

事後評価結果概要

000-004_赤畑 渉 (VLP Therapeutics Japan 株式会社) :

自己増殖 RNA テクノロジーを用いたわが国における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】

VLP therapeutics 社が有する自己増殖 RNA (レプリコン) テクノロジーを用い、副反応リスクが低く安全性の優れた高い免疫誘導能を示す新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対するワクチンを開発した。

レプリコンは体内で自己複製することにより、効率的な抗原発現が可能であり、他の核酸ワクチンに比べ極めて低用量での効果が期待できる。このことから、より多くの国民に短期間でワクチンを提供できる体制を整えることを可能とする技術である。また、抗原として中和抗体を誘導しやすいと考えられる SARS-CoV-2 スパイク蛋白の受容体結合領域 (RBD) のみを標的として、これを細胞膜上に発現させることで、免疫機能に認識されやすい抗原提示を行うようデザインし、中和活性のない抗体が産生されることを回避するとともに、細胞内で RNA を増やすことにより、より効率的な中和抗体誘導が期待できるレプリコンを設計した。本事業においては、設計したレプリコンワクチンの実用化のため、医薬品製造販売承認取得を目指し、各種検討を行った。

非臨床研究においては、in vitro におけるワクチン添加後のタンパク発現、細胞内での RNA 増幅、げっ歯類・非げっ歯類動物を用いた特異的 IgG 抗体、中和抗体の誘導効果を確認し、SARS-CoV-2 を感染させた動物での感染予防効果を検討した。本ワクチンは細胞に取り込まれた後、細胞内にて RNA が増幅され、翻訳された抗原タンパク質が細胞表面上に発現していた。動物においては低用量の投与により、高い中和抗体価、特異的 IgG 抗体価が認められた。SARS-CoV-2 感染動物では、ワクチンによる体重低下の抑制、唾液・肺中ウイルス量の低下、肺組織の障害抑制が認められ、ワクチンの感染防御効果が検証できた。またワクチンを接種した動物における T 細胞機能解析を実施し、抗原特異的 CD4T 細胞及び抗原特異的 CD8T 細胞のレスポンスを評価し、明らかな反応が認められた。また、これらの非臨床研究結果から、ヒトでの効果が期待できるものと考え、臨床試験実施のために薬事規制上必要とされる非臨床試験データの収集を行った、毒性評価として、反復投与毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性についての評価を行ったが、ワクチンの薬理作用に由来すると考えられる毒性所見以外に顕著な毒性は認められず、ワクチンの安全性について確認できた。またワクチン投与後の体内分布を検討したところ、ワクチンの活性本体である RNA は主には投与部位とリンパ節に分布しており、他の組織では検出下限未満または低濃度でしか認められず、かつ速やかに消失することが確認できた。なお、今後の医薬品製造販売承認申請に必要な非臨床

データの収集は継続して実施している。

血中中和抗体価測定法として試験管内での Live SARS-CoV-2 感染培養細胞評価系を確立し、この評価系を用いて臨床・非臨床試験にて得られたサンプルの血中中和抗体価解析を実施した。また、次々に出現する変異ウイルスのスパイクを持つキメラウイルスに GFP を搭載した組換えウイルスを作製し、これを用いた中和抗体価評価系も確立した。この評価系ではより迅速な中和抗体価評価が行える点で優れており、それまでの評価系にて得られた結果と本評価系で得られた結果が完全に相関していたことから、今後ワクチン投与後の中和抗体価測定系として利用可能であると考えられた。

製造検討においては、臨床試験に供する治験薬製造、及びその後の安定供給を考え、ワクチンの製造法検討、品質分析法検討、安定性評価を継続的に行った。従来型レプリコンワクチン (VLPCOV-01) の治験薬製造においては、いくつかの問題点が認められたが、ヒトへの投与が可能と考えられる品質のものを製造できた。ガンマ型レプリコンワクチン (VLPCOV-02) の製造においては、VLPCOV-01 製造で認められた問題点を回避できるよう製造法を改良し、また原薬となる RNA 製造において修飾塩基 (5-メチルシチジン) を用いる変更を加えた。これらの変更によって、安定した品質のワクチン製造が可能となった。これらの検討により、安定した製品品質・収率が得られる製造法は確立できたが、製造時における軽微な逸脱発生を回避するため、製造操作上の改良を行い、オミクロン株 XBB. 1.5 型レプリコンワクチン (VLPCOV-04) の治験薬も製造し、VLPCOV-02 と同様の品質・収率で製造できることを確認した。また製造時の工程管理、及び最終製品の品質管理の為の分析法を随時開発した。製造した治験薬については各種条件にて保存し、開発した分析法にて適宜品質分析を行い、保存期間中安定性を検討した結果、一定期間安全性を確保できる保存条件を確認できた。

