

事後評価結果概要

000-005_山本 美奈（塩野義製薬株式会社）：

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】

本研究では、BEVS（Baculovirus expression vector system：昆虫細胞-バキュロウイルスタンパク質発現系）で製造した新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のスパイクタンパク質フル又はRBD（receptor binding domain）を含むS1サブユニットタンパク質を抗原に用いるワクチンの開発に取り組んだ。パンデミック下で使用されるワクチンは、有効性と供給量の両立が必要とされることが考えられることから、アジュバント添加により免疫応答の増強及びその結果としての抗原量節約（供給量増）を達成する計画とした。

SARS-CoV-2 ワクチンでも懸念されている病態増悪（vaccine-induced diseases enhancement）の回避を目的にTLR9 アゴニストアジュバントを添加したワクチン製剤であるS-268019-aを使った第1/2相臨床試験を実施した。その結果、安全性に問題は認められず、免疫原性の評価においても2回接種4週後のDay 50までに抗スパイクタンパク IgG 抗体の産生が確認された。しかしながら、中和抗体価の十分な上昇は認められなかったことから、アジュバントをスクワレン混合物に変更した新製剤S-268019-bによる開発に切り替えることとし、必要な非臨床試験の追加、新製剤治験薬を製造し、新たに第1/2相臨床試験を実施した。

非臨床試験では、国立感染症研究所（感染研）にて確立したSARS-CoV-2感染動物モデルを用いたワクチンの有効性とワクチンによる病態増悪を検討するための評価系による実験も行った。SARS-CoV-2 起源株を用いたサルモデルにおいて感染、発症予防、疾患増強リスクの検討を行い、非免疫群とアジュバント非添加群では種々の段階のウイルス性気管支炎と急性間質性肺炎像が観察される一方でアジュバント添加抗原免疫群では、気管支炎および急性間質性肺炎は限局して認められるのみで、ウイルス感染・増殖の抑制が示された。よって、アジュバント添加と十分な抗原量による免疫は、感染、発症予防、疾患増強リスクの抑制の点で有効であったと考えられた。

S-268019-b による第1/2相臨床試験は、スクリーニング時にSARS-CoV-2感染歴及びSARS-CoV-2ワクチン接種歴がなく、SARS-CoV-2抗原検査が陰性の日本人健康成人（20歳以上64歳以下）を対象とした、単一施設、無作為化、オブザーバーブラインド、プラセボ対照試験である。初回免疫として、S-268019-b 5 μ g（抗原 [S-910823] 5 μ g、アジュバント [A-910823] 0.25 mLを含む）、S-268019-b 10 μ g（S-910823 10 μ g、A-910823 0.25 mLを含む）又はプラセボ 0.5 mLを3週間隔で2回（Day 1及びDay 22）筋肉内注射した後、追加接種を希望したS-268019-b群の被験者にはDay 204にS-268019-b 10 μ g 0.5 mL

を1回筋肉内注射した。

免疫原性は、治験薬の接種後の少なくとも1時点で免疫原性評価項目が観測された全ての無作為化された被験者からなる集団（最大の解析対象集団 [FAS]）を対象に評価した。無作為化された60例（S-268019-b 5 μ g 群24例、S-268019-b 10 μ g 群24例、プラセボ群12例）全例がFASに含まれた。初回免疫の接種を受けたS-268019-b 5 μ g 群の24例及びS-268019-b 10 μ g 群の24例のうち、追加免疫の3回目接種を受けた被験者はそれぞれ21例及び22例であった。

