

## 事後評価結果概要

000-004\_草野 好司 (ID ファーマ) :

気道親和性センダイウイルスベクターによる新型コロナウイルスワクチンの開発

### 【研究概要】

本研究では、安全で高性能なセンダイウイルスベクターに数種類の SARS-CoV-2 の抗原遺伝子を搭載し、SARS-CoV-2 特異的な、液性および細胞性免疫を惹起するワクチンを作製する。センダイウイルスベクターを使って複数の候補ワクチンを製造し、注射（筋肉、皮下、皮内）及び経鼻による動物実験を行い、海外開発ワクチンに劣らない効果が期待できるワクチン候補及び最適な接種経路（経鼻接種）を見出した。

#### 研究開発項目 1：各種抗原候補発現ワクチンの設計と製造

計画：スパイクタンパク質遺伝子または内部タンパク質遺伝子が搭載された SeV ベクター型ワクチンの作製

結果：複数の研究用 SeV ベクター型ワクチンを作製し、3 種類の候補ワクチンを用いて非臨床薬理試験を行った。

#### 研究開発項目 2：GMP 開発ワクチンの製造

計画：生物由来原料基準材料を使用したベクター製造 (P2 レベル)；本製造 (GMP 施設)

結果：1) 生物由来原料基準で複数の候補ワクチン SeV ベクターを再構成し、デザイン通りのクローンのスクリーニングを行った。候補ワクチン IRO-201, IRO-202, IRO-203 と他ワクチン候補のそれぞれについて、複数クローンを保管した。

2) IRO-202, IRO-203 の選抜クローンを用いて、GMP 製造及び大量製造に関する検討を実施した。

#### 研究開発項目 3：マウスでの免疫原性検証

計画：用量と接種経路（筋肉、経鼻）の検討

結果：1) 両経路とも抗原特異的血清 IgG 抗体価の上昇を確認した。

2) 経鼻接種における血清中和抗体価の上昇を確認した。

3) 経鼻接種における気管支肺胞洗浄液中の抗原特異的 sIgA 抗体価の上昇を確認した。

4) 両経路とも脾臓細胞を使った ELISpot 試験により CTL 誘導能を確認した。

#### 研究開発項目 4：ラットでの免疫原性試験（新規追加項目）

計画：用量、接種回数及び接種経路（皮下、経鼻）の検討

- 結果：1) 両経路とも抗原特異的血清 IgG 抗体価の上昇を確認した。  
2) 両経路とも血清中和抗体価の上昇を確認した。経鼻接種において、より強い上昇が認められた。  
3) 両経路とも脾臓細胞を使った ELISpot 試験により、CTL 誘導能を確認した。  
4) 両経路とも Th1 有意な免疫応答であることを確認した。  
5) 両経路とも 2 回接種の有用性を確認した。

#### 研究開発項目 5：ハムスターでの免疫原性・感染防御能検証（新規追加項目）

計画：ハムスターを用い、皮内及び経鼻接種の感染防御能を評価する

結果：両経路（1 回接種）とも感染後の体重減少の抑制など、感染防御や重症化の抑制に繋がる効果が確認された。また、経鼻接種では咽頭及び直腸でウイルスの減少も確認された。

#### 研究開発項目 6：サルでの免疫原性・感染防御能検証（新規追加項目）

計画：サルを用いて感染防御能を評価する。

結果：実験手技上の問題を解決し、再試験を計画した。

#### 研究開発項目 7：臨床試験用製造体制整備

計画：免疫原性試験により有効性が確認された抗原に関して GMP グレードでのワクチンを製造する。

- 結果：1) 浮遊培養システムの条件検討を行い、浮遊培養培地の決定を行った。  
2) 浮遊培養培地を用いて、ワクチン生産細胞の MCB の準備を行った。  
3) IRO-201, IRO-202, IRO-203 のうち、最も強い免疫原性を示した IRO-203 について、MVB、WVB の製造を行った。  
4) 条件検討の結果、IRO-203 の MVB を用いて、GMP 浮遊培養において、ある一定の生産性条件に達したので、この条件で GMP 浮遊培養製造を開始した。

#### 研究開発項目 8：非臨床試験（安全性）

計画：安全性試験（GLP 試験）プロトコルを確定して、実施する。

結果：反復投与毒性試験、生体内分布試験等のプロトコルについて PMDA と協議を行った。

#### 研究開発項目 9：臨床試験規格等設定

計画：治験薬等の品質検査を確定して実施する。

結果：品質検査項目等に関して PMDA と協議を行った。

## 【配分額】

322（百万）円

## 【総合評価】

本ワクチン開発研究で用いられているセンダイウイルスベクターは、染色体へのゲノム組み込みによる挿入変異や染色体の構造変化を起こす恐れがないウイルスベクターであり、遺伝的安全性やヒト気道粘膜親和性が高く、病原性の報告もない。本課題では、独自のセンダイウイルスベクターを使って複数の候補ワクチンを製造し、注射（筋肉、皮下、皮内）及び経鼻による動物実験を行い、強い免疫原性を期待できる最終ワクチン候補 IRO-203 を見出し、マウス、ラットあるいはハムスターへの経鼻投与により血清の中和抗体並びに局所及び全身の粘膜免疫誘導（IgA）を確認した。

本ワクチンの特徴となる経鼻接種による粘膜および血中の抗体誘導が確認され、GMP 製造に向けた体制も構築されるなど、今後の開発につながる成果が得られている。また、製造法（大量製造）が課題であったが、浮遊培養法への切り替えにより見通しが立った。

一方で、複数回接種や定期的な接種が必要となった場合の、センダイウイルスに対する免疫反応による有効性の減弱がないことを明確に示す等、追加の検討が必要と思われる。また、開発を継続するにはワクチン開発経験のある企業などとの提携も必要と考えられる。

日本独自のセンダイウイルスベクターを用いたワクチン開発であり、海外で開発されているワクチンとの差別化も期待されることから、早期の実用化に向け、臨床試験開始に必要なサルでの免疫原性、安全性試験など非臨床試験および GMP 製造・品質規格化等を計画どおり遂行していただきたい。