

# ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 採択課題一覧

## 1. 「重点感染症に対するワクチン開発」：ワクチン枠 8 課題

課題名	研究開発代表者※	研究開始
レプリコンプラットフォームテクノロジーを用いた今後出現する株を含めたユニバーサルコロナワクチン開発	赤畑 渉 (VLP Therapeutics Japan株式会社)	令和4年8月
ユニバーサルサルベコウイルスワクチンの研究開発	山本 美奈 (塩野義製薬株式会社)	令和4年7月
麻疹ウイルスベクターを用いたニパウイルス感染症ワクチンの開発	甲斐 知恵子 (東京大学)	令和5年2月
痘そうワクチンの製法近代化に関する研究	園田 憲悟 (KMバイオロジクス株式会社)	令和5年2月
弱毒生4価 Dengue ワクチンの開発	園田 憲悟 (KMバイオロジクス株式会社)	令和5年2月
インフルエンザワクチンに関する研究開発	丹澤 亨 (第一三共株式会社)	令和5年4月
インフルエンザ及びコロナウイルス感染症不活化ウイルス完全粒子混合ワクチンの研究開発	喜田 宏 (北海道大学)	令和5年11月
季節性インフルエンザ/新型コロナ混合ワクチンに関する研究開発	丹澤 亨 (第一三共株式会社)	令和5年12月

※研究開発代表者については、現時点（令和6年3月時点）のものを記載

# ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 採択課題一覧

## 2. 「ワクチン開発に資する新規モダリティの研究開発」：新規モダリティ枠 ①②を合計して24課題

### ① 重点感染症にも応用可能性が見込める新規モダリティの研究開発 11課題

課題名	研究開発代表者	研究開始
カイコ昆虫モダリティによる低価格な国産組換えワクチンに関する研究開発	日下部 宜宏（九州大学）	令和4年12月
PureCap法を基盤とした高純度mRNA国内生産体制の構築と送達キャリアフリーの安全なmRNAワクチンの臨床開発	内田 智士（Crafton Biotechnology株式会社）	令和4年12月
非増殖型「半生ウイルス」を基盤とした新型コロナワクチンの研究開発	河岡 義裕（東京大学）	令和4年12月
AAV（アデノ随伴ウイルス）を活用した次世代型サブユニットワクチンの研究開発	岡田 尚巳（東京大学）	令和4年12月
新規細胞質型RNAウイルスベクターを用いた新興・再興感染症ワクチン作製プラットフォームの確立と遺伝子組換えワクチンのカタログ化	野阪 哲哉（三重大学）	令和5年4月
コメ型経口ワクチンMucoRice-CTB_19Aの開発とヒトでの粘膜免疫誘導効果実証とそれを応用した呼吸器感染症に対する新規常温安定備蓄型経口ワクチンプラットフォームを目指す研究開発	清野 宏（千葉大学）	令和5年11月
細胞内環境応答・崩壊性を有する脂質材料を基盤とした低起炎性mRNAワクチンの開発	吉岡 貴幸（大阪大学）	令和5年11月
カチオン化ナノゲルデリバリーシステムを軸としたインフルエンザ・新型コロナ経鼻ワクチンの研究開発	山本 美奈（塩野義製薬株式会社）	令和5年12月
遺伝子欠損変異エボラウイルスを用いたワクチンの開発研究	河岡 義裕（東京大学）	令和5年11月
多機能性免疫誘導を有する新規ワクチンモダリティ「人工アジュバントベクター細胞(aAVC) 技術による感染症ワクチンの開発	藤井 眞一郎（理化学研究所）	令和5年11月
エムボックスを含むオルソボックス属ウイルス感染症に対する非増殖型ワクチニアウイルスワクチンの開発に資する研究	安井 文彦（東京都医学総合研究所）	令和5年11月

# ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 採択課題一覧

## 2. 「ワクチン開発に資する新規モダリティの研究開発」：新規モダリティ枠 ①②を合計して24課題

- ② 感染症ワクチンへの応用が期待される新規モダリティの研究開発（ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を解決することを目指したものに限る）（異分野参入促進型） 13課題

課題名	研究開発代表者	研究開始
<b>【既採択課題】</b>		
耐酸性微細藻類を用いた経口ワクチンの実用化に関する研究開発	大松 勉（東京農工大学）	令和5年11月
迅速な中和抗体誘導を可能にするRNAワクチンモダリティの研究開発	松村 隆之（国立感染症研究所）	令和5年11月
化学合成可能なウイルス様粒子ワクチンモダリティの研究開発	高橋 宜聖（国立感染症研究所）	令和5年11月
中和抗体誘導型エピトープ提示ワクチン（合成エピトープワクチン）の研究開発	渡部 良広（金沢大学）	令和5年11月
糖ペプチドワクチン：逃避変化しない糖鎖修飾領域を標的とする革新的なワクチンモダリティに関する研究開発	西村 紳一郎（北海道大学）	令和5年11月
計算科学を用いたユニバーサルワクチン設計技術の開発	小野口 和英（日本電気株式会社）	令和5年11月
Th1 アジュバント・ARNAX を用いたインフルエンザ成分ワクチンの開発研究	瀬谷 司（青森大学）	令和5年11月
iPS細胞技術に基づく量産型呼吸器上皮細胞由来エクソソームを用いた吸入mRNAワクチン開発	山本 佑樹（HiLung株式会社）	令和5年11月

# ワクチン・新規モダリティ研究開発事業 採択課題一覧

## 2. 「ワクチン開発に資する新規モダリティの研究開発」：新規モダリティ枠 ①②を合計して24課題

- ② 感染症ワクチンへの応用が期待される新規モダリティの研究開発（ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を解決することを目指したものに限る）（異分野参入促進型） 13課題

課題名	研究開発代表者	研究開始
<b>【新規採択予定課題】</b>		
化学修飾を駆使した次世代型mRNA技術の開発と感染症予防ワクチンへの応用	木村 宏（名古屋大学）	契約手続中
無細胞合成技術とマイクロ流路技術によるウイルス様粒子作製法の開発	車 愈徹（海洋研究開発機構）	契約手続中
新規ウイルス様粒子デザインコンセプトによるフラビウイルス感染症ワクチンの研究開発	鈴木 忠樹（国立感染症研究所）	契約手続中
LC-Plasma経鼻接種による自然免疫メモリー誘導ワクチン開発	俣野 哲朗（国立感染症研究所）	契約手続中
粉体噴射型IgA産生誘導経鼻ワクチンシステムの開発	宮澤 正顯（新日本科学）	契約手続中

## （より優れたワクチンの速やかな実用化に資する支援ユニット）2課題

課題名	研究開発代表者	研究開始
革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築	國澤 純（医薬基盤・健康・栄養研究所センター）	令和4年7月
100日でワクチンを提供可能にする革新的ワクチン評価システムの構築	石井 健（東京大学）	令和4年7月

重点感染症に対する感染症ワクチンの開発

採択課題

# レプリコンプラットフォームテクノロジーを用いた今後出現する株を含めた ユニバーサルコロナワクチン開発

(令和4年6月時点)

(提案者：VLP Therapeutics Japan株式会社 赤畑 渉)

## 1. 提案概要

- コロナウイルスの変異予測から推測される変異Sタンパク受容体結合領域 (RBD)を抗原とし、加えてT細胞のエピトープとなり得る比較的保存される領域のタンパクを発現させるRNAレプリコンを脂質ナノ粒子で製剤化したワクチンの開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象： SARS-CoV-2
- モダリティ： saRNAワクチン
- 用法・用量（予定）：ブースター接種（1～10 $\mu$ g/dose）
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第Ⅱ相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業との連携の有無：有