初回免疫の治験薬2回目接種後において、Day 36（2回目接種14日後）及びDay 50（2回目接種28日後）で、S-268019-b 5 μ g 群及びS-268019-b 10 μ g 群のいずれでも回復期患者血清の測定値と同程度のSARS-CoV-2中和抗体の産生が確認された。また、Day 36及びDay 50で、S-268019-b 5 μ g 群及びS-268019-b 10 μ g 群のいずれでも回復期患者血清の測定値よりも多くの抗スパイクタンパク質IgG抗体の産生が確認された。S-268019-b 5 μ g 群、S-268019-b 10 μ g 群及びプラセボ群のSARS-CoV-2中和抗体価のGMTは、Day 36でそれぞれ37.75、46.21及び2.50、Day 50でそれぞれ21.81、28.28及び2.50であり、S-268019-b 群でDay 1からのSARS-CoV-2中和抗体価の上昇がみられた。また、S-268019-b 5 μ g 群、S-268019-b 10 μ g 群及びプラセボ群の抗スパイクタンパク質IgG抗体価のGMTは、Day 36でそれぞれ28735.0、38356.7及び50.0、Day 50でそれぞれ15667.9、23475.3及び66.7であり、S-268019-b 群でDay 1からの抗スパイクタンパク質IgG抗体価の上昇がみられた。Day 36及びDay 50のSARS-CoV-2中和抗体及び抗スパイクタンパク質IgG抗体価のGMTは、いずれもS-268019-b 5 μ g 群と比較してS-268019-b 10 μ g 群で高かった。このことから、S-268019-b 5 μ g 群と比較してS-268019-b 10 μ g 群の免疫原性は高いと考えられた。

特定局所有害事象について、1回目接種後に治験薬群間で最も多くみられた事象は疼痛であり、発現率はS-268019-b 5 μ g 群及び10 μ g 群（以下同順）でそれぞれ87.5%（21/24例）及び87.5%（21/24例）であった。2回目接種後も、治験薬群間で最も多くみられた事象は疼痛であり、発現率は95.8%（23/24例）及び91.7%（22/24例）であった。1回目及び2回目接種において、発現率に大きな差はみられなかった。特定局所有害事象の多くがGrade 1又はGrade 2であり、Grade 4及びGrade 5は発生しなかった。1回目接種後においてはGrade 3の特定局所有害事象の発現はなかったが、2回目接種後では、S-268019-b 5 μ g 群及び10 μ g 群（以下同順）でそれぞれ4.2%（1/24例）及び12.5%（3/24例）であった。ほとんどの特定局所有害事象は接種後2日以内に発現し、発現から6日以内に回復した。特定全身有害事象については、1回目接種後に治験薬群間で最も多くみられた事象は倦怠感であり、発現率はS-268019-b 5 μ g 群及び10 μ g 群（以下同順）でそれぞれ29.2%（7/24例）及び29.2%（7/24例）であった。2回目接種後も、治験薬群間で最も多くみられた事象は倦怠感であり、発現率はそれぞれ87.5%（21/24例）及び75.0%（18/24例）であっ

た。いずれの S-268019-b 群においても、2 回目接種後の特定全身有害事象の発現率は 1 回目接種時よりも高かった。特定全身有害事象の多くが Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 4 及び Grade 5 はなかった。1 回目接種後においては Grade 3 の特定全身有害事象の発現はなかったが、2 回目接種後では、S-268019-b 5 μ g 群及び 10 μ g 群（以下同順）でそれぞれ 0% (0/24 例) 及び 8.3% (2/24 例) であった。ほとんどの特定全身有害事象は接種後 3 日以内に発現し、発現から 4 日以内に回復した。

また、大阪大学への再委託により、新製剤第 1/2 相試験の検体を用いたレパトア解析を実施し、2 回接種後の B 細胞の解析では、変異抗原に結合性を有する BCR を発現するメモリー B 細胞が検出した。また、3 回接種後においてメモリー B 細胞の増加と成熟化を確認した。代表的な BCR に対応するモノクローナル抗体の解析の結果、変異抗原に交叉反応性を示す中和抗体、及びそれらのエピトープを同定した。一方、T 細胞についてもワクチンの 2 回接種による各種 T 細胞の誘導を確認した。3 回接種後の T 細胞の解析では、TCR の多様性が増加し、接種後半年に渡り維持されることを確認した。代表的な TCR のエピトープを解析した結果、変異株間で高度に保存されたエピトープを複数同定した。これらの検討により、S-268019-b の特徴として中和抗体価の持続性を示唆するデータを得ることができた。

