

【講演】

「組換えインフルエンザHAワクチン（H5N1）の開発」

株式会社UMNファーマ薬事部長 中田文久

小林先生、どうもありがとうございます。

UMNファーマの中田といいます。

今、小林先生からお話がありましたように、このワクチンフォーラムは今回で4回目で、ことしから製薬会社のほうからも発表をするということで、ご指名いただきました。私どもがお話してよいのかということにはちょっと気になるところですが、現在、メーカーであるのと臨床開発中でございますので、かなり一般的な話になってしまいますけれども、ご容赦いただければと思います。

今回は、弊社のほうで開発しております組換えインフルエンザHAワクチン（H5N1）についての開発の状況について概要をお話しさせていただきます。

まず、そもそも私どもは何を開発しているのかというところをお話しさせていただきます。

これは、ほかの人間がほかの場所でも幾つかお話しさせていただいているところもありまして、重複する箇所もございますけれども、ご容赦いただければと思います。

私どもが開発しておりますのは、ここに書いていますように、BEVS（バキュロウイルス・エクスプレッション・ベクター・システム）を用いて生産した組換えたんぱく、HAたんぱくを含有するインフルエンザワクチンになります。

具体的には、ここに書いていますように、鳥H5N1ワクチンと、もう一つは季節性の組換えインフルエンザHAワクチンを開発しております。

BEVSについては皆さんご存じのことと思いますので、詳細は省略いたしますけれども、目的とする遺伝子たんぱくを導入したバキュロウイルスを昆虫細胞に感染させて組換えたんぱくを得て、それを抗原に使うという方法になります。

今回は、開発のほうが進んでおりますこちらのH5N1のほうについての状況をお話しさせていただきます。

皆さんはこの辺はご存じのこととは思いますが、弊社のワクチンの製造方法の位置づけを少し説明させていただくために、インフルエンザワクチンの製造方法を簡単にまとめました。

こちらに示しておりますのは一般的なふ化鶏卵のもので、もう一つは中央部に細胞培養法による製造の部分を含んでいます。

ふ化鶏卵のほうにつきましては、もう既に何十年と使われている、とても確立した方法で、その場合はウイルスをふ化鶏卵で増殖させて、出てきたウイルス、賦活化したウイルスの全粒子あるいは成分を抗原に利用するというものになります。

ふ化鶏卵の場合は、そのふ化鶏卵を用意するということで、特にパンデミックワクチンのような状況になった場合に、非常に製造上の制約が懸念されるということで、細胞培養法の検討がなされているということは、皆さんご承知のことだと思います。

その中で、こちらに示しておりますウイルスを使用する形としては、こちらに幾つか示しておりますけれども、こういった細胞で開発がどんどん進められているという状況であろうかと思えます。そのうち、MDCK細胞、Vero細胞等につきましては、ヨーロッパ、あと一部、この辺は日本の特例承認もされていると思えますけれども、そういった季節性インフルエンザワクチンだったり、新型インフルエンザワクチン、パンデミックワクチン等が承認されて、既に商業販売を開始されているということをご存じのことだと思います。

一方、私どもは、こちらに示しましたように、BEVSによる組み換えたんぱく質をつくるという方法を今開発しているわけです。この話をこの後させていただきますけれども、こちらに「UMN-0501」という形で記載しておりますが、これは弊社の開発コードになりまして、この後、この名前と呼ぶ場合がありますので、ご記憶いただければと思います。

ちなみに、この技術につきましては、米国のプロテイン・サイエンシズ・コーポレーションというところから技術導入をしているものでございます。そういう意味では、今回のワクチンフォーラムのテーマが「日本発のワクチン開発をめざして」というところで、ちょっとひっかかるころではあるんですが、一応、PSCは季節性を開発していて、弊社はH5N1の方を優先しているということで、H5N1にとっては米国よりも日本のほうが圧倒的に進んでいるというところによしということにしています。

