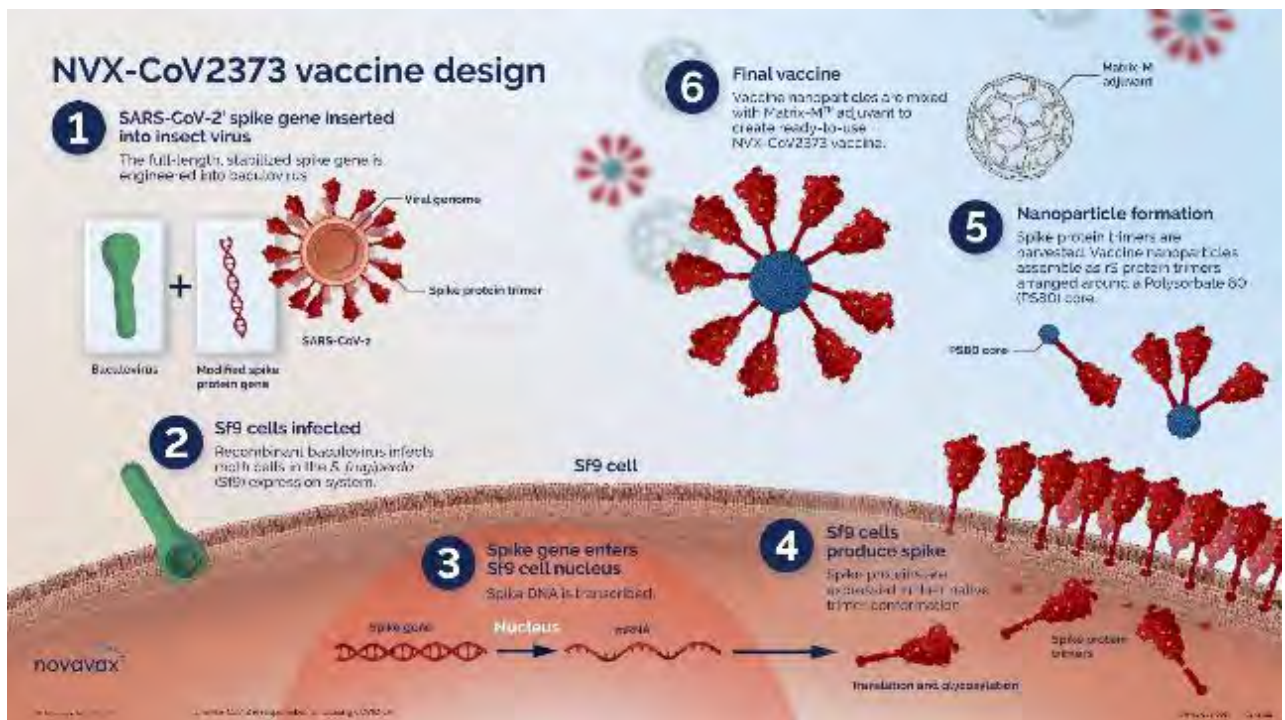
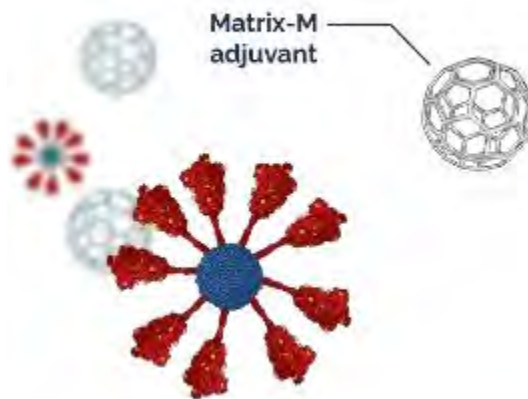




6) ナノパーティクルの表面に接地させられた組み換え抗原蛋白はマトリクスMというアジュバントと共にワクチンとして使用される。



<ノババックス アジュバント>

組み換え蛋白抗原だけのワクチンでは十分な免疫反応を惹起できない。そこでアジュバントという免疫反応を非特異的に刺激する物質がワクチンに添加される。そのことで、免疫細胞が組み換え蛋白抗原をよりよく認識し、しかもそれをより長く記憶するのを助ける。ノババックスは独自のアジュバント技術であるマトリックス M を開発した。これは、チリのキラヤサポナリア（キラヤ）の木の樹皮に在るサポニンから作られる。

ノババックス社は、独自のプロセスによってマトリックス M を生成する。その結果、高倍率の顕微鏡で見ると、蜂巢状の非常に小さな球状の粒子が生成される。マトリックス M アジュバント粒子は人間の髪の毛よりも小さい。