## 3. 選定理由

- 生産性などの観点からパンデミックワクチンとしての有用性は高いと期待され、今後のワクチン開発の新しいプラットフォームともなりうるアイデアである。
- 広くコロナウイルス感染症を視野に入れて、ユニバーサル抗原デザインを進めるものである。
- 本ワクチンが実用化された場合には、国産ワクチンのトップランナーとなる可能性がある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 本提案における抗原デザインには懸念があり、今後の大きな課題になると考えられる。
- 人的リソースの確保に留意しながら進める必要がある。

## 1. 提案概要

- SARS-CoV-2、SARS-コロナウイルスを含むサルベコウイルス亜属全般に交叉性のある抗体を選択的に誘導するユニバーサル抗原を創製し、現在臨床開発中のS-268019の技術を用いる遺伝子組換えタンパク質ワクチンの開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2を含むサルベコウイルス亜属
- モダリティ：遺伝子組み換えタンパク質
- 用法・用量（予定）：
  - 初回免疫の場合、1回0.5mLを合計2回、4週間隔で筋肉内に接種する。（抗原製剤10 $\mu$ gと専用混和液を合わせて0.5mL）
  - 追加免疫の場合、1回0.5mLを筋肉内に接種する。（抗原製剤10 $\mu$ gと専用混和液を合わせて0.5mL）
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第II相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業との連携の有無：有

## 3. 選定理由

- 先行のコロナワクチン（S-268019）の開発状況から安全性や生産体制に関する課題は少ないと考えられ、プロトタイプ化を前提とした迅速な開発スピードの点からも評価できる。
- 広域性のある抗原探索は、コロナウイルスが急速に変異する中ではニーズはあると考えられ、ユニバーサルワクチンのロールモデルになると期待され、次のパンデミックワクチンをいち早く供給できることが強みになる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 抗原デザインが本研究開発の鍵となるため、評価のスキームを盤石に進めることが望まれる。
- 今回指向している抗原デザインの特性上、サルなどの高等生物での免疫反応が低下する可能性がある。
- 免疫反応が低い場合は、抗原量やアジュバント量の増加が必要になる場合には、適宜、計画の見直しが必要となる。

## 1. 提案概要

- 本ワクチンは、麻疹(MV)ワクチン株 (Edmonston B株) にニパウイルスNiV (Malaysia株) の抗原タンパク質をコードするG遺伝子を挿入した麻疹ベクターワクチン (MV-NiV) の開発を目指すものである。
  - ※ 基礎的研究により、ハムスター及びサルを用いた有効性試験でMV-NiVの非常に高い防御能が示されている。

## 2. 基本情報

- 対象：ニパウイルス
- モダリティ：麻疹ウイルスベクター
- 用法・用量（予定）：1回0.5mL皮下接種を単回接種又は4週後に追加接種
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第Ⅱ相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：有

## 3. 選定理由

- 有効性の観点では、本麻疹ベクターは、感染力が高く、導入した遺伝子の有効性を発揮しやすい可能性がある点が評価できる。
- 有用性の観点では、ニパウイルス感染症が起こりうる状態を想定すると、緊急成人用ワクチンとしての必要性があると判断できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 市販の麻疹ワクチンよりも弱毒化されていない可能性があり、発熱率が高くなる可能性が懸念される。
- 例えば、小児において強い副反応が懸念されるため、成人での開発を優先するなど、接種対象者を考慮して開発する必要があると考えられる。



## 1. 提案概要

- ウイルス培養基材を初代ウサギ腎臓細胞から株化細胞に変更することで、製法近代化を図るとともに、品質管理の見直しを行うことで有事に備えた生産自由度の向上、安定供給に対するリスク最小化、省人化、動物3Rsに資する製法の確立を目指すものである。  
※ 株化細胞の確立後、製法検討、セルバンク構築、試作ワクチン製造を行った後、非臨床薬効・安全性試験を経て、本研究期間内に第Ⅰ／Ⅱ相試験を実施することで、株化細胞由来ワクチンの忍容性と免疫原性、用量探索を実施する予定。また、当該臨床試験等の結果から、さらに後期臨床試験に進められる痘そうワクチン候補を確立する予定。

## 2. 基本情報

- 対象：天然痘、サル痘などのオルソポックスウイルス
- モダリティ：乾燥細胞培養弱毒生ワクチン
- 用法・用量（予定）：二又針を用いた多刺法により皮膚に接種（1回接種）
- 現在の開発フェーズ：現行製法にて承認取得済み
- 第Ⅱ相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：熊本大学

## 3. 選定理由

- 事業趣旨等との整合性の観点から、本提案は国の定めた重点感染症のうち、厚労省発表資料（第8回医薬品開発協議会）の天然痘・サル痘に関する注釈に示された「痘瘡ワクチンの製法近代化に係る研究などを想定」に合致するものであり、提案目標が達成されれば製法近代化の実現が期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 製法近代化の推進が期待される提案であるが、高いワクチン製造実績のある株化細胞でのスクリーニングを優先することで、フィージビリティを高めることが期待される。
- 第Ⅱ相試験の見通しが得られた際には、第Ⅲ相試験及び老朽化した製造施設の近代化、維持管理についてもシームレスにつながる支援策の検討、調整が必要である。

## 1. 提案概要

- 弱毒生4価 Dengue ワクチンの開発であり、市販品及び開発品の多くが複数回接種であるのに対し、1回接種で十分な有効性を示し、安全性についても認容可能なワクチンの開発を目指すものである。  
※ Dengue ウイルスの血清型である1~4型の全てでフルコンポーネントを維持したままの弱毒化に成功している点が大きな特色。自然感染時と同様に液性免疫である中和抗体と細胞性免疫の双方の誘導が期待されることから、中和抗体が長期に持続することや Dengue ワクチンで危惧されている抗体依存性感染増強 (ADE) による疾患増悪の可能性が低いことが期待される。

## 2. 基本情報

- 対象：Dengue ウイルス
- モダリティ：乾燥弱毒生4価ワクチン (全ての血清型を含む)
- 用法・用量 (予定)：各血清型  $10^3$  FFU (Focus Forming Unit) /dose、1回接種
- 現在の開発フェーズ：第 I 相試験完了
- 第 II 相試験終了時期 (予定)：2027年3月
- 開発企業 (アカデミア) との連携の有無：無し

## 3. 選定理由

- 有効性及び有用性の観点では、非臨床試験や第 I 相試験の結果から、4価のいずれでも中和抗体が発現していることが確認済みである。1回接種という簡便性もある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 日本国内における承認申請が適切なタイミングで実施されるか、計画の妥当性という点に留意しておく必要がある。
- 臨床試験では、長期での観察が要求されると考えられるが、感染回復者や先行ワクチン被接種者からサロゲートマーカーを探索するなど、開発期間をできるだけ短縮する計画を検討する必要がある。

## 1. 提案概要

- mRNA encapsulated in lipid nanoparticle (LNP-mRNA)技術を用いたインフルエンザウイルス赤血球凝集素 (HA) 抗原を含む高病原性鳥インフルエンザ (HPAI) ワクチンの開発をパンデミックに備えて目指すものである。  
※ LNP-mRNA技術は、約10年前から新規モダリティとして提案者である第一三共社が独自に研究開発したもの。同技術を用いたCOVID-19ワクチン製剤について国内承認申請中である。

