



コロナワクチン「国内開発生産体制強化」戦略と承認「簡略化」の憂慮される方向

寺岡章雄

ワクチン開発生産体制強化戦略案と承認の簡略化

コロナ禍のなか、「科学技術立国」をめざしているはずの日本の、新型コロナウイルスへのワクチン開発・実用化への取り組みの遅れが際立っています。

政府は2021年6月1日、「ワクチン開発・生産体制強化戦略案」を閣議決定しました。新型コロナウイルスの感染拡大に際し、ワクチンの国内開発が遅れた反省を踏まえ、基礎研究から実用化までの一連の体制を見直すとしています。最先端研究に注力できる研究開発拠点の設置などとともに、「緊急時に対応可能な薬事承認プロセスの整備」をめざしています。

7月30日に開かれた関係閣僚の初会合では、後発組となっている国産のコロナウイルスワクチンの実用化に向け、大規模な臨床試験の代わりにする評価法を、薬事規制当局国際連携組織ICMRA (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities) での「議論を踏まえて」早急に決めるとの方針が示されました。

このICMRAの議論では、厚生労働省の代表が先導して規制緩和に取り組んだことが報道されています。後発組のワクチン (a second-generation vaccine against an already cleared product) は、接種後にできる中和抗体の量を、先行するワクチンのそれと比べる代替エンド

ポイントを用いた手法が有力となっています。

今後の見通しとして、年内に戦略をとりまとめ、2022年の通常国会に関連法案を提出したい意向と報道されました。その後この日程に影響を与える可能性のあることとして、9月3日に菅義偉首相が辞意を表明しました。しかし、厚生労働省は新型コロナワクチン開発「加速並行プラン」(2020年6月1日)を手始めに、国内開発ワクチンの「2021年度内承認」、そして「一部は2022年4月生産」を急いでいる背景から、この日程を容易に変えようとはしないことが予想されます。

強引な措置や制度改正に警戒を

遅れからの脱出のためとして、日本の遅れた状態に合わせた強引な措置や制度改正がなされることに警戒が必要です。とりわけ時間的な関係から危惧されるのが、医薬品の「条件付き早期承認制度」のワクチン・予防薬への適用の具体化です。

2019年11月13日、「条件付き早期承認制度」の法制化を含む改正薬機法案が衆院厚生労働委員会で可決されました。この際14項目の付帯決議がなされ、政府が適切な措置を講じることを求めています。

「条件付き早期承認制度」に関しては、「対象となる医薬品等の適応疾患について、生命に重大な影響がある疾患（致命的疾患）、病気の進行が不可逆的で日常生活に著しい影響を及ぼす疾患、希少疾病といった重篤なものや、申請時に有効な治療法が確立していないものを中心とすること」また、「ワクチンを含む予防薬について、条件付き早期承認制度の対象としようとするときは、特に慎重に検討すること」を求めています。

しかし、その後コロナ禍がもたらされるなか、厚生労働省は2020年5月12日に、薬機法は医薬品等の承認にあたり、臨床試験による有効性の実証を求めているなどとして、「新型コロナ感染症に関連する医薬品等の申請にあたっては臨床試験データの提出を必要としない」という、医薬品審査課長・医療機器等審査課長連名の通達を出しました。そしてこれは、ワクチン・予防薬にも適用されるとの国会答弁がなされています。また別の2課連名通達では、「治験届を出して30日間は治験を開始してはいけない」とのルールを、COVID-ワクチン・予防薬についても適用しないとしました。

COVID-19 ワクチン・予防薬に「条件付き早期承認制度」が適用されるおそれ

第一三共製薬が開発中のmRNAワクチン「DS-5670」が、「条件付き早期承認制度」の適用を受け承認を求めると表明しています。塩野義製薬も同社のウイルスの遺伝子情報から目的とする抗原タンパクを発現・精製後に投与に供する「遺伝子組み換えタンパクワクチン」について、手代木功社長が2021年5月11日の決算説明会で「年内の提供開始ができるような準備をしている」と語っており、「条件付き早期承認制度」の利用を想定しているようです。

9月7日、田村憲久厚生労働大臣は閣議後会見で、米国ノババックス社の新型コロナ遺伝子組み換えタンパクワクチンについて、1億5,000万回分の供給を受けることで武田薬品工業と契約を締結したと発表し、「国内での承認取得を前提に、早ければ来年初頭から供給される」と話しています。これも「条件付き早期承認制度」の利用なしには実現しません。

厚生労働省は「医薬品産業強化総合戦略 ―グローバル展開を見据えた創薬」（2015年9月策定、2017年12月一部改訂）で、「薬事規制改革等を通じたコスト削減と効率性向上」を目標に掲げました。「条件付き早期承認制度」はこの目標と連動した制度で、ランダム化比較臨床試験（RCT）での有効性の検証を実施せずに、観察研究データのみで承認してよいとした世界で最初の制度です。この制度はPMDAウェブサイトを読むとまったく臨床試験なしでも成り立つ仕組みとなっています。

国会の付帯決議を無視し、「条件付き早期承認制度」をワクチンや予防薬に適用する動きには、とりわけ厳しい監視が必要です。

代替指標での承認そのものが不適切、加えて血清中和抗体価代替はとりわけ問題

ICMRAの代替指標について、ブースター接種（ワクチン接種を終えた人の免疫をさらに強化するための追加接種）検討時などを除き、新規性のあるワクチン承認の有効性代替データとして中和抗体価は受け入れられないと表明したのは中国FDAのみで、他は容認の方向にあるのは残念な現実です。ただ、どのワクチンと比較するかは重要として、同じ作用様式のワクチンを選択するよう議論が進んでいます。しかし、「ICMRAの議論を踏まえ」先取りするとしている日本では、作用様式が異なる国内開発ワクチンも区別せず比較する方向に見えます。

