

## 事後評価結果概要

000-002\_園田 憲悟 (KM バイオロジクス株式会社) :

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対する不活化ワクチンの開発

### 【研究概要】

ウイルスを培養・精製・不活化した「不活化ワクチン」は感染症に対する主要なワクチンモダリティである。このような従来の方法で製造するワクチンは、感染性の生ウイルスを扱う点では難点があるが、生ウイルスからワクチン抗原を調製するため、自然感染で誘導される免疫に近い、「質が高い免疫」を誘導できると考えられる。また、実用化されている不活化ワクチンにはインフルエンザワクチンや日本脳炎ワクチンなどがあり、長年の使用実績があり、安全性が確認されているワクチンである。これらを踏まえ、本研究では SARS-CoV-2 ウイルスを培養・精製・不活化する方法で調製する不活化ワクチンの実用化を検討することとした。

KM バイオロジクス株式会社は、大規模でのウイルス培養が可能な BSL-3 施設をはじめ、種々のウイルス培養実験が可能な設備と技術、ワクチン製造に必要な品質試験の技術・ノウハウを有している。また、5700 万人分/半年の供給能力を有する細胞培養新型インフルエンザワクチンの生産設備をはじめ、多くのワクチンの実生産設備も有している。本研究では、これらの実生産設備の活用を視野に入れた製法検討を行い、早期の実用化が可能なワクチンの開発を目指した。

本研究を行うにあたり、研究開発分担者が保有していた又は分離したウイルス株を用いた。これらのウイルスを用いて、KM バイオロジクス株式会社が保有する複数のワクチン製造プラットフォーム技術を活用・応用し、製法検討、品質評価の試験系の検討を行い、SARS-CoV-2 の全粒子不活化ワクチン製造方法（非臨床・第 I/II 相試験製法）を確立し、非臨床薬及び第 I/II 相試験治験薬を製造した。製造した非臨床薬を用い、非臨床安全性試験としてウサギ反復投与毒性試験を実施した結果、毒性変化はみられなかった。また、研究開発分担者及び外部試験機関と分担・連携し、マウス、ハムスター、サルなど複数の動物モデルを用いた評価を行い、不活化ワクチンとして期待通りの薬効及び免疫原性が確認された。一方、BALB/c マウス (Th2 優性) を用いた SARS-CoV-2 マウス馴化株に対する発症防御試験において、発症は防御したものの、Th2 型免疫応答が優位の結果、また、細気管支周囲から肺胞に好酸球の浸潤が認められた。現時点における本試験結果のヒトへの外挿性は不明であるが、留意すべき点と考えられた。なお、主要な薬効評価モデルとされるハムスターを用いた SARS-CoV-2 武漢株に対する発症防御試験ではこのような傾向は認められなかった。

これらの結果を踏まえ、国内にて第 I/II 相試験を 2021 年 3 月に開始した。本試験では、20 歳以上 65 歳未満の健康成人 105 名及び 65 歳以上の健康な高齢者 105 名を対象に、H 群 (高用量)、M 群 (中用量)、L 群 (低用量) 及びプラセボ群を設定し、3 つの異なる用量

の開発ワクチンをそれぞれ1回0.5mLずつ2回、27日の間隔をおいて筋肉内接種を行った。安全性については、成人及び高齢者共にすべての用量群で忍容性が確認され、高い安全性が示唆された。1回目接種後から2回目接種28日後までに生じた副反応として、接種部位の疼痛等は認められたが、日常生活に支障がある重度の副反応は、発熱1名1件のみであり、一般的な不活化ワクチンの想定を超えるものではなかった。免疫原性については、H群において最も高い中和抗体陽転率及び中和抗体価が認められ、一定の有効性が期待できる結果が得られた。また、中和抗体陽転率及び中和抗体価共に若い年齢層ほど高くなる傾向が認められた。今後、研究開発分担者と連携し、本試験で得られたワクチン接種者の臨床検体を用いて、変異株に対する有効性、オミックス解析、レパトア解析等を行い、ワクチンの安全性及び有効性（免疫原性）を多角的に評価する予定である。また、本試験において、開発ワクチンの優れた安全性及び有効性が期待できる結果が得られたため、現在、最終段階の臨床試験を速やかに開始すべく準備を進めている。

