

事後評価結果概要

000-007_眞鍋 淳（第一三共株式会社）：

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する mRNA ワクチン開発

【研究概要】

本課題は、新規核酸送達技術を取り入れた LNP-mRNA（Lipid Nanoparticle-encapsulated mRNA）を用いた新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン（DS-5670）の研究開発であり、DS-5670 は、SARS-CoV-2（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2）のウイルス粒子上に発現し、感染に重要な役割を果たしているとされるスパイクタンパク質をコードする mRNA を LNP に封入した製剤（LNP-mRNA-nCoV spike）である。特徴として①高い核酸内封効率 ②独自のカチオン性脂質による高い安全性 ③スパイクタンパク質抗原に、受容体結合領域（RBD：Receptor Binding Domain）を標的とした独自の抗原デザインを有している。

令和 2 年度は、複数の動物モデルで新型コロナウイルスに対して抗体価が上昇した結果を得ており、東京大学医科学研究所との共同研究において、カニクイザルの上気道における IgG が誘導され、発症予防効果を確認した。

mRNA ワクチンの製造方法と分析評価の検討を重ね、非臨床試験の検体及び第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の治験薬を製造した。非臨床試験において安全性と有効性を示唆する結果が得られ、令和 3 年 3 月より、国内の健康成人及び健康高齢者 152 名を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験で、DS-5670 の安全性と免疫原性を評価し、推奨用量を検討した。なお、第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験の安全性の評価項目は有害事象や副反応を、免疫原性の評価項目は中和抗体価や IgG 価等の評価を開始した。

令和 3 年度は、COVID-19 の変異株が継続して発生しており、変異株に対する DS-5670 の評価を実施した。この DS-5670 は、動物モデルにおいて、初回投与完了時にオミクロン株に対する中和活性を一定量誘導し、この中和活性は追加投与により、ブースター効果が增强することを確認した。臨床試験では、初回投与を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験を令和 3 年 3 月から実施し、中和抗体価の上昇が同年 10 月に確認された。また、同年 11 月からは、ワクチン未接種健康成人 80 名を対象とした第Ⅱ相臨床試験で、製造プロセスを最適化した治験薬を用いて DS-5670 の安全性を評価し、推奨用量の評価を開始した。なお、令和 4 年度上半期に第Ⅲ相臨床試験を開始すべく、試験デザイン、実施国等を当局と協議した。

令和 4 年 1 月から、追加投与を対象とした第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相の臨床試験を健康成人及び健康高齢者約 500 名を対象に開始した。最初に DS-5670 の追加接種時の推奨用量を確認し、続けて国内既承認のワクチンを対象とした比較検討試験を 4,500 例で行う。

製法検討を進め、製造プロセスを最適化した製法で試製を実施し、貯法および安定性試験

を継続した。本課題の研究開発を通して、LNP-mRNA 開発・製造・分析のノウハウを蓄積し、実用化の準備を進めた。

令和 4 年度は、変異を繰り返すオミクロン株に対する非臨床試験として流行株由来 RBD 抗原を含有する試作 LNP-mRNA のマウス免疫原性評価を完了した。臨床試験では、令和 4 年 1 月から開始した成人対象追加免疫（1 価：起源株）第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験において、検証パートの 4,500 名の最終組入れを同年 7 月に完遂し、令和 5 年 1 月に、追加免疫の国内製造販売承認申請を行った。成人対象初回免疫（1 価：起源株）第Ⅲ相試験については、令和 4 年 9 月に投与を開始し、同年 11 月に最終組入れを達成後、令和 5 年 3 月に Top Line Results を得た。また変異株対応ワクチンの臨床試験として、12 歳以上対象追加免疫（2 価：起源株/オミクロン株）第Ⅲ相試験、5-11 歳対象追加免疫（2 価：起源株/オミクロン株）第Ⅱ/Ⅲ相試験を同年 5 月より開始するための準備を推進した。

令和 5 年度は、令和 4 年 1 月から開始した成人を対象とした追加免疫（1 価：起源株）国内第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相臨床試験に基づき、令和 5 年 1 月に追加免疫の国内製造販売承認申請を行い、同年 8 月に製造販売承認を取得した。オミクロン株 RBD に対応する mRNA ワクチンの開発および生産体制の構築を推進した。令和 5 年 5 月より変異株対応 mRNA ワクチンに対する臨床試験として、追加免疫（2 価：起源株/オミクロン株 BA.4-5.）の第Ⅲ相臨床試験を開始し、同年 9 月に Top Line Results を取得した。また、オミクロン株 XBB.1.5 mRNA の非臨床薬理評価を行い、同年 11 月に 12 歳以上を接種対象とした追加免疫（1 価：オミクロン株 XBB.1.5）の製造販売承認事項一部変更承認を取得し、同年 12 月に上市した。

令和 6 年度はオミクロン株 JN.1 対応 mRNA ワクチンの非臨床薬理評価を行い、令和 6 年 9 月に製造販売承認事項一部変更承認を取得し、定期接種ワクチンとして供給を開始した。

※なお、第Ⅲ相臨床試験及び、第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相追加投与試験は、厚生労働省のワクチン生産体制等緊急整備事業の支援により実施した。

【配分額】

12,265（百万）円

【総合評価】

スパイク蛋白質抗原に受容体結合領域（RBG）を標的とした抗原デザインと LNP 成分が異なり製造から流通まで 2～8℃での温度管理を可能としている国産初の COVID-19 予防を適応とした独自の LNP-mRNA ワクチンの開発に成功し国内承認取得を達成した。本ワクチンは、従来の mRNA ワクチンが有する超低温での保存が必要な温度管理上の課題を解決し、流通や医療機関での自由度の改善に貢献した。加えて、mRNA ワクチンの特異な製法に起因した工程由来の不純物ならびに類縁物の特定と定量分析の手法を確立し、今後の mRNA ワクチン開

発に有益な知見を得た。さらに、変異株用ワクチンも開発し一変承認を取得し、令和5年秋開始の特例臨時接種および令和6年秋開始の定期接種に使用された。mRNA ワクチンの開発・生産能力を国内に保持することにより、国内での新興・再興感染症などの発生時やパンデミック時など有事の際に、諸外国の影響を受けることなく感染対策を講じることを可能にした点は高く評価できる。

一方で、ターゲット配列として RBD を用いており、直接 ACE2 に結合するドメインとしての有用性が期待されるのは理解できるが、様々な変異が起きてくる可能性があり、RBD に絞ったことが必ずしも吉と出ない可能性もある。今後の COVID-19 定期接種ワクチンの供給には大きな支障はないと思われるが、新たなウイルスによるパンデミックへのプラットフォームとしての位置付けをさらに強固にすべく、抗原デザイン、核酸構造、LNP 成分、製造法などの改良により、薬効、副反応、コスト、ロジスティクス（保管、輸送）などの面でさらに向上したワクチン技術に磨き上げていただくことを期待する。