

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	一般財団法人 阪大微生物病研究会 研究開発部門 研究技術部長 五味 康行
研究責任者	国立大学法人 東京大学 医科学研究所 炎症免疫学分野 助教 幸 義和
支援タイプ	シーズ育成
研究開発課題	コメ型経口腸管下痢症ワクチンの前臨床試験

1. 研究開発の目的

阪大微生物病研究会(以下、阪大微研会)は、コメにワクチン抗原を発現させることで抗原の消化酵素耐性を付与でき、且つ常温で安定なワクチンを製造保存できるという国立大学法人東京大学医科学研究所(以下、東大医科研)で開発された技術に着目し、この技術を応用し、コレラに代表される腸管感染症に対するワクチン抗原をコメに発現させることにより、コールドチェーンフリーとなることが期待されるコメ型経口ワクチンの開発を行う。そのために本課題では、まず種子バンクを構築し、品質を確保するために東大医科研内の GMP 対応完全閉鎖型水耕栽培システム内でイネを栽培する。栽培されたイネを同システム工場内で精米、粉末化したものを原薬とし、製剤化の方法、物性の解析法、規格及び試験法等を確立する。さらに安定性試験、安全性試験を実施後、治験申請資料の作成し、東大医科研附属病院で実施される治験実施を側面からサポートする。

2. 研究開発の概要

① 成果

本プロジェクトでは、コメ型経口腸管下痢症ワクチンの医師主導臨床試験の実施を目指して、以下の事項を実施した。その結果を踏まえて、平成 27 年度に東大医科研附属病院で医師主導臨床試験が開始された。

- ・ 原薬製造に必要な遺伝子組換え米の種子バンクの構築及び安定性の確認
- ・ 東大医科研に設置した完全閉鎖型組換え米水耕栽培施設の確認申請
- ・ GMP に即した原薬 MucoRice-CTB の製造
- ・ 原薬及び製剤の規格及び試験法の確立
- ・ 治験薬製剤試験
- ・ 治験薬製造
- ・ 治験薬の安定性試験実施
- ・ 治験薬の GLP 安全性試験(ラット及びイヌ単回、反復経口投与、イヌ安全性薬理試験、及びラット生殖予備試験)

研究開発目標	達成度
①MucoRice-CTB の治験用種子バンクの構築とその安定性試験	① 種子バンクを構築、種子バンクの規格及びその特性試験法を確立し、種子バンクの安定性試験、継代試験のための特性試験及び試験方法を

<p>②MucoRice-CTB の原薬と製剤の製造</p> <p>③MucoRice-CTB の性質、構造及び薬効薬理の調査並びに規格及び試験法の確立</p> <p>④MucoRice-CTB の安定性試験</p> <p>⑤MucoRice-CTB の安全性試験</p> <p>⑥MucoRice-CTB の治験申請</p> <p>⑦MucoRice-CTB に関する市場性調査</p>	<p>用いて、継代5回までの安定性試験を実施し、安定であると判定された。さらに、更新用マスター種子バンク種子を製造した。</p> <p>② MucoRice-CTB の原薬は5ロットまで製造した。治験薬は第1コホート、第2コホート用の1g、3g 治験薬は原薬第4ロットから、第3コホート用治験薬は原薬第5ロットから製造した。</p> <p>③MucoRice-CTB の原薬及び治験薬の規格及び試験法(暫定)を確立した。東大医科研では原薬中の CTB のアミノ酸配列、種子バンクの CTB 遺伝子のコピー数等確定し、またマウスでの薬理効果として、血清及び糞便中の CTB 特異的抗体の誘導及びコレラ毒素攻撃試験での防御等を確認した。</p> <p>④原薬の1年の長期安定性試験を確認した。治験期間中の治験薬の安定性試験は試験実施期間である10ヶ月安定性を同様に確認した。</p> <p>⑤毒性専門会社に委託してイヌ及びラットを用いて、GLP でフェーズ I 試験に必要な毒性試験、単回及び反復投与毒性試験、並びに安全性薬理試験を実施し、またフェーズII試験が実施可能になるようにラットを用いた生殖予備毒性試験も完了し、安全性において問題ないことを確認した。</p> <p>⑥治験プロトコルの PMDA 対面助言を平成27年1月に実施、平成27年5月に治験申請を行い、同年7月から東大医科研附属病院で治験コホート1(医師主導治験については、AMED 橋渡し研究加速ネットワークプログラム(シーズ C)採択分)を開始、平成28年5月治験コホート3は無事終了した。</p> <p>⑦アジア・アフリカの室温安定コレラワクチンとしてのニーズがある。</p>
--	---

③ 今後の展開

発展途上国では、コレラや毒素原性大腸菌などの起炎菌による下痢症が乳幼児の死亡の大きな原因の一つとなっている。現在、発展途上国で使用されているコレラワクチンは、コールドチェーンの必要性、毒素原性大腸菌に対して効果が期待できないなどの点で課題がある。第 II 相臨床試験はバングラディシュ(国際下痢症研究センター)かアフリカガーナ(ガーナ大学野口医学研究所)等での実施も計画されており、製薬会社と共にこれを実現すれば、ムコライスは、室温で安定であり、簡便に製造できるなどの特徴を有しており、既存のコレラワクチンのアンメットニーズを充足することが期待される。

3. 総合所見

目標は概ね達成され、チャレンジングである GMP 対応の種子バンクの構築や、種子バンクからの継代性、米の規格の確定など、コメ型ワクチンとしての技術的完成度も優れており、その成果は高く評価される。また、今回の成果を基に、別の支援事業において、Phase I 試験が前倒しで実施され、さらに海外での共同開発が決まったことは、世界初の日本発コメワクチンの実用化に大きな前進である。

腸管下痢症を対象とする医薬品(ワクチン)のビジネス性については、数値的に推定するのは現時点では容易ではないが、コメ型経口ワクチンの基本技術の革新性は高く、また、他の疾患ワクチンへの応用の可能性も高いと思われ、今後への期待は高いと考えられる。

※記載の情報は平成 28 年 7 月時点の情報です。