続きまして、これも皆さんご存じの話なので、さらっといきますけれども、こちらのグレー部分がふ化鶏卵による製造の概略を、中央にウイルスを用いるパターンの細胞培養による製造の概略を示しています。こちらは私どものほう、BEVSによる抗原たんぱくの製造後、ワクチンをつくるという形の方法を示しています。

大きな相違点といいますか、注目すべきポイントとしては、一応2点あるかと思えます。

1つは、ウイルスを使う場合は、当然ですけれども、この2つにつきましては基本的にはインフルエンザウイルスを何らかの形で使用して培養していくという形になるかと思えます。こちらはウイルスそのものは使用せずに、UMN-0501に関しましては、HAの遺伝子情報を組み換えバキュロウイルスに導入しまして、それで細胞でたんぱくをつくる、そういった製造工程での相違点が1つございます。

もう一つは、ウイルスの抗原に何を使うかという観点になろうかと思えますけれども、こちらのほうは基本的に賦活化したウイルスを何らかの形で利用するという形になろうかと思えます。逆に、こちらは、たんぱくそのものをウイルスから生成するのではなくて、たくぱくそのものを発現させて、それを利用するという点があるかと思えます。

後で少しお話しますけれども、例えば、こういった特にH5等を考えますと、ウイルスの弱毒化であるとかマッチングする高増殖株の選択などが必要だろうというところであったり、製造工程作業が非常に高度のBSLが必要であるというような安全性の注意点であったりとか、そういう点もこの製造方法の違いによって弊社のBEVSの特徴になってまいります。

こちらにお示ししましたものは、弊社のBEVSを用いた新型インフルエンザワクチンの製造のスキームの概略を書いております。

まず、最初に新型インフルエンザウイルスが同定されると、WHOその他から遺伝子情報が発表されるかと思えます。その遺伝子情報が得られた段階で、それをバキュロウイルスベクターに組み込みまして、いわゆるワーキングウイルスバンクをつくる。それで、組み換えバキュロウイルスを増殖して、本製造に入るという形になります。

どういった状況で環境でうまくこういうのが起きるかにもよりますけれども、弊社としては組み換えバキュロウイルスが利用可能になるまでを目標として4

週間というふうに今設定して準備を進めています。

その後、昆虫細胞でありますS F +細胞と言っているものを培養増殖して、組み換えバキュロウイルスを感染させて、HAたんぱくをつくる。それを抽出・精製して、いわゆるワクチンの原薬になるまでに、一応、目標としては2週間で何とかなるんじゃないかと思っています。

その後、製剤化して、バイアル充てんして出荷試験、当然、例えば出荷試験をどこまでやるかとか国家検定をどこまでやるかとか、いろんな要素がありますので、この期間がどのくらいかというのは現時点ではわからないんですけども、我々が実施すべき事項はワクチンになる状態まで約8週間ぐらいでたどり着けるようにすれば何とかなるんじゃないかと思って、今、その作業を、準備を進めているという状態です。

これが理屈としては成立するというのはいいとして、実際にこれが実現可能なかどうかという話が当然出てくるかと思えます。

その一つの答えといたしまして、これがBEVSにより、これは先ほど申しました米国のPSC社の実績、両方とも実績になるんですけども、こういった実績がございます。

1つは、平成9年、これは1997年、香港で鳥のインフルエンザ、H5N1が発生したときの話です。そのときは、1997年（平成9年）の年末に米国のNIHからPSCへワクチン製造依頼が来まして、NIHにワクチンを納入したのが平成10年2月頭、2カ月弱でここまでたどり着いているという状況です。これについては、その後、人に接種されていて、抗体化を誘導すること等も確認されております。

もう一つは、昨年のH1N1のときの話ですけども、このときは、4月末にCDCからウイルス株を入手して、それを使って作業をしたわけなんですけれども、約1カ月強ぐらいで原薬の製造に至っています。この原薬を使って、ある会社がオーストラリアで7月23日に臨床試験を開始しているという状況でございます。一応、原薬の製造に関しましては、このときは1カ月強ぐらいでたどり着いているという状況で、それもGMP下のロットが供給できたという状況でございます。

