

日本医療研究開発機構
創薬支援推進事業
— 希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業 —
事後評価報告書

公開

機関名 : ノーベルファーマ株式会社
所属 役職 : 代表取締役社長
氏名 : 塩村 仁

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	マラリアワクチン	
	Malaria Vaccine	
代表機関名	ノーベルファーマ株式会社	
事業代表者	所属・役職	研究開発本部 副本部長 兼 海外開発・事業部長
	氏名	越阪部 正徳
研究実施期間	平成27年4月1日 ~ 平成30年3月31日	

II 研究開発の成果概要

三大感染症であるマラリア原虫感染症は年間2億人の罹患者と40万人の死亡者が報告されており、高い有効性・安全性を備えたワクチンが求められている。こうした背景の下、マラリア流行地域及び当該地域への旅行者のマラリア発症を抑制するため、マラリアワクチンの開発に至った。

マラリアワクチンはその遺伝多形性から、開発が非常に困難であることが知られており、これまでに製造承認販売されているマラリアワクチンは存在せず、世界の公衆衛生を向上させる観点からも、マラリアワクチンの開発は急務である。

これまでに大阪大学 微生物病研究所教授 堀井俊宏氏を中心に、欧州ワクチン・イニシアティブ (EVI) 及びブルキナファソ国立マラリア研究センター (CNRFP) は共にコンソーシアムを構成し、ワクチン開発を進めてきたが、今般このコンソーシアムにノーベルファーマが加わり、第 I b 相試験 : BK-SE36/003 を実施することになった。本試験は、ワクチン接種対象者を最初の Cohort 1 では生後 25 ヶ月～60 ヶ月の小児とした後、次の Cohort 2 ではさらに低年齢である 12 ヶ月～24 ヶ月へと、安全性を確認した後に年齢を下げしていくデザインとして実施され、BK-SE36 製剤を用いたマラリアワクチンの POC 試験となる。

本事業助成により、フォローアップ期間を延長することで、ワクチン接種後 1 年間の安全性及び有効性を評価し得る治験となった。これまでに、全被験者へのワクチン接種、安全性及び有効性フォローアップ、最終被験者の最終 Visit が終了した。現在、データ固定の最終段階であるが、これまでに本ワクチンに起因する重篤な副作用は 1 例も報告されていない。

ワクチンにアジュバントと呼ばれる免疫賦活剤を添加することで、その免疫反応が増強することが知られている。BK-SE36 製剤に新規のアジュバント (CpG) を添加することにより免疫反応が増強することが先に行われた第 Ia 相臨床試験 : TR15-002 試験で既に確認されていることから、BK-SE36 製剤に CpG を添加した製剤を用いることでマラリアに対する高い防御効果が期待された。そこで、上述のコンソーシアムで計画している、21～45 歳、5～10 歳、12 ヶ月～24 ヶ月齢へと年齢を段階的に引き下げていく方法により実施する第 I b 相試験 : NPC-SE36/001 への支援を開始した。本事業助成で試験実施準備は計画通りに進行し、治験資材を作成した。本助成により作成した治験資材を用い、ブルキナファソ当局への申請を行った。当局実施許可に時間を要したが、治験準備が問題なく進められ、ブルキナファソ当局の治験実施許可 (2/19) に至った。

また、ノーベルファーマでは BK-SE36 マラリアワクチンを用いた米欧での健康成人を対象とした治験を計画しているが、本臨床試験がワクチンの安全性と防御効果を確認する特殊な試験となることから、これまでの試験実績、経験を考慮した上で実施可能性の高い施設を選定し、契約に向けた準備を開始した。加えて、治験開始申請及び治験実施に向けた準備を開始し、治験実施に必要な文書の一つである治験薬概要書を最終化 (3/30) し、

プロトコールについては、最終ドラフト作成まで至った。

今後の大規模な治験及び製造販売承認後に向けては、医薬品 GMP に則ったワクチンの安定供給及び一貫した製造を確保し、加えて将来的に予定する大量生産に耐えうる製造所での製造の必要性が生じたため、現行製剤の製造所から技術移転を行い、製造所を変更することとした。

最初の段階として、新製剤製造の為の資料について、技術移転交渉を行い、契約に従った milestone payment を終了した。本件に関しては引き続き、新製造所への技術移転準備が進められている。

Malaria parasite infection is one of the three major infections and there are 200 million people diagnosed and over 400,000 deaths reported annually and vaccines with high efficacy and safety are in demand. In order to suppress malaria onset from the malaria epidemic areas and travelers to these region, the malaria vaccine was developed.

It is known that malaria vaccine is very difficult to develop from its genetic polymorphism and there is no malaria vaccine that has been approved. To improve the public health in the world, development of malaria vaccine is urgent matter.

Nobelpharma Co., Ltd. (Nobelpharma) has been supporting the BK-SE36/003 study conducted by a consortium consisting of the Research Institute for Microbial Diseases (lead by Prof. Toshihiro Horii), and European Vaccine Initiative and Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme (CNRFP).

This is POC study designed to administer the malaria vaccine (BK-SE36) to 25 to 60 months old first, and move to the lower age group of 12 to 25 months old after confirming the safety of the first group.

This study grant has enabled us to evaluate the safety and efficacy for 1 year after vaccination by extending the follow up period.

To date, all the vaccinations, safety and efficacy follow up, and last visit have been completed. It is in a process of finalizing the data; however, there were no serious adverse events reported.

It is known that the immune response is enhanced when an immunostimulating agent called adjuvant is added to the vaccine

Enhancement of immune response by adding the new adjuvant (CpG) to BK-SE36 formulation has been confirmed from the PIa study conducted previously (TR15-002); therefore, it is expected to show the higher protective effect against malaria when using the BK-SE36 formulation with CpG.

We started to provide the fund to support the Phase Ib study (NPC-SE36/001) which is age descending study (21 to 45 years old, 5 to 10 years old, 12 to 24 months) planned by the consortium mentioned above. Preparation to start this study has been proceeded by using this fund and filed the CTA to the authority of Burkina Faso. Although it took long time to obtain the approval from the authority, there were no problems preparing the CTA leading to obtaining the approval (2/19).

Nobelpharma is also planning to conduct the study using the BK-SE36 malaria vaccine targeting the healthy adult volunteers in US/Europe. Since this is special study to confirm the safety and protective effect of the vaccine, a site with special ability to run the study has been selected based on the previous experiences. In addition, as a part of preparation of CTA, IB has been updated (3/30) and a final draft of study protocol has been prepared.

Manufacturing for a larger study and for the post market approval stage, secure and stable supply of vaccine needs to be produced in GMP compliant manner. To manage the large production in the future, manufacturing site will be changed by transferring the technology to the new manufacturing site. As a first step, we negotiated to obtain the data required for technology transfer and obtained a part of data necessary which was paid by using this fund. We will continue to prepare the technology transfer to the new manufacturing site.