

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの WHO ガイドライン改訂

研究分担者 柘元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨：組換えヒトパピローマウイルスワクチンの WHO ガイドラインの改訂を目的とした WHO 会議に参加し、改訂版ドラフトの討議を行った。その結果、(1)新規ワクチンの臨床試験では現行ワクチンをコントロール群に用いた試験を採用すること、(2)現行 HPV 型については新規ワクチンでの子宮頸部前癌病変の予防に対する非劣等性を示し、追加 HPV 型についてはプール解析により新規ワクチンにおける優越性を示すこと、(3)将来は、ワクチン接種後の血中 HPV 抗体価を指標にして、新規 HPV ワクチンの効果を検証すること、が新たな内容として記載されることになった。今後の我が国への新規 HPV ワクチンの導入にあたって検討すべき内容であり、承認審査や検定項目の設定等に役立つ情報が得られた。

A. 研究目的

遺伝子組換え技術を用いたヒトパピローマウイルスに対する感染予防ワクチン (HPV ワクチン) が開発され、世界で導入されるにあたって、世界保健機関 (WHO) は 2006 年に、その品質・安全性・効果についてのガイドライン (Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines) を作成した。

本ガイドラインはワクチンメーカーが守るべき HPV ワクチンの製造品質・安全性の基準として、また各国の規制当局が HPV ワクチンを承認するにあたって評価すべき臨床試験項目の指針として機能してきた。一方で 2006 年の HPV ワクチン販売開始から時間が経過し、世界で HPV ワクチン接種

が拡大するに伴って、ワクチン効果についての新たな臨床データが蓄積されてきた。また新たな多価 HPV ワクチン (9 価ワクチン) の市場導入も計画されていることから、ガイドラインの見直しが望まれてきた。そこで 2013 年 2 月に WHO は、ガイドライン改訂のための専門家会議を招集して、その後 2 回の会議を重ね、改訂版ドラフトを作成した。

2014 年 11 月には HPV 研究者およびワクチンメーカー・規制当局の関係者が WHO 本部に集まり、その改訂版ドラフトについて詳細な討議を行った。(WHO informal consultation on recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, WHO

Headquarters, Geneva, Switzerland,
11-12 November 2014)

本研究では、研究分担者が本会議に出席して討議を行った結果についてまとめて、今後の日本での新規 HPV ワクチン承認審査において、評価すべき臨床項目の設定や、生物学的製剤基準や検定基準の制定に役立つ情報の収集を行った。

B. 材料と方法

会議出席者（添付資料 1）にドラフティンググループが作成した改訂版ドラフト（draft3 v1）が 10 月中に送付され、検討すべき項目が前もって示された。会議では改訂版ドラフトを手元に討議を行い、出席者全員の同意を得た上で、ドラフトの詳細な修正を実施した。なお議論の対象は、L1 キャプシドから構成されたウイルス様粒子（Virus-like particle: VLP）を抗原とした現行タイプの HPV ワクチンであり、VLP 以外を抗原とした L1 ワクチンや L2 キャプシドを用いたワクチンなどは含まない。

C. 研究結果

改訂版ドラフトは前版を踏襲して、Introduction, General considerations, Special considerations に引き続き、以下の Part A, B, C, D から構成されている。

- A. Manufacturing recommendations
- B. Nonclinical evaluation of recombinant HPV VLP vaccines
- C. Clinical evaluation of recombinant HPV VLP vaccines
- D. Recommendations for national regulatory authorities

新規 HPV ワクチンとして主に考えられているのは、HPV6/11/16/18 以外の HPV 型の VLP を追加で含むワクチンである。また現在用いられている酵母細胞および昆虫細胞・バキュロウイルス以外の発現系（例：大腸菌等）で、新規ワクチンが製造されることも想定している。

