

新規粘膜アジュバントの開発

富山県薬事総合研究開発センター
創薬研究開発センター長 相川 幸彦

<https://www.pref.toyama.jp/1285/kurashi/kenkou/iryou/1285/index.html>

高山から世界へ



富山くすりコンソ

産学官共創プラットフォーム

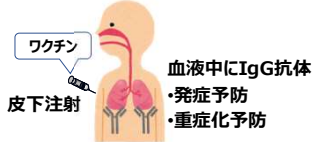


目的：経鼻投与型ワクチンのための新規粘膜アジュバントの開発

外界と常に接する粘膜は、粘液線毛運動など、物理的・化学的バリア機能により異物や病原体を排除するために免疫機構が誘導され難い

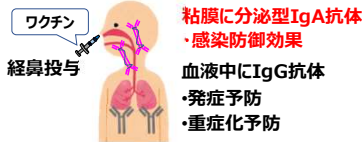
粘膜ワクチンによる効率的な粘膜免疫の誘導には、有用な粘膜アジュバントが必要

皮下投与型ワクチン



血液中にIgG抗体
・発症予防
・重症化予防

経鼻投与型ワクチン



粘膜に分泌型IgA抗体
・感染防御効果
血液中にIgG抗体
・発症予防
・重症化予防

皮下投与型ワクチン	ワクチンの対象	経鼻投与型ワクチン
一般的な感染症	ワクチンの対象	気道感染症（インフルエンザなど）
血液（全身性）	抗体の誘導箇所	気道粘膜（局所性） 血液（全身性）
低	抗体の交叉反応性	高
血液：IgG	抗体種類	粘膜内：二量体IgA（多量体IgA） 血液：IgG
発症ならびに重症化予防	期待される効果	感染防御効果+発症ならびに重症化予防

開発の経緯とデータパッケージ

In vitro評価系の構築 → 化合物の探索（市販ライブラリー化合物） → In vivoでの有効性評価 → マウス・サルでのウイルス感染実験 → 作用機序の解析・安全性評価

3候補化合物

実用化に向けた検討
1. 安全性の検討
2. 製剤学的な検討
3. 合成法の検討

新規粘膜アジュバント
化合物X
（特徴：2つのToll受容体（TLR）アゴニスト構造を持つ）

データパッケージ（CDA下、詳細開示予定）

[化合物情報]

・合成法、純度、物理化学的性状
・安定性

[知財情報]

・化合物Xに関する特許出願中

[安全性に関する情報]

＜予備試験データ＞（Non-GLP）
・単回投与毒性試験（マウス、ラット）
・In vitro遺伝毒性試験

[動態に関する情報]

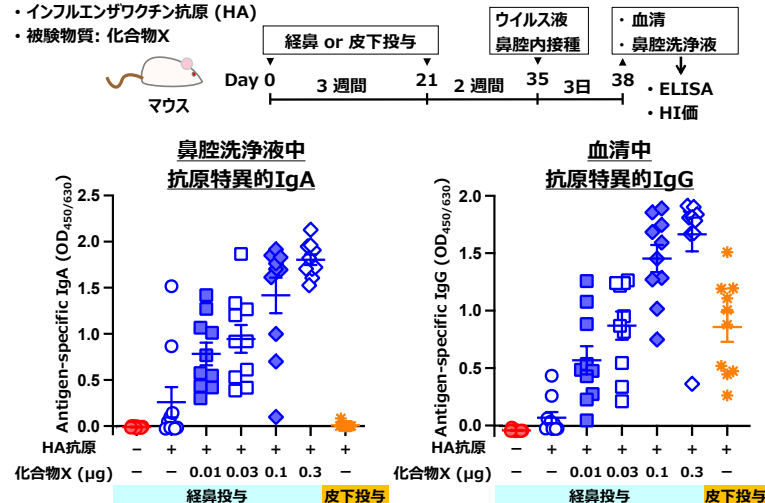
＜予備試験データ＞（Non-GLP）
・血漿中濃度測定法
・血漿への化合物添加、安定性試験

[有効性に関するデータ]