ICMRA やそれとタイアップしたWHOの議論で代替指標として想定されているのは、Seroconversion rate（血清学検査で抗体が出現する割合）のワクチン接種前と接種後との比較です。またある場合には、抗体の幾何学的・相乗的平均抗体価（Geometric mean titers of antibodies）のワクチン接種前と接種後の比較です。

ワクチン有効性の代替指標として中和抗体価があげられているのは免疫原性（Immunogenicity）の観点からです。免疫原性は、生体で抗原などが免疫応答を引き起こす能力です。免疫原性には生体を保護するワクチンに関連した望まれる免疫原性ととも、抗原そのものへの生体の免疫応答として生じる潜在的に有害作用につながる望ましくない免疫応答も含まれます。

生体の免疫応答については、抗体産生での対応だけでなく、細胞免疫による「免疫記憶」など何重にも及ぶメカニズムが備わっており、それらを総合的にとらえることが大切です。血清中和抗体価をコロナワクチン有効性の代替指標とすることは、体液性免疫応答だけで細胞性免疫応答を考慮に入れていないのが、根本的な欠陥です。

コロナ変異株の脅威 -T細胞などの「免疫記憶」による応答がワクチン有効性を補完

デルタ株、ミュー株などコロナ変異株のワクチン有効性への影響が問題となっています。その背景として注目されているのが、接種後一定期間が経つとワクチンで得られた液性免疫をになう中和抗体が体内で減少することです。これがワクチンにはもはや意味がないのではないかとの議論につながっています。

しかしワクチンの有効性を中和抗体価の減少だけを見て論じるのは、免疫応答全体を見ておらず、適切ではありません。生体の免疫システムにおいて生体にとっての異質性を認識し、記憶する「免疫記憶」は細胞免疫に携わるT細胞、B細胞に備わったもので、抗体に備わった

ものではありません。ウイルスの特徴を覚えた「免疫記憶」細胞は、一定の期間その記憶を保持し、ウイルスの再侵入を監視します。そして再侵入があれば、抗体を作り出し、また感染した細胞を攻撃し体内から排除するよう働きます。

米国 CDC (疾病管理予防センター) によれば、ワクチン接種者は非接種者と比較し、デルタ株の蔓延により比率は下がってきているものの、デルタ株感染による死亡のリスクを 11 倍減じ、入院のリスクを 10 倍減じ、感染のリスクを 5 倍減じることが報告されています。ワクチンの効果は維持されているのです。この「免疫記憶」細胞がどれだけ保持されるかはまだ明らかになっていませんが、今後のデータ蓄積のもとで明らかになると考えます。

呼吸器感染症には「感染そのものを予防」する粘膜免疫システムに直接働くワクチンを

呼吸器感染症では、病原ウイルスは粘膜から生体に侵入します。現在のコロナ筋肉内注射ワクチンは、感染そのものの予防に適したものではありません。

生体の粘膜には「粘膜免疫」として知られる免疫システムが構築されています。「粘膜免疫システム」は病原体に対する防御に不可欠な抗原特異的分泌型の免疫グロブリン「IgA」抗体を臓器特異的に誘導する、生体の巧妙な仕組みです。生体内の免疫担当細胞の大半は粘膜組織に存在します。なかでも IgA 抗体を産生する形質細胞が数多く検出され、感染防御の中核的役割を担っています。粘膜には免疫応答を誘導する MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) と総称されるユニークなリンパ組織が臓器特異的に発達しており、これらの異なる粘膜組織に対応した経口、経鼻、噴霧、点眼ワクチンなどの「粘膜ワクチン」が効果的です。

ワクチンのほとんどを占める注射型のワクチンは、全身性の免疫応答を誘導することで感染に伴う病原体の体内からの排除と病態の増悪化を抑制します。しかし、病原体の初発感染部位での「IgA」抗体を介した免疫誘導能が低く、病原体の侵入を阻害する感染そのものの阻止という効果は弱いのです。ここに感染阻止に第一に働く、粘膜ワクチンの重要性があります。

変異株が問題となっています。感染が拡大すればウイルスが変異する可能性が増えます。感染そのものの予防は未知の変異ウイルスの出現を防ぐ上で重要です。また、1960 年代から知られていた事実として、自然感染によって誘導される免疫は、不活化ワクチンの注射によるものより、変異ウイルス感染に対する交差防御能が高いことが知られています。この交差防御の主体として、自然感染によって誘導される「IgA 抗体」が考えられています。

粘膜ワクチンとしては、古くから知られる経口の生ワクチンがあります。局所的な粘膜への作用を意図したものに、経鼻ワクチンやネブライザー (薬液を霧化して気管支や肺に送るためのデバイス) などがあります。以下、代表格である「経鼻ワクチン」に焦点を当てます。

「ワクチン国内開発の集中強化」を言うなら「経鼻ワクチン」開発に総力を

COVID-19 やそれに続くウイルス感染症大流行への「ワクチン国内開発の集中強化」を言うなら、日本は一番に求められる「感染自体を予防する」ワクチンである経鼻ワクチン開発に、総力をあげて取り組むべきと考えます。

2021 年 8 月 11 日、米国では鼻腔スプレーにより投与される 6 種の新型コロナワクチン候補の第 1 相試験が行われたと報道されています。日本には精密加工に優れた技術があり、また生

体における薬物デリバリーシステムの開発は日本が得意とする分野でないかと考えます。

経鼻ワクチンは注射ワクチンと異なり非侵襲的で、扱いが簡便などの利点があり、製品化が待たれます。

(てらおか・あきお 医薬情報センターあさひ・東京大学大学院薬学系研究科)

連絡先 (E-mail : teraoka@carrot.ocn.ne.jp)