

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/soshiki.html>



富山から世界へ



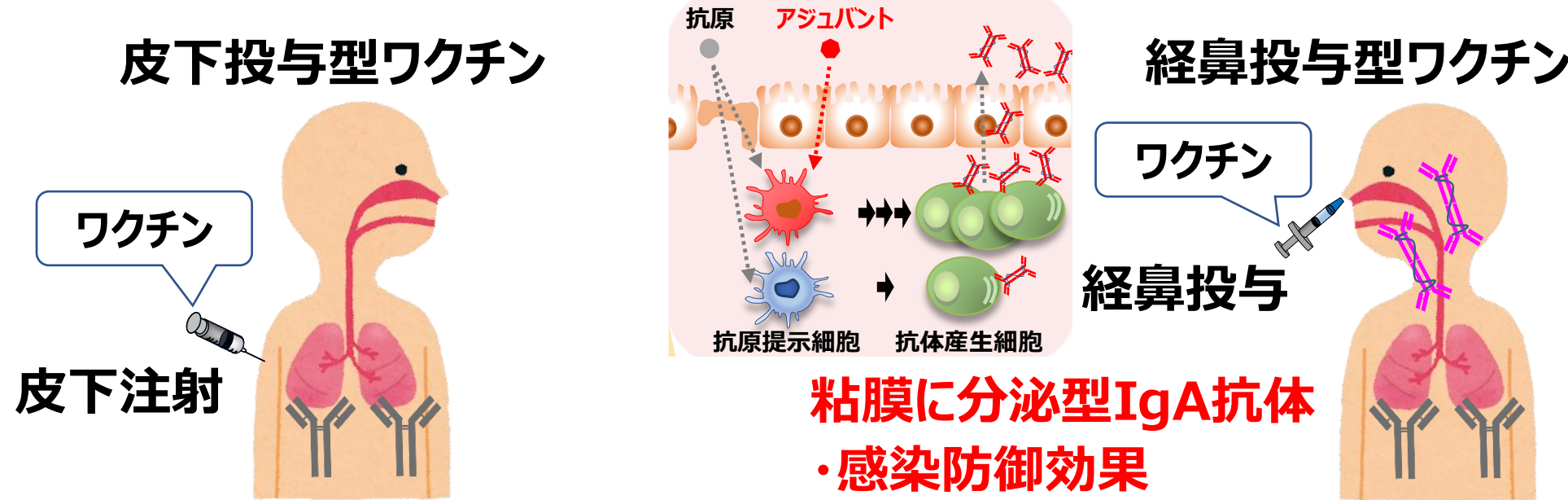
富山くすりコンソ