弊社のほうは現在、工場建設中ですので、GMPの施設は持っておりませんが、去年は、この状況を受けまして、国内の研究所、ラボで培養、H1N1の原薬製造を試みましたが、平成21年9月、ちょっとおくらせていますけれど

も、P S Cと同等のワクチン原薬、品質を有するものを試験製造することに成功しました。そういった意味では、P S Cからの製造に関する技術移管というのは基本的にはほぼ終わっている状況でして、今建設をしております工場のほうに今後どのように反映していくのかという状況になっております。こういう状態で、今、実績はあるということでございます。

実際は、このときは特にそうなんですけれども、特にこちらはいわゆる弱毒に近い状態で、強毒型として発生したわけではなかったという状態と、あと、こちらは新型ではあったかもしれませんが、いわゆるグローバル的なパンデミックではなかったという状況で、一番懸念される、例えばH 5 N 1が本当にパンデミックに、あの強毒型でなってしまったときの環境がどうかというまでは反映できていない可能性はあります。例えば物流がとまってしまうとか、そういう状況下で本当にまだつくった経験はないというのが実情です。

ただし、H 5 N 1については何か豚との交雑とか、いろいろ懸念される状況もあるかと思えますし、最悪の事態が起きても、工場の生産が続けられるように、いろんな培地であったり、そういったもろもろのリスクコントロールをしながら、そういうのが実現できるように、最悪の状況下でも製造を継続できるように準備をしているという状況でございます。

こちらに、これまでいろいろお話しさせていただいたB E V Sによる新型インフルエンザワクチンの製造の特徴を会社側から見た視点でまとめました。

一応、ごろがいいので、S 3つで、スピーディー、セーファー、スケラブルという形で、キーワードでまとめております。

日本語で言うと、早い、安全、多いというか、たくさんという意味ですけれども、1つは、スピーディーというのは、先ほど言いましたように、H A遺伝子の情報入手から理論上は約8週間ぐらいでワクチン供給の状態に持っていくことができるだろうという状況です。2番目のセーファーというのは安全に製造ができる、スケラブルというのは、スケールアップが恐らく容易で、たくさんつくることができるという3つになります。

まず、このスピーディーについてはなぜ実現可能かといいますと、1つは、ウイルス株そのものを入手する必要は理屈上はございません。遺伝子情報からの全合成で対応することもできますし、例えばウイルスRNAであるとか、そういった状況のいわゆるベクターに、バキュロウイルスに組み込むための情報が何らか入手できれば、検討を始めることができるという状況です。

もう一つは、ウイルスを使う場合に恐らく必要だろうと思われまますRG株をつくるという話だったり、あと、マッチングする高増殖株をいろいろ検討するという工程は基本的に不要になります。

そういったところで、こういった工程をスキップすることが可能になって、こういう状態を実現できるんじゃないかと考えています。ただし、パンデミックがどういう状態で起きるかというのはなかなかわからないところですので、実際にそういうのが起きた段階で本当にこれが実現できるかどうかは、今、この段階でいろいろと検討して、いろんな株を検討したり、そういう情報を収集して、いろいろと対応ができるようにしていかなきゃいけないというところですね。

これは、セーファーのところは、製造するときにはウイルスを使いませんので、そもそも論としては高BSL下で製造する必要はあませんので、実際につくる製造作業員に対して安全であるということが1つ言えるかと思えます。それをちょっと拡張して考えますと、工場の近隣住民に対しても安全ということはあるのではないかとはいえます。

もう一つは、これは昆虫細胞の特性なんですけれども、非常にタフな細胞であるということもございまして、培養パラメーターをすごく繊細に設定しなくても、スケールアップがかなり容易にできるという側面があつて、ここは非常に期待しているポイントです。

こういった状況の特徴を物としての製造方法から見た場合には、こういう特徴があるんじゃないかなと思っております。問題は、こういった特徴があるのはいいとは思いますが、実際には、これはワクチン、医薬品として有効で安全で使えるものになるのかどうかというところが当然、次には問われることになるかと思えます。