## 2. 基本情報

- 対象：高病原性鳥インフルエンザウイルス
- モダリティ：mRNAワクチン
- 用法・用量（予定）：筋肉内投与 1回又は2回
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第Ⅱ相試験終了時期（予定）：2026年度中
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：東京大学医科学研究所、第一三共バイオテック株式会社

## 3. 選定理由

- 有用性の観点では、mRNAワクチンが、新しいモダリティとして特にその開発・製造スピードが優れていることは、新型コロナウイルスのワクチン開発で実証されており、新型インフルエンザウイルスによる有事の際にも感染拡大抑制への貢献が期待できる。
- 新型コロナウイルス以外の感染症においてmRNAワクチンの有効性及び有用性は不明であるため、mRNAワクチンの汎用性をインフルエンザワクチンで検証する意義はあると考える。

## 4. 今後の開発における重要な点

- COVID-19に対するmRNAワクチンにおいて冷蔵温度帯（2-8℃）での流通可能なワクチンを目指しており、その安定性について本事業においても、計画内で確認が必要である。
- 第Ⅲ相試験実施や生産体制整備は今後の検討課題であり、早期に関係省庁と調整する必要がある。

## 1. 提案概要

- 不活化ウイルスの「完全粒子」（独自の培養・不活化・精製方法により、スパイクタンパク質の保持率が高く、完全な粒子形状を保つもの）を新規モダリティとするワクチン開発を目指すものである。  
※ 同モダリティによるワクチンは、感染性ウイルスの形状を保持しており、アジュバントを添加することなく、インフルエンザやコロナウイルス感染症の予防が可能としており、ナイーブ（未感染）な小児もプライミングが期待できるとしている。

## 2. 基本情報

- 対象：季節性インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2
- モダリティ：不活化ウイルス完全粒子
- 用法・用量（予定）：1回0.5mL筋肉内注射
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第Ⅱ相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：KMバイオロジクス、滋賀医科大学、国立感染症研究所

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、「不活化ウイルス完全粒子ワクチン」はウイルス遺伝子RNA及びスパイクタンパク質を含む粒子構造を保持しているとしており、アジュバント不要で、優れた免疫効果を発揮することが期待される。
- 有用性の観点から、感染性ウイルスの構造を保持する形でワクチンを開発する意義はあると考える。ワクチンとして本モダリティの特徴を発揮し、感染防御などにおいて、より効果の高いワクチンになる可能性があると期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 完全粒子ワクチンを工業的な手法によって製造するためには、保存安定性の有効性の指標として、ワクチン製剤における「粒子形状」やワクチンの免疫力価等の定量的な評価系の構築が必要である。
- 単剤が承認されていない中、混合ワクチンの開発を目指しており開発ハードルが極めて高いため、綿密な開発計画が必要である。

## 1. 提案概要

- インフルエンザ (Flu) ウイルス赤血球凝集素 (HA) 抗原 4 価と、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) スパイクタンパク質の受容体結合領域抗原 (承認申請中のワクチンと同一又は最適化) を混合したLNP-mRNAワクチンの開発を目指すものである。  
※ 季節性 Flu ウイルス HA を抗原とする LNP-mRNA 試作製剤は、マウスウイルス感染モデルにおいて、高い感染防御免疫効果が確認され、ラット反復投与安全性予備検討では、明らかな毒性所見は認められなかったとのこと。

## 2. 基本情報

- 対象：季節性インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2
- モダリティ：mRNAワクチン
- 用法・用量：筋肉内注射・1シーズンに1回
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第 I / II 相試験終了時期：2026年度中
- 開発企業 (アカデミア) との連携の有無：なし

## 3. 選定理由

- 有用性の観点では、SARS-CoV-2と季節性Fluの2種類のワクチンを同時期に接種する場合、1回接種で済むため、患者や医療者の負担が軽減すると期待される。提案の技術は、冷蔵温度帯 (2-8℃) での流通及び保存可能としており、既存のmRNAワクチンと比較して優位性があると考えられる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- mRNAワクチンには技術的に不明な点が残されており、研究開発を進めることで知見を集積し、有事の際にできるだけ早く実用化できるready to goの状態に近づけておくことは重要。
- 季節性Fluワクチンの単剤が承認されていない中、混合ワクチンの開発を目指しており開発ハードルは極めて高く、綿密な開発計画が求められる。また、本提案では相対的に成分量が多くなるため、発熱頻度など安全面に注視して開発する必要がある。

# 新規モダリティを用いる感染症ワクチンの研究開発

## 採択課題

- ①重点感染症にも応用可能性が見込める新規モダリティの研究開発

## 1. 提案概要

- 九州大学のカイコバイオリソースとバキュロウイルス発現系を組み合わせた、安価で安全な組換えタンパク質ワクチンの開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2、ヒトノロウイルス
- モダリティ：カイコ-バキュロウイルス発現系による組換えタンパク質ワクチン
- 用法・用量（予定）：※第I相試験は、SARS-CoV-2か、ヒトノロウイルスのいずれか1つで実施予定
  - SARS-CoV-2：アルファ株とオミクロン株に対するSタンパク質を各5 $\mu$ g混合した2価ワクチンに適切なアジュバントを加えて筋肉注射（プライム：2回投与、ブースター：1回投与）
  - ヒトノロウイルス：流行血清型を各3 $\mu$ g混合した4価ワクチンに適切なアジュバントを加えて筋肉注射（プライム：2回投与）
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業との連携の有無：KAICO株式会社

## 3. 選定理由

- 有用性の観点では、カイコとバキュロウイルス発現系を組み合わせた組換えタンパク質ワクチンの開発を行うものであり、新規性がある。
- 実用化の観点では、カイコを使用して様々なタンパク質発現の最適化が達成されれば、有事において適応範囲の広いタンパク質ワクチンの生産プラットフォームになりうる可能性を秘めている。また、カイコ発現系では、培養資材調達が不要であることも利点の1つであると考ええる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 抗原が組換えタンパク質であるため、アジュバントとの最適な組合せの検討が必要である。また、原理上、広範なタンパク質性の不純物の除去が課題となることから、原液精製や製剤設計計画について技術的な検討が必要である。
- 製造方法に関しては、宿主細胞由来タンパク質に対して、広範なタンパク質性不純物を検出することができる高感度な分析法が求められるため、研究開発の早期の段階からPMDAへの相談が必要と考える。

## 1. 提案概要

- 独自の製造技術 (PureCap法) 及び皮内投与法により、mRNAワクチンの生体内の翻訳活性が確保しつつ、安全性を向上させることを目指すものである。  
※ 本製造技術は、簡素な工程でほぼ100%の純度のmRNAを製造することが期待できる。また、免疫細胞が豊富な皮膚組織へデバイスを用いることで、脂質性ナノ粒子(LNP)を用いることなく、LNPワクチンに匹敵する抗体産生が得られる可能性がある。

## 2. 基本情報

- 対象 : SARS-CoV-2
- モダリティ : mRNAワクチン
- 用法・用量 (予定) : 100 $\mu$ g、皮内投与
- 現在の開発フェーズ : 非臨床
- 第 I 相試験終了時期 (予定) : 2027年3月
- 開発企業との連携の有無 : 有

## 3. 選定理由

- 知的財産権の観点では、現Capping方法が抱えるキャッピング効率、コスト等を本特許等で改善し、海外ライセンスに依存することなく製造できる可能性がある。
- 有用性の観点では、PureCap法は、既存のmRNAワクチンにおける品質面、コスト面等の課題を改善する可能性がある技術と考えられる。
- 安全性の観点では、LNPを用いないmRNA単体の投与でも、生体内での翻訳活性が確保され、安全性が向上する可能性がある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 本課題の当初提案には、多数の新規の技術的課題が盛り込まれている。スケジュールの観点から、各技術的課題に対する研究を同時に進めることによる優先課題の進捗の遅延を回避するため、優先順位を設定し、より重要な技術的研究課題を優先して研究を進める必要がある。
- LNPを用いない投与の実現には技術的課題が存在するため、LNPを用いる従来の投与方法の検討もバックアップ策として行うことが適当と考える。