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

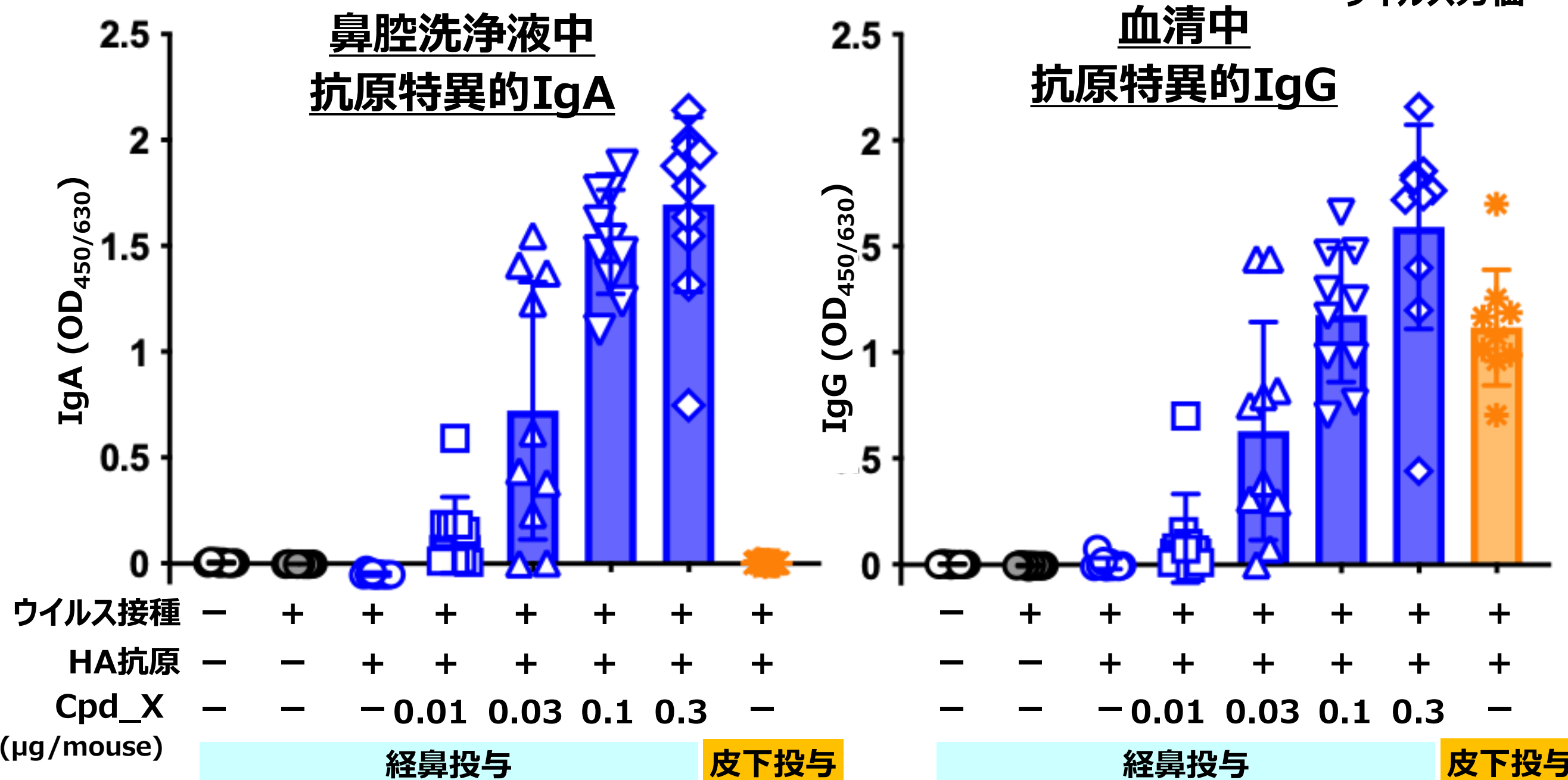
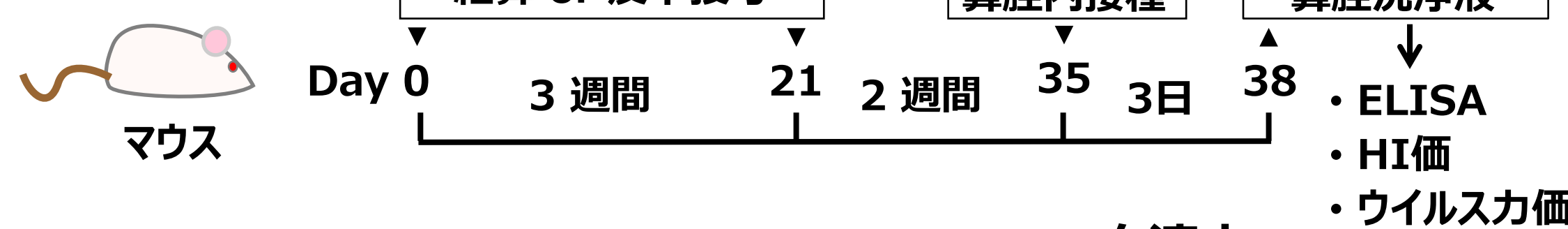
効率的な粘膜免疫の誘導には、有用な粘膜アジュバントが必要



