

SCARDAにおけるワクチン・新規モダリティ研究開発事業 採択 課題一覧について

① 感染症ワクチンの開発

(重点感染症に対するワクチン開発)

採択課題	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合同会社)	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価デングワクチンの開発	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	藪田 雅之 (第一三共株式会社)	令和5年4月

(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)

採択課題	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

② ワクチン開発に資する新規モダリティの研究開発

採択課題	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)	契約準備中

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

(提案者：VLP Therapeutics Japan合同会社 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を開発目標とするワクチン。

2. 基本情報

- モダリティ：saRNAワクチン
- 用法・用量：ブースター接種 (1~10ug/dose) (予定)
- 現在の開発フェーズ：研究段階
- 第Ⅱ相試験終了時期：2027年3月 (予定)
- 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。

2. 基本情報

- モダリティ：遺伝子組み換えタンパク質
- 用法・用量：
 - 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 μ gと専用混和液を合わせて0.5mL）（予定）
 - 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 μ gと専用混和液を合わせて0.5mL）（予定）
- 現在の開発フェーズ：研究段階
- 第Ⅱ相試験終了時期：2027年3月（予定）
- 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

- 対象とする感染症：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：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：前臨床
- 第Ⅱ相試験終了時期：2027年3月 (予定)
- 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。
 - ※ 採択決定時に付された条件を満たす必要がある。

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に資する製法を確立するものである。
※ 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

- 対象とする感染症：天然痘、サル痘などのオルソポックスウイルス感染症
- モダリティ：乾燥細胞培養弱毒生ワクチン
- 用法・用量：二叉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：2027年3月（予定）
- 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

- 対象とする感染症：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：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：2027年3月 (予定)
- 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

- 対象とする感染症：高病原性鳥インフルエンザ
- モダリティ：mRNAワクチン
- 用法・用量：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：2026年度中（予定）
- 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。

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. 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研究である。

2. 基本情報

- 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：
 - 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 μ 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 μ 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）
 - ※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
- 現在の開発フェーズ：研究段階
- 第I相試験終了時期：2027年3月（予定）
- 開発企業との連携の有無：有（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つであると考えられる。

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) 及び皮内投与方法により、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研究である。
- 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

- モダリティ : mRNAワクチン
- 用法・用量 : 100 μ g、皮内投与
- 現在の開発フェーズ : 研究段階
- 第 I 相試験終了時期 : 2027年 3月 (予定)
- 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研究である。

2. 基本情報

- 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：経鼻接種、 $10^6 \sim 10^8$ PFU/dose
- 現在の開発フェーズ：研究段階
- 第I相試験終了時期：2027年3月（予定）
- 開発企業との連携の有無：有（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研究である。

2. 基本情報

- 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：筋注、 $1 \times 10^{11-12}$ 粒子/人、2回投与
- 現在の開発フェーズ：研究段階
- 第I相試験終了時期：2027年3月（予定）
- 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。
 - ※ 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するとしている。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

- 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：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：研究段階
- 第 I 相試験終了時期：2027年3月 (予定)
- 開発企業 (アカデミア) との連携の有無：有 (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。