## 1. 提案概要

- 増殖に必須のウイルスタンパク質を欠損させることで、細胞に一度感染し、感染防御に必要な免疫誘導に寄与するウイルス蛋白質は発現するが、新たな感染性ウイルス粒子を産生しない「半生ウイルス」をコンセプトとした新型コロナワクチンの開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：遺伝子組換えワクチン（遺伝子改変コロナウイルス）、凍結乾燥製剤
- 用法・用量（予定）：経鼻接種、 $10^6 \sim 10^8$  PFU/dose
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業との連携の有無：KMバイオロジクス株式会社

## 3. 選定理由

- 安全性の観点では、「半生ウイルス」のコンセプトを活用することで、弱毒生ワクチンの安全性面での課題を解決できる可能性がある。
- 有用性の観点では、投与経路として経鼻接種が検討されている。経鼻接種の達成により、投与時の侵襲性の軽減のほか、ウイルス侵入経路での粘膜免疫を惹起できる可能性がある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 「半生ウイルス」のコンセプトの基盤技術である、SARS-CoV-2の増殖に必要な遺伝子を欠損させたウイルスの非臨床有効性、安全性の早期獲得、特に病原性の復帰など検証が必要である。
- 毒性復帰や、経鼻投与での脳内移行等の安全性懸念についての課題検証のための研究計画策定に関しては、経鼻ワクチンとしての適切なベンチマークが無い場合、研究開発の早期の段階からPMDAへの相談が必要と考える。

## 1. 提案概要

- 安全性と有効性を兼ね備えた次世代型AAVワクチンモダリティ（AAVやそれを内包するエクソソームの技術）を用いた新型コロナワクチンの開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：8型AAVを用いたウイルスベクターワクチン、8型AAVとエクソソームを用いた遺伝子導入ワクチン
- 用法・用量（予定）：筋注、 $1 \times 10^{11-12}$ 粒子/人、2回投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業との連携の有無：有

## 3. 選定理由

- 有用性の観点では、AAV生産技術を活用したウイルス粒子（AAVに新型コロナウイルスの抗原の遺伝子配列を搭載）やそれを内包するエクソソームを用いたワクチンモダリティであり、汎用性・新規性が期待できる。
- 有効性の観点では、エクソソームの活用においては、既存のウイルスベクターの課題である既得免疫を回避できる可能性があり、より高い遺伝子導入効率が期待できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- エクソソーム技術を用いることで、有効性の確認と投与量の削減が重要なポイントになると考える。
- AAVウイルスベクターとしての懸念点は、既得免疫の影響により有効性が低い可能性がある点、AAVの性状による大量投与が必要となるため、肝障害が引き起こされる可能性がある点、大量投与が必要なため生産性や価格に懸念がある点、核内への取り込みに関する副反応がある点がある。ウイルスベクターワクチンとしての研究を進めるのであれば、これらの課題を解決していく必要がある。
- 本課題の当初提案では、複数の新規モダリティとそれに対する投与経路の研究開発が計画されている。スケジュールの観点から、各研究課題の整理が必要である。

## 1. 提案概要

- 独自の非増殖性細胞質型 RNAウイルスベクターBC-PIV を用いた遺伝子組換えワクチン創成のためのプラットフォーム技術の開発を目指すものである。
  - ※ BC-PIVは、ヒトパラインフルエンザ2型ウイルスに由来するウイルスベクター。高い遺伝子発現能を持つ、繰り返し投与可能、エンベロープ上に立体構造を保持した状態で外来タンパク質を搭載できる等の特徴を有している。抗原には、NIHのワクチン研究センターが見出した構造的に安定化したRSウイルスのPre-fusion F蛋白質 (DS-Cav1) を使用予定。

## 2. 基本情報

- 対象：RSウイルス
- モダリティ：非増殖型組換えウイルスベクターワクチン
- 用法・用量（予定）：経鼻投与 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^8$  CIU/ヒト
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：バイオコモ、札幌医大、横浜市大、東興薬品工業他

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、本剤は経鼻投与の投与簡便性、非侵襲性に加え、繰り返し投与可能である可能性があるという点が評価できる。
- 有用性（汎用性）の観点から、本提案で優先して開発するRSウイルスワクチンを軸に、コロナウイルスワクチン及びエボラウイルスワクチンへの展開も検討できる実験データを取得している点は評価できる。

## 4. 留意事項

- 他社のRSウイルスワクチンの開発状況を踏まえ、適切なマイルストーンを設定することが重要である。
- RSウイルスワクチンの有効性や安全性に関して、他ウイルスにおける実験データからの推論が多く、RSウイルスに関するデータが希薄。パラインフルエンザ2型ウイルスとの交差免疫が懸念されるムンプスウイルスやPIVに対する既得免疫の影響などの動物実験の検討も必要である。
- RSウイルスワクチンに関しては、既に先行したワクチンの開発が進んでおり、それらとの競合優位性を明確にすることが重要である。

## 1. 提案概要

- コレラ毒素の毒性がないB鎖（CTB）抗原をコメ胚乳細胞に発現させた経口ワクチンMucoRice-CTB19Aを開発し、その結果を基に、MucoRiceをベースとした呼吸器感染症にも汎用性のある常温安定備蓄型経口ワクチンプラットフォームの構築を目指すものである。  
※ MucoRice-CTB 51A株を用いた日米における2つの第I相試験では、経口投与における安全性及び血清中でCTB特異的抗体誘導を確認している。一方、これらの第I相試験では、腸管におけるCTB特異的分泌型IgA抗体誘導が確認できなかったため、製造面の課題を克服したスケールアップ可能なMucoRice-CTB 19A株を用いて、投与量を増やした条件下にて、第I相試験を実施し、血清及び腸管におけるCTB特異的抗体誘導を評価予定。

## 2. 基本情報

- 対象：コレラ、インフルエンザウイルス、RSウイルス
- モダリティ：コメ型経口ワクチン
- 用法・用量（予定）：ワクチン粉末を水に懸濁して経口投与、2週間隔で4回投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：朝日工業社、京都府立大学、愛媛大学、農業・食品産業技術総合研究機構

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、非臨床試験にて、本ワクチンを経口投与することで、血清中及び腸管洗浄液中にCTB特異的IgA抗体が誘導されていることから、呼吸器感染症を含む粘膜ワクチンとして汎用性の高いワクチンモダリティとなる可能性がある。
- 実用化の観点から、以前に実施した第I相試験では、腸管における分泌型IgA抗体が確認出来なかったが、スケールアップ可能な19A株を用いて、投与量を増やした条件下で再チャレンジする意義はある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 経口ワクチンの実用化に向けて、MucoRiceの発現系や製剤化手法において、より適切な品質管理及び確実に腸管免疫の誘導できる製剤を確立することが重要である。
- コメ型経口ワクチンによって誘導される腸管免疫及び他の粘膜組織における免疫誘導については、非臨床研究及び臨床研究を進める中で、ワクチン効果をサポートするエビデンス構築が重要である。

## 1. 提案概要

- 独自の脂質材料 (ssPalmO) を用いたLNP技術を活用して、既存のワクチンと同等の有効性があり副反応が低減した新規 mRNAワクチンの開発を目指すものである。