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

インフルエンザ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

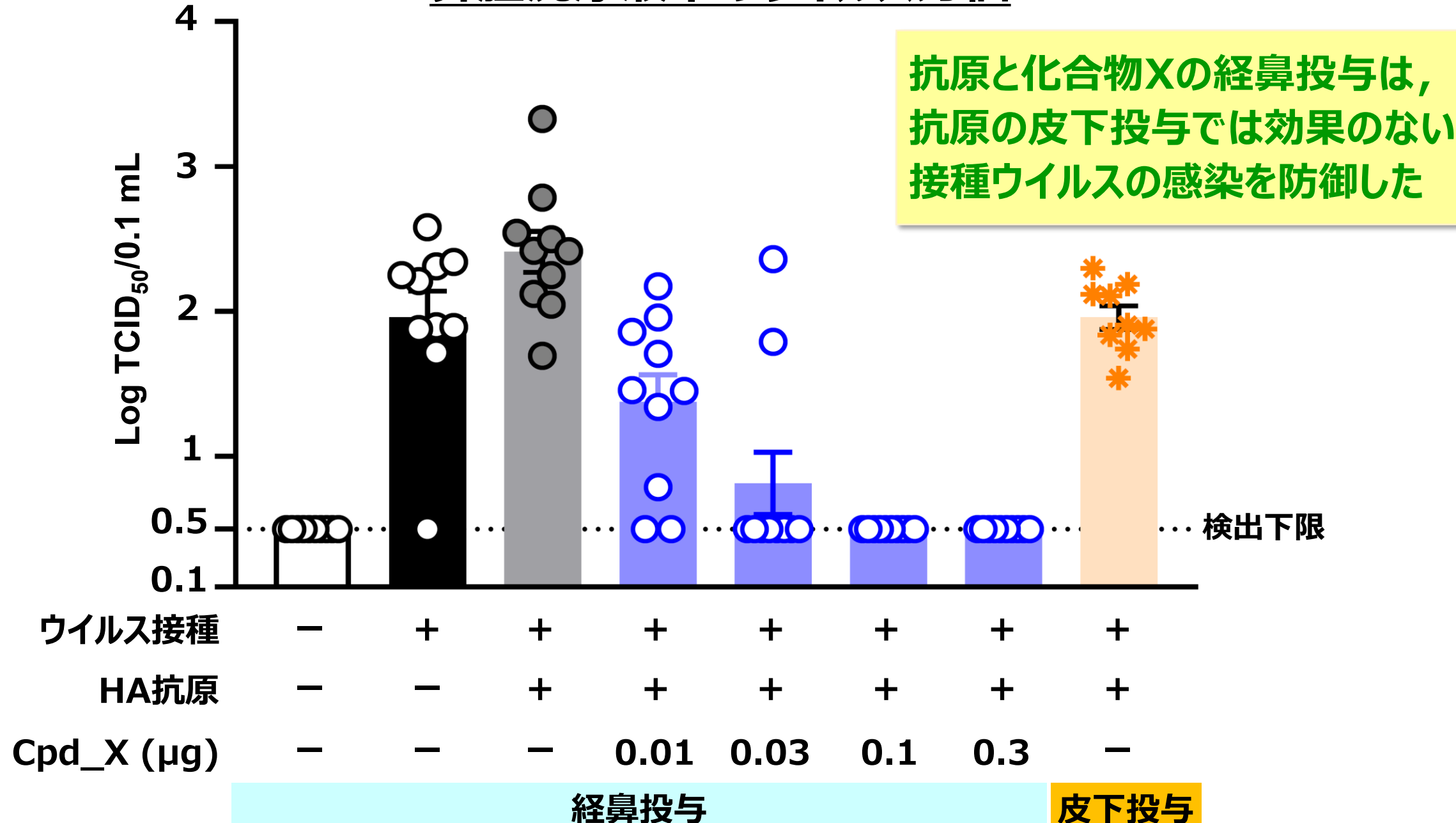
- ・インフルエンザ抗原 (HA)
- ・被験物質: 化合物X (Cpd X)



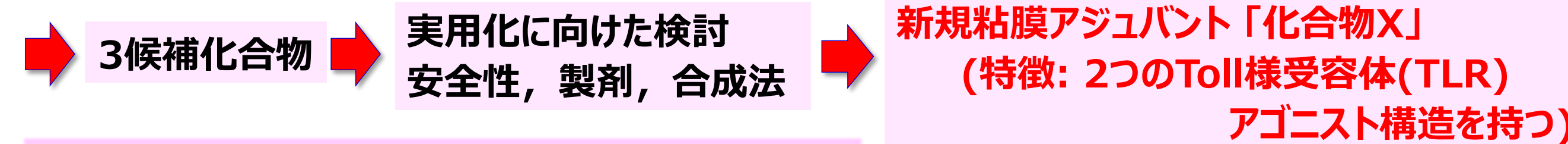
血清HI価	ウイルス接種	-	+	+	+	+	+	+	+
	HA (µg)	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Cpd_X (µg)	-	-	-	0.01	0.03	0.1	0.3	-
	Route	-	-	経鼻投与				皮下投与	
幾何平均抗体価 (GMT)		5.0	5.0	5.0	6.6	17.4	40.0	69.6	80.0
GMT変化率(>2.5)		-	1.0	1.0	1.3	3.5	8.0	13.9	16.0
抗体陽転率 (≥titer; 1:40, GMT 変化率≥4)		-	0/10	0/10	1/10	4/10	7/10	9/10	8/9
		-	0%	0%	10%	40%	70%	90%	89%

(): 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力価



開発の経緯とデータパッケージ



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

[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

[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HA抗原(Split) (マウス, ラット)
- ・SARS-CoV-2 Spikeタンパク抗原(Recombinant)