1) キラヤの剪定

木全体を伐採するのではなく枝の一部をはさみ切る、いわゆる剪定で樹皮を収穫する。そのことでサポニンは持続可能な方法で収穫される。

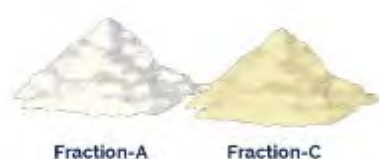


この天然由来の製品に対する需要が高いため、サポニン生産樹木の収穫は厳しく規制されている。持続可能な供給を確保するために、林業と生産の慣行に多額の投資が行われている。チリの

法律では、土地所有者はキラヤサポナリアモリーナの木を伐採するための特別な許可が必要であり、5年ごとにバイオマスの35%までしか剪定できない。特別に設計された、影響の少ない収穫方法が開発された。収穫は再植林の努力と結びついている。サポニンの抽出方法も、効率と品質を向上させるために絶えず見直されている。

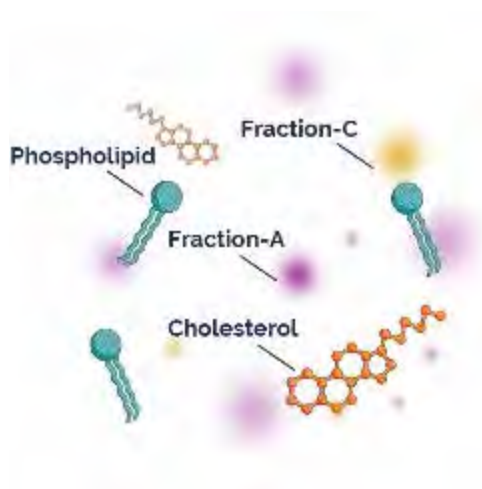
2) 樹皮の処理

樹皮抽出物はフラクションAとフラクションCに加工され、凍結乾燥（凍結乾燥）される。これらの粉末には、「生の」サポニン分子が含まれる。



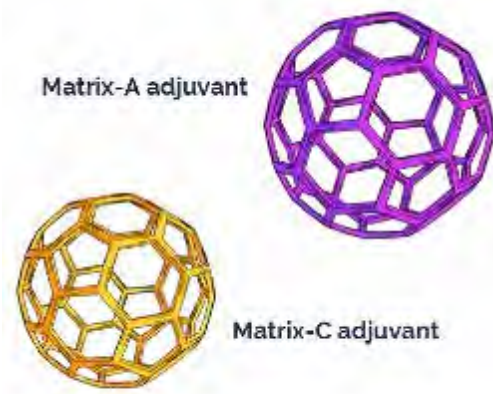
3) 製剤の液体化

フラクションAとフラクションCはリン脂質とコレステロールを配合することで独特のナノ構造をとり液状化する。



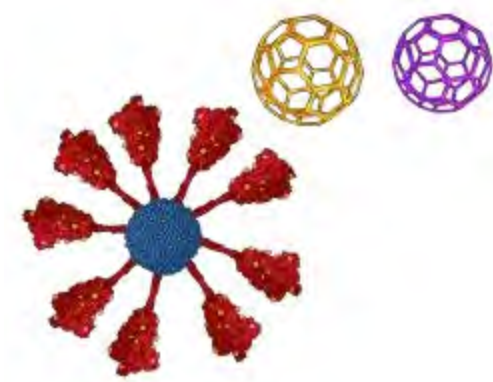
4) マトリックスMアジュバント形成

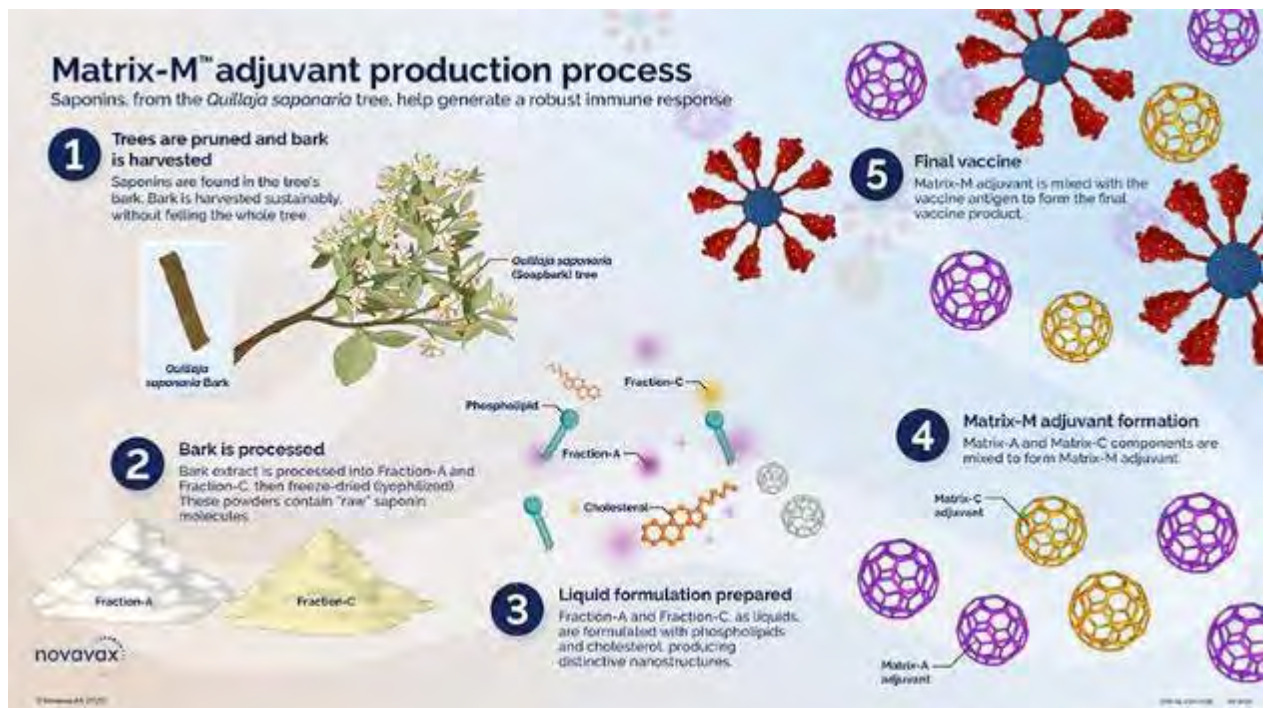
マトリックスAおよびマトリックスCを混合して、マトリックスMを形成する。



5) ワクチンの仕上げ

マトリックス M アジュバントは組み換え蛋白抗原と混合され、最終的なワクチン製品となる。





サポニンにはワクチンだけでなく、食品産業やその他の場所でも使用されている。製薬産業は、生産されるサポニンの総量のほんの僅かしか使用していない。ただし、これらのサポニンは非常に高品質で、持続可能な供給の一部である必要がある。

3. ノババックス ランダム化臨床試験の結果

イギリスにおける多施設共同ランダム化臨床試験—従来株に対しては 96%有効：mRNA ワクチンと同等¹⁰⁴