※同技術は、イオン化脂質にジスルフィド結合と自己分解性リンカーを追加し、細胞内環境応答・崩壊性を有するもの。H5N1インフルエンザウイルス由来ヘマグルチニン (HA) のmRNAを用い、モデルナ社製ワクチンに使用されるLNPと比較して、非臨床試験 (マウス) において、同等以上の抗体産生及びT細胞応答を誘導するとともに、ウイルス感染を強力に防御し得ることを認めたとのこと。また、副反応の主原因となるワクチン接種後の炎症性サイトカイン産生量が有意に低下することを認めたとのこと。

## 2. 基本情報

- 対象：高病原性鳥インフルエンザAウイルス (H5N1)
- モダリティ：mRNA
- 用法・用量 (予定)：筋肉内注射、3週間隔で2回投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期 (予定)：2027年3月
- 開発企業 (アカデミア) との連携の有無：阪大微生物病研究会、アクセリード、日油、東北大学、国立医薬品食品衛生研究所

## 3. 選定理由

- 競合優位性の観点から、プロトタイプワクチンとして、新しい亜型の鳥インフルエンザウイルスにも短期間で利用可能なモダリティとして期待できる。
- 有用性の観点から、イオン化脂質及び装置はいずれも独自に開発されたものであり、いずれも本モダリティのみならず、他剤へも使用可能な国内技術であると期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 有効性・安全性に関して、一部データはあるものの、引き続き薬理データを充足する必要がある。
- ワクチンとしての安全性のみならず、新規医薬品添加剤としての安全性の確認方法などについて、PMDAへの相談が必要である。

## 1. 提案概要

- 季節性インフルエンザウイルス又はSARS-CoV-2を対象とし、様々な抗原とカチオン化ナノゲル（cationic cholesteryl pullulan: cCHP）の複合化方法及びcCHP組成を改良し、有効なワクチン組成を見出すことを目指すものである。  
※ cCHP経鼻ワクチンでのこれまでの研究知見から、上記改良ワクチン製剤のみで活性が不十分であった場合の対応策として、同ワクチンへのアジュバント付加も検討する予定。

## 2. 基本情報

- 対象：季節性インフルエンザウイルス又はSARS-CoV-2
- モダリティ：遺伝子組換えタンパク質抗原（サブユニット）とカチオン化ナノゲルを組み合わせた経鼻ワクチン
- 用法・用量（予定）：1回片鼻0.15mLを両鼻計0.3 mL鼻腔内投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：千葉大学、国立感染症研究所

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、粘膜免疫ワクチンに関しては、米国で稼働したProject NextGenでのフォーカスコンセプトの一つとなっており、本プラットフォームが確立されることで、グローバルでの競合可能な次世代経鼻ワクチンの実用化可能性が高まることが期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 鼻腔組織内での抗原送達課題の改善のため、抗原とナノゲルの複合化を含むワクチン組成の最適化、そのための試験系の確立などが必要である。

## 1. 提案概要

- エボラウイルスの増殖に必須なタンパク質を欠損した変異エボラウイルス（エボラ  $\Delta$ VP30 ウイルス）構築技術を基盤とした不活化ワクチンモダリティ（iEvac-Z、ザイールエボラウイルス型）を活用し、アジュバント添加による活性増強、及び広く流行株をカバーするために抗原性の異なるスーダンエボラウイルス型ワクチンの開発を目指すものである。

※ 同ワクチン（アジュバントなし）の第 I 相試験（特定臨床研究；東京大学臨床研究委員会での承認）が国内実施され、米国での治験薬製造環境は確立されている。連携企業からのアジュバント提供実現により、アジュバント添加iEvacZの第 I 相試験を実施するとともに、スーダンエボラウイルス型ワクチンについては、非臨床試験の完了を目標とする計画。

## 2. 基本情報

- 対象：エボラウイルス
- モダリティ：非増殖型ウイルス
- 用法・用量（予定）：1回 $10^6 \sim 10^8$  FFUの筋肉内注射、2回接種
- 現在の開発フェーズ：第 I 相試験
- 第 I 相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：塩野義製薬、大阪大学

## 3. 選定理由

- 先行する開発品である、Merck社 Ervebo (rVSV $\Delta$ G-ZEBOV-GP)及びJanssen社 Zabdeno(Ad26.ZEBOV)・Mvabea(MVA-BN-Filo)の2製品において、前者は副反応の強さ、後者は2種の製剤を必要とすることでの煩雑性があるという点から、安全性面、製法面での競合優位性確保が期待される。
- 有用性の観点から、製法コンセプトが、対象ウイルスによってカスタマイズが必要であるものの、高病原性ウイルス感染症用ワクチンに応用できることが期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 最終候補アジュバントの適切な選抜と、先行開発2品目との競合優位性を判断できる評価指標の確立が重要である。

## 1. 提案概要

- HEK293細胞を利用した人工アジュバントベクター細胞 (aAVC) をモダリティとした新しいタイプのワクチン開発を目指すものである。
  - ※ aAVCは、HEK293細胞にCD1d分子とウイルス抗原またがん抗原由来の標的mRNAを導入し、CD1dに糖脂質リガンドを提示させることで、NKT細胞及びNK細胞の自然免疫と、標的ウイルスに特異的なT細胞 (CD4T、CD8T) の獲得免疫を同時に誘導し、長期の記憶免疫も誘導することが期待できるとしている。これまでにaAVCは、再発、治療抵抗性白血病患者における安全性や免疫応答を臨床試験で確認されており、臨床応用が進められている。ワクチンによる抗体産生が低い造血器悪性腫瘍患者に対して新規SARS-CoV-2ワクチンの第I相試験で安全性、有効性の評価を行う計画。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：人工アジュバントベクター細胞
- 用法・用量（予定）：1回 $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ 細胞を静脈内注射、6月間隔で2回投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：香川大学、東京大学、日本医科大学、国立感染症研究所、日赤医療センター

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、がん患者、移植患者などのハイリスク患者において、健常人と同様なワクチン接種では免疫誘導が弱く、コロナウイルスを含む呼吸器感染症は脅威であるため、当該患者に対して、有効かつ安全なワクチンを提供する価値は高いと考える。
- 競合優位性の観点から、ハイリスク患者の感染予防を目的として使用される中和抗体製剤と比べて、長期的な中和抗体誘導及びCTL誘導が期待できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 臨床試験において、被験者のバックグラウンドが複雑なため、ウイルス感染予防効果の証明が難しいことが想定される。サロゲートマーカーなどの評価法の構築も検討が必要である。
- 現時点では高コストが課題と考えられるが、抗体製剤などの予防法を上回る有効性などの付加価値を示すことも必要である。



# エムボックスを含むオルソボックス属ウイルス感染症に対する非増殖型ワクシニアウイルスワクチンの開発に資する研究

(令和5年8月時点)

(提案者：東京都医学総合研究所 安井 文彦)

## 1. 提案概要

- エムボックス（サル痘）を含むオルソボックス属ウイルス感染症に対する、日本オリジナルの安全性の高い非増殖型のDIs株（大連1株から鶏卵培養法によって樹立した弱毒化変異株）ワクチンの開発を目指すものである。
  - ※ DIs株は鶏浮遊継代細胞での生産系を用いることにより迅速に大量生産が可能であるとしている。