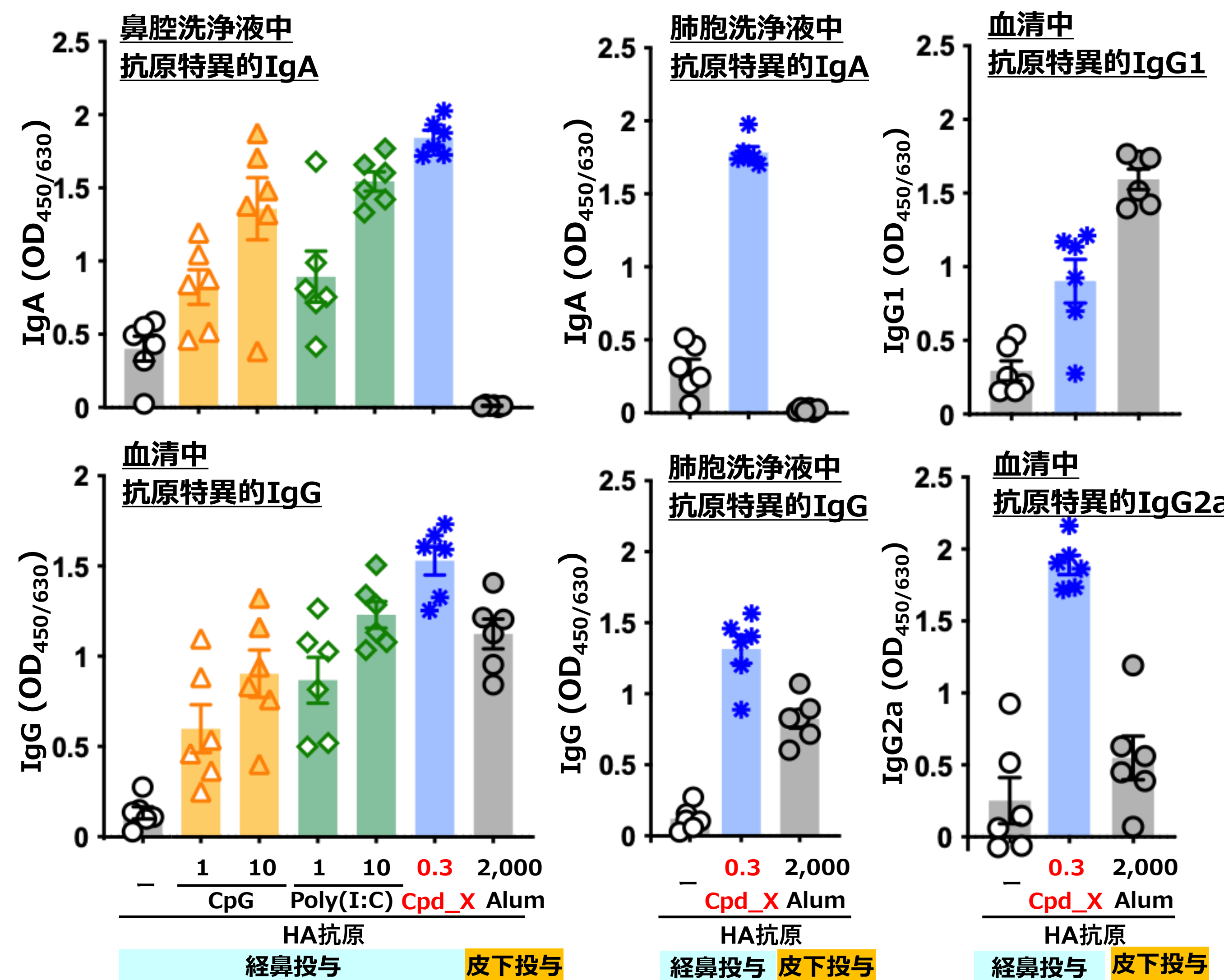
[知財情報]

- ・化合物Xに関する特許出願中

[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

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) 従来の皮下投与では, 血中IgG抗体が誘導されても防御できなかったインフルエンザウイルスに対して感染防御能を示すことが確認できた。
- 3) 投与部位である鼻腔粘膜以外に, 気管支肺胞洗浄液中においてもIgA抗体が誘導されることが確認できた。
- 4) 血中のIgG1とIgG2aの比較から, 化合物XはTh1優位な方向へ作用することが分かった。

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)に比べ, より低用量で抗体産生を誘導できることが分かった。

粘膜アジュバントとなる化合物Xを抗原に併用して経鼻投与することにより, 皮下投与型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有機合成化合物であり, 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。

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



Development of Novel Mucosal Adjuvant

Yukihiko AIKAWA

Manager, Research Center for Drug Development & Quality Control
Toyama Prefectural Institute for Pharmaceutical Research



富山から世界へ



富山くすりコンソ

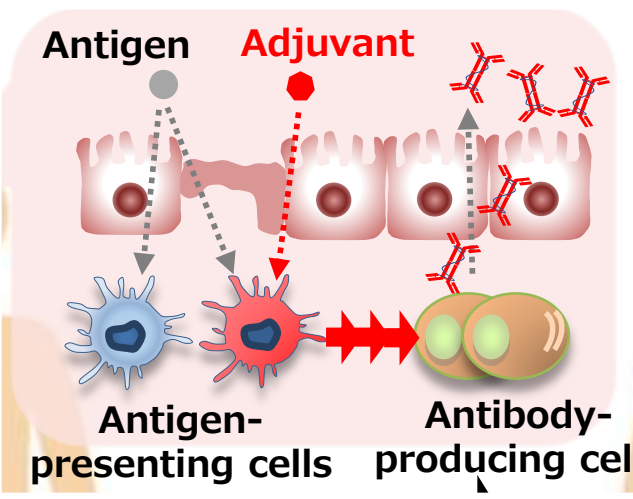
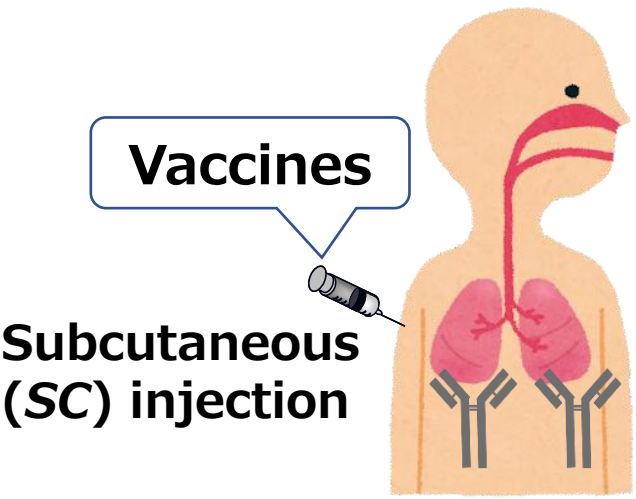
産学官共創プラットフォーム

