

「第 3 世代ワクチン」開発等推進事業実施計画終了報告書

会社名：テルモ株式会社

担当者：[REDACTED]

公募課題番号：210301

公募事業課題：皮内投与デバイス及び皮内投与ワクチンの開発

1. はじめに

この報告書は、平成 21 年度新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（「第 3 世代ワクチン」開発等推進事業）にて、テルモ株式会社（以下、テルモ）が採択された事業課題名（公募番号）：皮内投与デバイス及び皮内投与ワクチンの開発（210301）について、[REDACTED]

及び、[REDACTED]

[REDACTED]と共同で研究開発を行った結果をまとめたものである。なお、本開発においては、テルモと [REDACTED]、またはテルモと [REDACTED] がそれぞれ別々に共同開発契約を締結し、独立して開発を実施した。

2. 研究開発目的

インフルエンザは、毎シーズンの流行に加え新型ウイルスの出現など国民の健康福祉を脅かす感染症である。また、致死率が高い高病原性鳥インフルエンザウイルスが変異して、パンデミックを引き起こす危険性も危惧されている。緊急時の国内のワクチン生産能力については、まだ十分とはいえない状況にある。

我々の目的は、一人当たりの抗原量を削減して、できる限り多くの国民にワクチンを供給することにある。皮内にはランゲルハンス細胞や樹状細胞など免疫担当細胞が豊富に存在しており、ワクチンを皮内投与することによる免疫原性の増大や抗原量の削減効果が広く認められている。そのために、簡便で確実に皮内投与できる皮内投与デバイスと皮内投与ワクチンを開発する。

3. 研究開発計画と検討結果

平成 21 年度新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（「第 3 世代ワクチン」開発等推進事業）事業計画書に記載の研究開発計画と、その検討結果について報告する。なお、実施工程表を p 9、10 に記載した。

(1) 皮内投与デバイスの開発（テルモ）

【計画】

デバイス先端構造及び専用シリンジの設計、試作及び機能確認を行い、皮内投与デバイスを開発する。さらに、[REDACTED]の設計を行う。

【結果】

皮内投与デバイスの部品構成を確定し、試作と機能確認の結果、本皮内投与デバイスは皮内に薬剤を送達可能と判断した。設計通りの機能が確認できたことから、皮内投与デバイスの設計を完了した。

①デバイス先端構造（皮内針）及び専用シリンジの設計

皮内針を[REDACTED]の成型品と針で構成することとした。皮膚との接触部については、寸法に高い精度が要求されるため、各部品を[REDACTED]となるよう設計した。専用シリンジとの接続部、針先端部を保護するため「プロテクター」を設計した。また、専用シリンジは、一般的なシリンジと同様の部品構成とした。

②試作と機能確認

試作した皮内投与デバイスについて、ブタの皮膚を用いて[REDACTED]との比較実験を行ったところ、以下に示す観察項目で、[REDACTED]と同様の結果となった。

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

投与部位について組織学的評価を実施したところ、[REDACTED]することを確認した。

以上より、本デバイスを用いて薬剤を投与した場合、皮内投与法として確立している[REDACTED]と同様の薬剤分布になることが示唆された。

③[REDACTED]の設計

[REDACTED]の基本設計及び設計検証について完了した。基本形状については投与実施者が[REDACTED]とし、製造方法は[REDACTED]の一般的な製造方法である[REDACTED]とした。部品構成を設定し、各部品に必要とされる機能の整理、設計と機能検証を実施した。

(2) ワクチンの作製 [REDACTED]

【計画】

治験薬 GMP 適合下で細胞培養 H5N1 ワクチンを製造する。また、細胞培養 H5N1 ワクチンの長期安定性試験を実施する。

【結果】

[REDACTED]にて、細胞培養 H5N1 ワクチンについて治験薬 GMP に準拠した製造方法を確立した。本製造方法にて、基礎検討用、非臨床試験用及び臨床第 I 相試験用のワクチン製剤（[REDACTED]）を製造した。各試験に用いた製造ロットは異なるが、製剤の同等性を確認後に試験に供した。また、長期安定性試験を、バルクおよびバイアルに小分け分注した細胞培養 H5N1 ワクチンについて実施し、[REDACTED]ヶ月間の安定性を確認した。

(3) H5N1 ワクチンにおける皮内投与の有効性の基礎検討

①細胞培養 H5N1 ワクチン（テルモ、[REDACTED]）

【計画】

細胞培養 H5N1 ワクチンの皮内投与に向けた検討を行う。マウスを用いて細胞培養 H5N1 ワクチンにおける皮内投与の有効性を検討する。ワクチンの剤型（アジュバントの有無またはその種類及び抗原量等の様々な組み合わせ）を HI 抗体価及び中和抗体価を指標に評価する。