経鼻投与によるアジュバント性能
・インフルエンザワクチンHA抗原（マウス、ラット）
・SARS-CoV-2 Spikeタンパク抗原

インフルエンザワクチンHA抗原+化合物Xの経鼻投与は、鼻粘膜にIgA、血中にIgG抗体を誘導し、ウイルス感染を防御した

- ・インフルエンザワクチン抗原（HA）
- ・被験物質：化合物X

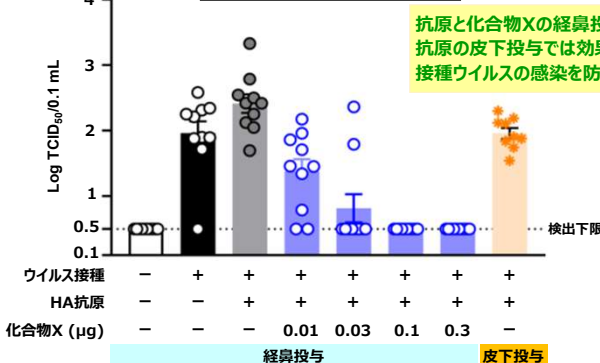


血清HI価

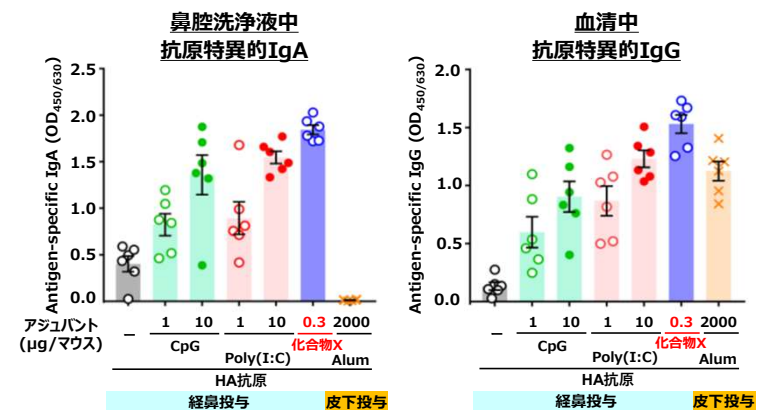
HA (μg)	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
化合物X (μg)	-	-	0.01	0.03	0.1	0.3	-
Route	-	経鼻投与	経鼻投与	経鼻投与	経鼻投与	皮下投与	皮下投与
幾何平均抗体価 (GMT)	5.0	6.6	15.2	17.4	26.4	42.9	42.9
GMT変化率(>2.5)	-	1.3	3.0	3.5	5.3	8.6	8.6
抗体陽転率 (≥titer; 1:40, GMT 変化率≥4)	-	0/10	1/10	2/10	5/10	9/10	6/10
	-	0%	10%	20%	50%	90%	60%

(-)：欧州医薬品庁(EMA)の有効性の評価基準

鼻腔洗浄液中のウイルスカバ



化合物Xは、CpG ODN (TLR9アゴニスト)やPoly(I:C)(TLR3アゴニスト)よりも低用量で抗体産生を誘導した



まとめ

ロインフルエンザワクチン HA抗原に 化合物X を併用して経鼻投与することにより、
1) 鼻腔粘膜に抗原特異的IgA抗体並びに血清中に抗原特異的IgG抗体が誘導され、血清HI価を増強することを確認した。

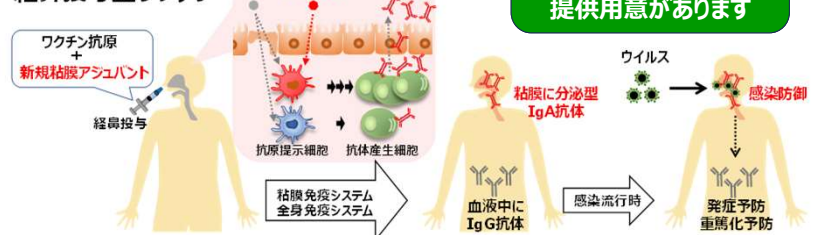
2) HA抗原の皮下投与とワクチン(従来型)ではみられない接種インフルエンザウイルスに対する感染防御能を示すことが確認できた。

ロ化合物Xは、TLR9アゴニストの CpG ODNや TLR3アゴニストの Poly(I:C)に比して、より低用量で抗体産生を誘導することが分かった。

粘膜アジュバントである化合物Xを抗原に併用して経鼻投与することにより、皮下投与とワクチンよりも優れたワクチン効果を発揮した。

化合物Xは、TLRデュアルアゴニスト構造を特徴とする合成有機化合物であり、スプリットやサブユニットワクチン以外にも、mRNA核酸ワクチンに対しても有効なことが期待され、様々なワクチン抗原に有用な粘膜アジュバントと考える。

経鼻投与型ワクチン



MTA下での化合物Xの提供用意があります

連絡先

「くすりのシリコンバレーTOYAMA」
創造コンソーシアム事務局

〒930-8501 富山市新総曲輪1-7
TEL:076-444-3943 E-mail:ml-kusuri-toyama@pref.toyama.lg.jp