Objective: Development of a Novel Mucosal Adjuvant for Nasal Vaccines

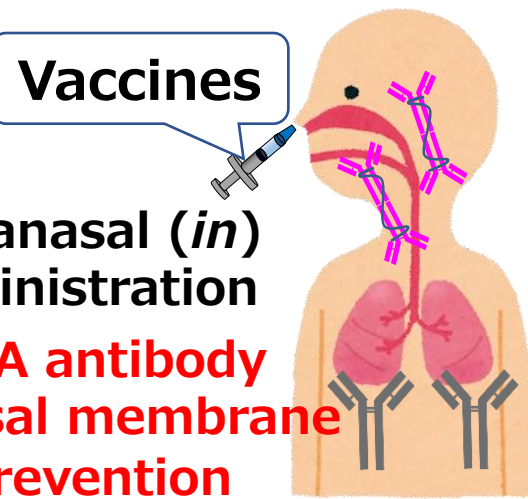
Mucous membranes, which are in constant contact with the outside world, have physical and chemical barrier functions, such as mucociliary movement to eliminate foreign substances and pathogens, making it difficult to induce immune responses.

Useful mucosal adjuvants are necessary for mucosal vaccines to effectively induce mucosal immune responses.

Subcutaneous vaccines



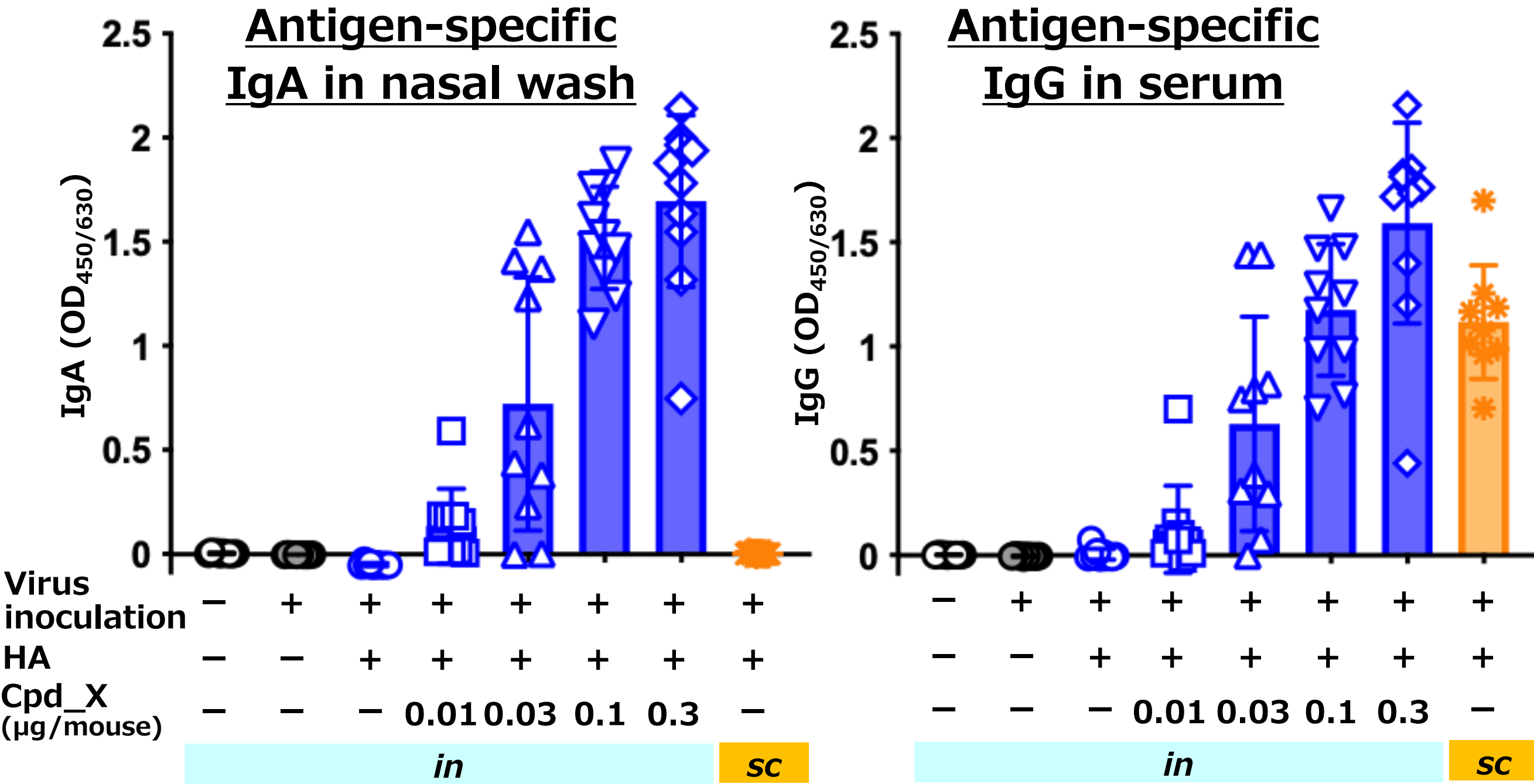
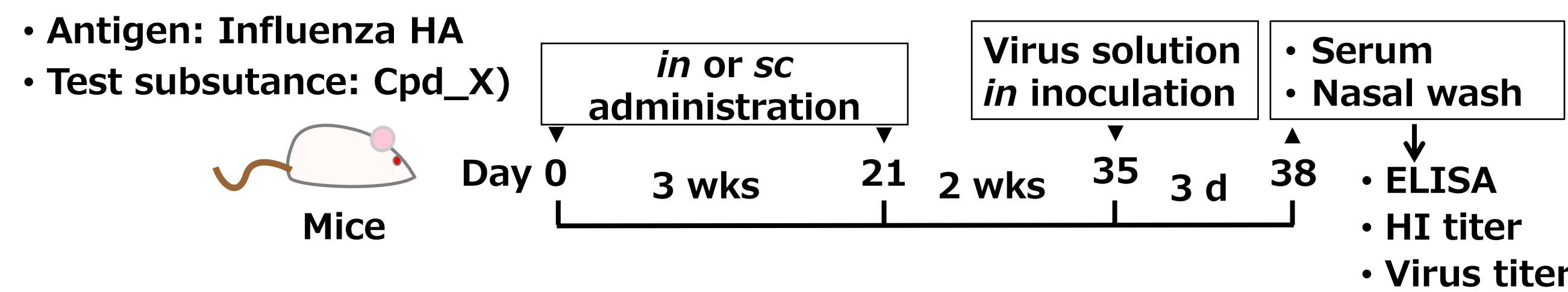
Nasal vaccines