2020年9月28日から11月28日までイギリスにおいて15,187人をランダムにNVX-CoV2373かプラセボに1:1の比率で割り付けた。3週間空けて2回接種し、2回目の接種以降7日以上経ってからの新型コロナ感染を臨床症状と発症後3日間の連日PCR検査で判定した。新型コロナに感染した人はワクチン群で10人、プラセボ群で96人であり、その予防効果は90% (95%信頼区間: 80%~95%)であった。ワクチン群10人の中に重症例あるいは死亡例は無かった。この10人中8人はアルファ株によるものだった。重症例5人は全員プラセボ群から発生していた。

事後解析において、アルファ株に対する感染予防効果は86% (95%信頼区間: 80%~95%)であった。一方、従来株に対しては96% (95%信頼区間: 80%~100%)であり、先行したファイザ

¹⁰⁴ 2019nCoV-302 Study Group. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2021 Sep 23;385(13):1172-1183.

一やモデルナ社の mRNA ワクチンの臨床試験はアルファ株が出現する前に実施されたため 94～95%であったと考えると mRNA ワクチンと比較して遜色は無いものと思われた。

ワクチン群で最も多い副作用は接種部位の圧痛（押すと痛い）が 58%（1 回目）と 80%（2 回目）にあり、自発痛（押さなくても痛い）が 18%（1 回目）と 16%（2 回目）だった。程度は軽く、だいたい 2～3 日で軽快した。65 歳以上に比べて 64 歳以下で痛みが強くでる傾向にあった。

ワクチン群で 3 人に重篤な有害事象が発生した。1 人は 1 回目の接種後 40 度の発熱、2 人目は 2 回目接種後に同じく 40 度の発熱、3 人目は接種後に新型コロナに罹患していることが判明した。

	1 回目接種後	2 回目接種後
38 度以上の発熱	2.0%	4.8%
39 度台の発熱	0.4%	0.6%
40 度台の発熱	0.01%	0.01%

	ワクチン群	プラセボ群	差
非自発報告	25.3%	20.5%	4.8%
重篤な有害事象	1.0%	0.8%	0.2%
診療を要した非特定有害事象	3.8%	3.9%	-0.1%
2 回目接種を中止したケース	0.3%	0.3%	0.0%

ワクチン群で心筋炎が 2 回目接種後 3 日目で 1 例発生したが、ワクチンによる副作用も考えられたが、安全性委員会はウイルス性心筋炎の方が考えやすいとした。この患者は入院 2 日目で完全に回復した。ワクチン接種後のアナフィラキシー反応は発生せず、ワクチンを接種したことで新型コロナの重症度が増したと思われる症例も認められなかった。

