

ワクチン生産体制等緊急整備事業(3次公募)事後評価結果概要

ワクチン生産体制等緊急整備事業評価委員会

事業者名：タカラバイオ株式会社

事業内容（品質等の評価を行う部素材）：mRNA 製造用酵素

1. 計画概要

mRNA 製造プロセスに必須の mRNA 合成用酵素群について、研究用試薬として RUO グレードを発売後、HQ/GMP グレード製品の販売を見据えた品質評価（活性・純度・残留不純物・生体安全性など）を体系化することを目的とする。以下に示す各対象部素材の試験項目について検討する。試験項目の設定に当たっては、医薬品メーカーへヒアリングを行い充足性等を確認した。

【対象部素材】

以下の mRNA 合成用酵素群

- T7 RNA polymerase (T7RNApol)
- Ribonuclease inhibitor (RNase inh)
- Inorganic pyrophosphatase (IPP)
- BspQI (IIS 型制限酵素)
- Faustovirus capping enzyme (FCE)
- mRNA (nucleoside-2' -O-) methyltransferase (2OMT)
- PrimeCap® T7 RNA Polymerase (low dsRNA) (PrimeCapT7)

なお、HQ グレードは GMP グレードとほぼ同じ原料・工程で製造（設備は異なる）し、GMP グレードと同等の品質試験項目を実施。GMP グレードは PIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム）の GMP ガイドラインおよび ICH Q7（医薬品規制調和国際会議、原薬 GMP ガイドライン）において、「品質管理体制と人員の力量評価」、「製造施設と設備」、「文書および記録管理」、「製造および工程内管理*」、「原材料管理」、「品質管理*」、「品質保証」に準拠した品質・製造管理体制を整備。

*一部要件は自社基準を定めて実施

【試験項目】

- 対象部素材共通の試験項目
外観、タンパク濃度、タンパク純度、エキソヌクレアーゼコンタミネーション*1、エンドヌクレアーゼコンタミネーション、DNase コンタミネーション*2、RNase コンタミネーション、プロテアーゼコンタミネーション、エンドトキシン、バイオバーデン、残留宿主 DNA、残留宿主 RNA、残留宿主タンパク、残留ニッケル、反復投与毒性試験
*1 BspQI は実施しない、*2 BspQI は非特異 DNase 活性がないことを確認する
- 各対象部素材固有の試験項目
 - ・ T7RNApol、PrimeCapT7：RNA ポリメラーゼ活性
 - ・ RNase inh：RNase 抑制活性、潜在 RNase コンタミネーション
 - ・ IPP：ピロフォスファターゼ活性、フォスファターゼ活性
 - ・ BspQI：BspQ I DNA 切断活性、ライゲーションと再切断
 - ・ FCE：キャップ付加活性

・ 20MT : 2'-O-メチルトランスフェラーゼ活性

2. 本事業での成果等

対象部素材として、Vaccinia virus capping enzyme (VCE) に代えて同等活性でより高収量・高純度が得られる Faustovirus capping enzyme (FCE) に変更した。また、事業期間中に製品化の目途が立った PrimeCapT7 を対象部素材に加えた。事業期間は、反復投与毒性試験の実施時期変更のため、当初計画から延長した。

本事業に基づき、各酵素に対して、活性定量、純度試験、残留宿主 RNA、エンドトキシン、バイオバーデン等の共通試験に加え、製品固有の活性試験を設計し、全製品で、設定基準をクリアし HQ グレードでの規格設定（暫定）に到達した。なお、残留宿主タンパク、残留ニッケルについては、複数製造ロットでの結果をもとに規格設定する予定としている。反復投与毒性試験（GLP）では全酵素で確認した NOAEL（No Observed Adverse Effect Level, 無毒性量）を基に洗浄バリデーションの判定基準を設定した。

国内 22 機関への HQ グレード供給を行った。また、製薬企業 1 社・1 研究機関で GMP グレードも購入されプロセス開発が進展している。今後は、測定系の安定化や原材料の国産化（培地・クロマト、ろ過関連）を進め、令和 9 年度 Q3 稼働開始予定の新製造設備での導入・切替を検討する。

3. 事業実施期間及び交付額

事業実施期間：令和 4 年 12 月 1 日から令和 6 年 12 月 31 日

助成金交付基準額：48,990,000 円

確定経費執行額：49,019,014 円（助成金交付基準額超過分は事業者による負担）

4. 事業評価委員会による評価結果

本事業により交付された助成金により、多くの mRNA 合成用酵素を国内製造品として提供できる体制を確立でき、競合他社品と比して優位性も確認された酵素がある点が評価され、本事業の主旨を満たすものと判断され、本事業による支援は妥当と判断された。パンデミック時の供給についても十分に確保できるという説明も踏まえ、今後、国内外問わずシェアの拡大を期待する旨の意見があった。