Secretory IgA antibody in the mucosal membrane
Infection prevention

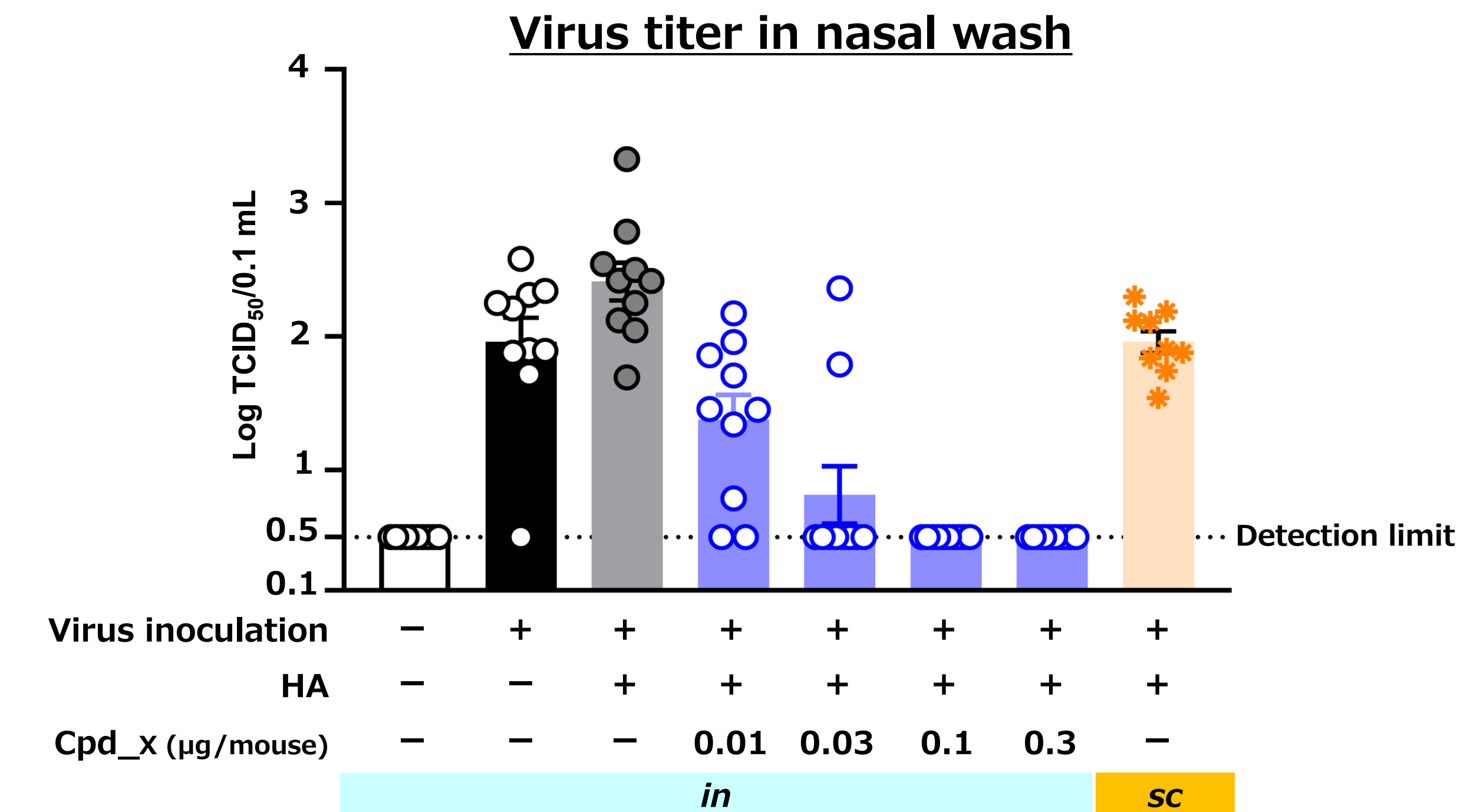
Target of vaccines:	General infections	Respiratory tract infections (influenza, etc.)
Antibody induction site:	Blood (systemic)	Airway mucosa (local) Blood (systemic)
Antibody cross-reactivity:	Low	High
Antibody type:	Blood: IgG	Mucosa: Dimeric IgA Blood: IgG
Expected effects:	Prevention: Onset, Aggravation	+Infection preventive effect Prevention: Onset, Aggravation

