

医薬品プロジェクトにおけるCOVID-19ワクチン 関連の取り組みとワクチンに係る日本の課題

令和3年4月16日

岩崎 甫

日本医療研究開発機構 医薬品プロジェクト プログラムディレクター
山梨大学 副学長 融合研究臨床応用推進センター長

COVID-19ワクチンに関する AMED/医薬品PJの取り組み(1)

COVID-19ワクチン開発（1次公募）

- R2年度1次補正予算(研究予算100億、期間：R2年度)
 - ・ 4月13日～30日に公募し、以下の課題を採択。

研究開発課題（企業主導型：4課題）	所属	代表者
気道親和性センダイウイルスベクターによる新型コロナウイルスワクチンの開発	(株) IDファーマ	上田 泰次
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン開発	塩野義製薬（株）	木山 竜一
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	KMバイオロジクス（株）	園田 憲悟
新型コロナウイルス（COVID-19）を標的としたワクチン実用化開発	アンジェス株式会社	山田 英
研究開発課題（アカデミア主導型：5課題）	所属	代表者
新型コロナウイルス感染症の遺伝学的知見に基づいた分子コードルCOVID-19粘膜免疫ワクチンの開発	慶應義塾大学	金井 隆典
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する弱毒生ワクチンの開発	東京大学	河岡 義裕
COVID-19に対するmRNA吸入ワクチン開発	長崎大学	佐々木 均
組み換えBCG（rBCG）技術を利用したCOVID-19ワクチン開発	新潟大学	松本 壮吉
汎コロナウイルス感染症ワクチンへの応用も視野に入れた、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する即時性と免疫持続性を併せ持つ組換えワクチンの実用化	公益財団法人東京都医学総合研究所	安井 文彦

COVID-19ワクチンに関する AMED/医薬品PJの取り組み(2)

COVID-19ワクチン開発（2次公募）

- R2年度2次補正予算(研究予算500億、期間：複数年度)
 - ・ 7月17日～8月3日に公募し、以下の課題を採択。

研究開発課題（企業主導型：7課題）	所属	代表者
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	VLP Therapeutics Japan 合同会社	赤畑 渉
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチン開発	塩野義製薬（株）	木山 竜一
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	KMバイオロジクス（株）	園田 憲悟
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	第一三共（株）	眞鍋 淳
新型コロナウイルスに対するmRNA-1273ワクチンの開発	武田薬品工業（株）	森 光宏
新型コロナウイルスに対するNVX-CoV2373ワクチンの開発	武田薬品工業（株）	森 光宏
新型コロナウイルス（COVID-19）を標的としたDNAワクチン臨床開発	アンジェス（株）	山田 英
研究開発課題（アカデミア主導型：4課題）	所属	代表者
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する弱毒生ワクチンの開発 II	東京大学	河岡 義裕
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対する経口ワクチンの開発	神戸大学	白川 利朗
第三世代RNAワクチン技術を用いた新型コロナウイルスワクチン第I/II相試験	藤田医科大学	土井 洋平
麻疹ウイルスベクターを用いた新型コロナウイルス感染症ワクチンの開発	東京大学	米田 美佐子

COVID-19ワクチンに関する AMED/医薬品PJの取り組み(3)

レギュラトリーサイエンスの推進

- RNA製品の品質・安全性評価法の確立(2.5億、R2～R5年度)

RNA製品（mRNA製品・siRNA医薬）の品質・安全性評価法開発を開始。

製造関連人材の育成

- ワクチン等の高度生産技術等に関わる人材育成プログラムの開発（45百万、R3～5年度）

ウイルスベクターやRNA製造技術など新規モダリティワクチンに係る、製造実習を含めた製造関連人材育成の取組を実施。

その他のワクチン研究開発

- 1、新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進事業
結核ワクチン、ジカウイルスワクチン、SFTSワクチン、HTLV-1ワクチンなどの開発支援
- 2、創薬ブースター；感染症ワクチンの実用化を目指す開発（2課題、R2年度～）
- 3、創薬基盤推進研究事業；ワクチン・アジュバントの基盤開発（3課題、R2～4年度）
- 4、先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業；次世代ワクチンの基盤開発（選考中、R3～5）

COVID-19ワクチン開発の進捗状況 (企業主導型)

- 申請中
 - 武田薬品・モデルナ mRNA 2021.3 承認申請
- 治験；第2相試験
 - アンジェス DNA II相試験 (n=500) 実施中
 - 武田薬品・Novavax 組み換えタンパク 2021.2 I/II相試験 開始
- 治験；第1/2相試験
 - 塩野義製薬 組み換えタンパク 2020.12 開始
 - KMバイロジックス 全粒子不活化 2021.03 開始
 - 第一三共 mRNA (RBD) 2021.03 開始
- 前臨床試験
 - VLP Therapeutics RNAレプリコン 2021.08 臨床試験開始予定
 - IDファーマ センダイウィルスベクター

COVID-19ワクチン開発の進捗状況 (アカデミア主導型)

