



# 本事業は、感染症有事を想定し速やかに治験薬の第Ⅲ相試験を開始することを目的として、モダリティ毎に治験薬の備蓄と製造どちらが有効であるかを調査した

## 事業の目的

- 将来の感染症流行に備えて、国内で迅速にワクチンを開発・製造し国民に供給できる環境を整備しておくことが求められている。ワクチン開発は巨額の投資と数万人規模の検証的試験を要することから、企業にとってリスクが高い事業である。よって、開発参入の促進には、政府による積極的な支援が必要であり、現在、厚生労働省のワクチン大規模臨床試験等支援事業 においては、治験薬製造等の準備行為を含め、大規模臨床試験の支援を行っているところである
- 一方で、感染症のワクチン開発においては、これまでに国内外での流行情報がなく、第Ⅲ相試験開始を待機せざるを得ない状況が想定される。このような薬剤については、流行発生時の際に速やかに第Ⅲ相試験を遂行できるよう、治験薬を平時より備蓄しておく、またはすぐに製造できる体制を準備しておく必要がある
- そこで本調査では、ワクチンの各モダリティ毎に、治験薬の製造・保管にかかる工程、時間、人員、その他の情報を収集し、感染症有事に速やかに治験薬を準備し、臨床試験を開始するために求められる体制を検討する。

## 調査内容及び結果概要

### < 調査内容 >

- 調査対象モダリティは、生ワクチン、不活化ワクチン、組換えタンパクワクチン、Virus Like Particleワクチン（以下、VLPワクチン）、ウイルスペクターワクチン、mRNAワクチンの6つとした
- 各モダリティワクチンの製造業者である製薬会社およびCDMOにヒアリングを実施し、第Ⅲ相試験開始のための治験薬製造に要する工程で発生する費用及びサプライチェーンに関する情報を収集した
- 具体的には、予定症例40,000例（実薬投与症例が20,000例）の国際共同治験を想定して、製造量、製造時間、製造工程、必要人員、リスク対応方針等の情報を収集した
- 以上の情報を踏まえ、速やかに第Ⅲ相試験を開始することを目的として、予め該当モダリティの治験薬を備蓄しておくことと、感染症発生後に製造することのどちらがより合理的かを検討した

### < 調査結果\* >

モダリティ	製造期間	最短製造期間 <4ヶ月	調達リスク の有無	リスク 対応可否	備蓄することが 合理的か
生ワクチン	6.25～7ヶ月	×	有	可	○
不活化ワクチン	4.25～7ヶ月	×	有	不可	○
組換えタンパク ワクチン	3～3.25ヶ月	○	有	可	×
VLPワクチン	2.25～3.5ヶ月	○	有	可	×
ウイルスペクター ワクチン	6.25～7ヶ月	×	有	可	○
mRNAワクチン	4.45～4.7ヶ月	○	有	不可	○

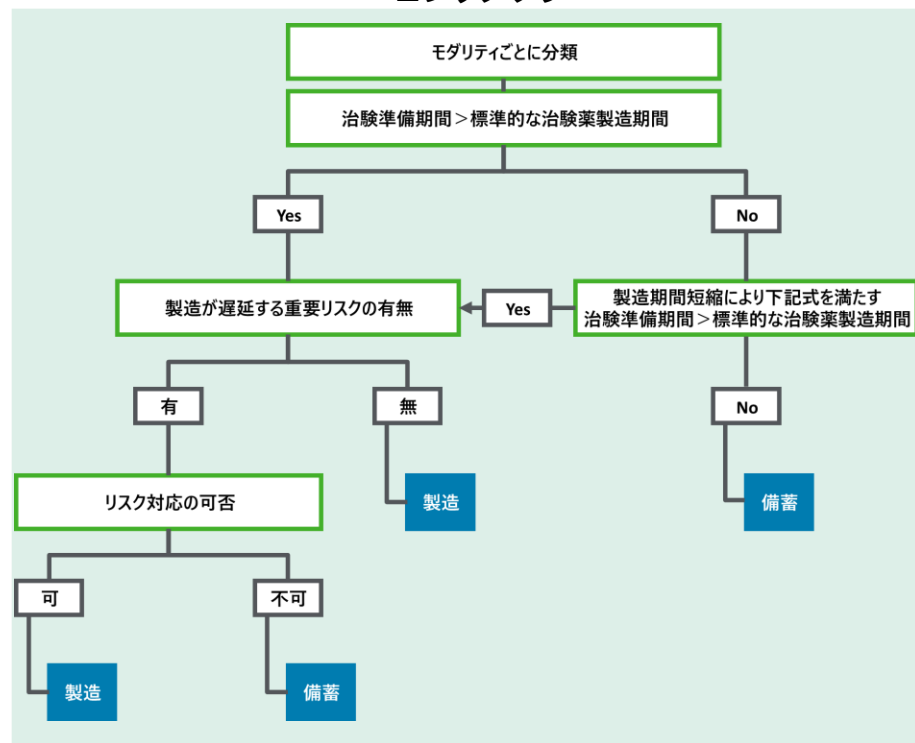
\* 備蓄が合理的と想定されるモダリティであっても、変異しやすい病原体を対象としたワクチンは、抗原の変異によって有効性がなくなる可能性がある点には留意が必要である。