ワクチン群、プラセボ群から 1 人ずつ死亡者がでていますが、いずれもワクチン 1 回目接種後に新型コロナに感染しその後重症化した 2 例であった（アウトカム発生は 2 回の接種後 7 日目以降に発生した新型コロナ感染であったため、この 2 例は解析には含まれていない）。

アメリカ・メキシコにおける多施設共同ランダム化臨床試験—従来株に対しては 100%有効 : mRNA ワクチンと同等¹⁰⁵

2020 年 12 月 27 日から 2022 年 2 月 18 日までアメリカおよびメキシコにおいて 29,949 人をランダムに NVX-CoV2373 かプラセボに 2 : 1 の比率で割り付けた。3 週間空けて 2 回接種し、2 回目の接種以降 7 日以上経ってからの PCR 陽性新型コロナ感染をアウトカムとした。そのアウトカムはワクチン群で 14 人、プラセボ群で 63 人であり、その予防効果は 90%（95%信頼区間 :

¹⁰⁵ 2019nCoV-301 Study Group. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. N Engl J Med. 2022 Feb 10; 386(6): 531-543.

83%～95%)であった。中等症 10 例、重症の 4 例はいずれもプラセボ群から発生しており、中等症以上のワクチン予防効果は 100% (95%信頼区間: 87%～100%)であった。およそ 8 割が変異株であり、そのうち 9 割がアルファ株であった。変異株に対する予防効果は 93% (95%信頼区間: 84%～97%)であった。

イギリスでの臨床試験結果同様、有害事象は軽微で短期間のものが多かった。下表より 2 回目で全身症状がワクチン群で出現しやすく、それでもその頻度は頭痛 2.6%、倦怠感 5.6%、発熱 5.4%程度であった。

	ワクチン群	プラセボ群	差
頭痛			
1 回目グレード 3/4	0.81/0.03%	0.70/0.01%	0.11/0.02%
2 回目グレード 3/4	2.99/0.04%	0.43/0.02%	2.56/0.02%
倦怠感			
1 回目グレード 3/4	0.76/0.04%	0.60/0.02%	0.16/0.02%
2 回目グレード 3/4	6.26/0.05%	0.69/0.02%	5.57/0.03%
発熱 38 度台以上全て			
1 回目グレード 1～4	0.37%	0.37%	0.0%
2 回目グレード 1～4	5.68%	0.28%	5.40%
高熱 40 度台			
1 回目グレード 3/4	0.04/0.03%	0.07/0.01%	-0.03/0.02%
2 回目グレード 3/4	0.36/0.01%	0.04/0.00%	0.32/0.01%

国内使用可能なコロナ 4 ワクチンの比較¹⁰⁶

下表からはファイザー、モデルナの mRNA ワクチン接種後は発熱、倦怠感、頭痛の頻度がアストラゼネカとノババックスと比べて多いのが判る。しかし、リソースが違うので単純な比較はできない。特に倦怠感や頭痛は主観的な症状であるためプラセボ効果があることから差し引きしなくてはならない。論文からはファイザーのワクチンで倦怠感が 14%、頭痛が 8%と考えられた。

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ	ノババックス UK	ノババックス US/MX
従来株への有効性	95%	94%	70%	96%	100%
変異株への有効性				86%	93%
倦怠感	60%	63%	11%		5.6%

