクチンでは、MenC、Hibの両抗原の免疫原性が減少した²
 - Hibが特に減少

□ PCV混合ワクチンの可能性

- 複数のワクチンが混合されているため混合ワクチンの開発が難しい(とくに13価)
- DTaPを含むワクチンとの混合ワクチン開発の成功の確率は低い
- 将来的に新しいワクチン抗原(肺炎球菌抗原を含む)が出てきた際には、混合ワクチン化の可能性を探ることが必要

¹ J.P. Buttery, A. Riddell, J. McVernon, et al. (2005) *JAMA* 295:1751-58.

² R. Lagos, P. Paradiso, A. Munoz, et al. (2008) Poster P3-064 presented at ISPPD, Reykjavik, Iceland.

DTPa-Hib:

IPVの影響と髄膜炎菌C群(MenC)-ジフテリア毒素変異体(CRM197)の同時接種

- 英国においてDTwP-HibからDTPa-Hibワクチンへ変更した後、Hibの発生を招いたことが問題となった。
- 幼児期のブースターを行わなかったことが最大のHibの発生の理由とされているが、DTPa-Hibと同時期に導入された、MenC-CRM197ワクチンの同時接種が一つの原因ではないかと考えられている。
- DTPa-IPV-Hib-HepBワクチンとMenC-CRM197の同時接種の際には、Hibの抗体価への影響はない。これはIPVが存在することによる効果と考えられている。
- 将来において混合ワクチンを開発する際、及びそれら混合ワクチンと同時接種するワクチン間での干渉も考慮する必要がある。

今後の政策へ向けた議論の整理

- 日本の感染症の発生状況・疫学調査に基づいた必要な混合ワクチンの選定
- 日本で開発可能な混合ワクチンについての議論
- 混合ワクチン導入前と導入後の接種率及び各症例の推移のモニター
 - 導入前と導入後での感染症の発生状況・疫学調査の必要性など
- ワクチンメーカーの視点
 - 海外において混合ワクチンを開発・販売に至るまでのポイント整理とその判断基準などについて