

平成 25 年 4 月 26 日 (平成 25 年 5 月 29 日更新)

細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業実施計画
進捗・変更・**終了**報告書

会社名：一般財団法人 化学及血清療法研究所

担当者：

1. 実生産施設整備事業 (進捗、変更、**終了**) 報告

1) 原液棟(建築関連)

平成 23 年 10 月 3 日、菊池研究所敷地内に着工。

- ・ 建築面積約 3,500 m²、延床面積約 13,300 m²、地上 3 階 (5 層構造) /地下 1 階)にて計画し、平成 24 年 11 月竣工。

【工事進捗】

平成 23 年 10~12 月：杭工事、山留、掘削工事などの基礎工事。

平成 24 年 1、2 月：地下躯体工事

平成 24 年 3 月：1 階躯体工事、2 階床工事、排水処理設備の基礎工事。菊池研究所内のインフラ関連工事に着手。

平成 24 年 4 月：2 階床・躯体工事、地下ピット止水、高圧発電管路、浄化槽工事等。

平成 24 年 5 月：M3 階躯体工事(2/3 完了)、屋外ユーティリティー設備工事。1 階より仕上工事開始。3D 配管レイアウト検討終了、生産システム設計案作成終了。

平成 24 年 6 月：空調機械搬入開始

平成 24 年 7 月末：地上躯体工事終了、浄化槽工事終了

平成 24 年 8 月末：外壁 取り付け工事終了、屋上架台設置工事終了

平成 24 年 9 月：プラント機器を搬入する部屋から順々に仕上げ工事を実施
空調機械搬入終了

平成 24 年 12 月 11 日：竣工式

平成 24 年 12 月：空調設備関連試運転開始

平成 25 年 3 月：I/OQ 作業終了、



図 1 原液棟建築工事スケジュール(平成 25 年 3 月末時点)

【原液棟建築関連詳細進捗状況】

- ・ 平成 24 年 5 月、建築関係では内装・建具仕様および総合プロット図の協議を、設備関係では配管・配線施工図および各種機器仕様の確認、電気・衛生インフラ工事の協議・調整を実施した。その他物流設備、中央監視設備、不活化排水処理等について協議を実施した。
- ・ 平成 24 年 9 月までに、建築関係では総合プロット図も含めほぼ全ての詳細協議を終了した。設備関係では配管・配線施工図および各種機器仕様の確認、電気・衛生インフラ工事の協議・調整を実施し、全ての項目で終了した。
- ・ プラント機器の 9 月初旬からの搬入スケジュールに従って、部屋単位で仕上げ検査を実施。12 月初旬までに工事終了。残件対応開始。また、空調設備を立ち上げ、バリデーションを開始。3 月には OQ 作業終了。報告書作成終了。
- ・ 平成 24 年 10 月には、物流設備についても搬入が終了し、試運転実施終了。プラント工事 MES 改造工事と共同で、バリデーション実施。3 月初旬に OQ まで終了。



【原液棟官庁許可申請関連】

消防法（危険物対応も含む）、騒音規制法、振動規制法、労働安全衛生法、電気事業法等、工事段階で必要な全て申請を終了している。

2) 原液棟(プラント関連)

平成 23 年 9 月 : [REDACTED]。

平成 24 年 4 月 : 各種生産機器 [REDACTED]
[REDACTED] の工場立会検査(Factory Acceptance Test: FAT)を実施。

平成 24 年 9 月 : 機器搬入開始。

平成 24 年 11 月 : ユーティリティー試運転開始

平成 24 年 12 月 : 主要機器搬入終了。

平成 25 年 2 月 : 配管、電気、計装工事終了。

平成 25 年 3 月 : IQ 作業終了。IQ 報告書作成開始。 [REDACTED]。

【原液棟プラント関連詳細進捗状況】

- ・ 平成 24 年 5 月は、主に機器、機械、電気、計装、制御システムのメーカー図および仕様書のレビューを実施。製造用水設備はメーカーを交えた協議を実施し、仕様詳細の検討を実施した。

- DCS 制御システムについては、中間 FAT を 7 月末に実施し、再度仕様の見直しを一部実施した。また、プログラムの製作を実施した。11 月には、ユーティリティー、12 月に培養工程、平成 25 年 1 月に精製工程の FAT を実施。

平成 25 年 1 月に精製工程の FAT を実施。

3) 製剤化設備 ()

