

【講演】

「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインについて」

独立行政法人国立病院機構本部総合研究センター

臨床研究統括部長・治験研究部長

伊藤澄信

過分のご紹介、ありがとうございます。国立病院機構の仕事を代表して、こういった形で話をさせていただけるのを大変光栄に思っております。

最初に、現在H5N1インフルエンザワクチンの新規株の臨床研究をしております。現在、被験者320人への投与をしておりますが、今はパイブレーターにしておりますが、臨床というのは地道なもので、安全性の問題が生じた時のための緊急用の携帯を24時間持たされております。研究責任者と事務局をするということはこういうことでございます。ちなみに、320人のH5のワクチンを投与して、39度以上の発熱1名、それから血管浮腫1名が既に出ておまして、安全対策課のほうに報告をさせていただいております。

ワクチンは基本的に、国民の安全保障だろうと思っております。ですので、国立病院機構の使命として一生懸命やっております。今回のガイドラインの目的は、ワクチン開発の初心者を対象にして、ワクチン開発、ワクチンとは何なのかということを理解していただくことでございます。既に通知になってございますので、ご覧いただくとありがたいと思います。

今回用意させていただいたのは、リスナーの方々が製薬企業の方が多いというふうに思いましたので、今までいただいたQ&Aについて研究班の内部で行った議論を中心にしてご説明をさせていただきます。

ワクチンは通常の医薬品と違って、特定の抗原を標的にして、免疫を賦活化して、薬効を発揮する医薬品でございます。今回のワクチンガイドラインは、感染症の発症予防だけに特化するということで、がんワクチンとか、治療用ワクチンに適用するものではないとさせていただいております。対象になるのは、不活化された微生物だとか、抗原に類似した微生物だとか、DNA技術で産生された抗原だとかということでございます。

被験者の保護のところ、妊婦及び高齢者と書きましたが、何で妊婦なんだという質問も受けました。妊婦には胎児がおります。自発的判断能力がない方の代表が、胎児、高齢者なので、妊婦も含めて注意を当然払うべきというふう

に書かせていただいたところでございます。また、小さなお子さんで重複接種の問題があったりするといけないので、既存の定期接種と同等の効果を持っていることが期待されるのであれば、母子手帳に記載してもいいのではないかと回答を用意させていただいているところでございます。

臨床開発の全般についてはもともとE8というICHのガイドラインがあるので、ワクチンに特化した形での書き方をさせていただいております。

第I相試験で書いてあることは2点。これは、子供を対象にするワクチン開発であったとしても、健常人を対象にしたものにしたほうがいいのではないかと。大人を対象にして行い、かつ被験者の臨床検査を実施するべきである。通常のワクチン開発において、小児を対象にするときは、生化学の検査などの通常の安全性の検査をしていないことが多いので、少なくとも第I相だけではやってほしい。と同時に、弱毒生ワクチンの安全性の評価はきちんとしたほうがいいのではないかと提言をさせていただきました。接種者からのワクチン株の排出とか、遺伝的な毒性が変わるんじゃないとか、特に生ワクチンの開発について、ちょっと厳しいかなと思われるような内容を書かせていただきました。これに対しては製薬企業の方々からいろいろご意見をいただいておりますが、これは疾病の病因微生物の特性並びにワクチン株によって違ってくるので、これは個別に評価をしていただくしかないでしょうということでの返し方をさせていただく予定でございます。

それから、混合ワクチンの問題で、単味同士がきちんとしていれば、混合したもので評価しなくてもいいんじゃないかというご意見もありましたが、やはりヒトではどうなるのかわからないのではないかとということで、省略ができるかどうかについての考え方を書かせていただいております。

第II相は、小児であれば当然子供さんを対象にして行うことになろうかと思っておりますが、第II相試験というのは通常の医薬品と同様、ワクチンの接種量とか、接種間隔とか、接種回数、接種経路などについての用量反応データをつくるということで書かせていただいております。では、どれぐらいの期間評価するのかということでここで書きましたは、ワクチン接種後安全性の評価に、生ワクチンの場合は4週間、不活化の場合、2週間というふうに書いております。もっと短くせよという意見もいただきましたが原案通りにしております。

それから、第III相試験は、発症予防効果をエンドポイントすることが基本的に望ましいと書いております。実際問題として、発症予防効果を見るのは大変

だろうとは思っておりますが、基本の理念として書かせていただいているところでございます。第Ⅲ相試験というのは要らないんじゃないのというご意見もあるんですが、これはPMDAからの強い意見で、第Ⅲ相試験は要らないとは言わせないというふうなっております。

