

## 事後評価結果概要

000-003\_木山 竜一（塩野義製薬株式会社）：  
新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチン開発

### 【研究概要】

本課題において開発するワクチン S-268019 の抗原である S-910823 は、昆虫細胞バキュロウイルス発現系を用いて発現、精製した SARS-CoV-2 のスパイクタンパク部分を改変した組換えタンパクを用い、高い安全性を確保するという観点から、免疫応答を調節するヘルパーT 細胞のバランス (Th1/Th2 バランス) を重視して選択したアジュバントを添加している。

候補となるワクチン抗原には、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) のスパイク (S) タンパク質フル又は RBD (receptor binding domain) を含む S1 サブユニットタンパク質を用いた。S タンパク質は SARS-CoV-2 粒子表面に発現する糖タンパク質で、S1 サブユニットに存在する RBD が動物細胞表面にある ACE2 を認識し結合することにより、ウイルスを宿主細胞に吸着させる。また、宿主細胞のエンドソーム膜とウイルス膜を融合させることにより、ウイルスのゲノムを細胞内に挿入する。これらのことから、RBD を含む S タンパク質フル又は S1 サブユニットタンパク質はワクチン抗原として適切と考えられた。試作した抗原に、SARS-CoV-2 ワクチンでも懸念されている病態増悪の回避を目的とした TLR9 又は TLR3 アゴニストアジュバントを添加した複数のワクチン候補から、感染研で実施した BALB/c マウスを用いた免疫原性試験と従来の SARS マウスモデルを利用したワクチン関連疾病増悪の評価の結果に基づき、S-268019 に使用する抗原 S-910823 とアジュバントを選択した。

さらに、新規の SARS-CoV-2 マウス継代株による致死モデルを利用し、感染・発症防御能とワクチン関連疾病増悪の評価を行った。具体的には、免疫後の血清中ウイルス中和抗体の上昇と感染後の肺中の感染性ウイルス量、免疫—ウイルス感染後の血清中および肺のサイトカイン発現と感染 10 日目の肺組織病変を検索した。その結果、S-910823 とアジュバントの併用投与群において、ウイルス感染時の体重減少が抑制され、感染 10 日目の肺組織の病理組織学的解析で S-910823 単独投与群と比較して好酸球浸潤が抑制された。これらのことから S-268019 の重症化 (致死) 予防効果が確認され、アジュバント併用によるワクチン接種により懸念されるワクチン誘発性疾患増強 (vaccine induced disease enhancement: VDE) 発生リスクの低減が示唆された。

非臨床安全性試験は塩野義製薬が実施した。ラット 2 週間間歇筋肉内投与予備毒性試験に先立ち実施したラット 2 週間間歇筋肉内投与予備毒性試験を信頼性基準において実施した結果、認められた変化はこれまで報告されているワクチンの毒性試験で認められた変化と同様であり、本ワクチンに起因した毒性変化は認められなかった。その他の非臨床安全性試験は、臨床試験の開始と並行して実施中である。

選択した抗原は製法を確立し、製法スケールアップを行った。スケールアップの後、第1期設備構築が2021年3月までに完了した。これらのスケールアップとは別の過程で、工程を変えた場合に生物学的活性が不十分な抗原が製造されることがわかった。このため、その原因追及による安定な抗原製造に役立つ情報の集積を継続中である。

臨床試験用治験薬は、GMP 抗原を用いた製剤化を行った。

臨床試験開始に必要な非臨床試験を実施した後、日本人健康成人を対象に、S-268019 を2回接種した時の安全性及び忍容性を評価することを目的に、2020年12月から第1/2相試験を開始した。Phase 1 Part-A では、日本人健康成人（20歳以上64歳以下）を対象とした。単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。コホート A, B, C, D, E, F の6コホートからなり、各コホートはS-268019 群及びプラセボ群の2群からなる。目標例数は最大で日本人健康成人60例（各コホート10例 [S-268019 群8例, プラセボ群2例] を6コホート [コホートA~F]）とし、コホートAから順に、移行基準を満たすことを効果安全性評価委員会とともに確認し、コホートFまで移行した。

現在、接種完了1年後の後観察期を実施中であるが、日本人健康成人（20~64歳）を対象に実施したPhase 1 Part-A では60例にS-268019（6用量）が3週間隔で2回接種された。開鍵時（2021年7月7日）のカットオフデータでの有害事象発現率はS-268019 群で50.0%（4/8例）~100.0%（8/8例）、プラセボ群で58.3%（7/12例）~66.7%（4/6例）、副反応発現率はS-268019 群で50.0%（4/8例）~100.0%（8/8例）、プラセボ群で50.0%（6/12例）~66.7%（4/6例）であり、抗原又はアジュバント量と有害事象発現率に明確な用量反応性はみられなかった。S-268019 群全体で10%以上の被験者に発現した有害事象は、ワクチン接種部位疼痛、頭痛及び疲労であり、そのほとんどが副反応と判断された。Part-A 全体で、治験薬接種後に死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められていない。免疫原性の評価では、Day 50までに抗スパイクタンパク IgG 抗体の産生は確認されたが、中和抗体価の十分な上昇は認められなかった。

今年度の成果として、抗原の選抜はできたものの、その至適用量と最適なアジュバント比率を見出すには至らなかった。このため、次年度の課題において、実施中の第1/2相試験に新たな用量群を3用量設定するとともに、Th1/Th2 バランスを維持しつつ中和抗体価の誘導をより高めるためにアジュバントを変更することも視野に入れた非臨床試験の追加により、S-268019 のワクチンとしての最適化を進める。また、第3相の検証試験となる発症予防試験の計画立案準備を行ない、国産ワクチンの実用化を進める。

#### 【配分額】

1,312（百万）円

### 【総合評価】

本ワクチンは、国内では新しいモダリティのワクチンの一つとしての遺伝子組換えタンパクワクチンである。昆虫細胞バキュロウイルス発現系を利用して SARS-CoV2 のスパイクタンパク部分を改変した組換えタンパクを発現、精製して抗原 (S-910823) とし、TLR9 アゴニストをワクチン開発候補として選択した。非臨床試験で有効性と安全性を確認後、臨床試験 (Phase1/2 試験) を実施した。開発途中では種々の課題があり開発の遅延が見られたが、現在アジュバントを変更して新たな開発計画 (後期臨床試験) に取り組んでいる。

実施している Phase1/2 の有効性ならびに安全性の結果が期待されるが、現用量において十分な中和抗体産生が期待できることを示唆する結果が少ない。本研究開発期間内では、最終的な抗原用量とアジュバントの組み合わせ、比率が決定されておらず、動物実験のヒトへの外挿に関する解釈についてやや甘い点があったと思われる。また、UNIGEN における GMP 原薬製造における複数の問題 (培養法、コンタミネーション) 解決の見通しが不明で、アジュバント供給の見通しも不明であった。その結果、抗原製造のスケールアップ過程で生物学的活性が不十分な抗原が製造され、その原因追及で時間的ロスがあった。

結論として、当初開発していた抗原とアジュバントの組み合わせでは、臨床試験において十分な中和抗体価が得られなかった等、開発スピードを優先したため確実なデータがないまま進めたことが大きな問題であったが、現在実施している Phase1/2 における有効性及び安全性の結果は期待できるものであり、早期の実用化に向けて、Phase 3 試験、承認申請へと着実に進むことが期待される。

※ 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。