これは先ほどのまとめです。

そういった意味で、これは医薬品として、ワクチンとして可能性があるのかないのかというところが次の質問になろうかと思えます。

このUMN-0501に関しましては既に2008年から臨床試験入りをしておりまして、探索的な第I・II相試験と用量設定を目的とした第II相試験が終わっています。先日得られました第II相試験の結果からは、UMN-0501は免疫原性を十分に持って、かつ安全性の高いH5N1インフルエンザワクチンになる可能性が示唆されたと思っております。

ちょっとディテールは、すみません、お話しできないんですけれども、こちらが第Ⅱ相臨床試験のデザインのサマリーです。

目的は、第Ⅰ・Ⅱ相試験が45 $\mu$ gというところを上限で終わっておりましたので、さらに高用量を接種したときの安全性、免疫原性の確認というのが1つの目的です。もう一つは、次相の至適用量、開発用量を検討するためのいわゆる用量反応試験がもう一つの目的になります。

こちらに示しましたように、HAたんぱくを45 $\mu$ g、90 $\mu$ g、あと135 $\mu$ gというのを、デイ0と21日後に2回接種して、そのときの21日後のデイ42の抗体価、HI抗体価と中和抗体価を測定しています。

ちょっとこれはまだ正確には始まっていないんですけれども、ブースター試験、被験者様に追加接種を行って、ブースター効果があるかどうかという臨床試験はキャラクターゼーション、探索的なものとして実施する予定にしています。

これの結果がどうだったかといいますと、文章で申しわけないんですけれども、まず135 $\mu$ gに関して非常に忍容性は良好、安全であるということが言えると考えております。

0501の副反応、ワクチン副反応、要するに、ワクチンの効果と連動するような副作用といいますか、そういうものについては、局所も、全身反応も基本的にワクチンを一般的に接種したときに見えるものというものばかりでした。その頻度も特段多いというわけではなく、局所であると、疼痛であるとか、あと搔痒、腫脹とか、幾つか見られたのと、全身作用では頭痛とか筋肉痛等がございました。

あとは、45 $\mu$ gと90 $\mu$ gでは多少頻度がふえたんですけれども、90 $\mu$ gから135 $\mu$ gでは用量依存的には上昇しない、差がなかった、むしろほぼ同等のような結果が得られております。こういった状況から、135 $\mu$ g接種まではこのワクチンは認容されるのではないかという結論でございます。

もう一つは、こちらが免疫原性のほうでして、1つは良好な免疫原性が一応得られていると考えております。

具体的には、EMAの承認基準なんかで出てまいります抗体陽転率、抗体保有率、あと幾何平均抗体価比という形で評価しますと、SC、SPにつきましては90 $\mu$ g、135 $\mu$ g接種で、中和抗体価のほうは基準値というのではないんですけれども、HI抗体価と同じ基準値とみなしますと、両方満たした——す

みません、こちらは満たして、こちらも満たした、抗体保有率については、135 µg接種群でC PMP 基準をほぼ満たしたという結果が得られています。あとは、用量反応性が明確に見られて、今のところ、135 µgという安全性も確認できた接種用量が一番、免疫原性が良好であるという結果でございました。

こういった意味で、フェーズ I・II 試験のときはここまでの結果が得られていなかったということもありましたが、第II相試験の結果としましては特に、免疫原性の点でC PMPの承認基準が多分、一つ判断材料になるかと思うんですけれども、それを十分にクリアするような結果も得られてきたという状況で、そういう状態で、ここに書いていますように、これは、このまま開発を進めていって、H5N1 インフルエンザワクチンとして使用可能にできるような状況の段階まで来られたのではないかと考えています。

こういう結果の裏にありますものを安全性と有効性のところでちょっと特徴をまとめてあります。

1つは、安全性に関しては、精製組み換えたんぱくを抗原に使っておりますので、当然、夾雑物といいますか、その他のものは少ないという状況で、安全性は高いということと言えます。