Intranasal administration of HA+Cpd_X induced IgA in the nasal mucosa and IgG in blood, and protected against viral infection

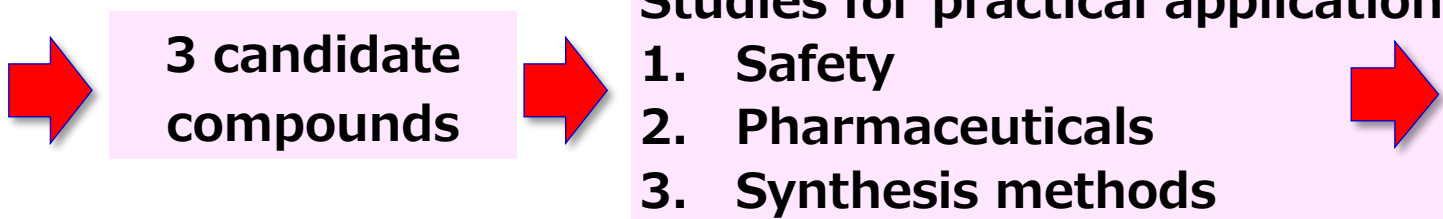


Serum HI titer	Virus inoculation	-	+	+	+	+	+	+
	HA (µg)	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	Cpd_X (µg)	-	-	-	0.01	0.03	0.1	0.3
	Route	-	-	-	-	in	-	sc
Geometric mean Ab titer (GMT)		5.0	5.0	5.0	6.6	17.4	40.0	69.6
GMT change rate (>2.5)		-	1.0	1.0	1.3	3.5	8.0	13.9
Seroconversion rate (≥titer; 1:40, GMT change rate≥4)		-	0/10	0/10	1/10	4/10	7/10	9/10
		-	0%	0%	10%	40%	70%	90%

