

mRNA ワクチン開発と課題

武下 文彦*

Perspectives for mRNA Vaccine Development in Japan

Fumihiko TAKESHITA *

1. はじめに

当社は、自社にワクチン生産拠点を保有し、平時には季節性インフルエンザHAワクチンや小児基礎ワクチンを市場に供給している。同時に、当社独自の新規モダリティ技術を用いた新規ワクチンの研究開発を進めている。COVID-19 mRNA ワクチン開発には起源株由来抗原の製剤を用い、初回免疫は第III相試験を実施中、追加免疫は第I/II/III相試験を基に製造販売承認申請した。オミクロン株対応ワクチンの開発は計画中である。mRNA ワクチンはCOVID-19のみならず、将来の新興・再興感染症ワクチンにも対応可能なプラットフォーム基盤を構築する予定である。

これらの研究開発並びに緊急危機管理対策としての国産mRNAワクチン供給体制整備は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の「ワクチン開発推進事業」と厚生労働省の「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援の下で推進しており、第一三共バイオテック（株）に生産体制を構築中である。緊急時には、製薬業界の総力を結集して、早期に安定供給を実現することを目指している（Fig. 1）。

2. ワクチン開発のこれまで

2.1 ジェンナーの時代からバイオの時代へ

ワクチンの実用化は、1790年代に英国のジェンナー医師が痘瘡で実践したことに端を発する。即ち、牛痘をヒトに投与することで痘瘡を予防することに成功した。その後、19世紀後半から20世紀初頭にかけて、パスツールらが多く病原体の分離同定と培養に成功し、それらを拡大培養して不活化することで、ワクチン製剤の工業的な生産と供給を推進してきた。

バイオテクノロジーの技術は、その後のワクチンの生産に大きく貢献してきた。20世紀中ごろに開発された鶏卵培養や組織培養の技術は、ワクチン用のウイルス株の大量製造と安定供給を可能とし、それらの製法は現在でも世界で使用されている。20世紀後半になると、遺伝子組換え技術が発展し、リコンビナントタンパク質を用いたワクチンが上市された。B型肝炎ワクチンは、患者血液から精製した抗原を用いた製剤と比較して、品質及びコストの面で優位な製剤の提供が可能となった。

ワクチンの歴史を紐解くと、当代の最先端のバイオテクノロジーが応用され、新規ワクチンの実用化が可能となり、感染症の予防手段として、人類の救命及び重症化防止に最も貢献した医薬品の一つである。mRNA ワクチンについても論をまたず、今般

* 第一三共株式会社 バイオロジクス本部 ワクチン研究所 東京都中央区日本橋本町3-5-1 (〒103-8426)
Daiichi Sankyo Company, Limited, 3-5-1, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

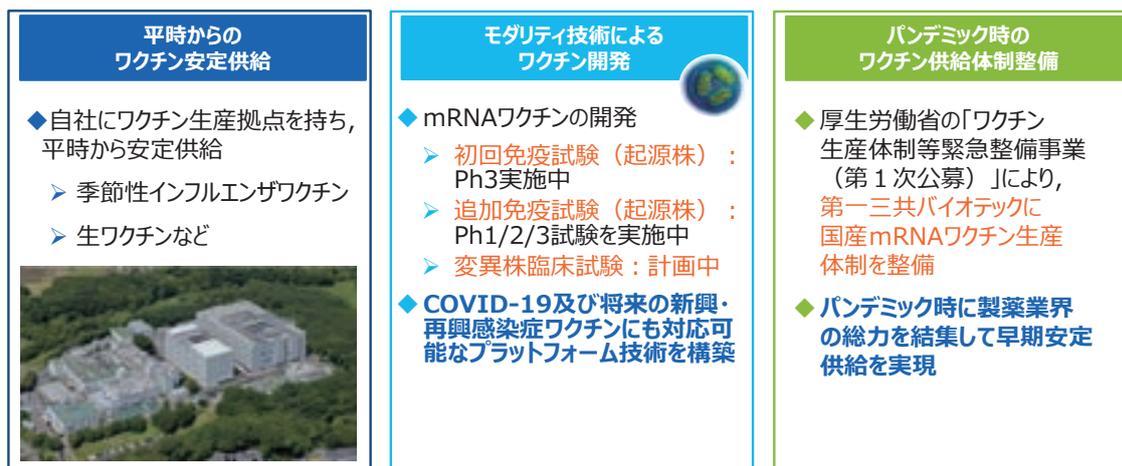


Fig. 1 製薬企業としてパンデミックリスクへの対応

のCOVID-19の公衆衛生に大きく貢献した。1990年代に始まったmRNA医薬品、薬物送達技術、製剤化の研究開発がバイオテック中心に進められ、COVID-19ワクチンの迅速な実用化に繋がり、新規ワクチン技術のデファクトスタンダードとしてパラダイムシフトが起きた。なお、既承認及び開発中の多くのmRNAワクチンはxenobiologicsとは位置づけられていない。