¹⁰⁶ https://news.tv-asahi.co.jp/news_society/articles/000252040.html

発熱	33%	40%	1.7%		5.4%
頭痛	44%	48%	9.7%		2.6%
	厚労省			上記論文	

4. ノババックスの進化

〈変異株への対応〉

ウイルスに遺伝子変異を起こせば、それに応じてバキューロウイルスに導入する遺伝子を書き換えるだけで対応できる。

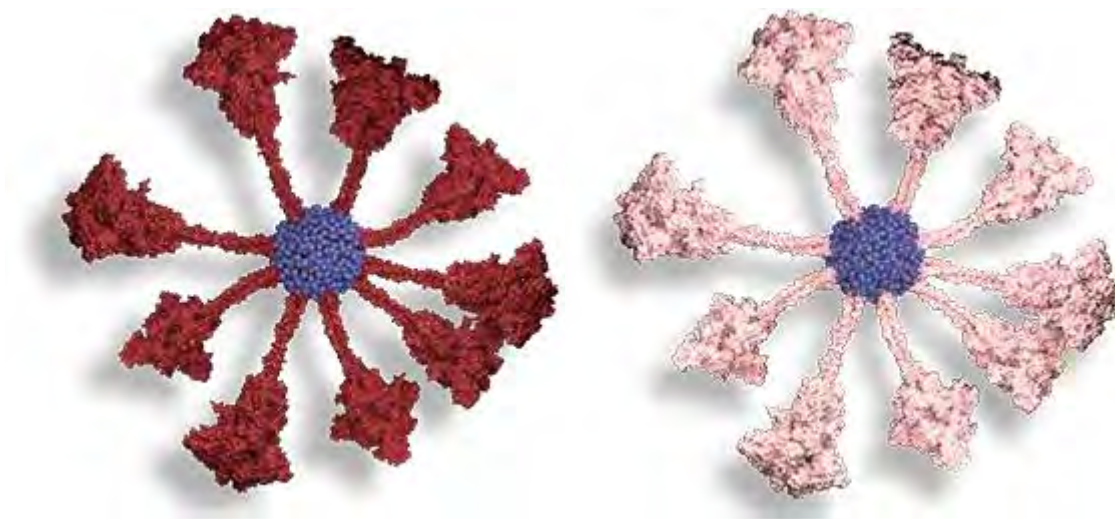


図2. オリジナル株（左）と変異株（右）

実際、オミクロン株に対してワクチンが開発されたが、2022年7月18日現在、臨床試験はまだはじまっていない（NCT05372588）。

〈ノババックス 他のウイルスへも対応可能〉

この組み換え蛋白ワクチンは SARS-CoV-2 だけではなく、インフルエンザ、エボラなどにも応用できる。



図3. SARS-CoV-2 (左)、インフルエンザ (中)、エボラ (右)

季節性インフルエンザに関してノババックスワクチンあるいは通常のインフルエンザワクチンにランダムに振り分け、免疫反応が比較された。元々非劣性試験であったため、優性については議論できないが、通常のインフルエンザワクチンよりもノババックスワクチンの方が強い免疫反応を得ている¹⁰⁷。臨床的なインフルエンザの発症予防あるいは死亡抑制効果は今後の臨床試験にかかっている。

さらにRSウイルスにも臨床試験を進めており、2003年にパンデミックとなったSARS、2012年に中東や韓国で流行したMERSに対するワクチンも前臨床に入った。マラリアに対しては第2b相試験、エボラについては第1相試験を実施中である。

<ノババックス 従来株と変異株の混合ワクチン>

また1つのナノパーティクルに1種のウイルスの従来株と変異株など2つ以上を1つのワクチンの中に入れ込むことができる。

¹⁰⁷ Shinde V, Cho I, Plested JS, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2022 Jan;22(1):73-84.

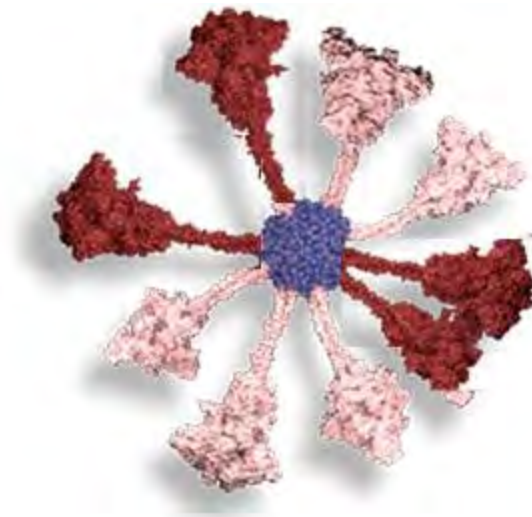


図4. 従来株と変異株など2つ以上を組み合わせることができる

<ノババックス 従来株と変異株の混合ワクチン>

新型コロナとインフルエンザといった2種類のウイルスの遺伝子を1つのワクチンに入れ込む試みもしている。この場合、新型コロナの組み換えスパイク蛋白の全長とインフルエンザの4種類の組み換えヘモアグルチニンを使用する。実際動物実験レベルではあるが、新型コロナ、インフルエンザの双方に対して1種類のワクチンを接種したのと同等の免疫反応を得ている¹⁰⁸。そのことを受け、第1・2相臨床試験が実施されたが結果はまだ発表されていない(NCT04961541)¹⁰⁹。

第4節 植物由来ウイルス様粒子ワクチン

1. 現状と提言

新型コロナのパンデミックが世界に襲い掛かったことを契機に、mRNA や組換えタンパクなど、実に多くのモダリティの研究開発が加速した。その中でも、日本企業が先頭集団に食い込んでいくモダリティが、植物由来ウイルス様粒子ワクチンである。

田辺三菱製薬は、連結子会社であるメディカゴ社（本社カナダ、長尾隆 CEO）を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチン（CoVLP）を開発した¹¹⁰。カナダで実施された第3相二重盲検ランダム化プラセボ比較臨床試験（実薬 4,094 人対偽薬 3,635 人）の結果では、デルタ株、ガンマ株に対する有効性はそれぞれ 75.3%、88.6%と良好で、GSK のアジュバント（AS03）を併用

¹⁰⁸ Massare MJ, et al. Combination Respiratory Vaccine Containing Recombinant SARS-CoV-2 Spike and Quadrivalent Seasonal Influenza Hemagglutinin Nanoparticles with Matrix-M Adjuvant. bioRxiv. Preprint posted online May 5, 2021. doi: 10.1101/2021.05.05.442782.