# モダリティ毎の治験薬を備蓄しておくことと、感染症発生後に製造することのどちらがより有効かを判断するにあたり、ロジックツリーを用いて検討した

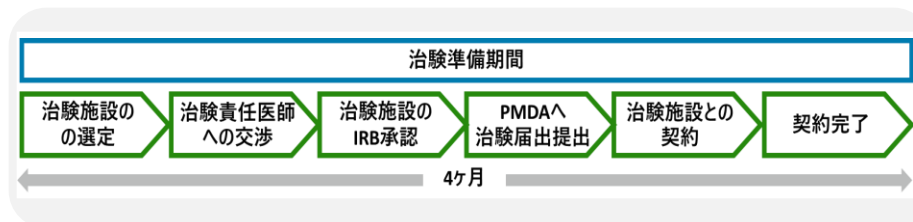
## ロジックツリーの前提条件

- 原則として、**費用は備蓄することの合理性の検討に影響しない**
  - 速やかに第Ⅲ相試験を開始することを最優先とするため、備蓄関連費用を理由に備蓄をしないという判断は、当調査では行わない
- **原材料調達と原材料受入検査は製造開始前に完了している**
  - 平時において同モダリティのワクチンを製造している製造業者の場合、原材料調達と原材料受入検査はすでに実施されており、治験薬製造開始前に完了していることが通常である
- **製造に必要な能力、経験、資格を有する人員が確保され、稼働できる状態である**
- **治験薬はマルチユースラインで製造される**
- **製造期間は、治験薬を製造するためのライン入替開始から治験実施施設に治験薬が配送できる状態に至るまでの期間を指す**
- **治験準備期間は、施設選定から治験実施施設との契約締結までに要する期間を指し、計4ヶ月と仮定する**
- **製造が遅延する重要リスクの検討対象は該当モダリティ共通の原材料の調達とする**
  - 実際には様々な製造遅延リスクが存在するが、当調査における企業ヒアリングの結果、当事業において考慮すべき重要なリスクは調達リスクのみであったとした

## モダリティ毎の備蓄と製造判断のためのロジックツリー



## 本調査における治験準備期間



# モダリティ毎の検討結果（生ワクチン）

## 結果概要

- 生ワクチンの治験薬製造期間は6.25～7ヶ月となるため、治験準備期間である4ヶ月を上回る
- 製造期間短縮手段の情報は得られなかったため、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、生ワクチンは第Ⅲ相試験に備えて備蓄することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、細胞・ウイルス培養、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には6～6.5ヶ月間を要する
- 当該期間に準備期間を加えると、治験薬製造期間は6.25～7ヶ月となる

#### 【生ワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 製造期間の短縮手段に関する情報は得られなかった

### 調達リスク

- 主に細胞・ウイルス培養工程に用いるシングルユースバッグ、精製、製剤化工程に用いるフィルターは海外からの調達に依存しており、有事の際は調達が困難になる可能性がある