2.2 わが国のワクチン産業の状況

日本のワクチン産業は、1990年代以降、欧米諸国とは大きく異なる経緯を辿ることになった。1990年代以前は、昨今呼ばれている「アカデミア発ベンチャー」として、日本の大学の研究所が世界に先駆けて新しいワクチンを開発し、製造・供給を担ってきた。現在でも世界で使用されている水痘ワクチンの岡株は、日本で開発された。

一方、1990年代初頭の日本では、接種後の副反応に関する裁判で被告の国が敗訴したこと、製造工程の問題、予防接種に関する一部の医師会の否定的な見解と流布等が相まって、市場規模の急速な縮小とワクチン産業界の衰退が進み、新規ワクチンの研究開発がほぼ停止した。1990年代以降は、海外メーカーの国内市場への参入により、新規ワクチンはほぼすべてが輸入ワクチンとなった。

2.3 これからの新規ワクチン開発

当社のワクチン研究開発には、新規ワクチン創製のサクセスファクターとして、四つの技術が必要と

考えている (Fig. 2)。有効成分の抗原は、モダリティとしてはmRNAを基本とし、特にエンデミックを引き起こすウイルス感染症に対しては、流行する変異株に対するユニバーサルな効果を期待し、変異予測に基づく抗原配列の設計が必要である。

ワクチンニーズが高い感染症の多くが、呼吸器又は消化器の粘膜から侵入する。侵入門戸の防御を確立するためには、粘膜免疫を誘導する必要から、経鼻や経口投与を可能とする薬物送達技術が必要である。抗原自体は免疫原性が不十分であることが多く、適切な免疫応答を誘導するためには、アジュバントやナノ粒子などの技術が重要である。ワクチン製剤の用量は、抗体医薬など治療薬としてのバイオ医薬品と比較すると低く、投与回数も少ないため、必要とされる生産量は限定的であるが、効率性、品質、及びスピードは、コスト低減及び安定供給に重要な要素となる。

3. mRNA医薬の開発

3.1 mRNA医薬の開発の流れ

mRNA技術の医薬品への応用は、COVID-19ワクチンの実用化を皮切りに大きく推進した。2017年時点では、がんワクチンとしての開発品目が先行していたが、2022年6月時点では、COVID-19ワクチンが約40品目、その他感染症予防ワクチンが23品目、タンパク補充療法が6品目、再生医療用途が1品目、及びゲノム編集用途が1品目が臨床開発中となっている。

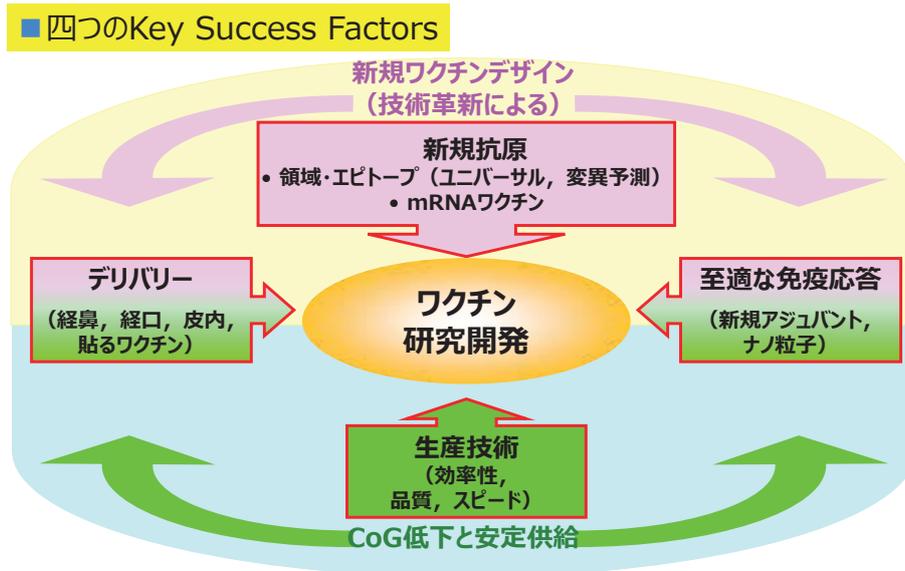


Fig. 2 ワクチン創製における将来の革新

2020年にCOVID-19ワクチンが実用化された後、2年間で多くの企業が参入し、70品目以上が臨床試験段階である。また、mRNA医薬品の市場規模は、2024年には約2.4兆円と予想され、2035年も規模は維持されるが、その内訳は多様な適応に広がる事が予測されている。感染症に対するmRNA予防ワクチン品目も、現在ワクチンがある疾病の適応を含めて多様化することが想定されている。

3.2 RBDを抗原としたワクチン開発

当社独自のカチオン性脂質を用いたLipid Nanoparticle (LNP) -mRNA技術を用いた「新規COVID-19ワクチン候補」は、Receptor Binding