本研究での臨床検討は第 1/2 相試験までであったが、その中間解析の結果を踏まえて抗原用量を決定した後、本研究で得られた臨床試験用検体を用いた第 2/3 相試験による拡大検討にて、高齢者やワクチン既接種者、既感染者における効果を確認し、続いて第 3 相試験となる中和抗体価比較試験と発症予防試験を実施した。この第 3 相中和抗体価比較試験の中間解析結果をもって令和 4 年 11 月 24 日に医薬品製造販売承認申請を行い、令和 6 年 6 月 24 日に国内製造販売承認を取得している。

起源株ワクチンの開発に続き、国内で流行した複数の変異株に対するワクチン候補抗原の製法プロセス検討、特性解析を継続して進めた。令和 4 年度に得た XBB.1.5 抗原である S-721038 については、S-268019-b と同じアジュバントを用いたワクチン S-268023 として第 3 相臨床試験を実施した。これに続き、S-268019-b を起点としたプラットフォーム化を目指し、JN.1 抗原の製造方法検討と初期薬効評価も進めている。

本研究では、筋注ワクチンと並行して、経鼻ワクチンの開発にも取り組んだ。感染研にて進めてきた経鼻ワクチンの有効性安全性評価に必要な評価系構築については、サル、フェレット、ハムスター、マウスを用いて上気道における感染後の免疫応答の解析を行い、ハムスター、マウスで上気道・再感染モデルの構築を完了した。病理組織評価系に用いる免疫染色や上気道における感染後の免疫応答の解析のための脱灰処理に時間を要したため、これらの解析は令和 6 年度に完了する予定である。一方、S-910823 抗原を用いた経鼻製剤の開発に必要となる非臨床試験及び変異株に関する初期検討を行ったが、製剤物性・特性の改善検討が必要となったことから、令和 3 年度までの検討をもって、評価を終了した。

【配分額】

8,087（百万）円

【総合評価】

mRNA ワクチンとは異なるモダリティとして、組み換え S タンパク質を抗原とするアジュバント添加ワクチンを開発すべく、有効性・安全性、感染増悪などに関する非臨床試験、免疫原性評価及び安全性評価を中心とする臨床試験を実施し、起源株を対象として国内承認を取得した。国産の SARS-CoV-2 ワクチンとして新たなモダリティ、選択肢を提供できると思われる。さらに、本ワクチンで誘導される詳細な B 細胞応答、T 細胞応答を明らかにした。起源株ワクチンの開発に続き、国内で流行した複数の変異株に対するワクチン候補抗原の製法プロセス検討、特性解析も継続して進めており、S-268019-b を起点としたプラットフォーム化により、今後流行する変異株対応ワクチンの供給に寄与できると予測された。

一方で、当初のワクチン候補では抗体価の十分な上昇が認められず、アジュバントを変更したこと等から、承認取得までに時間を要した。組み換えタンパク質ワクチンは、新たなパンデミックや SARS-CoV-2 変異株に対して、迅速性では mRNA ワクチンに劣り、何らかのアドバンテージが必要であるが、接種部位疼痛、発熱、倦怠感などの典型的な副反応では大きな優越性はないように思われる。自己増殖型 mRNA ワクチンに対して中和抗体価の持続性が優れば訴求点になり、本技術による経鼻接種ワクチンが開発できれば非常に有望な選択肢になる。現在、定期接種ワクチンは、対象株が毎年見直し・選定されるスキームになっているが、それに対応可能な組み換えタンパク質ワクチンの作製・製造技術や生産体制の構築も必要となる。

※当該事後評価は、二次公募を対象としたものであり、令和 3 年 4 月 1 日以降の期間における研究進捗を評価したものである。