【結果】

マウスによる有効性の検討は、ワクチン接種によるマウスの HI 抗体価及び中和抗体価を指標とし、**10** 倍以上を「抗体陽性」とした。抗原量とアジュバントの種類 **XXXXXX** を、様々な組み合わせで製剤を作製し、マウスにおける免疫原性を確認して「抗体陽性」となる製剤を検討した。その結果、皮内用細胞培養 H5N1 ワクチン製剤は **XXXXXX** が適切と判断し、非臨床試験の毒性・安全性薬理試験には、より苛酷な条件として、**XXXXXX** の製剤を用いることとした。既承認の鶏卵培養 H5N1 ワクチンと比較すると、**XXXXXX** で同程度の免疫原性が認められ、抗原削減効果が期待されることが示された。

②鶏卵培養 H5N1 ワクチン（テルモ、**XXXXXX**）

【計画】

鶏卵培養 H5N1 ワクチンの皮内応用に向けた検討を行う。マウスを用いて鶏卵培養 H5N1 ワクチンにおける皮内投与の有効性を検討する。ワクチン製剤 **XXXXXX** の中和抗体価を指標に評価する。

【結果】

有効性の評価基準は細胞培養 H5N1 ワクチンと同様とした。抗原量を変えた様々な製剤を作製し、マウスにおける免疫原性を確認して「抗体陽性」となる製剤を検討した。その結果、皮内用鶏卵培養 H5N1 ワクチン製剤は、抗原量 **XXXXXX** 製剤が適切と判断し、非臨床試験の毒性・安全性薬理試験には、より苛酷な条件として、その **濃度** **XXXXXX** の製剤を用いることとした。既承認の鶏卵培養 H5N1 ワクチンと比較して、**XXXXXX** で同程度の免疫原性が認められ、また、異なる株のワクチンを用いても同様の結果となり、抗原削減効果が期待されることが示された。

(4) 作用機序の明確化（テルモ、**XXXXXX**）

【計画】

XXXXXX を指標に、皮内投与における免疫担当細胞の活性化機序を明確化する。

【結果】

細胞培養 H5N1 ワクチンを皮内投与すると **XXXXXX** 型免疫反応が、また皮下投与すると **XXXXXX** 型免疫反応が活性化され、投与経路によって活性化される免疫担当細胞に違いがあることが明確になった。

① **XXXXXX** 解析

法による産生細胞の検出と法による血清のIgGサブクラス解析によって、皮内投与群では産生細胞が確認でき、の誘導が見られた。皮内投与群では抗体が多く検出され、皮下投与とは異なる免疫応答が起こっていることが示唆された。

② 免疫担当細胞の活性化

2次免疫後時間において、皮下投与では関連性サイトカインの増加が顕著に認められたのに対して、皮内投与では関連性サイトカインの増加の減少など、型免疫応答が認められた。また、皮内投与では皮下投与に比較し、の増加が認められた。法及びを用いた検討では産生細胞と比較し産生細胞が多量に検出された。

(5) 皮内投与デバイス量産化（テルモ）

【計画】

生産施設整備及び製造装置の導入を進め、初期流動のための条件設定（月産本レベル）を開始する。生産設備においては、金型、組み立て機、包装装置、検査装置及び箱詰め設備等を導入する。

【結果】

公募申請した後、製造設備の導入を進め、事業期間内に本月の生産能力を持つ製造設備設置を完了した。設置した設備で当初の目標通り皮内投与デバイスの治験機器（）生産を行い、平成年月に治験を開始した。

① 生産施設整備

弊社工場に製造場所を定め、温度・湿度、粉塵などの製造環境を整備した。

② 製造装置の導入

金型、組み立て機、包装装置、検査装置及び箱詰め設備を設置した。

③ 初期流動のための条件設定

要求性能（本/月）を満たす皮内投与デバイス製造設備の設置を完了した。設備検収では印刷・組み立て、包装、箱詰めまで時間の自動運転を行い、設定能力及び設備起因の製品異常がないことを確認した。

(6) 非臨床試験

① 細胞培養 H5N1 ワクチン製剤（テルモ、）

【計画】

細胞培養 H5N1 ワクチン製剤（）について、分析試験（分析バリデーション、特性・安定性試験）、薬効薬理試験、安全性薬理試験（中枢神経系、呼吸器系、心血管系）、毒性試験（単回投与、反復投与、生殖毒性、がん原性、遺伝毒性、局所刺激性）を実施する。