Domain (RBD)を抗原とし、現在、社内プロジェクトの中でも最優先で開発中である。一部の適応は、2023年1月13日に製造販売承認申請をした。LNP-mRNA技術は、「新規COVID-19ワクチン候補」で培った経験及びノウハウを基盤とし、将来の新興再興感染症に対する新規ワクチンの開発及び製造にも応用し、それらを効率化することを目的にプラットフォーム構築を目指している (Fig. 3)。

「新規COVID-19ワクチン候補」は、RBDを抗原とした製剤である。既承認COVID-19 mRNA ワクチンでは、スパイクタンパク質全長を抗原としているが、それらと比較して、mRNAの長さが短いため、効率的かつ安定な状態でLNPに封入すること

新規COVID-19ワクチン候補の特徴



- ◆ 第一三共独自のカチオン性脂質を使用
- ◆ Receptor Binding Domain (RBD)を抗原として使用

Lipid nanoparticle (LNP)-mRNA

新規COVID-19ワクチン候補の開発経験及び製造実績を活用し、

- ◆ 将来の新興再興感染症対策として、LNP-mRNAワクチンの開発と製造を効率化するためのプラットフォームを構築中
- ◆ 複数のLNP-mRNAワクチン研究開発プロジェクトが進行中

Fig. 3 新型コロナ LNP-mRNA ワクチン

ができる。スパイクタンパク質に含まれるエピトープには、SARS-CoV-2感染の増強に関与するリスクが報告されているが、RBDはそれを含まない。

「新規COVID-19ワクチン候補」は、迅速に起源株由来抗原製剤及び変異株由来抗原製剤の開発を進め、生後6か月以降のすべての年齢層での初回免疫及び追加免疫の適応取得を目指している。2022年6月から、既承認COVID-19 mRNA ワクチンの初回免疫完了者を対象として、「新規COVID-19ワクチン候補」起源株由来抗原製剤の追加投与群が、4週間後の血中抗SARS-CoV-2（起源株）中和活性において、対照薬である既承認COVID-19 mRNA ワクチン追加投与群と比較して非劣性であることを検証することを目的とした試験を実施している。いずれの群も、追加免疫により中和活性の幾何平均値が上昇し、既承認COVID-19 mRNA ワクチン群に対する「新規COVID-19ワクチン候補」群の非劣性が検証された。

現段階で確認できている投与後7日以降の初期評価期間のデータでは、COVID-19発症割合は、いずれの群も同程度であった。また、「新規COVID-19ワクチン候補」群の特定有害事象の発現割合及び重症度は、共に、既承認COVID-19 mRNA ワクチン群と比較して大きな違いは認められなかった。これらの臨床試験の結果から、COVID-19に対する「新規COVID-19ワクチン候補」の予防効果と安全性が期待される。同時に製造技術の開発も進め、冷蔵温度帯（2～8℃）で流通及び保存可能とすることで、高いユーザビリティを考慮した製剤の実用化を目指している。

3.3 ワクチン開発に時間を要した理由

当社でのmRNAワクチン開発が、海外メーカーの既承認mRNAワクチンより開発に時間を要した理由を挙げる。

当社では、COVID-19流行以前からCOVID-19以外のmRNAワクチンを開発しており、当該プロジェクトの研究開発実績を基に、2020年2月にAMED事業の支援の下、東京大学医科学研究所とCOVID-19 mRNA ワクチンの共同研究を開始した。

研究開発の開始に際し、新規ウイルスの特性が不明な中、遺伝子組換え実験に係る文部科学大臣確認手続きが必要であり、2020年5月に確認の連絡をいただいた。

また、COVID-19発生時には、GMP製造設備を有しておらず、設備調達及びその立上げと並行して製造プロセス開発を実施したため、非臨床試験用被験物質及び臨床試験の治験薬製造に時間を要した。パンデミック下で、部素材及び原材料の調達にも遅延が発生した。海外からの入国禁止措置により、海外設備メーカー及び機器メーカーの技術者のタイムリーな現場支援も困難であった。当社モダリティはヒトへの投与実績がなかったため、初期の臨床試験は慎重に実施した。ワクチン投与後、十分な安全性確認の期間を設け、低用量から高用量に移行する際の評価を慎重に行ったため、検証試験実施までに時間を要した。

4. 今後のワクチン生産体制強化へ

当社は経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」の事業者として採択され、第一三共バイオテック（株）に新たな製造棟を建設することで、感染症危機管理対策が必要な時に、当社mRNAワクチンを迅速に生産できる体制を構築する予定である。また、平時は当社ワクチンを安定供給するデュアルユース設備を有するワクチン製造拠点として活用できるよう整備する予定である。また、2023年2月にはAMED「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（一般公募）」に係る「重点感染症に対する感染症ワクチンの開発」に採択され、インフルエンザ予防に係る多様なニーズに対応するために、自社で開発したmRNA技術の適用を図る予定である。

今後は、AMEDからの支援を得てパンデミックに備えたインフルエンザワクチンの実用化を推進し、これまでに培ったmRNAワクチン開発に係る経験を活かして、国が定める重点感染症に対するワクチンの実用化に向けて積極的に取り組んでいく所存である。