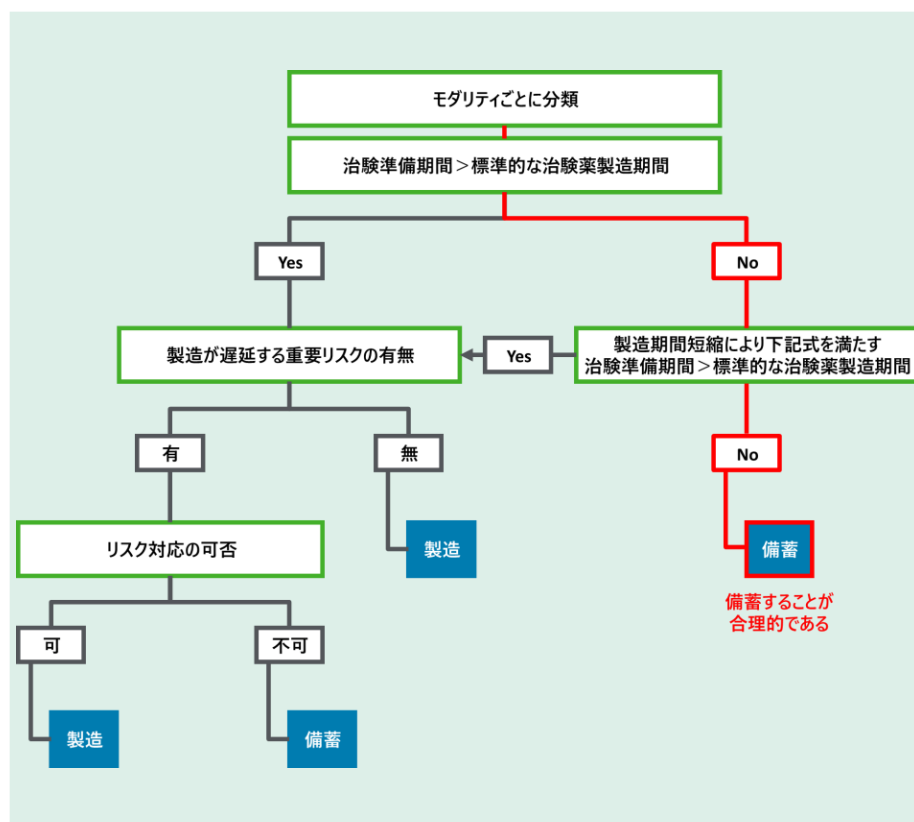
### リスク対策

- 経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルターを国内生産できる体制の構築が進められている

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：無菌操作区域、排水不活化処理施設

### 【ロジックツリーでの検討結果】



# モダリティ毎の検討結果（不活化ワクチン）

## 結果概要

- 不活化ワクチンの治験薬製造期間は4.25～7ヶ月となるため、治験準備期間である4ヶ月を上回る
- 製造期間短縮手段の情報は得られなかったため、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、不活化ワクチンは第Ⅲ相試験に備えて備蓄することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、細胞・ウイルス培養、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には4～6.5ヶ月間を要する
- 当該期間に、準備期間を加えると、治験薬製造期間は4.25～7ヶ月となる

#### 【不活化ワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 製造期間短縮手段に関する情報は得られなかった

### 調達リスク

- 主に細胞・ウイルス培養工程に用いるシングルユースバッグ、精製工程に用いるフィルターは海外からの調達に依存しており、有事の際は調達が困難になる可能性がある
- また、一部の不活化ワクチンのウイルス培養に用いる発育鶏卵が、鳥インフルエンザ等の感染症の流行により、確保が困難になる可能性がある