Part A, B については、対象ワクチンの抗原の形態が VLP であることに変わりはないことから、大きな変更は行わないこととなった。

Part C については、会議での議論の結果、新規 HPV ワクチンの臨床試験の評価項目について、以下の修正をガイドラインに盛り込むこととなった。

1. これまでの臨床試験において、現行の HPV ワクチンが子宮頸部前癌病変の発生および HPV16/18 の持続感染を高い効果で予防することが示されており、新規 HPV ワクチンの臨床試験においては、これまでのプラセボをコントロールにした試験デザインは倫理的に容認しがたいと考えられる。そのため新規ワクチンの臨床試験においては、現行ワクチンを comparator vaccine としてコントロール群に用いた試験を採用する。
2. 現在の HPV ワクチンに含まれる HPV 型（HPV16/18）については、新規ワクチンでの子宮頸部前癌病変の予防に対する非劣等性（non-inferiority）を示すことが必要である。また新たに加えられる HPV 型については、追加型の子宮頸癌・前癌病変での検出割合が低いことから、それらの

型をプールした解析により、新規ワクチンにおける優越性 (superiority) を示すことが重要である。

3. HPV ワクチンの接種が世界で広がることで、臨床試験において HPV16/18 に対する持続感染の予防という virological endpoint でさえも、統計的有意差の検出が難しくなる可能性がある。そのためワクチン接種後の血中 HPV 抗体価を指標にした immunobridging により、新規 HPV ワクチンの効果を検証することが、今後必要である。
4. ワクチンに含まれる型以外に対する予防効果 (cross protection) については、これまでにいくつかの論文報告が認められるが、型共通中和抗体の評価も含めた、ワクチンごとのケースバイケースの検討が必要である。

Part D には Appendix として、モデル summary protocol とモデル certificate が含まれるが、ワクチンの製造方法に大きな変更はないことから、特に修正は行わないこととなった。

D. 考察

我が国ではワクチン接種後の慢性疼痛等の有害事象の発生により、2013 年 6 月から HPV ワクチン定期接種の積極的勧奨が差し控えられており、HPV ワクチンの安全性について懸念が高まっている。一方、安全性について新規 WHO ガイドラインでは、特に注意すべき事象は認められないとの結論に至っている。ただ海外では日本で報告されている有害事象が正確に把握されていない可能性もあり、また日本人に慢性疼痛

等の症状を発生させる遺伝的素因があるかなどについて、今後の詳細な検討が求められる。

本会議では現行の HPV ワクチンを製造販売している海外 2 メーカーに加えて、新規 HPV ワクチンの販売を予定している中国メーカーが出席して、大腸菌や Pichia の発現系を用いた新規 HPV ワクチンの開発と臨床試験の現状を報告した。これら中国製ワクチンが日本に導入される可能性も考えられることから、日本での承認審査においては新規ガイドラインに則って、品質と効果を評価することが必要である。また、このようなガイドライン作成会議には、実際のワクチン承認審査に携わる医薬品医療機器総合機構の担当者が出席して、HPV ワクチンについての理解を深め、日本の主張を積極的に盛り込むことも必要と考えられる。

現在の HPV ワクチンは海外メーカーが同一製品を世界で流通させており、その製造方法・品質管理はほぼ共通と想定されることから、各国の規制当局による検定項目は、世界的に協調させることが望ましいと考えられる。特に HPV ワクチンの力価試験は、メーカーから提供される product specific な試薬と参照ワクチンを用いた in vitro 酵素免疫測定法にて行われており、メーカーとの試験結果の一致度も高いことから、将来の検定項目からの削除も視野に、海外規制当局とも協議しながら検討していくことが必要である。また我が国で検定項目となっている異常毒性否定試験についても、海外では検定項目とされていないことから、一定ロット数の試験後に検定項目から削除が可能かを検討することも、必要か

もしれない。

なお今後は、本会議での議論をもとにドラフティンググループがドラフト Ver.3 を作成し、会議出席者に最終回覧することとなった。さらに public opinion を集めた後に、2015 年の ECBS 提出を目指すタイムラインが、WHO 事務局側から示されている。