¹⁰⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04961541?term=Novavax&type=Intr&draw=2&rank=7>

¹¹⁰ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. Nat Med. 2021 Jun;27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

した新型コロナワクチン COVI FENZ としてカナダ当局の承認を受けた¹¹¹。

本試験はカナダに加え、イギリス、メキシコ、ブラジルでも症例が追加され全部で 24,141 人を巻き込んだ大規模国際臨床試験に発展した¹¹²。デルタ株に対して 74%の予防効果があり、中等から重症を 79%予防した。CoVLP 群で最重症化あるいは死亡したものはいなかった。

植物由来ウイルス様粒子ワクチンには、以下のような強みがある。

- ✓ 迅速、安価、そして大量に生産できる。1 工場 1 か月で 1,000 万回分の生産が可能¹¹³、つまり 10 の工場ですべて月に 1 億回分を生産できる。植物とはタバコであるが、ニコチン等の有害成分を完全に除外した形で精製可能である。タバコ農家を復活させる経済効果も期待できる。
- ✓ 冷凍保存の必要がなく冷蔵（2~8°C）保存で十分であり、運搬保管が容易である。
- ✓ 植物ウイルス様粒子はメカニズムから考えると、理論上は、mRNA ワクチンのような筋肉注射だけでなく、経鼻や経口で投与できる可能性がある。新型コロナでは国民の 8 割に接種するのに半年以上を要したが、経鼻経口のワクチンであればより迅速に接種を進めることができる。
- ✓ 植物由来ウイルス様粒子ワクチンは本物のウイルスに大きさも形もよく似ているので、強い免疫を惹起し、これを長期に維持することが期待される。
- ✓ ユニバーサルワクチンとしても使い得るため、パンデミックワクチンに適しているし、季節性インフルエンザ用ワクチンなど平時にも使える。新型コロナワクチン COVI FENZ 以外にも B 型肝炎、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザワクチンが開発途上である。
- ✓ 植物を使って抗体医薬の開発にも応用できる：エボラウイルスに対して開発された抗体治療薬の ZMapp は第 3 相ランダム化臨床試験が実施され、一定程度の効果を認めた¹¹⁴。
- ✓ 癌に対する免疫治療にも応用可能。
- ✓ 養殖魚の疾病予防に有効な「食べるワクチン植物」としても応用可能である¹¹⁵。

mRNA ワクチンは脂肪滴に mRNA を包埋し、筋肉に注射して、筋肉細胞を工場としてウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させ、免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子ワクチンでは、筋肉細胞ではなく植物細胞を工場として使う。抗原として使いたいウイルス蛋白エピトープをコードする遺伝子と植物細胞で発現するように特殊な遺伝子とを挿入してベクターを作る。これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に

¹¹¹ <https://medicago.com/en/press-release/covi-fenz/>

¹¹² CoVLP Study Team. Efficacy and Safety of a Recombinant Plant-Based Adjuvanted Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2022 Jun 2; 386(22):2084-2096.

¹¹³ Hemmati F, Hemmati-Dinarvand M, Karimzade M, et al. Plant-derived VLP: a worthy platform to produce vaccine against SARS-CoV-2. *Biotechnol Lett.* 2022 Jan; 44(1):45-57. doi: 10.1007/s10529-021-03211-0.

¹¹⁴ PREVAIL II Writing Group. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med.* 2016 Oct 13; 375(15):1448-1456.

¹¹⁵ プレスリリース 養殖魚の疾病予防に有効な「食べるワクチン植物」を葉緑体工学で開発
<https://www.tsukuba.ac.jp/journal/pdf/p202108231300.pdf>

植物を漬け、ビニールハウスで4日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する。よってビニールハウスが工場となり、太陽の光が動力源となる。ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中にRNAやDNAを持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない。

実際に植物由来の新型コロナウイルス様粒子ワクチン、COVIFENZの第1相試験では中和抗体が感染者回復時血漿の10倍以上にまで上昇した¹¹⁶。植物由来ウイルス様粒子によるインフルエンザワクチンの第3相ランダム化臨床試験が実施され、64歳以下1万人以上を対象とした研究ではプラセボと比較して予防効果があることが示され、65歳以上1万人以上を対象とした研究では従来のインフルエンザと同等の予防効果があることが示された¹¹⁷。