● 前臨床試験

- 土井・エリクサジェン 自己複製型RNA 2021.05以降 臨床試験開始予定
- 安井（東京都医総研） ワクシニアウィルスベクター

● 基礎研究

- 河岡（東大医科研） 弱毒生ワクチン 2022年度以降 臨床試験開始予定
- 白川（神戸大） ビフィズス菌ベクター（経口）
- 米田（東大） 麻疹ウィルスベクター
- 金井（慶應大） 組み換えタンパク（経鼻）
- 佐々木（長崎大） mRNA（吸入）
- 松本（新潟大） BCGベクター

AMEDによるワクチンの研究開発進捗管理

PD・PS・PO等の有識者をメンバーとする**課題運営委員会**を設置し、リアルタイムで進捗を確認しつつ、適切な評価を行い、実用化に向けて弾力的に支援。特に進捗していると認められた課題には、**追加支援**を行い開発を加速。

COVID-19ワクチン開発支援から見えてきた課題

① 非臨床薬理試験の実施体制整備

- 非臨床におけるサル・ハムスターを用いる薬効試験の実施に多大な調整・支援が必要であった
- 日本ではBSL3環境を有する実験施設・体制が限られており、海外施設でも競合状態
- カルタヘナ法対応に関わる期間
- ➔ 官民を含めて、承認申請に資するレベルで非臨床薬理試験を実施できる体制を強化すべき
- ➔ 有事を意識して基盤を構築し、平時から維持し続ける必要がある。

② 臨床効果の標準的な評価指標や体制の確立

- 中和抗体価など臨床効果の推定に必要な標準的な測定方法が確立されていない
- 開発が進む各種ワクチンを横並びに比較して評価することが難しい
- ➔ 検証試験に進むためには、第2相試験の結果により有望なワクチン候補を適切に選択する必要がある
- ➔ 中和抗体価など標準的な指標の確立
- ➔ 横断的、客観的な評価を可能とする試験実施基盤の整備

③ 検証的試験の実施に向けた環境整備

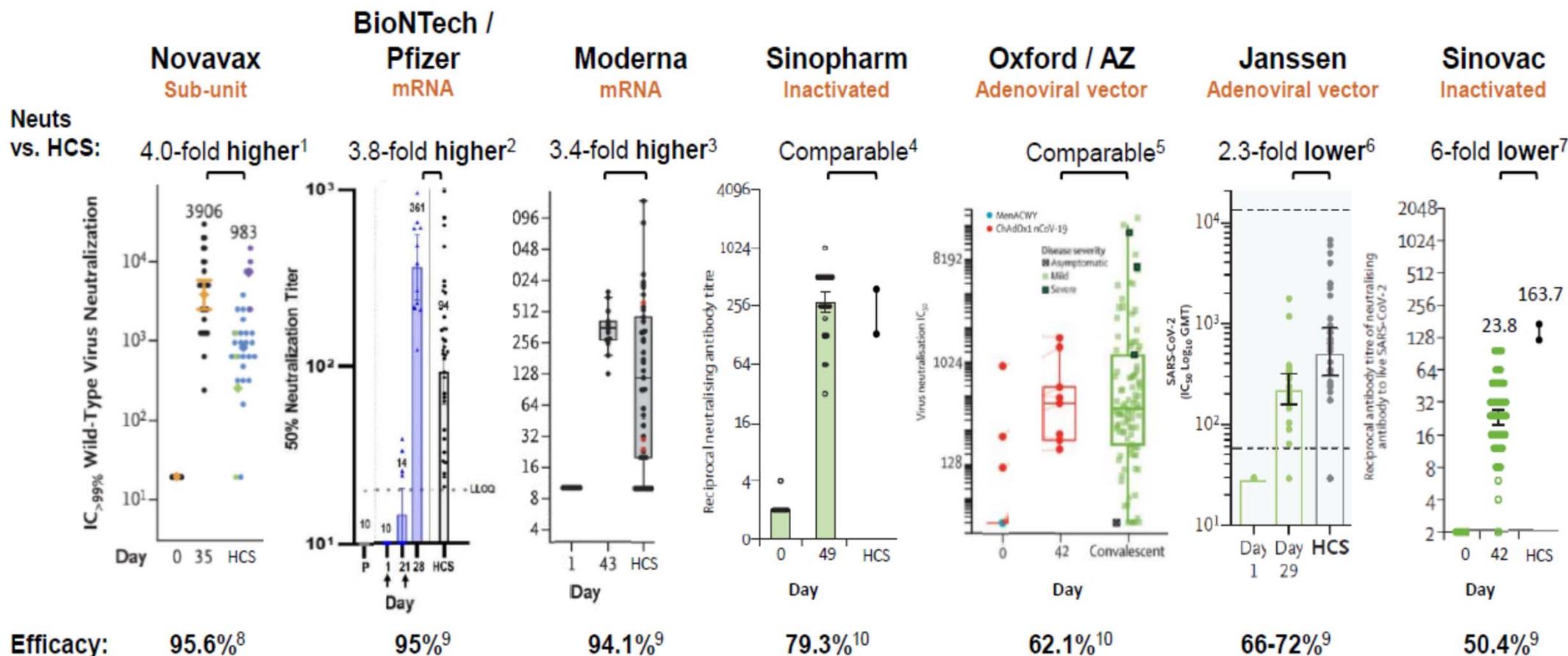
- ワクチンの大規模な検証的試験の実施に向けて、国際試験も視野に入れた体制を充実させる必要がある
- 国際共同治験を可能とするためのGlobal展開できるCRO育成を含めた基盤作りが必要
- より多くの協力が得られるよう臨床側の意識向上や国民の理解を得る努力も重要

