

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 DNA ワクチン臨床開発

【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、新規デバイスを活用した。火薬を駆動力とした無針注射器であり、皮内への高効率な遺伝子導入ができるため、より少量のプラスミドで免疫応答をより強く惹起できる利点を有する。

デバイスの開発においては、上記のヒト用の皮内投与デバイスの大量生産に向けた技術開発を目的に、複数個取り金型を用いた成型技術確立を検討した。その結果、最終製品に近い形状においても、火薬を駆動力としたヒト用の皮内投与デバイスを安定した品質で大量生産可能な基礎技術を確立した。また、複雑形状においても、1つの金型から8時間当たり2,000個以上の成型品を取得できる手法を確立した。

基礎研究においては、COVID-19を標的としたDNAワクチンの評価法検討の中で、抗体依存性感染増強を引き起こす抗体について研究を行った。その結果、スパイクタンパク質のN末領域に対する抗体の中には感染性を高める抗体が存在し、中和抗体の作用を減弱する機能があることが明らかになった。また、ヒトACE2過剰発現マウスに野生株や変異株のDNAワクチンを投与し、スパイクタンパク質に対する抗体応答の解析を実施した結果、変異株に対しては変異株のスパイクのワクチンが野生株のスパイクより有効であることが判明した。今後は、変異株にも有効性が高いスパイク抗原を開発するとともに、RBD領域の変異に加えて、NTDに対する抗体産生や中和抗体が持続するようなワクチン開発が重要となる。

非臨床試験においては、AG0302 DNA ワクチンのマウス・ラットへの投与を行い、スパイクタンパク質に対する抗体価とウイルス中和活性の上昇を確認し、細胞性免疫の活性化を確認した。また、各種変異株（ベータ、ガンマ、デルタ、オミクロン）のスパイクタンパク質を抗原としたDNAワクチンを設計・合成し、マウス・ラットへの投与を行った結果、変異株に対応したワクチンは、対応する変異株に対する感染防御効果が確認できた。

臨床試験においては、健康成人を対象に、AG0302 P1/2 医師主導皮内治験（1施設、20例）、AG0302 P1/2 筋肉内投与治験（1施設、30例）、AG0302 P2/3 筋肉内投与治験（8施設、実薬250例、プラセボ250例）を実施した。その結果、一部の被験者で免疫応答を認めたが、期待された抗体価の上昇はみられなかった。なお、安全性に問題は認められなかった。

引き続き、治験薬の濃度を高くした製剤で AG0302 濃縮製剤 P1/2 試験を開始した。投与群は A 群（筋肉内 2mg 2 週間隔 3 回）85 例、B 群（筋肉内 4mg 4 週間隔 2 回）84 例、C 群（筋肉内 8mg 4 週間隔 2 回）83 例、D 群（皮内 1mg 2 週間隔 3 回）84 例、E 群（皮内 1mg 4 週間隔 2 回）84 例の計 422 例（8 施設）で実施した。その結果、主要評価項目である 12 週後の SARS-CoV-2 のシュードウイルスに対する中和活性及び 12 週後の SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質特異的抗体価について、一部の被験者では上昇がみられたものの、全体では期待する水準には至らなかった。なお、安全性については、いずれも重篤な副作用は認められなかった。

【配分額】

5,094 百万円

【総合評価】

国内におけるワクチン開発の加速・供給体制強化の要請に対応すべく、新型コロナウイルス感染症に対するワクチン開発のため、新たなモダリティとして DNA ワクチンを作製し、基礎研究、非臨床試験を目標通り実施し、また、他のワクチン開発と比較していち早く臨床試験を開始するなど、ワクチン開発をいち早く進めたことは評価される。

その結果、本 DNA ワクチンが、臨床試験において十分な安全性を備えていることや、液性免疫（抗体産生能）に比べて細胞性免疫（細胞障害性 T 細胞）の活性化が優位な特性を持つことを明らかにした。また、研究開発の過程において、従来の Fc 受容体を介した機序とは全く異なる、Fc 受容体に依存せず NTD に結合する感染増強抗体の存在を示すことができたことも評価される。

しかしながら、治験薬の濃度を高くした濃縮製剤の臨床試験を含めて、臨床試験において承認済みのワクチンに比して中和活性及び抗体価は期待する水準に至らず、本研究課題が本来目的とする薬事承認の取得に至らなかった。現製剤の課題としては、プラスミドの細胞内への導入効率及び抗原蛋白の発現量が考えられる。

今後は mRNA ワクチンと比較しながら技術開発を行い、ヒトに有効な DNA ワクチンの設計と至適な用法・用量について検討を進めていただきたい。また、mRNA ワクチンに対する DNA ワクチンの優位点を明確にすることも重要である。