

事後評価結果概要

000-004_土井 洋平 (藤田医科大学) :

第三世代 RNA ワクチン技術を用いた新型コロナウイルスワクチン第 I/II 相試験

【研究概要】

本研究課題では、Elixirgen Therapeutics, Inc. (エリクサジェン・セラピューティックス社、米国メリーランド州) がパンデミックの早期から開発を実施していた SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチンである EXG-5003 について、安全性と免疫原性を確立することを目的として研究開発を進めた。EXG-5003 は、温度制御性を持つ自己複製型 mRNA プラットフォームに SARS-CoV-2 の RBD ドメイン (S 蛋白) を抗原としてコードしているワクチンであり、皮内投与により SARS-CoV-2 に対する細胞性免疫を賦与することを目標としている。また、温度制御性により、皮膚 (33°C 前後) では抗原発現レベルが高いことから皮内投与に適する上に、皮膚以外の体内部位 (37°C) に紛れ込んだ RNA は自己複製しないため、更なるリスク軽減に貢献する。

EXG-5003 複数回皮内投与の安全性、忍容性、免疫原性を評価する目的で、20 歳から 55 歳までの健康成人を対象とした二重盲検プラセボ対照第 I/II 相臨床試験を医師主導治験として実施した。治験薬としての EXG-5003 は、エリクサジェン・セラピューティックス社より供給を受け、2021 年 5 月に治験薬の投与を開始し、2022 年 8 月に全被験者で 12 ヶ月間のフォローアップが完了した。本試験では、コホート 1 (EXG-5003 低用量 16 例、プラセボ 4 例、計 20 例)、コホート 2 (EXG-5003 中用量 16 例、プラセボ 4 例、計 20 例) の計 40 例が登録され、全員が SARS-CoV-2 ワクチン未接種であり、男性が EXG-5003 低用量群では 10/16 (62.5%)、EXG-5003 中用量群では 7/16 (43.8%)、プラセボ群では 7/8 (87.5%) だった。年齢中央値は EXG-5003 低用量群で 39.5 歳、EXG-5003 中用量群で 43 歳、プラセボ群で 46 歳だった。なお、倫理上の観点から、治験薬 2 回目接種から 1 ヶ月を経た被験者については既承認ワクチンの接種を可能とした。

その結果、安全性の評価においては、低用量群 1 例において治験薬とは関係ない Grade3 の有害事象が発生したが、EXG-5003 投与による安全性上の懸念は認められず、設定した中用量までの忍容性が確認された。一方、免疫原性については、液性免疫を SARS-CoV-2 RBD 抗体価及び中和抗体価の測定 (ELISA と pseudotyped lentivirus 感染)、細胞性免疫を FluoroSpot アッセイ (抗原特異的に IFN- γ または IL-4 を分泌する T 細胞数の測定) 及び ICS アッセイ (T 細胞マーカー 15 種類の検出による T 細胞サブタイプ解析) で確認したところ、プラセボ群と比較して、SARS-CoV-2 RBD 抗体価及び中和抗体価について EXG-5003 低用量群、中用量群のいずれにおいても上昇がみられなかった。FluoroSpot アッセイにおいては、EXG-5003 中用量群で、接種前と比べて EXG-5003 接種後に経時的な抗原特異的 IFN- γ 分泌 T 細

胞数の上昇がみられた。

以上より、EXG-5003の安全性が確認され、細胞性免疫のシグナルを得られたものの、抗RBD抗体価および中和抗体価について期待される結果が確認できなかったことから、高用量群を実施せず、国内でのEXG-5003の臨床開発は終了することとした。

一方で、登録から12ヶ月目の最終フォローアップにおいて、プラセボ又はEXG-5003の2回目投与の1ヶ月後以降に自らの希望で既承認 mRNA ワクチンを接種した被験者で、EXG-5003投与群はプラセボ投与群と比較し、抗原特異的 IFN- γ 分泌 T 細胞数が多い傾向が見られた。これは、既承認 mRNA ワクチンによる長期細胞性免疫に対する EXG-5003 のプライミング効果の存在を示唆する所見と考えられた。この結果は、温度制御性を持つ自己複製型 mRNA プラットフォームの皮内投与というユニークな本ワクチンモダリティを今後改良するにあたっての有用な基盤データとなると考えられる。

【配分額】

302 百万円

【総合評価】

温度制御性を持つ自己複製型 mRNA ワクチン (EXG-5003) の複数回皮内投与による安全性、忍容性、免疫原性を評価する目的で二重盲検プラセボ対照第 I/II 相臨床試験を医師主導治験として実施した。自己複製型 mRNA ワクチンという新たなコンセプトであるワクチンの治験をいち早く実施し、免疫原性と忍容性を評価して試験を完了させたことは評価される。

その結果、EXG-5003 の安全性及び既承認 mRNA ワクチンによる長期細胞性免疫に対する EXG-5003 のプライミング効果の存在を示唆する結果を示すことができたことは評価される。

しかしながら、中和抗体価、細胞性免疫については現製剤では期待される免疫反応は確認できなかったことから、免疫原性の高いワクチンへ改良するための更なる基礎研究が必要であると考えられる。

今後は、このユニークなワクチンモダリティについて、どの程度リスク軽減につながるのか、なぜ魅力的なコンセプトであるのかの解析を含め、今回の結果を是非今後の改良研究に活かして欲しい。