【 実績 (全体) 】

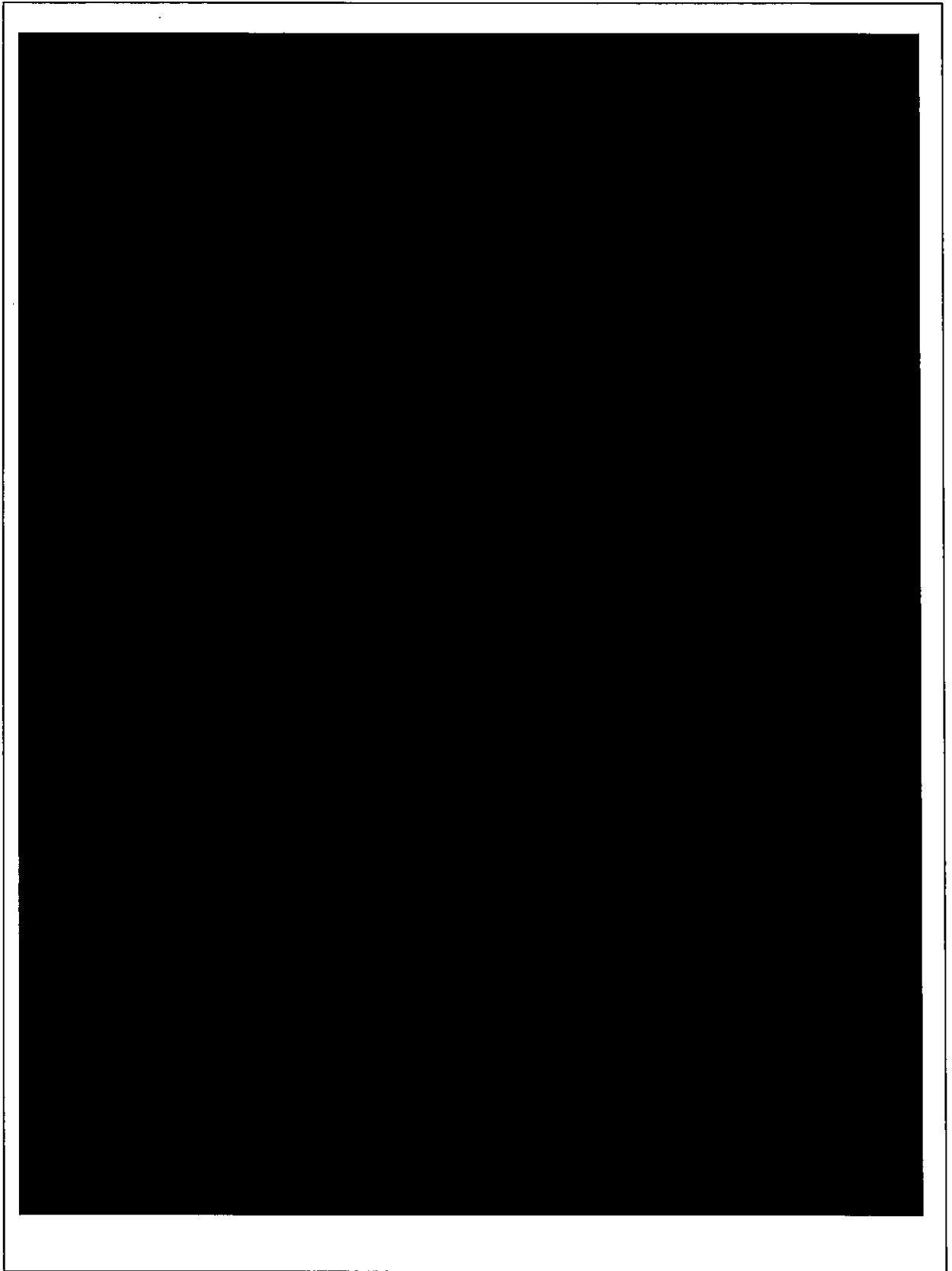
平成 23 年 11 月～12 月 :
平成 23 年 12 月～24 年 1 月 : 基本設計。
平成 23 年 12 月～24 年 2 月 :
平成 24 年 1 月～ : 実施設計開始。
平成 24 年 5 月 : 工事着工
平成 24 年 6 月 : 。
生産設備詳細設計、材料手配、一部製作着手。
平成 24 年 7 月～ :
鉄骨建方。
平成 24 年 8 月 : 各生産設備製作。
平成 24 年 9 月 :
天井ダクト、配管設置。
平成 24 年 10 月 : 内装工事。
平成 24 年 11 月 : 生産設備搬入完了。
平成 24 年 12 月 : 空調 IQ・試運転開始。
平成 25 年 1 月 : 生産設備 IQ 開始。空調 OQ 開始。建築工事官庁検査完了。
平成 25 年 2 月 : 生産設備試運転・OQ 開始。
平成 25 年 3 月 : 建築引渡し、竣工式完了。生産設備工事完了