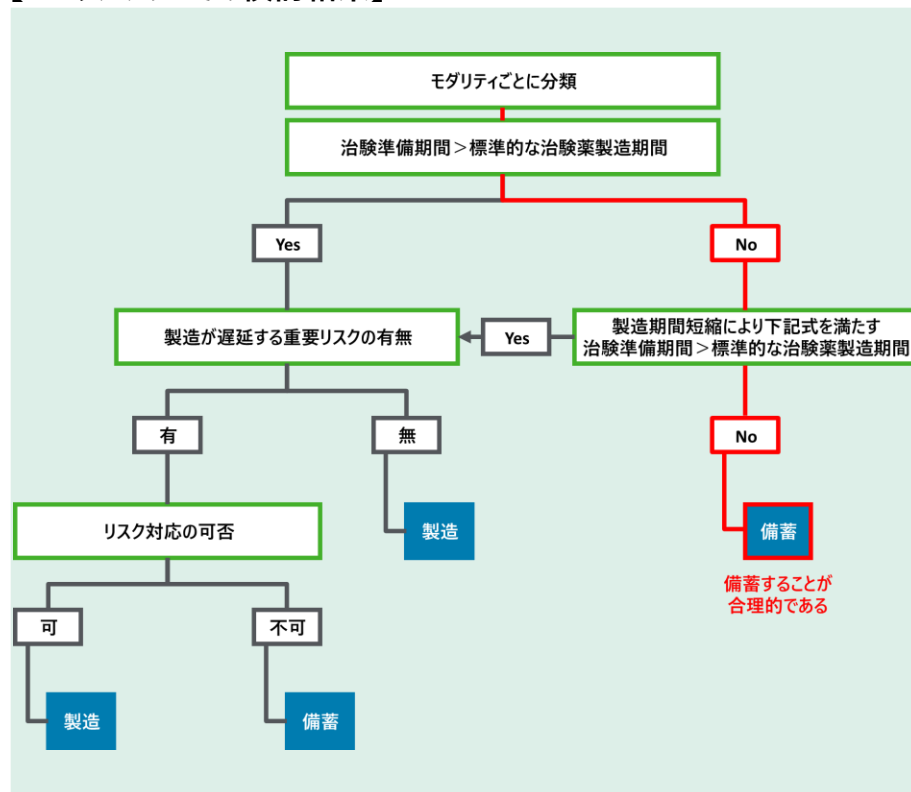
### リスク対策

- 原材料の調達リスクに対応するため、国産の代替品の使用を検討している製造業者がある
- また、経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルターを国内生産できる体制の構築が進められている。しかし、依然として鶏卵の調達リスクは残る

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し、実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：BSL3対応施設、無菌操作区域、アルミニウムゲル調整/滅菌容器

### 【ロジックツリーでの検討結果】



# モダリティ毎の検討結果（組換えタンパクワクチン）

## 結果概要

- 組換えタンパクワクチンの治験薬製造期間が3～3.25ヶ月となるため、治験準備期間である4ヶ月を下回る
- 有事の際は、原材料の調達が困難になり製造が遅延する重要リスクがあるが、経済産業省の事業で国内生産体制の構築を進めている
- 以上より、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、組換えタンパクワクチンは感染症発生後に製造することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、細胞・ウイルス培養、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には2.75ヶ月を要する
- 当該期間に、準備期間を加えると、治験薬製造期間は3～3.25ヶ月となる

#### 【組み換えタンパクワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 製造期間短縮手段に関する情報は得られなかった

### 調達リスク

- 主に細胞・ウイルス培養工程に用いるシングルユースバッグ、チューブ、培地、精製工程に用いるクロマトグラフィー固定相は海外からの調達に依存しており、有事の際は調達が困難になる可能性がある