E. 結語

HPV ワクチンの WHO ガイドライン改訂のための討議に参加し、今後の HPV ワクチンの臨床試験での新たな評価項目について、コンセンサスが得られた。

F. 研究発表

論文発表

(欧文)

無し

(和文)

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

(添付資料 1)

List of participants

Dr M. Lennon (Ferguson), Horning, Norfolk, United Kingdom; Dr M Powell, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), London, United Kingdom; Dr R Sheets, Silver Spring, Maryland, USA; Dr T.Q. Zhou, Technologies Standards and Norms (TSN), Regulation of Medicines and other Health Technologies (RHT) Unit, Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; Dr Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, Brazil; Dr Joakim Dillner, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; Dr Livia Santos Ramalho Evangelista, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, Brazil; Dr Iwao Kukimoto, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo; Dr Lauri Markowitz, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America; Prof. Denise-Nardelli Haefliger, University Hospital Lausanne (CHUV), Lausanne, Switzerland; Dr Pieter Neels Consultant, University of Namur, Zoersel, Belgium; Dr Sang Yeon Oh, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Chungcheongbuk- do, Korea; Dr Supaporn Phumiamorn, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr John Schiller Head, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland United States of America; Dr Ramjani Simalango Directorate of Drug and Biological Product Evaluation, Jakarta, Indonesia; Dr Ingrid Uhnoo, Public Health Agency of Sweden, Stockholm, Sweden; Dr José Leonardo Valdez Reyes, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Mexico City, Mexico;

Representatives of African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF): Dr Edwin Nkansah, Food and Drugs Authority, Accra, Ghana; Representatives of other Organizations: Dr Vivien Davis Tsu, PATH, Seattle, Washington, United States of America;

Representatives of Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN): Dr Novilia Sjafri Bachtiar, Bio Farma, Bandung, Indonesia; Dr Ting Wu, INNOVAX, Xiamen, P.R China; Dr Jian Chen INNOVAX, Xiamen, P.R China; Dr Wei Kong, Biotechnology Company for High and new Technology (BCHT), Jilin, P. R. China; Dr Chunlai Jiang Research and Development Director, Biotechnology Company for High and new Technology (BCHT), Jilin, P. R. China; Mr. Claudio Henrique Damasceno Cabral, Institute Butantan, Sao Paulo, Brazil; Mr Umesh Shaligram, Serum Institute of India Ltd., Pune, India; Dr Li Shi, Shanghai Zerun Biotechnology Co .,Ltd, Shanghai, P.R. China; Dr Xiaoping Liang, Shanghai Zerun Biotechnology Co .,Ltd., Shanghai, P.R. China;

Representatives of International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA): Dr Roy Forsythe Director, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium; Dr Alfred Saah, Merck Research Laboratories, North Wales, Pennsylvania, United States of America; Dr Frank Struyf, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium;

WHO Secretariat: Dr Uli Fruth, Initiative for Vaccine Research (IVR), Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) Department, Family, Women's and Children's Health (FWC) Cluster, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; Dr Rolando Herrero, Prevention and Implementation Group, International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, Lyon, France; Drs Ivana Knezevic and TieQun Zhou, Technologies Standards and Norms (TSN), Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation (HIS) Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland; Dr Olivier Christian Lapujade, Prequalification team (PQT), Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation (HIS) Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland.



WHO HPV_DRAFT 3 v1 December 2014
ENGLISH ONLY

**Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant
human papillomavirus virus-like particle vaccines**

Proposed replacement of: TRS 962, Annex 1

NOTE:

Recommendations published by the WHO are intended to be scientific and advisory in nature. Each of the following sections constitutes guidance for national regulatory authorities (NRAs) and for manufacturers of biological products. If an NRA so desires, these Recommendations may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA. It is recommended that modifications to these Recommendations be made only on condition that modifications ensure that the vaccine is at least as safe and efficacious as that prepared in accordance with the recommendations set out below. The parts of each section printed in small type are comments or examples for additional guidance intended for manufacturers and NRAs, which may benefit from those details.