## 2. 基本情報

- 対象：エムボックスを含むオルソボックス属ウイルス
- モダリティ：非増殖型の弱毒化ワクシニアウイルス
- 用法・用量（予定）：皮内注射、表皮擦過投与、経鼻投与のいずれか ※皮内注射であれば、 $10^8$ PFU/100 $\mu$ L×2回程度を想定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 第I相試験終了時期（予定）：2027年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：JOCAVIO株式会社、東京大学、滋賀医科大学、鹿児島大学、国立感染症研究所

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、マウスでの抗ワクシニアウイルス抗体価の持続成績や、これまで提案者らにより研究知見が蓄積された研究成績から、長期免疫誘導が可能なウイルスベクターとしての将来活用も期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- オルソボックス属ウイルス感染症に対する新規非増殖生ワクチンとして、将来どの開発段階までの研究開発成績を確保し、preparednessとしての新規モダリティとして位置付けるべきかを判断する必要がある。

# 新規モダリティを用いる感染症ワクチンの研究開発

## 採択課題

- ②感染症ワクチンへの応用が期待される新規モダリティの研究開発（ワクチンへ応用するために必要な技術的課題を解決することを目指したものに限り）  
（異分野参入促進型）

## 1. 提案概要

- 酸性環境下で安定・中和低張環境下で不安定な微細藻類イデユコゴメを抗原デリバリーに利用した経口ワクチンの開発を目指すものである。
  - ※ イデユコゴメを経口投与すると胃酸による消化を回避し、中和低張環境である小腸内で細胞が破砕し、内部の抗原が放出されるとのこと。この技術をワクチン技術として利用可能か確認するため、エンテロウイルスA71及び日本脳炎ウイルスの抗原発現株を作製し、マウスを用いて免疫原性を確認し、非臨床POCを取得する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：エンテロウイルス等
- モダリティ：微細藻類に由来するタンパク質
- 用法・用量（予定）：経口投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：国立遺伝学研究所

## 3. 選定理由

- 競合優位性の観点から、耐酸性微細藻類イデユコゴメにワクチン抗原タンパク質を発現させ、イデユコゴメ自体をワクチンにする独自のワクチンモダリティの提案である。
- 有用性の観点から、イデユコゴメの培養の簡易さやタンパク質の精製が不要な点から、従来のワクチンと比較して製造が簡便となる可能性がある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- イデユコゴメを利用した狂犬病ウイルスに対する先行研究では、血中抗GP抗体の誘導を確認しているが、糞便サンプルを対象にした評価やIgAの評価については実施していないため、今回の計画の中で検討する必要がある。

## 1. 提案概要

- 抗原に付加した適切なT細胞エピトープにより、既存の記憶ヘルパーT細胞を活性化させ、迅速で効率的に目的の中和抗体を誘導し、さらに既存ワクチンよりも有害事象の頻度を下げるために反応原性を低減したmRNA-LNPワクチンの開発を目指すものである。  
※ ヒトT細胞エピトープ活性を評価可能な遺伝子改変マウスを使用し、T細胞エピトープ（複合型又はPADPE等）を付加したH7型HAのmRNA-LNPワクチン接種後の血中中和抗体価、感染防御効果及び反応原性の評価を行い、非臨床POCを取得する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：インフルエンザウイルス（H7N9）等
- モダリティ：mRNA-LNP
- 用法・用量（予定）：100 µg/0.5 mL筋肉内注射
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：Meiji Seikaファルマ

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、SARS-CoV-2のSpikeタンパク質から同定したPan-HLA-DP epitope peptides（PADPE）配列を付加して目的の抗原を発現させることで、SARS-CoV-2のワクチン接種済及び罹患歴を有する者に対して、既存のメモリーT細胞を効果的に活性化させ、迅速かつ効率的に目的の抗原の中和抗体を誘導可能にする独創的な提案である。
- 安全性の観点から、従来の脂質成分と比較して、反応原性が低く免疫原性は同じイオン化脂質が同定されつつあり、既存のmRNAワクチンよりも安全性の高いワクチンとなることが期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- これまでの検討でPADPE配列が同定されつつあるが、ワクチンとしての有効性について確認する必要がある。

## 1. 提案概要

- TLR7アゴニストを含むリポソーム製剤にインフルエンザウイルス株間で保存性の高い抗原領域（Long alpha helix : LAH）の人工合成ペプチドを用いたワクチンを目指すものである。
  - ※ このモダリティは、これまでは実現困難であった特定エピトープに対する抗体を十分量、選択的に誘導可能であるとしている。マウスを用いた免疫原性試験において、デザインされたVLPが標的LAHエピトープに対する抗体を感染防御に必要なレベル以上に誘導可能なこと、H3亜型内の抗原性が異なるウイルスへの広域性に関して現行インフルエンザワクチンに対する優位性を示すことで非臨床POCを取得する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：インフルエンザウイルス
- モダリティ：化学合成可能なナノ粒子
- 用法・用量（予定）：筋肉内注射、1回又は3週間隔で2回
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：住友ファーマ

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、インフルエンザHA抗原のLAH領域を用いた人工合成のペプチドワクチンであり、パンデミック時の開発のスピード感には期待できる。
- 有効性の観点から、インフルエンザHA抗原の保存領域であるLAH領域の有効性や広域性に期待が持てる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 抗原が単鎖ペプチドであるため、HLAが限定的になり、広く免疫を付けられるか懸念がある。
- 非臨床POCはマウスのみで実施予定であるが、単鎖ペプチド抗原を用いるため、より高次の動物種を使用し、免疫誘導の試験を行う必要があると考える

## 1. 提案概要

- AMED支援事業研究で同定したSARS-CoV-2スパイクタンパク質中の中和エピトープ（3種）を活用した舌下ワクチン開発を目指すものである。
  - ※ これまでに、多価エピトープコンジュゲートワクチンを試作（OVA結合体）し、疑似感染系で中和能を有するS抗原認識抗体の誘導を明らかにし、さらにIgG及びIgA抗体価上昇が認められる舌下ブースト条件検討などを行ってきた。抗体価の一層の上昇を目指して適切なアジュバントを選定し、感染阻止能の最大化する製剤処方を検討する計画。また、抗原提示のための化学合成リガンドに選抜エピトープを結合した完全合成ワクチン抗原を設計することで、免疫応答を惹起する新たな技術開発も行う予定。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：合成エピトープ
- 用法・用量（予定）：1～3mg程度皮下注射、2月間隔で2回 又は50～500 $\mu$ g舌下投与、6週間で6～18回
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：神戸学院大学、京都大学

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、社会実装を想定した際に、舌下免疫ブースターワクチンとしてのポジショニング構築は慎重に考える必要があるが、ユニバーサルエピトープの可能性及び舌下免疫の有用性が見出されれば、新規モダリティアプローチとして、新たな価値を創生する基礎情報としての活用が期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 舌下免疫ワクチンは感染症ワクチンとして実用化されたものがないことから、有効性面で他の接種ルートでは実現し得ない特性を担保することが必須である。

## 1. 提案概要

- SARS-CoV-2やマラリアなどを対象とする、新規モダリティの糖ペプチドのワクチン開発を目指すものである。
  - ※ これまでに、提案者は、疾患特異的であるにもかかわらず、未開拓標的分子である糖ペプチドを特異的に認識する抗体の産生を可能とする新技術（抗原提示法）を開発してきた。予備実験を進めてきたSARS-CoV-2や、マラリア等を対象として、糖ペプチドを設計・合成し、マウスでの中和抗体産生能やそれらによる抗ウイルス活性を最大化するアジュバントやキャリアの最適化等を計画。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：糖ペプチド
- 用法・用量（予定）：未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：遠友ファーマ