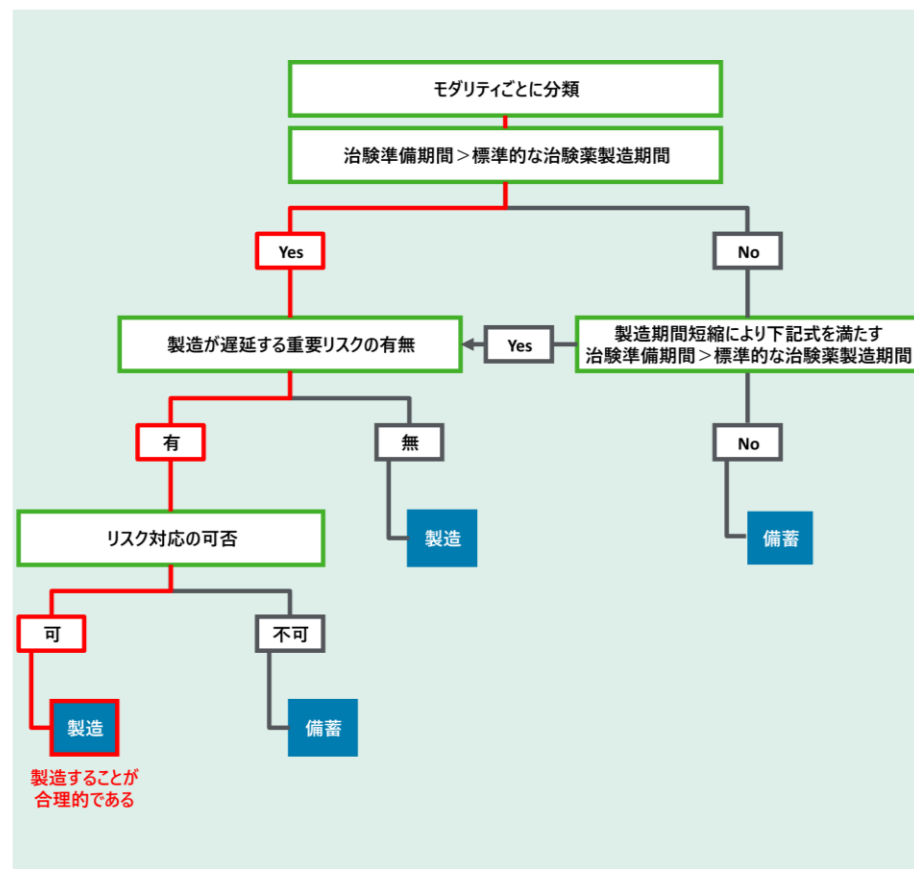
### リスク対策

- 経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルター、クロマトグラフィー固定相、培地を国内生産できる体制構築が進められている

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し、実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：遠心分離機、大型クロマトグラフィー

### 【ロジックツリーでの検討結果】



# モダリティ毎の検討結果（VLPワクチン）

## 結果概要

- VLPワクチンの治験薬製造期間は2.25～3.5ヶ月とであるため、治験準備期間である4ヶ月を下回る
- 有事の際には、原材料の調達が困難になり製造が遅延する重要リスクがあるが、経済産業省の事業で国内生産体制の構築を進めている
- 以上より、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、VLPワクチンは感染症発生後に製造することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、培養、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には2～3ヶ月間を要する
- 当該期間に準備期間を加えると、治験薬製造期間は2.25～3.5ヶ月となる

