

ENCEVAC®



乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

承認薬 事例紹介



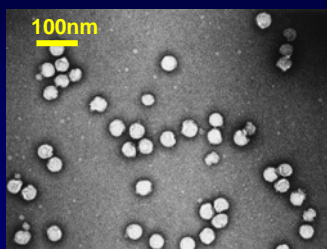
バイオロジックフォーラム 第9回学術集会

2012年2月22日

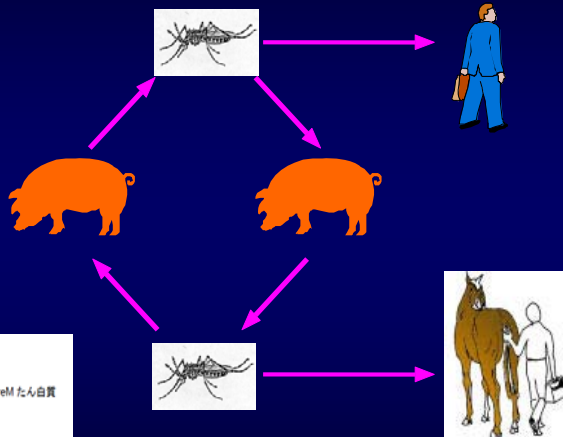
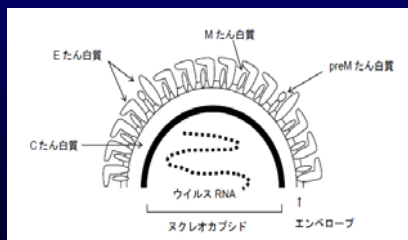
一般財団法人 化学及血清療法研究所 (化血研)

1

日本脳炎ウイルスの伝染サイクル



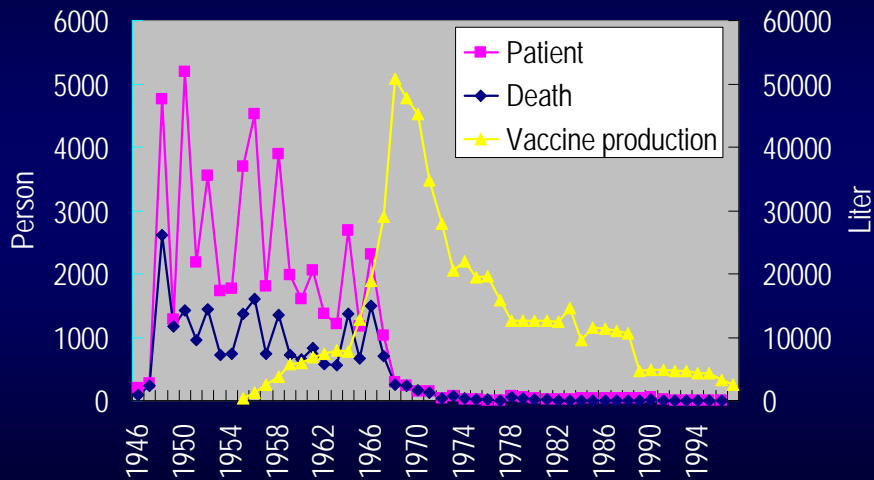
Vero cell derived JEV
(Electron Microscope)



*日本脳炎ウイルスはフラビウイルス属に属しウイルス粒子50nm分子量約22KDaのエンベロープを持つRNAウイルス

2

日本でのワクチン生産量と 日本脳炎患者数及び死亡数の推移



3

国内での日本脳炎ワクチンの変遷



- 1954～ ホルマリン不活化マウス脳乳剤ワクチン
- 1962～ プロタミン硫酸沈殿処理追加
- 1965～ ショ糖密度勾配遠心分離法追加
- 1988～ 中山株から北京株へ変更, 0.5mL/doseへ
- 1998～ 添加剤のゼラチン除去, チメロサル低減
- 2002～ 添加剤のチメロサル除去
- 2005～ 積極的勧奨接種の差し控え通知
- 2009～ 乾燥細胞培養ワクチン (ジェービックV)
エンセバック皮下注用 (2011年より)

4

マウス脳由来ワクチンの問題点



- 大量のマウスの供給コントロール
- 未知の病原性物質の混入の可能性
- マウス脳由来不純物による副反応の可能性
(1 case / 0.5-1 million doses)
- 大量のマウスの焼却処理による環境問題
- 動物保護

5

製造販売承認



承認日 : 2011年 1月17日

一般名称 : 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

商品名 : エンセバック皮下注用 (ENCEVAC)

販売開始 : 2011年 4月11日

6

細胞基材とウイルス株



➤ Vero cell (ATCC CCL-81)

