

日本医療研究開発機構
開発途上国・新興国等における医療技術等実用化研究事業
事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 開発途上国のニーズに合わせた樹脂製簡単ワクチン投与デバイスの開発
(英語) Development for easy vaccination plastic device, matches to the needs in developing countries

研究開発実施期間: 令和/平成 31年 4月 1日～令和 5年 3月 31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 小林 範行
(英語) Noriyuki Kobayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 株式会社ライトニックス・技術本部・取締役 CTO
(英語) Lightnix Inc.・Engineering Department・Director and CTO

II 研究開発の概要

開発途上国におけるワクチン接種に伴う課題を解決し、ワクチン接種率を向上させ、死亡率の改善に貢献することを目的とした。

当社は新しい「皮内投与デバイス」の研究開発を行い、ワクチン投与量を 1/5 に低減することで、ワクチンコストの低減、ひいてはワクチン接種率の改善が可能となるデバイスの上市を目指した。現在は、国外の製薬メーカーと協業のうえで組合せ医薬品としての上市を目指している。

感染症による死亡率の改善は、依然として多くの開発途上国・新興国において、大きな課題となっている。これら感染症はワクチン接種による予防が可能であるが、上記の国々ではワクチン接種を行う上での課題が存在し、予防接種率が低迷している地域が多い。

2020 年から始まった COVID-19 パンデミックにおいて、感染症の危険性が改めて認識されるとともに、現在のワクチン接種における課題も再確認された。2022 年 5 月時点で、COVID-19 による死者数は全世界で 600 万人が報告されているが、WHO は実際の死者数は 1500 万人に上ると推測している。本パンデミックにおいては、迅速な新規ワクチンの開発・承認の他にも、世界人口に向けてのワクチン供給体制、ワクチン接種体制が大きな課題となった。特にパンデミック初期においては、ワクチン供給先の殆どが一部の先進国に占められており、中興国、開発途上国においてはワクチン入手が困難な状況が続いた。現在でも集団免疫獲得の目

安となる 70%以上の人口へのワクチン投与が達成されているのは、ほとんどが先進国のみである。開発途上国におけるワクチン接種率の低さは、ワクチン供給能力の制限のほかに、ワクチンコストの高さも大きな原因となっている。今後も感染症パンデミックにおいて、ワクチン供給能力を改善すること、ワクチンコストを改善すること、ワクチン接種体制を改善することは、世界におけるワクチン接種率を向上させるうえで大きな課題となっている。

当社は、上記課題解決にあたって、皮内投与というワクチン投与手法に着目した。皮内投与は、ワクチンを皮膚表面から 2mm 程度の浅領域に投与することで、一般的な筋肉内投与に比べて、ワクチン投与量を 1/5 まで低減することが可能な手法である。皮膚の浅領域である真皮には免疫細胞が豊富に存在し、同部位にワクチンを投与することで、効率的な免疫惹起が可能となることが知られている。しかし、皮内投与は投与手技が難しく、一般には普及していないのが現状である。

当社は、自社既存製品である採血用ランセット「ピンニックス ライト」の技術を応用し、簡単に皮内投与可能なデバイスの研究開発を行った。

事業実施にあたり、タイを対象国として選定し、現地ニーズ調査に基づく製品要求仕様の策定を行った。タイは狂犬病ワクチンを皮内投与する手法を開発した実績があり、一部地域で実際に狂犬病ワクチンの皮内投与が実施されている。同国ではワクチン皮内投与に対する理解が深く、皮内投与における課題やニーズの抽出が可能であると考えたためである。また、タイは国内に製薬メーカーを有しており、過去のパンデミックの経緯からワクチン国産化を進めている点も、皮内投与デバイス実現においてメリットであると判断した。

皮内投与デバイスの実現にあたり、バイオデザイン手法を活用し、現地ニーズと課題を抽出し、製品仕様に盛り込むことに重点を置いた。開発初期において実際に現地医療機関を訪問し、筋肉内投与や皮内投与の手技の手技を観察し、看護師や医師へのヒアリングに基づき現場でのニーズ、課題の可視化を行った。また、同国の医療システムや承認申請についても調査を行い、皮内投与デバイスに関するエコシステムの定義を行った。また、タイ保健省などの政府機関や製薬メーカーとも協議を行い、当社の想定に対する意見聴取を行った。これらの現地調査から、皮内投与におけるアンメットニーズを特定し、製品仕様を策定した。

これにより得られた製品仕様に対し、当社保有技術とのギャップ分析を行い、研究開発項目の洗い出しを行った。当社のランセットをベースに、薬剤を保持する機構、所定の深さまで針を穿刺する機構、薬剤を注入する機構などの設計を行った。製品設計にあたっては、3D プリンターを活用したモックアップの製作と、使用者に対してのユーザビリティ評価を併せて行うことで、ニーズに基づく製品設計を重視した。

デバイスの検証にあたっては、シリコンラバーなどの皮膚モデル、ヒトに近い皮膚物性をもつブタの皮膚、ラットなどを利用して、皮内投与が可能かどうかの検証を行った。これにより、実際に皮内投与可能なデバイスの設計を行うとともに、生体に皮内投与した時の免疫反応の検証を行った。なお、生体での試験については、東京理科大学 薬学部 西川研究室に担当いただいた。

本検討においては、ラットに対してモデル抗原である OVA を投与した時の抗体力価の比較を行った。ここでは、デバイスによる皮内投与と、従来の皮内投与手法であるマントー法による皮内投与、抗原量 5 倍量の筋肉内投与を行い、その後の抗体力価から抗原抗体反応の評価を行った。その結果、デバイスによるラットへの皮内投与にて、マントー法による皮内投与および 5 倍量の筋肉内投与と同等の免疫反応の惹起を確認した。これにより、当社皮内投与デバイスによって、従来マントー法と同様に皮内投与が可能であること、筋肉内投与と比較して薬剤量を 1/5 まで削減できる可能性が示唆された。