2. 日本は mRNA ワクチン開発で出遅れたが、植物由来ウイルス様粒子ワクチン開発では先頭集団にいる。

新型コロナのパンデミックが発生したことにより実に多くのワクチン技術や治療薬の研究開発が加速した。200近いワクチンが開発されるあるいはWHOの認めるリスト¹¹⁸中で、特にファイザーおよびモデルナの mRNA ワクチンが新型コロナのパンデミックを鎮めるのに大きな役割を果たしたことは周知の事実である。

日本では新型コロナ前から第一三共は mRNA ワクチンを研究開発しており、今後も mRNA ワクチン分野に投資するべきではあるが、世界の先頭集団である米国とドイツには遅れをとっているのが現状である。

一方、田辺三菱製薬は、カナダの連結子会社であるメディカゴ社 (Takashi Nagao CEO) を通じて、カナダで植物由来のウイルス様粒子ワクチンの開発¹¹⁹を進めている。カナダで実施された第3相臨床試験 (実薬 4,094 人対偽薬 3,635 人) の結果では、デルタ株、ガンマ株に対する有効性はそれぞれ 75.3%、88.6%と良好で、GSKのアジュバントを併用した新型コロナワクチン COVIFENZ としてカナダ当局の承認を受けた¹²⁰。

植物由来ウイルス様粒子ワクチンの技術では、日本も先頭集団に食い込んでいる状況である。このワクチンは迅速、安価、そして大量に生産できるだけでなく、冷凍保存の必要がなく冷蔵で大丈夫な上、理論上は筋肉注射ではなく、経鼻で接種できる可能性がある。植物由来ウイルス様粒子ワクチンは本物のウイルスに大きさも形もよく似ているので、強い免疫を惹起し、これを長期に維持することが期待される。さらにユニバーサルワクチンとしても使い得るため、パンデ

¹¹⁶ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

¹¹⁷ Ward BJ, Makarkov A, Séguin A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a plant-derived, quadrivalent, virus-like particle influenza vaccine in adults (18-64 years) and older adults (≥65 years): two multicentre, randomised phase 3 trials. *Lancet.* 2020 Nov 7; 396(10261):1491-1503. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32014-6.

¹¹⁸ [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines)

¹¹⁹ Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med.* 2021 Jun; 27(6):1071-1078. doi: 10.1038/s41591-021-01370-1.

¹²⁰ <https://medicago.com/en/press-release/covifenz/>

ミックワクチンとしては適しているし、季節性インフルエンザ用ワクチンなど平時にも使える。

3. 筋肉ではなく、植物を工場として抗原を発現したウイルス様粒子が作られる

植物を使ってワクチンを作るとは一体どういうことなのか？

mRNA ワクチンは脂肪滴に mRNA を包埋し、筋肉に注射して、筋肉細胞を工場としてウイルス特有の蛋白を筋肉細胞表面に発現させ、免疫反応を惹起させる。これに対して植物由来ウイルス様粒子ワクチンでは、筋肉細胞ではなく植物細胞を工場として使う。抗原として使いたいウイルス蛋白エピトープをコードする遺伝子と植物細胞で発現するように特殊な遺伝子とを挿入してベクターを作る(図1)。これを更に植物と共存する細菌に導入して増殖させる。この菌を増やした浴槽に植物を漬け、ビニールハウスで4日間栽培を継続し、ウイルス様粒子を収穫する(図2)。よってビニールハウスが工場となり、太陽の光が動力源となる。