それで、我が国において一番欠落をしているのではないかと考えているのは製造販売後の調査及び試験なんじゃないかなと個人的に思っております、それについてはどういう人たちを対象にやらなきゃいけないのかということを書かせていただいております。とりわけ、安全性のモニタリング調査の重要性について述べさせていただいているところでございます。

ワクチンの有効性が持続する期間がどのぐらいというのは、判断するのが大変だと思います。とりわけ、H5インフルエンザワクチンの試験などをやっておりますと、接種後2年たっても大変強いブースター効果とか、交叉免疫性とか得られたりしますので、こういうのを評価するのは大変だなあというふうに思っております。ただ、やはりワクチンとしてどこまで有効なのかを検討することは必要なのではないかとこのように思っております。これもPMDAにきちんと聞いていただくことが必要なのではないかとこのように思います。回答する方も難しいかもしれませんが。

海外臨床試験データを利用するための国内臨床試験とか、国際共同治験とかということについては、項目に入れる、入れないでもめました。もめましたが、やはり全世界共通での開発ということが視野に入ってくる時代において、研究班としての考え方を示したいということで、海外臨床データを利用するための国内臨床開発とかが入っております。基本的にはE5の考え方だとは思いますが、海外の臨床試験を上手に使い、国内のワクチンギャップを縮めるということは非常に大切なことではないかとこのように思っております。

20年のワクチンギャップを解消するにはどうすればいいのかというのは、大変悩むところだと思います。この20年を縮めるのは相当大変だと思います。今の医薬品の承認申請の問題点の一つに、FDAと違ってわが国は審査官の免責条項がないことだと思います。イレッサのように、審査官に責任問題が生じる可能性があるれば、当然審査をされる方がおっかなびっくりになってしまうのではないかと。科学的な議論ができるためには、ある程度彼らの免責をしてあげなきゃいけないのではないかとこのように個人的には思います。

もう一点は、このガイドラインの中では、ちゃんと国内の臨床試験成績が必

要だというふうには言っておりますが、ある程度の2次承認のような形を考えないと、このワクチンギャップが解消されないのではないかと個人的には思います。

混合ワクチンの臨床試験に関する特別な考察の項では、混合ワクチンは力価が落ちなければいいのではないかと最初は思ったんですか、逆にアジュバントなどが入ったりすると、力価が異常に高くなる懸念もあると思います。それから、ワクチン同士、ウイルス同士の干渉というのも当然あるのではないかということもあって、やはり何らかの形で動物試験だけではなく、ヒトでも確認する作業が必要なのではないかなというふうに思います。

有効性の試験として、このワクチンのガイドラインをつくっている最中に、国立病院機構の職員約2万人を対象にして、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルスの抗体価をはかってみました。抗体価の低い人にワクチンを打って、その抗体価がどういふふうに移るのかということを見た結果です。近い将来、国立医療学会の発行する雑誌の『医療』に、この結果を載せる予定にしておりますが、おもしろかったのが、麻疹とか風疹は40代、50代をみると自然感染でしょうが8割ぐらいの人が既に抗体を持っている。おたふく風邪が8割ぐらいで、何と水ぼうそうに至っては98.2%の人が既に自然に感染をしているということがわかってきました。防御に必要な抗体価に満たない人たちにワクチンを打ちますと、大人であっても、接種した人の8割とか9割が防御に必要な抗体価に達し有効性があるということが確認できました。MRワクチンを打ちましたので、麻疹とか風疹の防御に必要な抗体価がある人たちに打ったときに、さらにどの程度上がるのかとかというデータも取れています。既に抗体を持っている人もさらに高くなるというようなデータも蓄積されたところでございます。

こういった過程の中でワクチンを接種したときに、おたふく風邪とか麻疹は、生ワクチンですので、特におたふく風邪については髄膜炎を発症することはなかったですが、耳下腺の腫脹などを発症してしまう人もおりました。先にお話しした通りバイオハザードの問題はやっぱりあるんだ、ワクチンであっても発症してしまう人がいるんだというのがよくわかったところでございます。

小児を対象としたワクチンの開発と同時接種に関する考察ということで、とりわけ小児のワクチン定期接種について、今後、海外に比べて遅れているのを推進するべく、いろんな形の文章の中に書いているところでございます。原文

に関しては、時間もございませんので、お読みいただくとありがたいというふうに思います。

Q & Aで小児を対象とするワクチンのフェーズということに関しては、Ⅱ相以降ということは、先ほど述べさせていただいたとおりでございます。

それから、Q & Aとして、ワクチンのいろんな種類の複数の抗原を対象にしたワクチン開発をどうすればいいのかという問いに対してですが、新規に多価ワクチンを開発する場合、比較試験として既存のワクチンを打った方と新しい抗原を加えたものを比較していただきたいということを基本的な考え方にしていきます。

