

## 事後評価結果概要

000-001\_山田 英（アンジェス株式会社）：  
新型コロナウイルス（COVID-19）を標的としたワクチン実用化開発

### 【研究概要】

本研究課題は、遺伝子配列が特定されれば迅速な製造が可能な COVID-19 に対する DNA ワクチンの開発を行うものである。

投与経路としては、筋肉内投与と皮内投与の2種類で比較検討を行い、筋肉内投与はアンジェス社が開発した遺伝子治療薬「コラテジェン」の投与方法を基盤とし、DNA プラスミドにアジュバント製剤を添加した製剤を用いた。皮内投与は DNA プラスミドのみの製剤を用いたが、遺伝子を高効率に発現させるため、新規デバイスである火薬を駆動力とした無針注射器を活用した。

製剤開発においては、AG0301 治験薬を 200L 培養スケールで GMP 製造し（1 バッチ）、P1/2 試験用に治験薬として供した。また、AG0302 治験薬を 200L 培養スケールで GMP 製造し（5 バッチ）、P1/2 試験、医師主導治験及び P2/3 試験用に治験薬として供した。

基礎研究においては、新型コロナウイルスに対する DNA ワクチン開発のための評価系構築等の基盤整備のため、ワクチンの有効性を検証するための動物モデルの構築、中和活性の測定法、抗体の感染増悪作用のスクリーニング法の検討を行った。動物モデルとしてはハムスターを用いたモデルが報告されていたが、SARS-CoV-2 がマウスの ACE2 には結合しないことから、マウスモデルとしてヒト ACE2 発現マウスの構築を行った。マウス SP-C 遺伝子座にヒト ACE2 cDNA をノックインしたマウスを樹立することに成功した。また、抗原であるスパイク蛋白に対する抗体価の測定系（ELISA 法）、シュードウイルスを用いた中和活性測定法、細胞性免疫の検証として、スパイク蛋白のリコンビナント蛋白あるいはペプチドプールを用いたインターフェロン産生（エリスポットアッセイ法）を確立した。さらに、SARS-CoV-2 感染価の測定法として、SARS-CoV-2 ウイルスを用いて TCID50 法に加えて特異抗体を用いた Focus 法や Plaque 法を樹立した。これらのアッセイ系を用いて、SARS-CoV-2 感染者の回復期の血清の抗体価・中和抗体価を定量し報告した。さらに詳細な抗体産生の検討を行うために、スパイク蛋白の中の RBD、NTD（N-terminal domain）、S2 の各領域に対して特異的な抗体を測定する方法を樹立した。また、デング熱などの感染症で知られているような Fc 受容体を介した抗体依存性感染増強が生じる可能性もあると考え、Fc 受容体の GFP レポーター細胞を用いて、SARS-CoV-2 に対する抗体の Fc 受容体刺激活性を測定する方法を樹立した。さらに、詳細な解析から Fc 受容体に依存しない NTD に結合する感染増悪抗体の同定に成功し、報告した。また、COVID-19 患者由来の T 細胞受容体の応答性の解析法の構築を行い、スパイク蛋白の T 細胞エピトープの網羅的解析から特に濾胞性 T 細胞エピトープを複数同定した。以上の基礎研究から DNA ワクチン投与後の評価法を確立し、

さらに液性免疫、細胞性免疫の詳細な解析法を樹立した。

非臨床試験・臨床治験に向けて、外部測定機関に技術移転を行い、ヒト感染患者検体を用いた免疫原性評価法のバリデーションを実施した。

非臨床試験では、薬効評価として、マウス・ラットに2週間隔で3回プラスミドDNAを投与し、筋肉内投与および皮内投与において、初回投与4週間後（最終投与2週間後）からスパイク蛋白に対する抗体価の上昇を確認した。また、抗体の中和活性や細胞性免疫の活性も確認した。さらに、DNAワクチン投与したマウスにSARS-CoV-2を経鼻感染させ、肺でのウイルス増殖を検討したところ、ワクチン非投与のマウスで認められるウイルス増殖がワクチン投与分では感度以下に抑制されていた。安全性評価として、ラットを用いたAG0302の反復投与毒性試験（2週間隔3回）を実施し、筋肉内投与および皮内投与のいずれにおいても、AG0302投与による全身性の毒性を示唆する変化は認められず、忍容性が示された。また、筋肉内投与においては、ラットを用いたAG0302の生殖発生毒性試験を実施し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響、妊娠／授乳期の母動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響はいずれも認められなかった。

臨床試験では、AG0302 P1/2 筋肉内投与試験として、投与方法の異なるA群10例、B群10例、C群10例の計30例での非盲検下試験を行い、2021年3月時点で追跡期間中であるが、3月時点で重篤な副反応は認められていない。また免疫原性についても測定を実施中である。また、AG0302 P2/3 筋肉内投与試験では、健康成人を対象に投与方法の異なるA群250例、B群250例、計500例の二重盲検試験（各群に50例のプラセボを含む。）を行い、2021年3月時点で試験実施中であるが、この時点までで重篤な副反応は認められていない。また免疫原性についても、測定を実施中である。

また、皮内投与は、大阪大学医師主導治験を2020年11月から開始し、投与量の異なる低用量群10例、高用量群10例の計20例での非盲検下試験である。2021年3月時点で試験実施中であるが、重篤な副反応は認められていない。

#### 【配分額】

2,561（百万）円

#### 【総合評価】

本ワクチンは、これまでに上市されていないDNAワクチンであり、動物モデルでの薬効評価・安全性評価を実施し、臨床試験開始までを比較的短期間に開発を進めてきたものである。また、臨床的な有効性に関する決定的な成績は示されていないが、安全性やGMP製造などは目標をクリアし、研究を進捗させている。

しかしながら、投与経路・用法用量が定まっておらず、上市中のワクチンと比較して同等以上の有用性が期待できる基礎データも明確ではない。ヒトでの臨床試験において、これまでの結果からは、改変ワクチンを用いても十分な免疫原性が得られていない可能性がある。

今後のDNAワクチン開発に関してはmRNAワクチン等との比較における有用性やDNAワクチンの持つ特徴を明確にした上で、早期実用化のため、開発の優先順位を明確化するとともに、十分な免疫原性を得るための技術開発も行っていただきたい。

※ 当該事後評価は、一次公募を対象としたものであり、令和3年3月31日までの期間における研究進捗を評価したものである。令和3年4月以降の研究進捗に係る評価は、二次公募の事後評価を実施する際に行う予定である。