④ 基礎から臨床まで一気通貫の研究開発体制の構築

- 基礎から臨床までの統合された研究開発を可能とするシステム・機能を持つことが重要

Preliminary data suggest this relationship persists across platforms

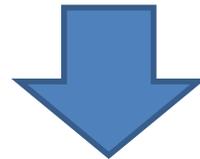
Elevated neutralization titers in Ph I/II correlate with efficacy against ancestral SARS-CoV-2 strains



1. wt MN titers in subjects aged 18-59, 14 days after 2nd 5µg dose; HCS: full range of disease severity. 2. wt VNA titers (NT₅₀) in subjects aged 18-55, 7 days following 2nd 30µg dose; HCS: n=38, across full range of disease severity. 3. Lentivirus PsVNA titers (ID₅₀) in subjects aged 18-55, 14 days after 2nd 100µg dose; HCS: n=42, across full range of disease severity. 4. wt VNA titers (50% CPE) in subjects aged 18-59, 28 days after 2nd 4µg dose; HCS range cited in supplement is plotted here for comparison, severity not specified. 5. Monogram lentivirus PsVNA titers in subjects aged 18-55, 14 days after 2nd 5x10¹⁰vp dose; HCS: n=146 hospitalized patients and 24 asymptomatic HCWs. 6. wt MN titers in subjects aged 18-55, 28 days following a single 5x10¹⁰ vp dose; HCS: n=32, mostly severe patients. 7. wt VNA titers in subjects aged 18-59, 28 days following 2nd 3µg dose; HCS: n=117 symptomatic patients across full range of disease severity. 8. Post hoc analysis. 9. Primary analysis. 10. Interim analysis

抗体価測定のための国際標準品について

- 通常、中和抗体価の測定値は血清の希釈倍数（例;100、1000など）で表されるが、測定方法により10倍程度のバラツキがある



- WHO主導の国際共同研究により、国際標準品、参照品が制定されている
 - **国際標準品（NIBSC code 20/136、3500本作成、3000本分与可）**
 - NIBSC : National Institute for Biological standards and Control
 - NIBSC標準血清には国際単位が付与されているので、各研究機関が**NIBSC標準血清**を使用することで **〇〇IU** と補正できるので、中和抗体価を世界で統一して比較できるメリットがある
 - 中和力価 250IU/アンプル (1000IU/ml)
 - 結合試験用力価 250IU/アンプル (1000IU/ml)
 - 国際参照品 (各2500本作成)
 - 高力価、中力価、低力価（N抗体高い）、低力価、陰性
 - NIBSCからWHO国際標準化抗体の購入が現在可能

参考資料) https://www.niid.go.jp/niid/images/plan/kisyo/2_suzuki.pdf

COVID-19ワクチン開発が教えてくれるもの

- ① **新興感染症に対する継続的な研究・開発支援の必要性**
 - COVID-19変異株も含み新興感染症に対して国策としての継続した研究開発が必要
 - BSL3施設での動物実験を可能とする施設の拡充など、基盤整備が重要
 - 新規モダリティによるワクチン開発も含み、アカデミア・企業における感染症研究の推進
 - 研究機能を備えた感染症専門病院の確立
 - 感染症、ワクチン開発、治療薬開発などにおける人材育成
 - グローバルへの日本の役割を見据えた国際連携の推進・強化
- ② **ワクチン開発を推進・支援する体制構築**
 - 新規ワクチン開発の推進を目指した企業支援
 - 備蓄を含めた国としての買い取り制度によるワクチンの確保・常備
 - 副反応を含め有効性と安全性を長期にわたって観察、調査できるシステムの整備
- ③ **ワクチン製造設備の拡充**
 - 海外支援も視野に入れた必要量を国内での生産を可能とする生産拠点の確立
 - 新規のモダリティに対応した製造設備の整備
 - 新規の製造法の開発も可能とする人材の育成
- ④ **開発者、AMED、規制当局、PMDAとの連携**
 - 早期からの開発者、AMED、PMDA間の連携関係の構築と情報共有の一層の推進
 - 大規模な検証試験のみに頼らない効率的な臨床試験方法の開発・導入
 - 条件付き早期承認制度を活用した緊急時における特別承認制度の導入



Thank you for your attention!