臨床試験は、ワクチンのヒトでの有効性・安全性の検証を目的に、まず従来型レプリコンワクチン (VLPCOV-01) 初回免疫の第 I 相試験 (101 試験)、追加免疫の第 I 相試験、及び追加免疫第 II 相試験を行った。VLPCOV-01 は接種量が市販ワクチンの 10 分の 1 以下で抗体価が長期に維持される傾向が認められ、レプリコンワクチンのコンセプト及び動物でのデータが、ヒトにおいても確認でき、ワクチンを大量・短期製造に寄与することが期待された。その後、変異株の感染状況を考慮し、変異株型ワクチンの開発を進めることとし、ガンマ型レプリコンワクチン (VLPCOV-02) 追加免疫の第 I / II 相試験を実施した。VLPCOV-02 も市販ワクチンに比較して遜色のない中和抗体価が認められ、重篤な副反応も認められず忍容性・安全性も確認できた。特に、VLPCOV-01 の同用量に比べ、発熱は顕著な低減が認められ、修飾塩基 (5-メチルシチジン) が組み込まれた VLPCOV-02 は安全性がより改善されていることが確認できた。また、本試験でも、レプリコンワクチンの特徴の 1 つとして期待した中和抗体価の持続性を示唆するデータも得られた。本試験での免疫原性と安全性の成績から決定した臨床推奨用量にて、オミクロン株 XBB. 1.5 型レプリコンワクチン (VLPCOV-04) 追加免疫の第 III 相試験 (非劣性試験及び安全性試験) を開始した。両試験ともすでに目標例数の登

録を完了し、試験が継続中である。VLPCOV-02 と VLPCOV-04 は使用する技術プラットフォーム及び製造方法は同じで、SARS-CoV-2 ウイルス RBD を標的抗原としたレプリコン RNA ワクチンであり、使用するレプリコン RNA は標的とする RBD 部分以外の配列は同じである。このように標的とする RBD を新たな流行株に置き換えるのみで、毎年指定株に対するワクチンを供給可能である。

以上の検討により、レプリコンワクチンが非臨床試験で得られた結果と同様に、ヒトにおいて、他のワクチンに比べ低用量でも有効性を示すものであることが検証でき、また対応する株が変わっても安定した品質のワクチンを供給できる製造法を確立できた。

本研究開発における主たる成果は、COVID-19 に対するワクチンの実用化を進めることにより、次のパンデミックにも対応しうるレプリコンワクチンのプラットフォーム技術を確認し、有事における迅速なワクチン開発、及び供給を可能とする基盤が構築できたことである。

【配分額】

11,480（百万）円

【総合評価】

高い免疫誘導能を示し副反応のリスクが低い可能性がある COVID-19 に対するワクチンとして自己増殖 RNA テクノロジーを用いた新たなレプリコンワクチンを開発できた。本レプリコンは、既存 mRNA ワクチンの 1/10 の接種量でほぼ同等の免疫誘導能を示すこと、抗体価はより長期に持続すること、5-メチルシチジンを用いることで副反応を低減できる可能性があることなど、今後のワクチンとして有望な新規プラットフォームを構築した。本研究開発期間中に、必要な非臨床試験、製造検討、第 I 相～第 II 相臨床試験を実施し、それらの結果を踏まえて第 III 相試験の準備も行った。本研究開発により、COVID-19 に対するワクチンの実用化を進めるとともに、次のパンデミックにも対応しうるレプリコンのプラットフォーム技術を確認でき、有事における迅速なワクチン開発、及び供給を可能とする基盤が構築できた。今後は、標的とする RBD を新たな流行株に置き換えるのみで、毎年指定株に対するワクチンを供給可能である。また、このプラットフォームは次のパンデミックでの素早い対応、及び新しい領域（がん）へのワクチン開発にも生かすことができる。

一方、国内他社において、起源株のレプリコンワクチンが 2023 年 11 月に承認取得されており、その他のワクチンも含めて、競合品との優位性や本課題の持つ意義について検証が必要になる。5-メチルシチジンへの置換による副反応低減は一つの特長になると思われるが、その分子メカニズム（自然免疫系の刺激など）を明らかにすることも訴求点になると思われる。ワクチン製造における、製法の変更（修飾アミノ酸）を実施しており、このような製法変更に伴う同等性・同質性を示すデータがしっかり確認できているのか、あるいは追加

試験の必要性があるのか、しっかり検討してほしい。また、長期持続性はメリットとなる反面、レプリコンワクチンの長期の安全性に対する懸念が議論となっているので、この点については、開発企業として可能な限り安全性に関する情報提供、基礎研究を継続していただきたい。