【製剤棟 [REDACTED] 詳細進捗状況】

- ・ [REDACTED] 設計、施工、引渡し完了（3/22）、竣工式完了（3/27）。IQ/OQ 完了。
- ・ 製剤棟各生産設備：工事完了。
- ・ 第一物流棟（新資材倉庫）：設計・施工完了。竣工式完了（3/27）。



図5 [REDACTED] 工事スケジュール（2013年3月末時点）



4) 新配送センター

平成 24 年 2 月 29 日着工。

建築面積約 2800m²、延床面積 4100m²。地上 2 階にて計画し、平成 25 年 3 月竣工。

【工事進捗】

平成 23 年 12 月～平成 24 年 5 月： 免震装置製作

平成 24 年 2 月～5 月： 2/29 着工。杭工事、山留、掘削工事など基礎工事を実施。

平成 24 年 5 月： ██████████

平成 24 年 5 月～： ██████████

平成 23 年 6 月： ██████████

平成 24 年 7 月： 鉄骨建て方工事

平成 24 年 8 月： 柱、床コンクリート工事

平成 24 年 9 月： 外壁 ████████ 取り付け工事、各種防水工事

平成 25 年 1 月： 内装工事終了。官庁関連建築検査。

平成 25 年 3 月： 外構工事終了。建築確認済証、土地開発工事関連確認済証受領。
3/15 竣工式。



図 7 新配送センター工事スケジュール(平成 25 年 3 月末時点)

【詳細進捗状況】

- ・ 平成 24 年 9 月には、建築関係では総合図・建具仕様の協議を終了。設備関連では、電気、空調、衛生工事の各仕様詳細確認打合せ終了。
- ・ 平成 25 年 1 月には、内装工事も終了し、熊本県及び消防関連官庁検査を受検。空調設備の I/OQ は、3 月に終了。

- ・ 平成 24 年 9 月に、自動倉庫も含めた物流設備の機器詳細仕様確認や物流システムの詳細仕様や運転方案の再確認終了。10 月に物流機器工場検査、搬入済。12 月に物流システム工場検査実施終了。物流設備の I/OQ は、3 月に終了。
- ・ 開発関連検査済証を、平成 25 年 3 月 13 日、建築関連検査済証を平成 25 年 3 月 14 日に受領した。
- ・ [REDACTED] 全ての工事を終了。

【許可申請関連】

- ・ 消防法（危険物対応も含む）、騒音規制法、振動規制法、労働安全衛生法、電気事業法等工事段階で必要な全て申請を終了している。

[REDACTED]

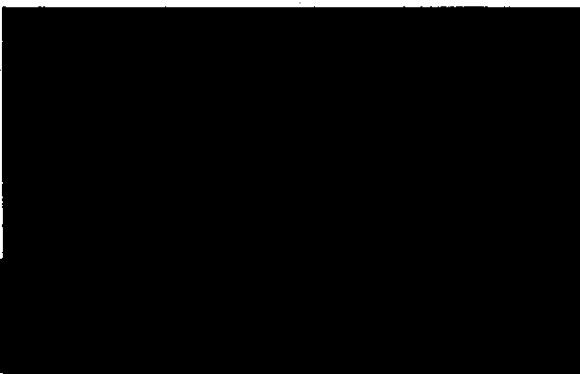


図 8 新配送センター写真(平成 25 年 3 月末時点)

2. 臨床試験等実施事業（進捗、変更、終了）報告

1) 治験薬製造

第一次公募事業にて整備された実験用生産設備において、開発株（A/H5N1/Indonesia/05/2005-PR8-IBCDC-RG2 株）のウイルスシードを用いて [REDACTED] ファーマンター培養スケールでの治験原薬製造を [REDACTED] 実施。各培養のウイルス産生量は、昨年実施した [REDACTED] ファーマンター培養と同等以上であり、スケールアップによる影響は認められなかった。

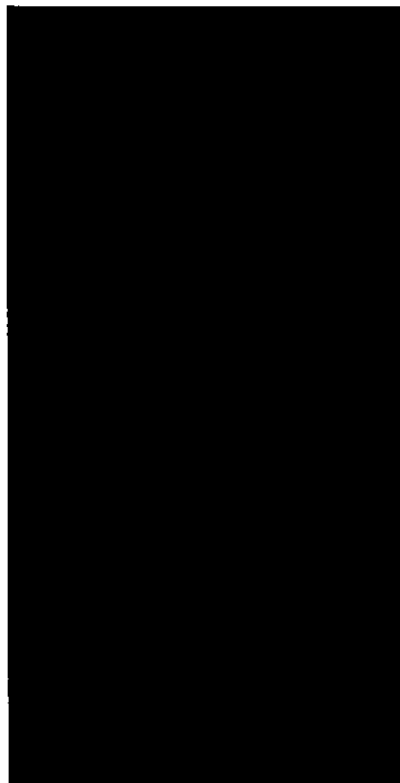


図 9 [REDACTED]