## 3. 選定理由

- 競合優位性の観点から、抗原の立体構造の安定化に糖鎖が関与しているという考えの下、その糖鎖及び周辺のアミノ酸配列の保存性に着目した独創的な提案。誘導される抗糖ペプチド抗体が、糖鎖修飾部位にアクセスすることで感染防御をもたらすことが期待される。
- 有用性の観点から、構造化学と計算科学により、抗原の立体構造を予想してワクチン設計が可能であり、パンデミック発生時に迅速に対応できることが期待される。提案者は、ペプチドに付加する糖鎖に様々なソースを持ち、実際の病原体と同じ糖鎖を付加できる技術を有しているため、多様な病原体にも対応できることが期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- ペプチドのねじれ等で正しい形で抗原を提示できないことも予想されるため、現状ではいかに正しい立体構造を有したまま抗原を提示できるかが課題である。

## 1. 提案概要

- 複数の最先端AI技術を用いて免疫原性領域を予測・特定し、広範なウイルス種に対して有効であり、なおかつ高い世界人口カバー率を有する「ユニバーサル型」のワクチン設計技術を開発することを目指すものである。
  - ※ 標的ウイルスのゲノム情報及びHLA情報に基づき、T細胞エピトープ候補を選抜し、PBMCを用いたELISPOTアッセイを実施。B細胞エピトープに関しては、ウイルスの表面タンパク質の遺伝子及び構造情報を抽出し、標的とするウイルスの特徴に合わせてB細胞エピトープを設計。エピトープの候補は、標準的なLNP-mRNAで作成し、マウスにて免疫原性を確認する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：インフルエンザウイルス
- モダリティ：AI等を用いたin silicoワクチン設計技術
- 用法・用量（予定）：未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：研究開始後1年以内
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：高知大学

## 3. 選定理由

- 競合優位性の観点から、AIなどの計算科学技術を活用することで、ワクチンの開発期間の短縮やコスト削減などが期待できる。
- 有用性の観点から、インフルエンザのT細胞エピトープとB細胞エピトープを併用した「ユニバーサル型」のワクチン開発をin silico解析からPOC検証まで1年間で実施することができれば、組換えタンパクワクチンやmRNAワクチンなどの多様なモダリティの開発にも活用できると考える。

## 4. 今後の開発における重要な点

- ワクチンとして有効なタンパク質領域の同定までの計画であり、「ユニバーサル型」のワクチンとしての開発には、モダリティ技術をもつパートナー企業との協業が不可欠である。



## 1. 提案概要

- 抗原提示樹状細胞を標的とし、細胞傷害性T細胞誘導型の非炎症性アジュバント（ARNAX）を用いて、季節性インフルエンザワクチンの開発を目指すものである。
  - ※ 抗原として季節性インフルエンザ株（H1N1）を用い、ARNAXと既存アジュバント（Alum、スクアレン等）をマウスモデルで比較する計画。評価指標は、ワクチン接種後のサイトカイン誘導、CTL誘導、抗体産生、ウイルス感染防御とする予定。サルモデルでは、HA抗原とARNAXを皮下注で単回投与後、6時間までの血中サイトカイン量及び抗体価（必要に応じて）を測定。

## 2. 基本情報

- 対象：インフルエンザウイルス（H1N1）
- モダリティ：細胞傷害性T細胞誘導型の非炎症性アジュバントを含有するワクチン
- 用法・用量（予定）：皮下投与1～2回（ARNAX：3～10 $\mu$ g、HA抗原：3～9 $\mu$ g）
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：先端免疫療法研究所、北海道大学、熊本大学、秋田大学

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、これまでに、インフルエンザ又はSARS-CoV-1抗原にARNAXを加えたワクチン候補のマウス評価系で、免疫後の中和抗体誘導及び肺内ウイルス低下はアラムより劣っているものの、ARNAX投与群は抗体産生及び強い細胞性免疫の増強効果を示した。

## 4. 今後の開発における重要な点

- ARNAXのアジュバントとしての有効性及び安全性の競争力については、既存のアジュバントと比較検討することが不可欠である。
- 汎用性のあるアジュバントとして開発するためには、接種部位の炎症などの副反応を軽減できる投与量及び投与方法などの工夫が必要である。

## 1. 提案概要

- 呼吸器感染症病原体のmRNAを含む抗原物質が搭載可能な、呼吸器細胞由来エクソソームを用いた吸入型ワクチン開発を目指すものである。
  - ※ エクソソームの産生に用いる細胞として、iPS細胞由来呼吸器上皮細胞を用いることで、呼吸器細胞への指向性が高いエクソソームを量産化可能としている。提案者は、このエクソソーム (human iPSC respiratory epithelial cell-derived exosome, HiREC-Ex) を生産するためのiPS細胞由来肺細胞分化誘導系及び細胞量産系を確立し、培養液中からエクソソーム抽出を行っているとのこと。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2
- モダリティ：mRNA搭載型の呼吸器細胞由来エクソソーム
- 用法・用量（予定）：吸入による呼吸器送達、用量は未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：有

## 3. 選定理由

- 競合優位性の観点から、iPS細胞を由来とする肺上皮細胞から産生されるエクソソームを吸入ワクチンとして用いるものであり、高い独自性を有していると考えられる。既に高い効率でmRNAをエクソソームに導入可能である検討結果を有しており、独自のエクソソーム生産方法で、効率的な生産が期待できる。
- 有用性の観点から、産生されるエクソソームは、下気道構成細胞との親和性が高いことが期待される。これまでの研究では明らかな毒性が認められておらず、将来新規の呼吸器感染症ワクチンへの応用が期待できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 臨床でも使用可能な製造工程の確立が課題となるが、GMPを意識した試薬の使用等、細胞製造工程の最適化を進める必要がある。
- 使用するエクソソームの品質管理基準策定においては、産生するエクソソームの含有mRNAや表面蛋白などの解析を通じて、特徴的な指標を決定する必要がある。

## 1. 提案概要

- 本提案は、先天性CMV感染症に対する次世代型のmRNAの開発を目指すものである。
  - ※ 改良型のmRNAに関する基盤技術については、名古屋大学大学院理学研究科の阿部教授が開発したものを利用する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：サイトメガロウイルス
- モダリティ：mRNA-LNP
- 用法・用量（予定）：未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2026年3月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：岐阜薬科大学

## 3. 選定理由

- 有効性の観点から、研究開発で用いるmRNA（NU-mRNA）は化学修飾が工夫されており、既存のmRNAワクチンよりも、少量で十分な免疫を誘導することが期待できる。
- 安全性の観点から、高度な精製も可能としているため、有害事象発生の低下も期待できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- CMVはエンベロープタンパク質が複雑であるため、どのエンベロープ抗原を組み合わせるかが重要である。
- 上記の点も含め、研究開発計画が多岐の項目にわたっているため、計画全体の整理が必要である。

## 1. 提案概要

- 本提案は、細胞を使わず（いわゆる「無細胞系」技術）に合成した抗原タンパク質をマイクロ流路系によりリポソーム等の膜表面上に提示させた、人工のウイルス様粒子（VLP）型のワクチン開発を目指すものである。

## 2. 基本情報

- 対象：狂犬病ウイルス
- モダリティ：無細胞合成技術とマイクロ流路技術で製造されたVLP
- 用法・用量（予定）：未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年9月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：北海道大学、国立感染症研究所

