

# NPC-SE36/CpGマラリアワクチンの臨床開発

プロジェクト  
責任者

大阪大学 微生物病研究所 マラリアワクチン開発寄附研究部門

寄附研究部門教授 堀井 俊宏

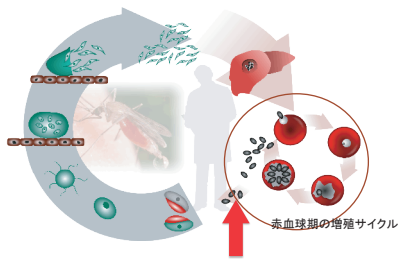
プロジェクト概要

BK-SE36マラリアワクチンはSE36組換えタンパク質に水酸化アルミニウムゲル(AHG)を混合したものであり、ウガンダにおける臨床研究の結果72%の発症防御効果を示した。さらに、ワクチン誘導抗体価を上昇させることにより、より一層高い効果が期待できることが明らかとなった。そこで抗体価を上げるためBK-SE36マラリアワクチンに核酸アジュバントであるCpG-ODN(K3)を添加したところ、本プロジェクトによる日本での治験において3-4倍の抗体価の上昇を観察した。また、2015年にはブルキナファソにおいて1-5歳を対象としたPhaseIbを実施した。これはワクチン接種対象者を1歳児にまで低年齢化するための安全性試験である。重篤な副作用は観察されず、高い抗体価の上昇が見られた。さらに、2018年5月にブルキナファソにおけるNPC-SE36/CpGのPhaseIbを開始し、2020年4月に最終観察を終了した。また、ドイツにおいて成人を対象とした人工感染によるPhaseI/IIa試験の準備を進めている。スポンサーがノーベルファーマ社となり、BK-SE36はNPC-SE36へとコードネームを変更した。



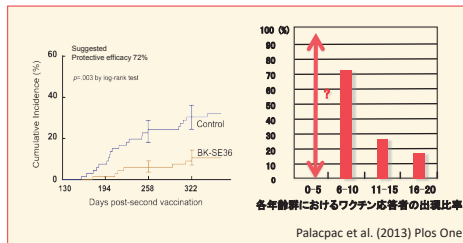
流行地での犠牲者は年間40万人

## 熱帯熱マラリア原虫の生活環



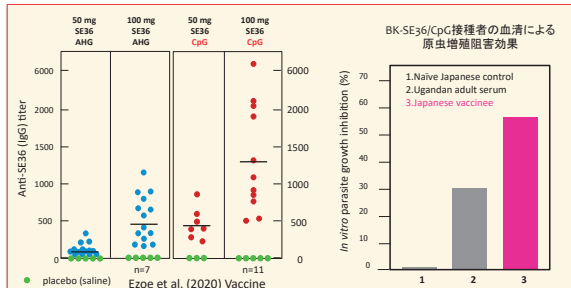
抗SE36抗体はマラリア原虫メロソイトを攻撃する。

## ウガンダにおける第Ib相臨床試験のフォローアップでの結果



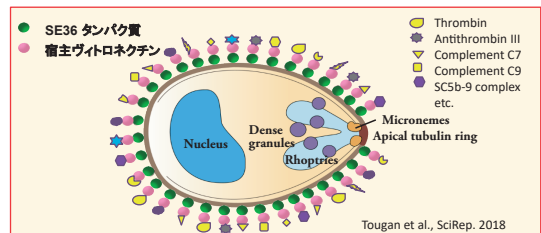
左の図は、ウガンダにおけるBK-SE36/AHGワクチンPhase Ibのフォローアップの結果を示す。ワクチン応答者は若年層に多く現れ、加齢とともに感染を繰り返し、免疫寛容が生じると考えられる。WHOがマラリアワクチン接種の対象と考える0-5歳児においては多くのワクチン応答者が現れると予測される。