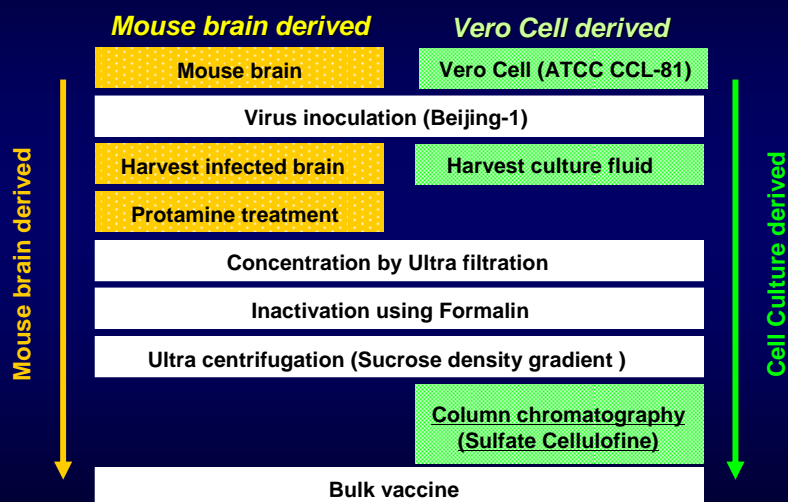
- Banking System
- No tumorigenicity (P134~P150)

➤ Beijing-1 (NIID)

- Banking System
(subcultured by Vero cell)

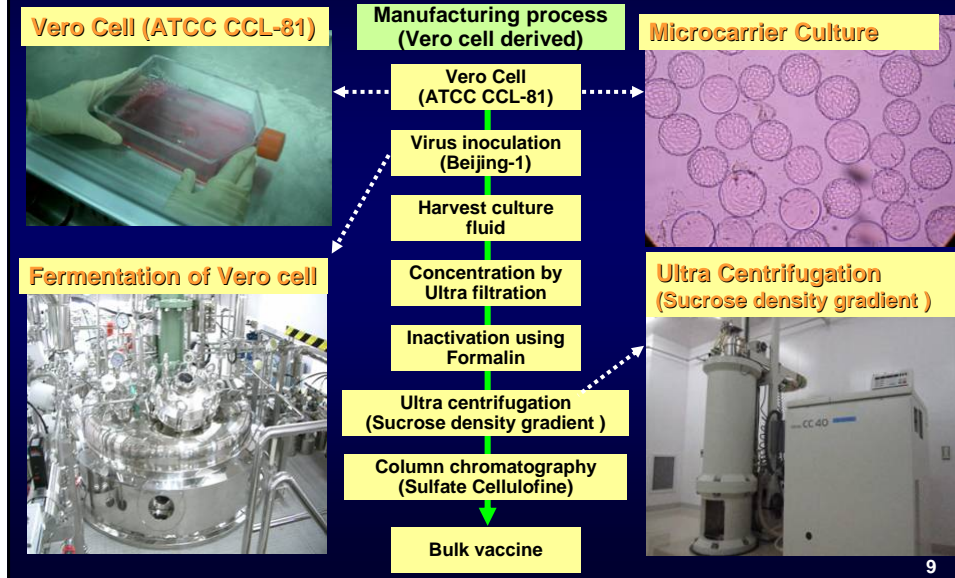
7

製造工程比較



8

細胞由来ワクチンの製造装置



9

開発の経緯



- 2001年 6月 第 I 相試験開始
- 2005年 5月 製造販売承認申請 (液状製剤)
- 2006年 1月 審査チーム見解
- 2月 継続審議決定
- 2009年 11月 製造販売承認の再申請
“申請書及びCTD資料の差し替え”
(凍結乾燥製剤)
- 2011年 1月 製造販売承認取得

10

製剤開発コンセプトの変遷



<液状製剤>

- ・ マウス脳由来ワクチンから製造（細胞）基材を変えたワクチン
- ・ 生物製剤基準に基づいたワクチン
- ・ 動物細胞由来で従来のワクチンよりも純度の高いワクチン



審査チーム再検討指示

<凍結乾燥製剤>

- ・ 新規のワクチン（投与用量も再確認）
- ・ 動物細胞由来のバイオ製剤としてのワクチンの品質管理

11

主要な論点（1）



➤論点

- ・ 第Ⅲ相臨床試験にて平均中和抗体価がマウス脳由来ワクチンに比べ2倍近く高く、また注射局所部位の副反応発現率が有意差がないものの絶対値として高かった
- ・ Vero細胞由来のワクチンは、免疫原性等の薬理データにおいてもマウス由来ワクチンよりも有効性が高いことが推測される
- ・ 有効成分含量（用量）の至適化を考慮されていない

12

主要な論点 (1) の結論



➤ 約 1/4 量の 8 μ g/mL の成分含量を選定

- ・ ウイルス液の免疫原性および発症防御試験等の薬理試験などから、マウス脳由来ワクチンの有効成分含量の1/2及び1/4の量にて市販ワクチンとの比較臨床試験を実施した
- ・ 臨床試験にていずれの含量も市販ワクチンとの有効性及び安全性の非劣性が示され、副反応発現率の低い1/4含量を選択した

