

事後評価結果概要

000-006_園田 憲悟（KMバイオロジクス株式会社）：
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する不活化ワクチンの開発

【研究概要】

COVID-19 に対するワクチンでは核酸ワクチン（mRNA ワクチン）、ウイルスベクターワクチンなどの新しいモダリティのワクチンも実用化されたが、世界で使われているほとんどの感染症に対するワクチンはウイルスを培養・精製・不活化した「不活化ワクチン」である。このような従来の方法で製造するワクチンは、感染性の生ウイルスを扱う点では難点があるが、生ウイルスからワクチン抗原を調製するため、自然感染で誘導される免疫に近い、「質が高い免疫」を誘導できると考えられる。また、実用化されている不活化ワクチンにはインフルエンザワクチンや日本脳炎ワクチンなどがあり、長年の使用実績があり、安全性が確認されているワクチンである。これらを踏まえ、本研究では SARS-CoV-2 ウイルスを培養・精製・不活化する方法で調製する不活化ワクチンの実用化を検討することとした。現在、本邦では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして mRNA ワクチン、組換え S タンパク質ワクチン等が承認されているが、不活化ワクチンは承認されていない。そのため、接種率が低調な小児にも安心して使用できるワクチンの新たな選択肢として、不活化ワクチンの開発を進めている。

KM バイオロジクス株式会社は、大規模でのウイルス培養が可能な BSL-3 施設をはじめ、種々のウイルス培養実験が可能な設備と技術、ワクチン製造に必要な品質試験の技術・ノウハウを有している。また、5700 万人分/半年の供給能力を有する細胞培養新型インフルエンザワクチンの生産設備をはじめ、多くのワクチンの実生産設備も有している。本研究では、これらの実生産設備の活用を視野に入れた製法検討を行い、早期の実用化が可能なワクチンの開発を目指した。

本研究では新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症（COVID-19）に対する不活化ワクチンを開発することを目的として、スケールアップ検討、実生産レベルでの供給体制の検討、非臨床試験、臨床試験（3 回目接種の評価）、後期臨床試験の準備、申請に必要な CMC データの取得等を行った。また、変異株対応ワクチンの製法検討・臨床試験の準備等を行った。スケールアップ検討、実生産レベルでの供給体制の検討では、パイロットプラントにおいて、第 I/II 相試験、第 III 相及び小児試験等の治験薬を製造・供給した。また、変異株対応ワクチンの製法検討では、起源株と同じ製造条件でオミクロン株ワクチン（BA. 5、XBB. 1.5）が製造できることを確認した。並行して、製法の堅牢化及び実生産に向けてのスケールアップにおいて、工程パラメータの検討・データ蓄積、品質試験の検討・バリデーションを行った。これらの検討結果を基に、実生産スケールでの製法検討を行い、連続 3 バッチの製造に

において、設定した全ての品質規格に適合する原薬が得られた。製剤化についても、実生産規模でバルク調製・充填の検討・評価を行い、設定した品質の製剤が製造されることを確認した。

非臨床試験では、変異株対応ワクチンの有効性を評価した。起源株と同じ製造条件で製造したオミクロン株ワクチン（BA. 5、XBB. 1. 5）は、ハムスターの攻撃試験において、起源株ワクチンと同様にワクチン株に対して防御効果を示した。

臨床試験においては、国内成人第 I/II 相試験（kd414-01 試験、jRCT2071200106）で KD-414 の H 剤（高用量）を 2 回接種した健康な成人及び高齢者を対象に、2 回目接種 5 箇月後から 7 箇月後に H 剤を追加で 1 回筋肉内接種し、KD-414 の 3 回目接種における安全性及び有効性（免疫原性）が期待できる結果が得られた。

また、後期臨床治験の準備では、成人第 II/III 相試験（kd414-02 試験、jRCT2071210081）、成人第 III 相試験（国際共同）（kd414-03 試験、jRCT2031210679）、小児第 II/III 相試験（kd414-04 試験、jRCT 2031220032）、小児第 III 相検証的試験：（kd414-05 試験、jRCT2031220598）、小児第 III 相 VE 試験（変異株対応ワクチンの評価）：（kd414-06 試験、jRCT2071230079）の準備を行った。kd414-02 試験、kd414-03 試験、kd414-04 試験及び kd414-05 試験については、治験薬接種及びフォローアップも完了しており、kd414-06 試験については試験実施中である。

免疫原性について中和抗体価の年齢依存性が確認され、成人より小児の免疫原性が高かった。kd414-04 試験の結果から、小児での用法・用量を「1 回 0.5 mL を 2 回、28 日間隔で筋肉内に接種する」とし、kd414-05 試験では kd414-03 試験を外部対照とし、小児に対する免疫原性が成人に劣らないことを検証した。現在、kd414-06 試験にて、小児を対象に発症予防効果を指標とする有効性の検証を行っている。

安全性については、kd414-02～05 試験の結果、成人、小児ともに重度な副反応は少なく、また KD-414 特有の事象は確認されておらず、良好な安全性プロファイルを有することが確認された。

【配分額】

7,070（百万）円

【総合評価】

COVID-19 に対するワクチンとして、さまざまなウイルス感染症について実績が十分にある不活化ワクチンの開発に取り組み、承認取得に必要な非臨床試験、臨床試験を着実に実施すると共に、実生産可能な製造法を構築した。また、実施中の小児第 III 相 VE 試験（kd414-06 試験）は、国内で初めての小児を対象とした大規模臨床試験であり、KD-414 の有効性のクライテリア（中和抗体価）等多くの知見が得られることが期待できる。種々の新型コロナ

ワクチンが承認されているが、幼児や小児等の若年層を中心に依然としてワクチン接種は進んでいない。その対策として不活化ワクチンは安全性面からワクチン接種を見合わせている若年層に対して新たな選択肢を提供することが可能となり、国内のワクチン接種率の向上に寄与し、感染流行の抑制に貢献できると考えらえる。

一方で、新たな変異株対応ワクチンの承認時期が mRNA ワクチンと比較して遅く、今後、その差が問題となると思われる。また、毎年流行株が変化することに対応できる製造体制の確立も必要となる。現在進行中の臨床試験では小児での発症予防効果を臨床的に示すことが求められており、今後も被検者のリクルートに難渋することが懸念される。開発ステージとしてはかなり遅れており、次年度も必要なすべてのデータが得られるか不確かな状況である。今後は、小児に安全性の高いワクチンというメリットを実証できるかが大きな課題となる。本不活化ワクチンでは、高齢者での有効性が期待できないことが弱点として明らかになったが、次期パンデミック対応として、高齢者にも有効性を高める不活化ワクチンの研究が必要だと思われる。

※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。