供給のための技術開発として、確立した非臨床・第I/II相試験製法のスケールアップ検討を行い、本製法のスケールアップが可能であることを確認した。また、2次公募においては、スケールアップした製造方法で培養工程の条件検討、不活化工程の条件検討／堅牢性評価、精製工程の条件検討等を行った。生産体制については、厚生労働省が実施する「ワクチン生産体制等緊急整備事業」に採択されており、2022年4月には生産体制を整備できる見通しである。国産ワクチンを1日も早く国内に供給し、COVID-19の早期収束に貢献するために、実用化の目標時期を当初予定していた2023年度中から2022年度中に1年間前倒しし、厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）と協議・相談しながら、不活化ワクチンの早期実用化を目指している。

COVID-19の感染拡大の収束が見えない現況において、ワクチン接種の推進は公衆衛生上の喫緊の課題となっている。KD-414は、国内既承認である新規モダリティのワクチン接種を見合わせている方に対して、新たな選択肢を提供することが可能となり、国内のワクチン接種率の向上に大きく寄与し、感染流行の抑制に貢献できると考える。また、より一層高い安全性が求められる幼児や小児等の若年層、さらには妊婦の方に対しても接種できるよう、安全で有効な不活化ワクチンの開発を目指している。

さらに、現在、新たな変異株が世界各地で確認されており、国内においてもB.1.617.2系統の変異株（デルタ株）への置き換わりが進んでいる。こうした状況を踏まえ、本研究では既にマウスを用いてデルタ株等の変異株に対するKD-414の薬効評価を進めており、今後、第I/II相臨床試験で採取した臨床検体を用いて変異株に対する薬効評価を行う計画である。加えて、今後、既存のワクチンでは効果が落ちるような変異株及び新たなコロナウイルスに対しても早期のワクチン供給が可能となるよう、KD-414をプロトタイプワクチンとしての製造販売承認申請の可能性についても引き続き検討して予定である。

## 【配分額】

1,094（百万）円

## 【総合評価】

ほぼ目標通りの成果が得られており、早期の実用化が期待できる。従来法による不活化ワクチンであり、これまでのワクチン製造プラットフォーム技術の活用ができた。非臨床試験では、変異株に対する中和抗体の誘導やウイルス増殖の抑制が認められている。また、サルも含めた複数の動物モデルを用いた試験により、免疫原性、有効性に関する検討が行われており、非臨床試験での POC は着実にとれている。臨床試験（Phase1/2）でも良好な免疫原性、安全性の成績が得られており、今後大規模臨床試験の実施が検討されている。実生産の計画も具体的であり、変異株へも 6 カ月で対応可能としている。

しかしながら、臨床試験における中和抗体陽転率及び中和抗体価に年齢依存性があり、高齢者では高くないところが気になる点である。また、免疫原性は mRNA ワクチンには及ばない可能性がある。現在までに得られているデータ（抗体価、年齢差など）から、本ワクチンの今後の臨床的位置づけを考えた開発を進めていただきたい。また、マウスを用いた発症防御試験で Th2 型免疫応答が優位の結果であったことから、ワクチンによるウイルス感染時の疾患増強に関する基礎試験が必要ではないかと思われた。

今後は、早期の実用化に向けて後期臨床試験への取組が課題となってくる。PMDA のリバランスの考え方に準拠した後期臨床試験で有効性と安全性の確認がポイントになる。幼児や小児、さらに妊婦に対する接種への取組も期待したい。また、高齢者に対する承認を目指せるのか、あるいはブースターワクチンとしての開発であれば、高齢者も可能なのか、といった点も明らかにしてほしい。本課題は、新型インフルエンザウイルス整備事業で整備された培養細胞によるワクチン開発基盤を有効活用することで新型コロナウイルスワクチンの開発を進めている。製造やコールドチェーンなどで問題の少ない確立された技術による全粒子不活化ワクチンであり、着実に進捗していることから、安定供給、安全性などの点において、国内の接種率向上をもたらす選択肢になり得ることを期待している。

※ 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。