投与方法について、いまだに大腿四頭筋の短縮の問題があつて、筋注はわが国で使われておりませんが、それについてはできれば海外にそろえていく方向でという思いを含めた文章を入れさせていただいております。

接種のスケジュールに関してですが、免疫記憶とブースターというのは、H5ワクチンの開発をやっておりますと、これについては大変強く感じる場所がございます。今、データの収集をしておりますが、今後の医薬品の開発においても、例えば6カ月、18カ月後に追加免疫を行ったりとかという、データの蓄積が必要ではないかなと個人的には思っているところでございます。

臨床試験に関することということで、発症者の定義、それから比較対象群に関する考察とか、有効性の考察は、サロゲート、いわゆる抗体価をはかったりして、有効性の評価ができるのではないかということの記載もさせていただいているところでございますが、発症で有効性を評価するというのは大変難しゅうございます。例えば、昨シーズンはやりましたH1の新型インフルエンザで、インフルエンザライクイルネスという臨床症状を指標にして、抗体価と比較した結果から申し上げますと、昨シーズン後半、感染者が少なかったせいもあるんでしょうけれども、抗体価の推移をゴールドスタンダードにするとインフルエンザライクイルネスの感度が33%で、特異度が94.6%で、陽性的中度に至っては、わずか8.7%という結果でしたので、こうしたデータを自分たちでつくってみると発症者と称するもので評価するのは難しいなと思っているところでございます。

予防可能な期間及び追加接種の考察というのは、そういった過去の私どもの経験にも基づいて書かせていただいておりますので、文章上の歯切れが悪い面というのは、やっぱり1足す1が2にならないのが臨床だということでご理解

いただけると、大変ありがたいというふうに思っているところでございます。

対象者、対象群を置かない臨床開発の困難さというのは、私どもも経験しております。6,000人に及ぶ被験者にH5のプレハンデミックワクチンを2年前に接種をいたしましたら、何と2カ月間に8の方が入院されまして、これが多いのか、少ないのかとマスコミの方々から随分遊ばれた記憶がございます。それでは医療従事者の入院率はどれぐらいなのかということで、昨シーズンと2年前と2回にわたって調査をいたしました。

その結果としていろいろわかってきたことがありますが、通常働いている医療従事者の人たちの約1,000人に1人は毎月入院をしている。これが多分バックグラウンドデータなんだということが確認できました。国立病院機構の中でいろんな調査をいたしましたところ、ワクチンを打たなかった人のほうが入院率が高い。要するに、元気な人しかワクチンを打たなかったんだということの確認ができました。ただ、こういった後から振り返って調査をすることなく、対象群をあらかじめ設定し、ワクチン接種をする。臨床試験をやる立場からすると、大変困難ではあるんですが、後の評価のことを考えると、そういう方法をとったほうがいいのではないかと考えております。

そういったときに、調査期間をどうするのかというのが重要になると考えておまして、先ほど来お話しをさせていただいたとおり、生ワクチンに関しては4週間、不活化ワクチンに関しては2週間という話をさせていただきました。そう書いたら、ワクチンの予防接種のガイドラインは6日じゃないか、6日に縮めろというなぐり込みが来まして、でも臨床試験ですから、やはり少し長めにとってちょうだいという回答にする予定でございます。

あと、ワクチンは当然、副反応と称するものが起きてきます。副反応という言葉をしているのは多分日本だけで、免疫を惹起するという医薬品の特性上、期待される免疫原性と同時に、接種部位の腫脹とか発赤、疼痛、それから当然免疫系をいじりますので、頭痛とか倦怠感とかがある一定の割合で出ます。こうした副作用は必ず出るんだと思うんです。それを副反応と称して、あたかも当然のことであるという理解をされていたんだろうと思いますが、こうした副作用も含めて、ワクチンは安全ということだけでなく、副作用の見返りとしての有効性もちゃんとあるんだということを認識していただきたい。また、重篤な有害事象について漏れなく収集をすることが大切という観点で文章を書かせていただいております。重篤な有害事象については、落としがなく、確実に補足が

できるようなシステムを作って開発をする必要があるということを書かせていただいたところでございます。

統計的な手法とか臨床試験全般に関することについては省略し、ワクチンに特化した形の記載をさせていただいているところでございます。

最後のところに、ワクチン開発に特化した形での用語解説を載せております。

こういったガイドラインは当初申し上げましたとおり、ワクチン開発の初心者に理解していただくために作っております。こういう文章ですので、比較的読みにくいかもしれませんが、マスコミの方などにもご一読いただけると、大変ありがたいと思っております。

時間が参りました。どうもご清聴ありがとうございました。（拍手）