13

追加第Ⅲ相臨床試験 デザイン



- ワクチン : Vero 細胞由来ワクチン
(対照薬) マウス脳由来ワクチン
- 目的 : 各用量での有効性と安全性の確認
- 試験デザイン : 二重盲検群間比較
- 対象 : 健康小児 6~90 箇月
- 目標症例 : 450 例 (150 例/群)
- 用量 : 8 μ g and 4 μ g/dose
- 接種ルート : 皮下注射
- 接種回数 : 3 回接種 (0, 0.5~1, 2~16 月)
- 有効性評価 : 抗体陽転率
- 安全性 評価 : 副反応

14

追加第Ⅲ相臨床試験

有効性



抗体陽転率

PPS	Vero-JE (4μg/dose)	Vero-JE (8μg/dose)	MB-JE
After 2 nd vaccination	100 % (143/143)	100 % (141/141)	94.5 % (138/146)
After 3 rd vaccination	100 % (143/143)	100 % (140/140)	100 % (146/146)

平均中和抗体価

PPS	Vero-JE (4μg/dose)	Vero-JE (8μg/dose)	MB-JE
After 2 nd vaccination	2.58	2.78	2.04
After 3 rd vaccination	3.87	3.96	3.40

15

追加第Ⅲ相臨床試験

安全性



Adverse drug reaction	Vero-JE (4μg/dose) N=163	Vero-JE (8μg/dose) N=157	MB-JE N=159
Total	51.5 %	57.3 %	54.7 %
Grading of severity			
Grade 1	36.8 %	28.7 %	27.7 %
Grade 2	12.9 %	22.9 %	24.5 %
Grade 3	1.2 %	5.7 %	1.9 %
Grade 4	0.6 %	0.0 %	0.6 %

16

主要な論点 (2)



➤ 論点

- ・ 物性データ取得時にHPLC分析で保存期間中にウイルスピーク面積が減少し、塩濃度を高めた移動相のHPLC分析ではピーク面積が元に戻る現象を示した。（市販マウス脳由来ワクチンも同様の変化）
- ・ 申請者はこの変化差を凝集体と表現し、さらに、力価の変化などは見られていないため、類縁体（目的物質関連物質2）と表現した
- ・ 審査者はこの凝集体比率を変化とし、安定性に疑義があったとした
- ・ HPLC分析で計算された凝集体含有率は種々の分析手法で確認したが、再現性は得られず、実体としても捕らえられなかった

17

主要な論点 (2)の結論



➤ 剤形を凍結乾燥剤とした

- ・ 原薬では、ポリソルベート80が変化に関与したことが判明したため、添加剤から除去した
- ・ 実体を明確にするため、粒子分析法や遠心分析法、他のカラムシステムなどを用いて検討したが、実体のない可逆的な中間状態と結論付け類縁体の表現を削除した
- ・ 凝集体変化についての明確な説明ができなかったため、液剤剤形から凍結乾燥剤形に変更した

18

その他の論点



➤ウイルス遺伝子の塩基配列解析（ウイルス継代による）

⇒構造遺伝子の塩基配列に変化がないことを確認しているが、
非構造領域の塩基配列の変化もウイルスの品質への影響懸念

- ・全遺伝子の塩基配列を確認

➤規格及び試験方法として追加

⇒生物学的基準とWHOの日本脳炎ガイドラインとのバランスも考慮
すべき、また、実際の分析データを基にした規格基準を設定

- ・原薬の規格試験にWHOガイドラインの対応としてまた、小分け
製剤の規格試験に生物学的基準の対応としてホルムアルデヒド
含量試験を追加設定した
- ・宿主細胞由来DNA含量、宿主細胞由来たん白質含量の各試験では、
ガイドラインよりもはるかに低値での規格基準を設けた

19

まとめ



今後のワクチンの開発においては、従来から確立されたウイルスや菌の株
をとしてワクチンの混合化や培養基材を導入は基より、種々のデバイス
やDDSを利用した投与経路の変更、あるいはアジュバンドの開発などが進
められている。加えて、組換え化や新規病態のウイルス、菌体のスクリー
ニングなどによって新たなワクチンの確立が加速的に進んでいる。

開発段階において、可能な限りバイオ医薬品としての見方から有効成分は
もとより、主要な不純物もその粒子構造や構成たん白の特性を明確にして
いく必要が今以上に重要となっていくことは必然であるものの、今後のワ
クチン開発を加速するためには、種々の基準やガイドラインを考慮して進
めるのではなく、薬事的な規範となる包括したワクチンガイドラインを明
確にして無駄のない開発を進められる流れを示すことが必要である。

20