#### 【VLPワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 製造期間短縮手段に関する情報は得られなかった

### 調達リスク

- 主に培養工程に用いるシングルユースバッグ、精製工程に用いるフィルターは海外からの調達に依存しており、有事の際は調達が困難になる可能性がある

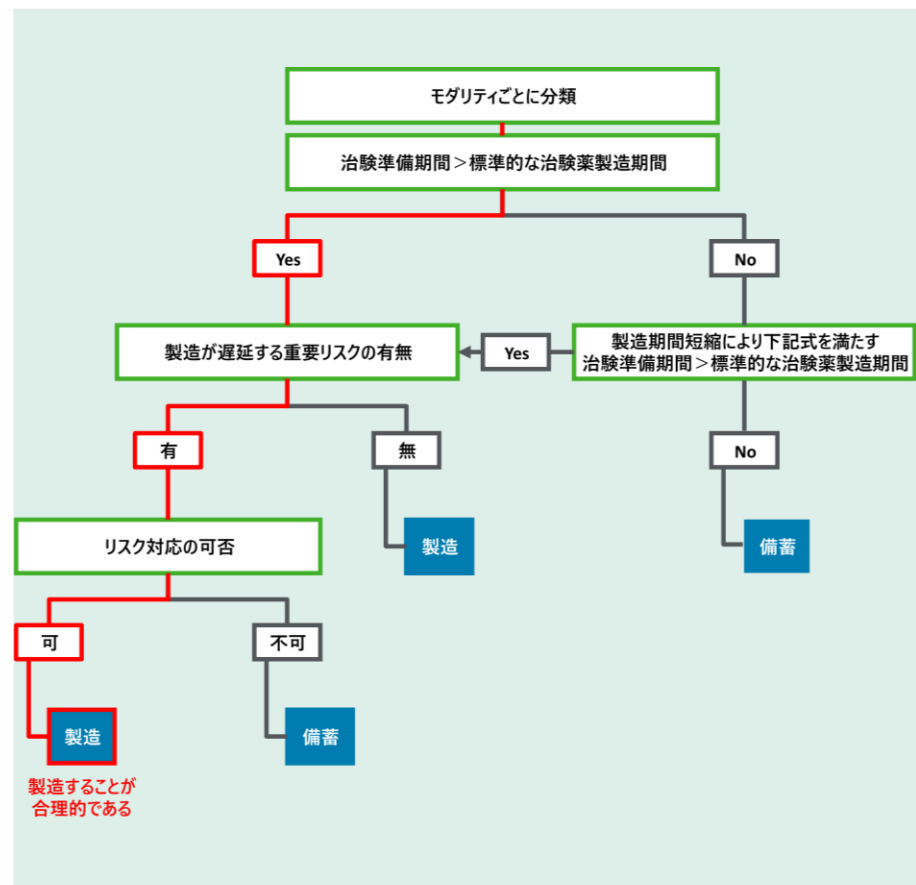
### リスク対策

- 経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルターを国内生産できる体制構築が進められている

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し、実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：閉鎖系チャンバー、タンパク質抽出専用タンク

### 【ロジックツリーでの検討結果】



# モダリティ毎の検討結果（ウイルスベクターワクチン）

## 結果概要

- ウイルスベクターワクチンの治験薬製造期間は6.25～7ヶ月であり、治験準備期間である4ヶ月を上回る。製造期間短縮は可能であるが、短縮後の想定製造期間は5.75～6.5ヶ月となるため、それでもなお4ヶ月を上回る
- 以上より、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、ウイルスベクターワクチンは第Ⅲ相試験に備えて備蓄することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、細胞・ウイルス培養、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には6～6.5ヶ月間を要する
- 当該期間に準備期間を加えると、治験薬製造期間は6.25～7ヶ月となる

### 【ウイルスベクターワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 複数の培養精製装置を同時に稼働させる
- 複数ロット製造時に充填準備と秤量、調製、無菌ろ過、充填、巻締を同時に実施する
- 原薬の品質試験と製剤化を同時に実施する

### 調達リスク

- 主に細胞・ウイルス培養工程に用いるシングルユースバッグ、フィルター、培地、精製工程に用いるシングルユースバッグ、フィルター、チューブ類、製剤化工程に用いるフィルターは海外からの調達に依存しており有事の際は調達が困難になる可能性がある

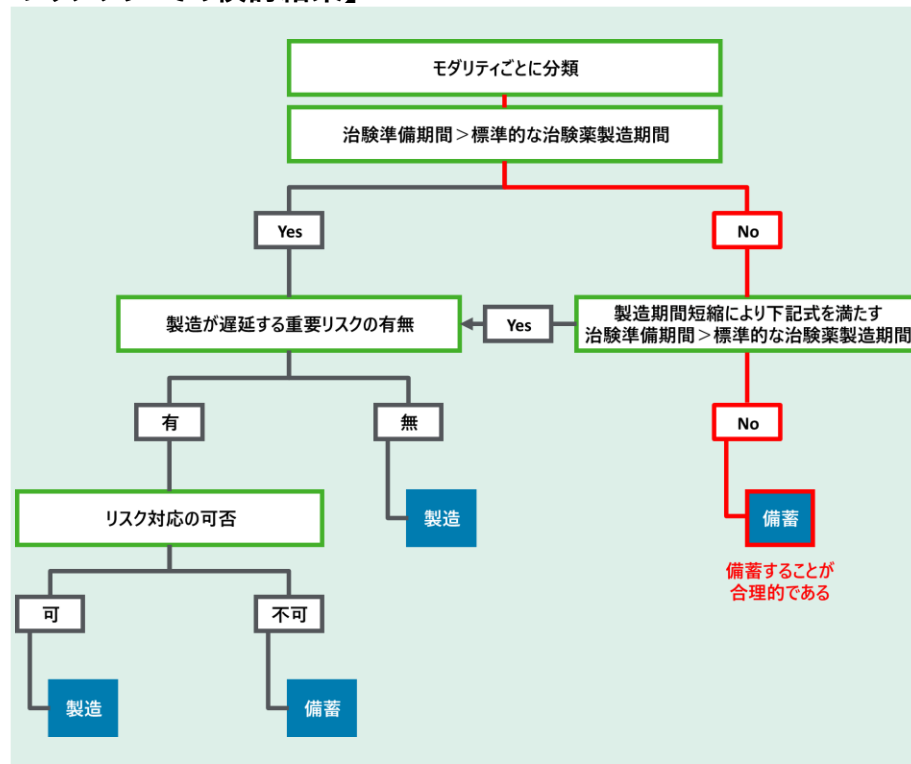
### リスク対策

- 原材料の調達リスクに対応するため、代替品が利用できるよう、代替品を使用した品質の検証をしていると一部の製造業者から回答あり
- シングルユースバッグ接合部位を改良することで複数種類のシングルユースバッグに対応できる体制構築も進んでいる
- 経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルター、チューブ類、培地を国内生産できる体制構築が進められている