【結果】

について、薬効薬理試験から免疫原性が確認され、安全性薬理試験および毒性試験から問題となる毒性は認められなかった(表1参照)。被験物質として、となるように調製した製剤を用いた（ロット番号）。また対照として、

製剤を用いた。

なお、予定していた試験で、がん原性試験は臨床第 I 相試験には不要との判断により現時点では実施しなかった。

表 1 細胞培養 H5N1 ワクチン 非臨床試験一覧

試験項目	試験期間	生物種	結果
分析		-	バリデーション試験
			バイアル間差試験
			特性及び安定性試験
毒性			単回投与毒性
			概略の致死量：> [] mL/kg
			概略の致死量：> [] mL/kg
	反復投与毒性	無毒性量 (NOAEL) : [] mL/kg	
	局所刺激性	外観観察 (一次刺激指数 (P.I.I.) による刺激性の分類) 単回投与部位： [] 2 回投与の 1 回目投与部位： []、2 回目投与部位： [] 3 回投与の 1 回目、2 回目、3 回目投与部位： [] 病理組織学的検査で [] と比べて弱く、回復傾向が認められた。	
	遺伝毒性-復帰突然変異	細菌	代謝活性化系の有無にかかわらず、細菌に対して遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。
	遺伝毒性-染色体異常	ほ乳類培養細胞	代謝活性化系の有無及び処理時間の長短にかかわらず、ほ乳類培養細胞 [] に対して染色体異常誘発性を示さなかった。
	遺伝毒性-小核		[] の赤芽球に対して小核誘発性を示さなかった。
	生殖発生-生殖発生出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能		生殖発生出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に影響を及ぼさなかった。
	生殖発生-胚・胎児発生への影響		胚・胎児発生に影響を及ぼさなかった。
安全性薬理			中枢神経系
			心血管系
			呼吸器系
薬効薬理	免疫原性		[] をマウスの皮内に投与することにより、HI 抗体価、中和抗体価が誘導された。 [] よりも高い免疫原性があった。

② 鶏卵培養 H5N1 ワクチン製剤 (テルモ、[])

【計画】

鶏卵培養 H5N1 ワクチン製剤 [] について、安全性薬理試験（中枢神経系、心血管系）、毒性試験（単回投与、反復投与、生殖毒性、局所刺激性）を実施する。

【結果】

[] について、安全性薬理試験および毒性試験から問題となる毒性は認められなかった（表 2 参照）。被験物質として、[] の製剤 [] を用いた。

表 2 鶏卵培養 H5N1 ワクチン 非臨床試験一覧

試験項目	試験番号	試験期間	動物種	結果
毒性	単回投与毒性	B110473	[]	無毒性量 (NOAEL) : \geq [] mL/kg
	反復投与毒性	B110474	[]	無毒性量 (NOAEL) : \geq [] mL/kg
	局所刺激性	P110593	[]	外観観察 (Draize の判定基準による刺激性の分類) 単回投与部位 : [] 反復投与部位 : [] 外観観察及び病理組織学的検査の結果、局所障害性は、[]、[] [] かった。反復投与による刺激性の増強はなかった。
	生殖発生—受胎能及び着床までの初期胚発生への影響	P110691	[]	無毒性量 (NOAEL) : \geq [] mL/kg/day
	生殖発生—出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響	P110692	[]	無毒性量 (NOAEL) : \geq [] mL/kg/day
	生殖発生—胚・胎児発生への影響	P110693	[]	無毒性量 (NOAEL) : \geq [] mL/kg/day
	安全性薬理	中枢神経系	B110475	[]
心血管系及び呼吸系		B110476	[]	[] mL/kg で心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

(7) 臨床試験（テルモ、[]）

【計画】

臨床第 I 相試験を開始する。皮下と皮内の 2 投与経路につき [] 用量で各群 [] 例として [] 例規模の試験を実施する。

【結果】

日本人健康成人男性志願者を対象として、皮内注射用の治験機器 [] を用い、皮内接種における治験薬 [] の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、[] の臨床第 I 相試験（治験実施計画書番号 : [] を開始した。[] 月 [] 日に、皮内投与デバイスによるワク

チン投与をヒトで初めて実施したが、[]例においてワクチンの[]、またデバイス起因の有害事象は観察されなかった。

なお、第Ⅰ相試験は、平成[]年[]月[]日に実施した対面助言（医薬品第Ⅰ相試験開始前相談）結果に基づき試験デザインを確定し、平成[]年[]月[]日に治験薬および治験機器の治験計画届を提出、平成[]年[]月[]日に第1回目の接種を実施した。皮内投与の安全性及び免疫原性を確認する試験のため皮下投与との比較は不要との判断により、皮内投与のみの試験となった。