あとは、製造方法の観点からは、無血清培養法は既に確立済みで、大きな問題はもうないだろうと考えています。

あとは、これは、最後のものは有効性の裏返しになりますけれども、アジュバントは今回使わなくても、免疫原性が十分得られたというところで、午前中の審良先生の講演でもあったように、精製度が上がると、この辺がどうなのかという話があったかと思うんですけれども、HI抗体価、中和抗体価、特にファンクショナルな中和抗体価のようなところでもかなり高い免疫原性が得られていますので、有効性はそれなりに得られている、期待できるというふうに考えています。

あと、2番目は製造上の特徴ですけれども、野生株の遺伝子情報をそのままワクチンのベクターに情報として組み込みますので、理論上は流行株、流行しているものとワクチンの株はマッチングします。当然、季節性の場合には当たり外れはあるかもしれませんが、パンデミックのように、そういうのが発生してからつくるといって言いますと、同一の抗原性を持っているワクチンが提供できるものではないかと考えています。

ちょっと補足しますと、これはBEVSでたんぱくをつくるという比較的新



しい方法で製造しているワクチン、抗原をつくっているワクチンになりますけれども、BEVSにより製造されるワクチンというのは幾つかもう既に承認されているものがあります。

1つはサーバリックスで、これは100カ国以上承認されています。もう一つは、最近、アメリカで、4月末ですかね、プロベンジという前立腺がんに対する細胞免疫療法のようなものですが、これが米国で承認されました。あと、弊社の技術導入元でありますプロテイン・サイエンシイズ・コーポレーションの季節性ワクチン、フルブロックというものが承認審査の最終段階に今、米国で入っています。あとは、糖尿病ワクチンのDiamydというものもかなりレートステージになっているという状態で、BEVSの医薬品での使用実績というのが少しずつ積みあがってきているという状況でございます。

こういった状況を踏まえますと、安全性は高いことが十分期待されます。あとは、こういった観点から、抗原性についても非常にスペシフィックな高い抗原性は期待できる、免疫原性は期待できるんじゃないかと期待しております。

それで、もう一つは、安全性という観点から、いろんなリスクペーシェントといえますか、なかなか接種が困難な人に対しても十分な免疫原性が得られればですけども、幅広い適用ができることを期待しております。

それで、これは、妊婦はいませんが、こういったいろんな方に接種できるようになればいいというのが希望でございます。

それで、そういった意味でフェーズⅡの結果からは、このワクチンは医薬品になり得る可能性が示されたと考えておりますので、これを早期に利用可能にするために、いろんなことを進めていきたいと思っております。大きな話としては、日本国内の工場建設という話と、あとは臨床試験の残りの部分を含めた各承認申請データの取得ということが今後のリアリティーのある大きな話になるかと思っております。

ちょっと工場のお話を簡単にしますと、今、秋田市の御所野というところに原薬の工場を建設している状況です。ここですね。空港の近くになります。培養槽としては6000掛ける3基というのをこの工場には保有する予定です。

それで、一応、10日前ですけども、今こんな状態で、ちょっと前は影も形も余りなかったような状態が、大分、工場の形に——まだなっていないですけども、なりつつあるという状態です。

これが違うところから見たやつです。

こういう形で、臨床試験の結果とか、いろんなもろもろで医薬品、ワクチンとしての可能性が大分示されてきたところがあると思っておりますが、これをどのように、例えば承認を得て、コマーシャル供給していくかというところが次の課題だと思っております。

これについては弊社単独では当然困難ということもありまして、こういった形で、いろんな部分につきましてパートナーと提携をさせていただきました。これについては報道等もなされ、プレス等も出させていただいておりますので、ご承知のことだとは思っております。

具体的には、開発と販売に関しましてはアステラス製薬様、あと原薬生産に関してはIHI様、ユニジェンという子会社を既に設立して工場建設を行っております。あと、製剤の製造に関しましては、アピ様と提携させていただきました、こういったパートナーシップを得た状態で、先ほどの医薬品としての可能性が出てきたこの品目を実態のあるものにしていきたいと考えております。こういうのをこれからも頑張っていきたいと思っております。どうもありがとうございます。

以上でございます。（拍手）