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し、実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：拡散防止装置P2施設、シングルユースバイオリアクター、TFF装置、クロマトグラフィー装置、攪拌装置、-80度フリーザー

### 【ロジックツリーでの検討結果】





# モダリティ毎の検討結果（mRNAワクチン）

## 結果概要

- mRNAワクチンの治験薬製造期間は4.45～4.7ヶ月であり、治験準備期間である4ヶ月を上回る。しかし、製造期間の短縮が可能であり、**短縮後の想定治験薬製造期間は2.75～3ヶ月**となるため、**治験準備期間である4ヶ月を下回る**
- 有事の際には、原材料の調達に困難になり製造が遅延する重要リスクがある。一部原材料については、経済産業省の事業で国内生産体制の構築を進めていることや企業による製造内製化に取り組んでいるが、**依然として調達リスクが残る原材料もある**
- 以上より、備蓄と製造判断のためのロジックツリーに従い、**mRNAワクチンは第Ⅲ相試験に備えて備蓄することが合理的な選択肢の一つと考えられると判断された**

## 調査結果

### 治験開始準備に要する期間

- 標準的な製造工程は、mRNA合成、精製、製剤化、充填、表示、包装から構成され、品質試験も含めた一連の工程には4.2ヶ月間を要する
- 当該期間に準備期間を加えると、治験薬製造期間は4.45～4.7ヶ月となる

#### 【mRNAワクチンの製造工程と日数】



### 製造期間短縮の可能性

- 原薬製造後の品質試験について、主要項目のみを検証し製剤化に移る
- 製剤の品質試験実施中に包装や表示を同時に実施する

### 調達リスク

- 主にmRNA合成に用いる原材料のシングルユースバッグ、T7 RNAポリマーゼ、キャッピング試薬、フィルター、精製工程に用いるフィルターは海外からの調達に依存しており、有事の際は調達が困難になる可能性がある
- 特定メーカーの製品を使用する必要があるシュドウリジンやpDNAにも、調達リスクが存在する