(8) []における長期安定性試験（テルモ、[]

【計画】

[]におけるワクチンの長期安定性試験を実施する。

【結果】

部品材料によるワクチンの安定性について検討した。部品材料として[]（容器）、[]（栓、パッキン）の組み合わせで、[]の有効期間と[]保存安定性を確認した。

4. 総括および今後の開発について

【総括】

(1) 皮内投与デバイスの開発

弊社では事業期間内に臨床第Ⅰ相試験の開始及び[]本/月の量産設備の導入を目標に皮内投与デバイスの開発を計画した。弊社計画は平成22年7月6日に採択されたが、基礎研究に対してのみ助成が決定され、量産化施設建設に対する助成評価については非臨床試験等の結果に対し中間評価を受け、適切とされた場合に交付されることとなった。しかし、設備導入については計画遅延を避けるため[]実施した。中間評価結果は、平成23年9月29日に通知され総合評価A、また交付基準額の改正（増額）も同日付で通知された。

量産化施設については[]本/月の生産能力を持つ設備を設置し研究開発計画を達成した。本施設を使用して生産を開始し、臨床第Ⅰ相試験に遅延することなく治験機器 []を提供した。

また、[]の開発については、基本設計とその機能検証までを実施し研究開発計画を達成した。

(2) 皮内投与ワクチンの開発

① []との共同開発による細胞培養 H5N1 ワクチンの開発

事業期間内に臨床第Ⅰ相試験開始を目標に皮内投与細胞培養 H5N1 ワクチンの開発を実施した。細胞培養による H5N1 ワクチンの製造方法の確立、[]ヶ月間の安定性を確認、皮内投与における当該ワクチンの有効性の基礎検討、作用機序の明確化については順調に推移した。東日本大震災の影響で []におけるワクチン製造が一時中断し、平成[]年[]月にワクチン生産を再開して皮内投与細胞培養 H5N1 ワクチン []を作製したが、計画が []遅延した。本ワクチンについて、非臨床試験

において有効性（既承認の鶏卵培養 H5N1 ワクチンの [REDACTED] で同程度の免疫原性）と安全性を確認し、平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に臨床第 I 相試験を開始し、研究開発計画を達成した。

② [REDACTED] との共同開発による鶏卵培養 H5N1 ワクチンの開発

事業期間内に非臨床試験完了を目標に皮内投与鶏卵培養 H5N1 ワクチンの開発を実施した。鶏卵培養法はすでに確立した技術のため、皮内投与における鶏卵培養 H5N1 ワクチンの有効性の基礎検討は順調に推移し、異なる株を用いても皮内投与の有効性（既承認の鶏卵培養 H5N1 ワクチンの [REDACTED] [REDACTED] で同程度の免疫原性）を確認し、再現性についても確認した。平成 23 年度内に薬理、毒性試験を実施し、研究開発計画を達成した。

本事業の目的遂行に使用した経費については、当初の見積よりも少額となった。これは、非臨床試験計画におけるがん原性試験が臨床第 I 相試験実施には不要であったこと、PMDA の指導による治験計画の規模の縮小や治験用等のデバイスの備蓄量の低減などが理由である。なお、助成基準額は 1,970,000,000 円、実績使用額は 1,440,234,620 円であった。

【今後の開発について】

臨床第 I 相試験において、皮内投与デバイスによるワクチン投与を実施し、ワクチンの漏れはなく、デバイス起因の有害事象も観察されなかった。このことより、皮内投与デバイスについては当初のコンセプト「誰でも簡便にかつ確実に皮内投与できること」が確認できたと考えられる。また、[REDACTED] [REDACTED] については基本形状の設定は完了した。[REDACTED] は、ワクチン接種時の [REDACTED] を解消でき、接種者が殺到するパンデミック時において効率的な接種が可能となり特に利便性が高いことから、より使いやすい形状を追求した開発を継続検討していく予定である。

皮内投与細胞培養 H5N1 ワクチン及び皮内投与鶏卵培養 H5N1 ワクチンについては基本剤型を確定することができた。皮内投与細胞培養 H5N1 ワクチンについては臨床第 I 相試験の結果を解析して、皮内投与ワクチンの安全性および少ない抗原量で有効な免疫原性が確認できれば、皮内投与ワクチンの商品化を目指して開発の継続を検討していく。