## 新規アジュバントとの組み合わせ BK-SE36/CpG第Ia相臨床試験



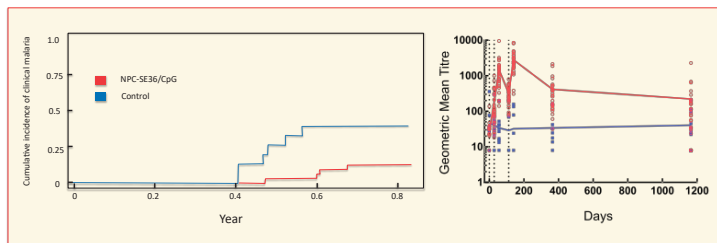
左の図は、日本において実施したBK-SE36/CpGとBK-SE36/AHGワクチンのPhase Iaにおける誘導抗体価の比較である。日本人成人男性に3週間隔で2回接種後3週間目の抗体価を比較したところ、CpGを添加することによって3倍以上の抗体価の上昇を見た。さらにBK-SE36/CpGワクチン接種者の抗血清をマラリア原虫の培養液に添加することにより、原虫増殖を阻害することが示された。

## SE36タンパク質の生物学的機能



SE36は宿主タンパク質をハイジャックし、メロソイトの表面を分子カモフラージュすることで、免疫系からの攻撃を回避している。そして宿主ヴィトロネクチンと強固に結合することでSE36に対する免疫寛容を誘導する。一方、流行地では免疫寛容のため抗体応答が低く、宿主免疫による選択圧がかからないことが、SE36の遺伝子多型が低い原因と考えられる。

## NPC-SE36/CpGのブルキナファソ第Ib相臨床試験におけるマラリア発症防御効果とワクチン誘導抗体価の経年変化



NPC-SE36/CpGの安全性試験(Phase Ib)を実施した結果、ワクチン接種による重篤な副作用は報告されていない。また、ワクチン接種より1年にわたりマラリア発症を計測した。その結果、74% (p=0.035) の発症防御効果が得られた。さらに、ワクチン接種による誘導抗体価を3年にわたり追跡調査した結果、ワクチン接種後3年を経ても高い抗体価が維持されていることが明らかとなった。

対象疾患：マラリア 特許情報：①特許第4145145号 (2008年6月27日)、②第4145348 (2008年6月27日)、③特許5748658号 (2015年5月22日) 技術の特徴：①②マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体、それらの精製方法、並びにこれより得られる抗原を用いるワクチン及び診断剤 ③マラリア・プラスモジウム抗原ポリペプチドSE36及びその変異体にアジュバントCpGODN(K3)を加えた新規マラリアワクチン 市場性：熱帯熱マラリアには年間2-3億人が感染し、5歳以下の幼児を中心に40万人以上が死亡する感染症である(WHO Report 2018)。その抜本的な対策として効果の高いワクチンの開発が期待されている。 開発における課題：流行地域での大規模臨床試験を実施するための資金の獲得。 企業とアカデミアの役割分担を明確にする情報：ノーベルファーマ社との共同研究契約 (2019年3月18日締結)

## Clinical Development of NPC-BKSE36/CpG Malaria Vaccine

Principal Investigator

Department of Malaria Vaccine Development,  
Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

Endowed Chair Professor Toshihiro HORII

### Project Outline

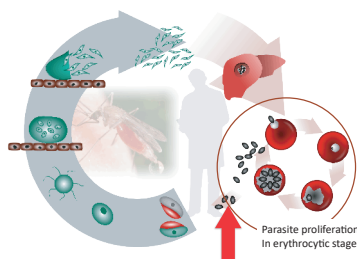
BK-SE36 malaria vaccine is a combination of recombinant SE36 protein and aluminum hydroxide gel (AHG). From a clinical study in Uganda, a 72% protective efficacy could be obtained, with children from 6-10 years old responding more to the vaccine. A study in children 1-5 years old was also successfully carried out in Burkina Faso. In further clinical trials with Japanese adults, adding CpG-ODN(K3), a nucleic acid adjuvant, to BK-SE36 malaria vaccine resulted in 3-4 times increase in the antibody titer. We have completed a BK-SE36/CpG clinical trial in Burkina Faso from adults to 1 year-old child without vaccine related severe side effects and we are now under analysis of obtained data. We also plan to carry out a Phase I/IIa trial utilizing controlled human malaria infection to have supporting efficacy data. BK-SE36 was renamed as NPC-SE36, reflecting the development of the vaccine with Nobelpharma Co., Ltd. as sponsor.



Patients in Apac, Uganda.

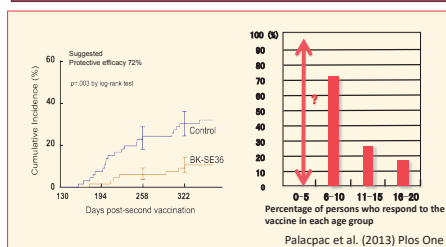
In 2018, there were roughly 400,000 deaths due to malaria.