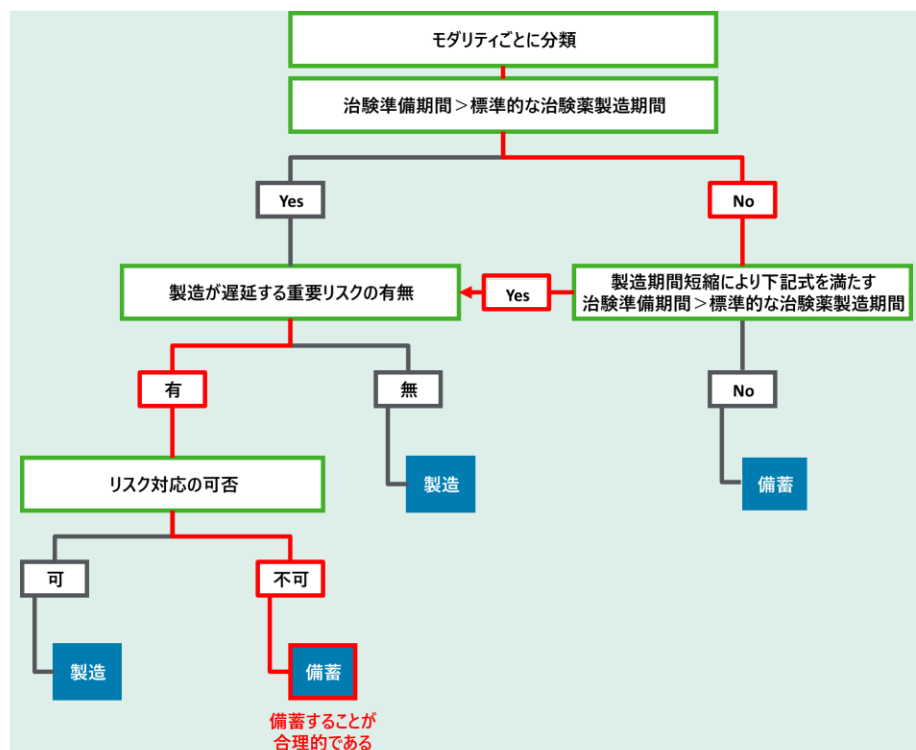
### リスク対策

- T7RNAポリマーゼやpDNAの製造を内製化している製造業者もある
- 経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」において、令和10年度末を目標に、シングルユースバッグ、フィルター、T7RNAポリマーゼ、キャッピング試薬、pDNAを国内生産できる体制の構築が進められている
- しかし、**依然としてシュドウリジンの調達リスクは残る**

### 製造に要する技術者・設備

- 技術者：GMPを理解し、実践可能な技術者、無菌操作が可能な技術者
- 設備：シングルユースバイオリクター、クロマトグラフィー装置、攪拌装置、-80度フリーザー、ナノ粒子製剤システム、タンジェンシャルフローろ過装置

### 【ロジックツリーでの検討結果】



# 本調査を通じて、第Ⅲ相試験を早期に実施するための課題について情報収集した

## 考察

- 企業へのヒアリングを通じて把握した課題を、(ア) 治験薬製造期間短縮に関する課題と、(イ) 備蓄関連費用に関する課題に整理した

### 1 原材料供給の海外依存

- 治験薬製造に必要な原材料等は海外製であることが多く、有事の際は各国にて自国の製造業者への流通優遇支援が行われた事例もあることに加え、原産国で紛争等が生じた場合には、原材料の調達が困難になる可能性があることから、調達リスクのある原材料は政府による国内生産の推進が必要と考えられる（経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」では令和10年度末を目標に、多様なワクチンを国内生産できる体制の構築が進められている。一方で、本事業が完了する令和10年度末までは調達リスクのある資材を備蓄しておくことも合理的と考えられる）
- 国内生産の代替品が製造可能でも、下記2点の課題が残る
  - ① 製造業者が代替品を用いた新たな検証を実施する必要があり、費用、時間の観点から大きな負担が発生するという点
  - ② 「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」の対象となる原材料が確保できても治験薬製造にて使用する原材料をすべて国内生産するのは困難であると考えられるため、シュドワリジン、発育鶏卵などの一部原材料の調達リスクが残るという点

### 2 品質試験の海外依存

- 治験薬の製造後、出荷前に無菌試験、ウイルス否定試験などの品質試験実施が必要である。一部試験は国内にて実施する環境がなく、海外でのみ実施されている。こうした海外での品質試験の実施には、サンプルの輸送、通関において時間を要する

### 3 製造業者等の合理的意思決定を促す仕組み

- 治験薬製造ラインは商用品の製造ラインと比較して想定される製造量が少ないため、自動充填装置を導入していない企業がある
- 自動充填装置の導入により治験薬の速やかな製造ができると期待されるが、装置購入費用、維持費用が発生することから、経済的利益を追求する製造業者にとって合理的な判断とならず、導入のハードルとなる可能性がある

### 4 製造職、生産技術職の人材確保

- いずれのモダリティの治験薬を製造する場合においても、無菌操作が可能な人員、GMPを理解し実践可能な製造職の人員が必要であるが、企業による製造職の人材育成には一定の期間が必要である。企業のワクチン事業の状況によっては、治験薬を製造できる人員が不足する場合も考えられることから、感染症の発生に備えた、企業の製造職の継続的な人員の維持、確保、育成が課題となる。
- また、製造期間の短縮のために必要とされる製造技術の維持、向上には生産技術職の人材確保が不可欠であるが、ワクチンの生産技術職を希望する若い世代の確保が課題である。

- 治験薬を備蓄した場合、感染症が流行してから製造する場合と異なり、治験薬の定期的な再製造費用・保管費用・廃棄費用などの備蓄関連費用が発生し、製造業者の経済的損失につながる可能性がある。経済的利益を追求する企業にとって、治験薬の備蓄は必ずしも合理的な判断とはならない可能性がある