一方で、実際のワクチンにおいてはアジュバントの付加などモデル抗原とは異なる特性を持つことが想定

されるため、インフルエンザワクチンをフェレットに投与しての免疫反応の検証も行った。この試験では、デバイスによる皮内投与とワクチン5倍量の筋肉内投与を比較したが、デバイス皮内投与では抗体力価が若干劣る結果が得られた。ただし、欧州医薬品審査長(EMA)基準におけるインフルエンザワクチン効能評価においては、免疫原性の獲得が確認された。これにより、実際のワクチンを搭載した場合においても、ワクチン投与量を削減できる可能性が示唆された。ワクチンの効能は、実際にデバイスと組合わせて皮内投与を行わなければ評価できないため、今後は製薬メーカーと共同で検証を進めていく予定である。

本皮内投与デバイスは、薬剤を事前充填したプレフィルドのデバイスとして設計を行っており、製薬メーカーとの協業が非常に重要となる。本皮内投与デバイスは、注射器のように単体で販売するものではなく、組合せ医薬品として製薬メーカーから上市することを予定している。そのため、デバイス設計開始時よりタイ国内の製薬メーカーと協議してデバイス設計を進めた。タイの製薬メーカーは、先進国の大手製薬メーカーと比較して小規模であり、生産能力が限定されていたり、ワクチン価格競争力において課題があることが判明した。そのため、当社デバイスによる簡便な皮内投与を実現することで、限られた生産能力の中でもより多くのワクチンを供給したり、ワクチン投与量を減らすことで1人あたりのワクチンコストを低減することに魅力を感じていただいた。タイ製薬メーカーも当社との協業に前向きではあるが、現在ワクチン製品の医薬品承認申請中であるため、承認取得後に正式な協業を開始するように協議中である。今後、タイ製薬メーカーと共同で非臨床試験、臨床試験を実施していく予定である。

また、タイ国内におけるデバイス製造体制の構築を行った。タイは自動車や電化製品の製造が多く、医療機器製造はそれほど多くはない。当社はJETROやタイ投資委員会(BOI)のサービスを利用し、現地企業のリストアップを行い、医療機器製造業者の探索を行った。その結果、当社デバイスを製造する能力、設備を保有する企業を選定し、デバイス製造に向けての準備を行った。当社のビジネスモデルでは、製薬メーカーより医療機器製造メーカーに委託してデバイス製造を行うことを想定しているため、医療機器承認申請についても同医療機器製造メーカーから実施していただく予定である。

以上のように、現地ニーズに応じた皮内投与デバイスの設計、動物試験を通じたデバイスのPOC検証、タイ製薬メーカーとの協業関係構築、タイ医療機器製造メーカーにおけるデバイス製造体制の構築を実施した。現在は製薬メーカーの医薬品承認申請を待っている状態ではあるが、継続して製品実現に向けて検討を進めていく。

We, Lightnix Inc. aims to improve the mortality rate and vaccination rate of infectious diseases by solving the challenges in the vaccination environment.

We are developing “Intradermal vaccination device,” which can reduce vaccine dosage in one fifth. Then we are now planning to market the device with vaccine combination under the collaboration with pharmaceutical companies.

Infectious diseases still have fatal affection in worldwide. On 2020, COVID-19 pandemic visualizes the challenges in vaccination, especially in developing countries. Though the faster development and approval of the new vaccine is important to provide vaccine, also limited vaccine supply and higher vaccine cost are the critical issues for developing countries. In the early phase of that pandemic, only a few developed countries can provide the COVID-19 vaccine to their population. It is important to improve the vaccine supply capacity and vaccine cost in order to increase the vaccination rate even in the developing countries.

We focus on the “Intradermal vaccination, ID” to contribute the global health coverage. That technique can reduce vaccine dosage in 1/5 by introducing the vaccine to dermis, around 2 mm below the skin surface.

We choose Thailand for the first target of our ID device. Thai government reduced rabies vaccine dosage with ID, so they are familiar to ID technique. Based on the Biodesign approach, we made clinical immersion survey in medical institutions, government agencies, and pharmaceutical companies in Thailand. We found unmet needs and defined the system requirements during the survey.

The ID device is developed under the cooperation of Professor Makiya Nishikawa in Tokyo University of Science. He conducted the animal test with Lightnix ID device and dedicated the POC of the ID device. We confirmed the same efficacy of ID device compared to intramuscular (IM) dose of OVA administration to rats, thought the OVA dosage of ID device was 1/5 of IM dose.

We would like to confirm the efficacy of the actual vaccine efficacy with our ID device under the collaboration with pharmaceutical companies.

We discussed the pharmaceutical companies in Thailand the collaboration of ID device and their vaccines. Thai pharmaceutical companies have limited vaccine manufacturing capacity and cost competitiveness compared to major vaccine manufacturers. Therefore, the dose reduction with our ID device is the best suitable for them. One of those pharmaceutical companies is very positive to our project but their vaccine is under pharmaceutical approval. We will start the collaboration after their vaccine approved.

We prepared the device manufacturing system in Thailand also. We explored the medical device manufacturer in Thailand and discussed the device production.

As described above, Lightnix is developing new ID device based on the Biodesign approach. We accomplished the POC of the device and establish the relationship in Thailand. Though we still have some challenges, we continue the development of ID device in Thailand.