植物を工場として抗原を発現したウイルス様粒子がワクチンとして精製される過程を示す(図1)。

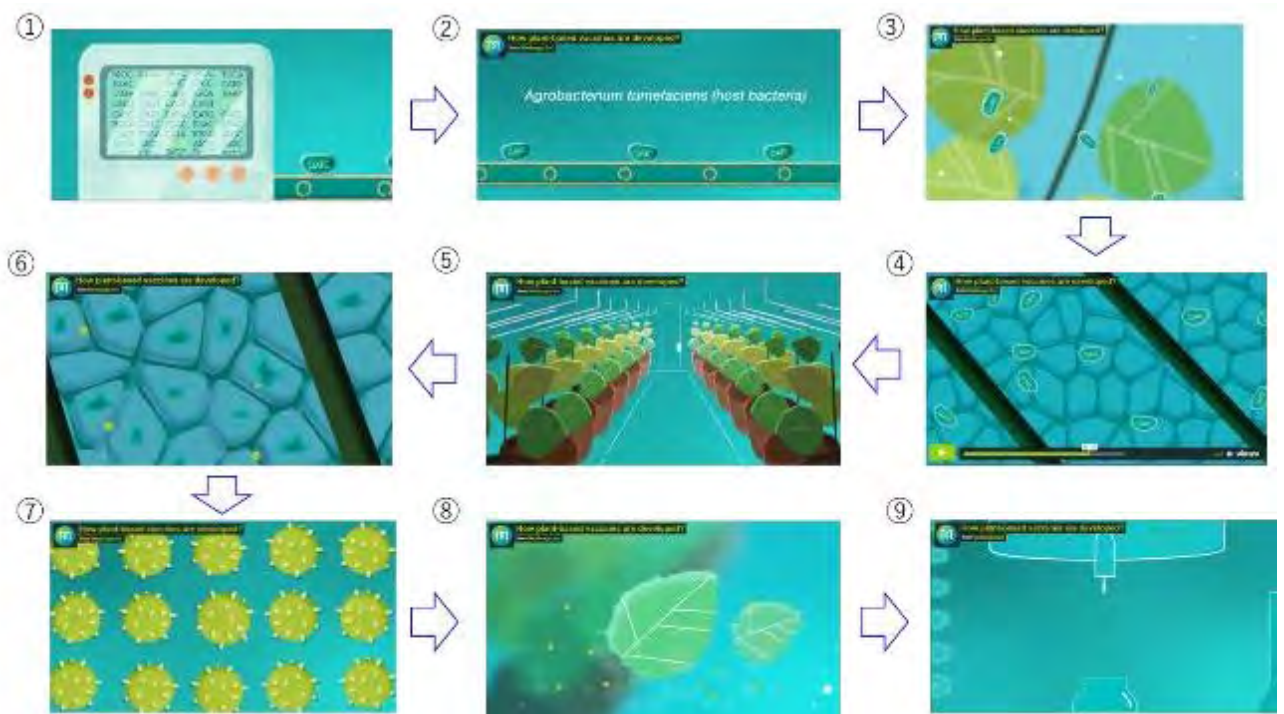


図1. どのように植物を使ってウイルス様粒子を生産するのか？¹²¹

- ① 導入すべきウイルスの抗原の遺伝子配列を決め、植物細胞中で発現されるようにベクターに組み込む

¹²¹ <https://medicago.com/en/our-technologies/plant-based-technology/>

- ② 上記ベクターを *Agrobacterium tumefaciens* という植物と共存する細菌に導入する
- ③ 植物を上記細菌が増えた浴槽に漬ける
- ④ 細菌内のウイルス抗原を含むベクターが植物細胞に吸収される
- ⑤ 植物を浴槽から引き揚げ、ビニールハウスで4日間栽培する
- ⑥ 植物細胞はウイルス様粒子を急速かつ大量に分泌するようになる
- ⑦ ウイルス様粒子は本物のウイルスと形も大きさもそっくりであるが、中に RNA DNA を含まない
- ⑧ 葉を摘み取り特殊な液体に漬けてウイルス様粒子を抽出する
- ⑨ ウイルス様粒子の質と安定性をチェックして製品化する

ウイルス様粒子が植物細胞から産生される様子を示す（図2）。

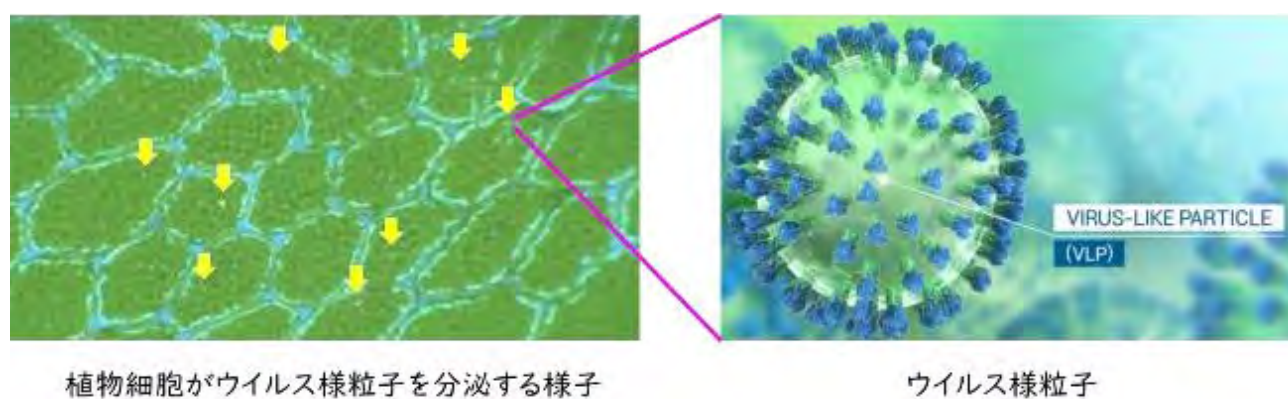


図2. ウイルス様粒子が植物細胞から産生される様子

4. 本物のウイルスと酷似する

ウイルス様粒子とは本物のウイルスと異なり、中に RNA や DNA を持たないため人体に長期に影響を及ぼすことはない（図3）。