## 3. 選定理由

- 安全性の観点から、本技術は生細胞や細胞抽出液を使用しないため、従来技術より安全性が高いことが期待できる。
- 有用性の観点から、既存のタンパク質ワクチン等と比較してワクチン化までの時間が数日以内と極めて短く、さらに、抗原タンパク質の遺伝子を変えるだけでどのようなVLPも製造できることが期待できる。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 中和抗体価の上昇に関する初期マイルストーンを設定し、次のステップに移行する計画とする必要がある。
- 狂犬病ウイルス以外の糖鎖が豊富なウイルスへの応用や、商業化のためのスケールアップなど、今後の戦略検討が必要である。

## 1. 提案概要

- 本提案は、独自のVLP抗原デザイン技術により、デングウイルスに対するワクチン開発を目指すものである。  
※ デングウイルス (DENV) の抗体依存性感染増強 (ADE) を惹起しやすく中和能が低いエピトープを、DENVとは抗原性が異なりADEを惹起するリスクが低い他のフラビウイルスの配列に置換した I ~ IV の DENV 血清型に対応するキメラ型 VLP 抗原を製造し、ワクチン化する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：デングウイルス
- モダリティ：ウイルス様粒子 (VLP)
- 用法・用量 (予定)：皮下又は筋肉内接種、2 ~ 3 回
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期 (予定)：2026年3月
- 開発企業 (アカデミア) との連携の有無：京都大学、北海道大学

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、ADE活性を抑える配列に置換し、中和抗体価を維持するコンセプトは魅力的であり、市販のデング生ワクチンの課題を解決しうる可能性がある。

## 4. 今後の開発における重要な点

- ADE活性を抑える配列を早期に決定し、生産性の課題対応も同時に進行させることが重要。
- 市販ワクチン入手し、提案の技術と市販ワクチンについて、非齧歯類で中和抗体価を比較する必要がある。

## 1. 提案概要

- 本提案は、乳酸菌の一種（LC-Plasma）を経鼻接種型のワクチンとして開発することを目指すものである。  
※ LC-Plasmaの医療への応用を目指し、これまでに、マウスにおけるLC-Plasma経鼻接種後のSARS-CoV-2及びインフルエンザウイルスチャレンジ実験により、感染防御効果を示す結果が得られている。

## 2. 基本情報

- 対象：SARS-CoV-2、インフルエンザウイルス等の呼吸器系のウイルス
- モダリティ：乳酸菌（LC-Plasma）
- 用法・用量（予定）：経鼻接種、用量は未定
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2026年1月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：キリンホールディングス株式会社

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、既存の獲得免疫誘導ワクチンと比較して、自然免疫メモリー反応の迅速性及び広域交差性が期待される。変異株や未知の呼吸器系ウイルスに対する緊急対応用のワクチンとしての有用性も期待される。

## 4. 今後の開発における重要な点

- ワクチンとしての規格設計、薬事承認取得を想定した際に必要な各種試験系や評価基準の明確化を行うことが重要であり、PMDAとの早期のRS戦略相談等が必要。
- 規格設計のための作用機序の確認、検証が必要。

## 1. 提案概要

- 本提案は、SARS-CoV-2、インフルエンザウイルス等の呼吸器系ウイルスに対し、上気道に遮断免疫能を付与する粉体型の経鼻ワクチンを開発することを目指すものである。  
※ 結晶セルロース粉体をキャリアとし、これと専用の噴射デバイスを組み合わせることで、低分子薬物の鼻腔内分布を制御し効果的に中枢神経系に作用させる技術を開発し、既に第Ⅲ相試験を実施。この技術を基に室温で流通可能で使用が容易な経鼻ワクチンを開発する計画。

## 2. 基本情報

- 対象：インフルエンザウイルス、SARS-CoV-2等
- モダリティ：粉体噴射型経鼻ワクチン
- 用法・用量（予定）：3～4週間隔で2回経鼻投与。その後年1回又は注射既接種者へ追加投与
- 現在の開発フェーズ：非臨床
- 非臨床POC取得時期（予定）：2025年6月
- 開発企業（アカデミア）との連携の有無：理化学研究所

## 3. 選定理由

- 有用性の観点から、専用の小型加圧デバイスで鼻腔内の特定部位にデリバリーし、鼻粘膜に長期のIgA産生を誘導することで、呼吸器系のウイルス感染症に対する遮断免疫を実現しうる、これまでにないタイプの粉体型の経鼻投与ワクチンである。

## 4. 今後の開発における重要な点

- 局所のIgAとともにIgG誘導も併せて検討するなど、次のステップに向け、既存のワクチンを参考に非臨床試験の項目を更に精査する必要がある。

## 參考資料



## ワクチン枠

重点感染症	採択課題	モダリティの種類
コロナ	○	mRNA、saRNA、タンパク、不活化 ※ 丹澤班 赤畑班 山本班 喜田班
インフルエンザ	○	mRNA、不活化 ※ 丹澤班 喜田班
RS		
エンテロ		
デング	○	弱毒生 園田班
ジカ		
ニパ	○	ウイルスベクター 甲斐班
天然痘・サル痘	○	弱毒生 園田班

※ mRNAワクチン及び不活化ワクチンについては、コロナとインフルエンザ（季節性）に対する混合ワクチンの開発も支援中

大分類	モダリティの種類、特徴	
	新たな特徴を有するものなど	新たな生産系や製造法
mRNA	<ul style="list-style-type: none"> <li>副反応が少ないもの <span>吉岡班</span></li> <li>即効性かつ副反応が少ないもの <span>松村班</span></li> <li>mRNAの翻訳活性を高めるもの <span>木村班</span></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mRNAの純度を高める製造法 <span>内田班</span></li> </ul>
ウイルスベクター	<ul style="list-style-type: none"> <li>アデノ随伴ウイルス <span>岡田班</span></li> <li>非増殖型のパラインフルエンザウイルス <span>野阪班</span></li> </ul>	
組換えタンパク・ペプチド	<ul style="list-style-type: none"> <li>経鼻用に最適化したインフルワクチン <span>山本班</span></li> <li>舌下用の合成エピトープ <span>渡部班</span></li> <li>糖ペプチド <span>西村班</span></li> <li>化学合成可能な抗原を提示するナノ粒子 <span>高橋班</span></li> <li>キメラ型のウイルス様粒子の新規デザイン <span>鈴木班</span></li> <li>粉体噴射型（経鼻） <span>宮澤班</span></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>昆虫（カイコ）由来（経口） <span>日下部班</span></li> <li>コメ由来（経口） <span>清野班</span></li> <li>耐酸性微細藻類由来（経口） <span>大松班</span></li> <li>無細胞合成技術・マイクロ流路技術 <span>車班</span></li> </ul>
不活化		<ul style="list-style-type: none"> <li>増殖に必須な遺伝子を欠損させ不活化 <span>河岡班</span></li> </ul>
弱毒生	<ul style="list-style-type: none"> <li>組換え非増殖型のコロナウイルス <span>河岡班</span></li> <li>非増殖型のワクシニアウイルス <span>安井班</span></li> </ul>	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>AIによるユニバーサルワクチン設計 <span>小野口班</span></li> <li>人工アジュバントベクター細胞のワクチン <span>藤井班</span></li> <li>iPS細胞由来のエクソソーム <span>山本班</span></li> <li>自然免疫メモリー誘導ワクチン <span>俣野班</span></li> <li>非炎症性核酸型のアジュバント <span>瀬谷班</span></li> </ul>	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px auto; width: fit-content;"> <p>凡例：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><span style="background-color: #cccccc; padding: 2px;">新規モダリティ①枠</span></li> <li><span style="background-color: #e0f2f1; padding: 2px;">新規モダリティ②枠</span></li> </ul> </div>