() : EMA criteria for evaluating the effectiveness of influenza vaccines



Development Process & Data Package

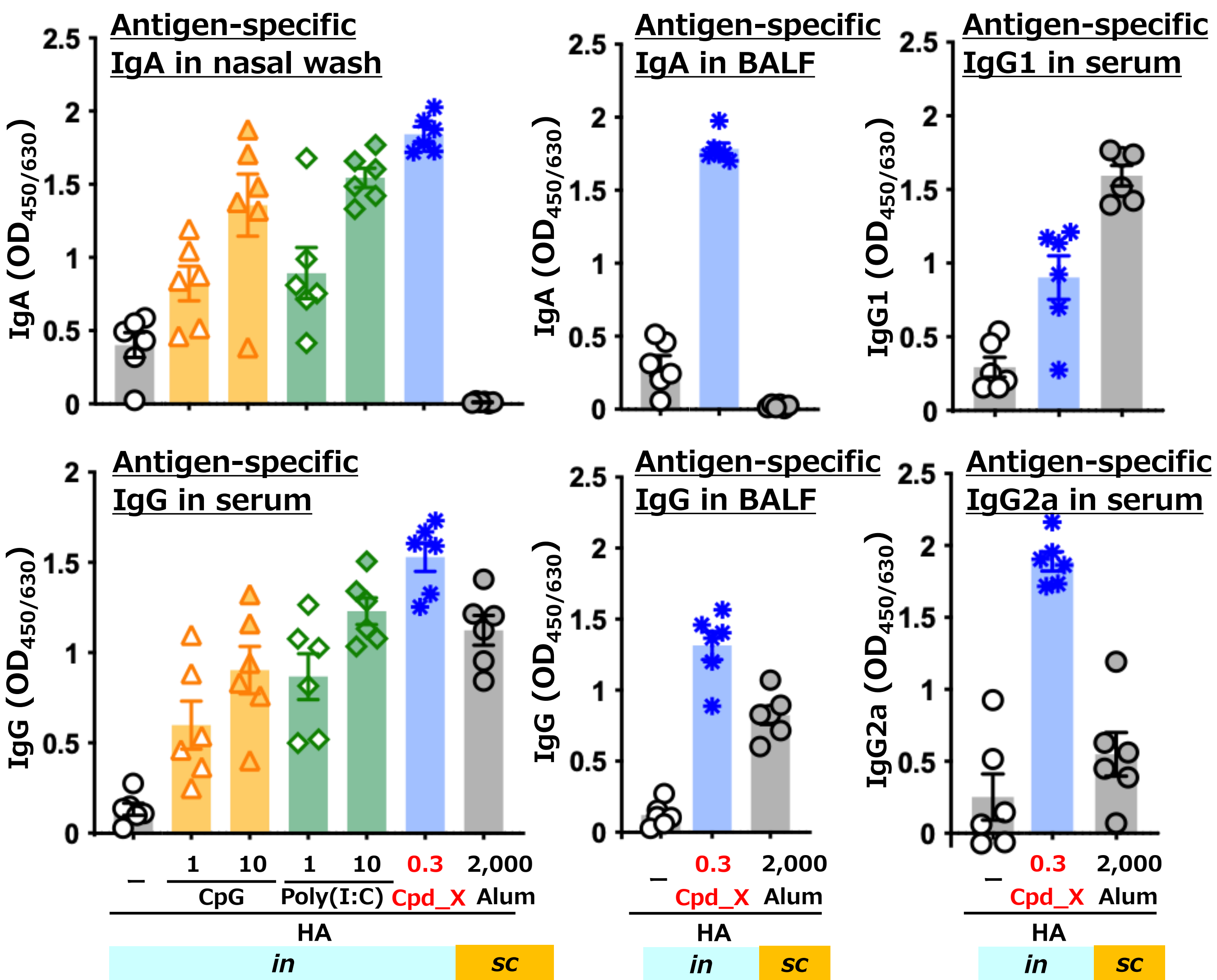


Novel mucosal adjuvant
Compound X (Cpd_X)
(Dual TLR agonist structures)

Data package (under CDA)

[Substance information]	[Intellectual property information]
·Synthesis method, Purity, Physicochemical properties	·Patent application files for Cpd_X
·Stability	[Pharmacokinetics, etc]
[Safety studies]	<Non-GLP preliminary studies>
<Non-GLP preliminary studies>	·Plasma concentration measurement method
·Single-dose preliminary study (mice, rats)	·Stability test for compound in plasma
·In vitro genotoxicity preliminary study	
[Efficacy]	
·Adjuvant activity in mice administered intranasally (mice, rats).	
·Influenza vaccine HA antigen (Split)	·SARS-CoV-2 Spike protein antigen (Recombinant)

Cpd_X induced antibody production at lower doses compared to CpG ODN (TLR9 agonist) and Poly(I:C) (TLR3 agonist)



Summary

- Intranasal administration of Cpd_X with influenza HA antigen:
 - 1)induces antigen-specific IgA antibody in nasal mucosa and IgG antibody in serum, and enhances serum HI titer.
 - 2)exhibits the protective ability against influenza virus infection that is not seen with the HA subcutaneous vaccine.
- It was confirmed that IgA antibodies were induced not only in the nasal mucosa—the administration site—but also in bronchoalveolar lavage fluid.
- A comparison of serum IgG1 and IgG2a levels revealed that Cpd_X acted to promote a Th1-dominant response.
- Cpd_X induced antibody production at lower doses compared to CpG ODN (TLR9 agonist) and Poly(I:C) (TLR3 agonist).

Nasal vaccine using the mucosal adjuvant “Cpd_X” shows superior vaccine efficacy compared to subcutaneous vaccine (conventional type).

Cpd_X is a synthetic organic compound with TLR dual agonist structure. It is expected to be effective not only for split and subunit vaccines, but also for mRNA vaccines, etc. It is believed that it may become a useful mucosal adjuvant for nasal vaccines, etc.

We are ready to provide Compound X under MTA

Contact Toyama Pharmaceutical Valley Development Consortium Staff Office
1-7 Shinsougawa, Toyama City, Toyama, 930-8501 Japan
TEL: +81-76-444-3943, E-mail: ml-kusuri-toyama@pref.toyama.lg.jp