Life cycle of the falciparum malaria parasite



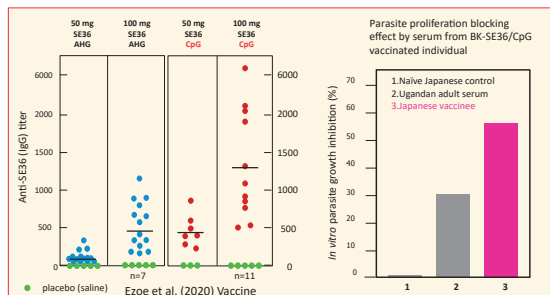
anti SE36 antibody targets the late stages of the blood-stage life cycle.

### Results of BK-SE36/AHG Phase Ib trial in Uganda



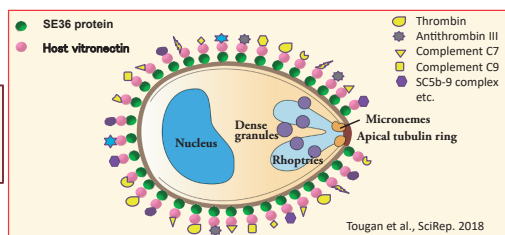
In Uganda a promising 72% protective efficacy against high parasitemia and fever was obtained. A larger number of vaccine responders were observed in the younger age group, suggesting immune tolerance occurs with repeated malaria infection. Children, 0-5 years old, the target age group under WHO, are expected to respond favorably to the vaccine.

### Results of BK-SE36/CpG Phase Ia clinical trial



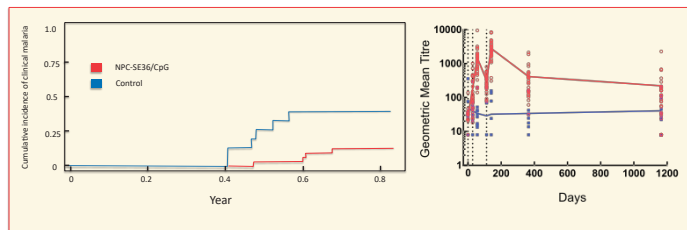
A comparison of vaccine induced antibody titers from Japanese male adults vaccinated with BK-SE36 and BK-SE36/CpG (left panel), highlights the increase in antibody titer 3 weeks after the second vaccine dose. Combination of CpG enhanced antibody titer resulted in more than 3 times higher antibody titer compared to BK-SE36 alone. Furthermore, using serum obtained from 1 volunteer vaccinated with BK-SE36/CpG, *in vitro* growth inhibition assay (GIA) showed inhibition of parasite proliferation.

### Biological function of SE36 protein



SE36 protein tightly binds to host vitronectin that binds to other host proteins, components of complement. These complex camouflage the surface of merozoite to evade host immune attack. The complex of SE36 with host vitronectin causes immune tolerance against SE36. Thus resulted immune tolerance causes low antibody response in the endemic area, then the observed low genetic polymorphism of SE36 gene is thought to be by this low host immune pressure.

### NPC-SE36/CpG in Burkina Faso Phase Ib clinical trial; Protective efficacy and duration of vaccine-induced antibody titer over 3 years



In Phase Ib of NPC-SE36/CpG in Burkina Faso, no serious side effects due to vaccination were reported. Malaria onset was measured for one year after vaccination. As a result, a prevention effect of 74% ( $p=0.035$ ) was obtained. Furthermore, a three-year follow-up study of the antibody titers induced by vaccination revealed that high antibody titers were maintained even three years after vaccination.

Target disease: Malaria; Patent information: (1) Patent No. 4145145 (June 27, 2008), (2) No. 4145348 (June 27, 2008), (3) Patent No. 5748658 (May 22, 2015); Technical features: New malaria vaccine of plasmodium antigen polypeptide SE36 and its variants combined with adjuvant CpGODN (K3); Marketability: Falciparum malaria is an infectious disease that infects 200-300 million people annually and kills more than 400,000 people, mainly infants under the age of 5 (WHO Report 2018). The development of a highly effective vaccine is expected as a drastic measure. Development challenges: Obtaining funding to conduct large-scale clinical trials in endemic areas. Information to clarify the division of roles between companies and academia: Joint research agreement with Nobelpharma Co., Ltd. (concluded on March 18, 2019).