精製抗原（原薬）の品質に関しては、規格試験 [REDACTED]

[REDACTED] を実施した結果、
いずれの原薬も全て規格に適合した。また、規格試験以外の試験項目として、 [REDACTED]

[REDACTED] を行った結果、スケールアップによる影響は認められず、各原薬において同等の結果が得られた。

上記原薬を用いて、 [REDACTED] の製剤化を実施。いずれのロットについても品質試験

に適合し、GSK Biologicals 社で製造された専用混和液 (AS03 アジュバント) とともに、

第 II 相治験薬、第 III 相治験薬としてそれぞれ出荷した。

並行して、1 次公募事業にて整備されたファーマンター及び実生産用精製設備を用いて、実生産プラント製造を想定した試験製造を行い、上記治験薬製造と同等の生産性を達成した。

2) 非臨床試験

① 毒性試験

抗原製剤と AS03 アジュバントを混合した治験薬 (KD-295) を用いて、次の臨床試験の開始に必要な以下の毒性試験を実施し、安全性上の問題がないことを確認した。

(1) 生殖発生毒性試験 (ラット)

ラットに mL/body の KD-295 を、交配前 28、14 日、妊娠 3、8、11、15 日、分娩後 7 日に筋肉内 (大腿部) 投与した (合計 7 回)。妊娠 20 日目に帝王切開して胎児を検査した結果、催奇形性は認められなかった。また、一部の母動物は分娩させて母体機能及び出生児の発達について評価したが、KD-295 の影響は認められなかった。

(2) 局所刺激性試験 (ウサギ反復投与)

KD-295 の mL/site を同一部位に 3 週間間隔で 2 回筋肉内投与し、2 回目投与後 3 及び 28 日目に評価した結果、単回投与に比較して刺激性の顕著な増強はなかった。

② 薬理試験

本剤の効力を裏付ける試験として、以下の薬理試験を実施した。

(1) 免疫原性試験 (マウス)

本剤の HI 及び中和抗体産生能を評価するために、国内既承認の鶏卵由来沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) (鶏卵由来ワクチン) を比較対照とした免疫原性試験を実施した。その結果、本剤を 2 回投与することで十分な HI 抗体及び中和抗体の産生を認めた。一方、アジュバントである AS03 を含まない KD-295 抗原製剤では、HI 抗体及び中和抗体の十分な産生を認めなかった (図 10-1, -2)。また、本剤を 投与した場合に、鶏卵由来沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) を 投与した場合と同程度の HI 抗体並びに中和抗体が産生されと考えられた。

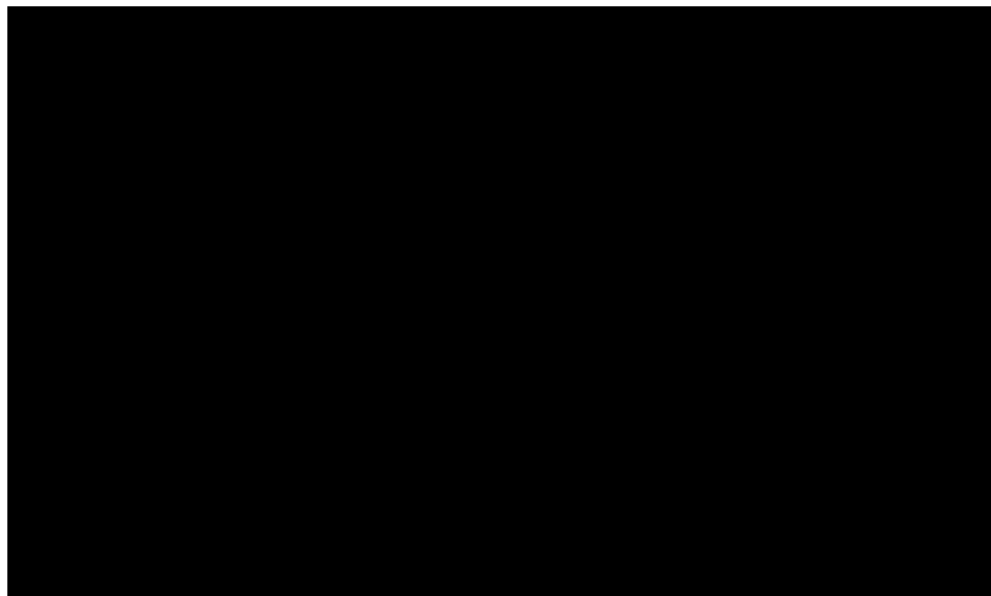


図 10-1 マウスにおける各試験試料投与群の HI 抗体価

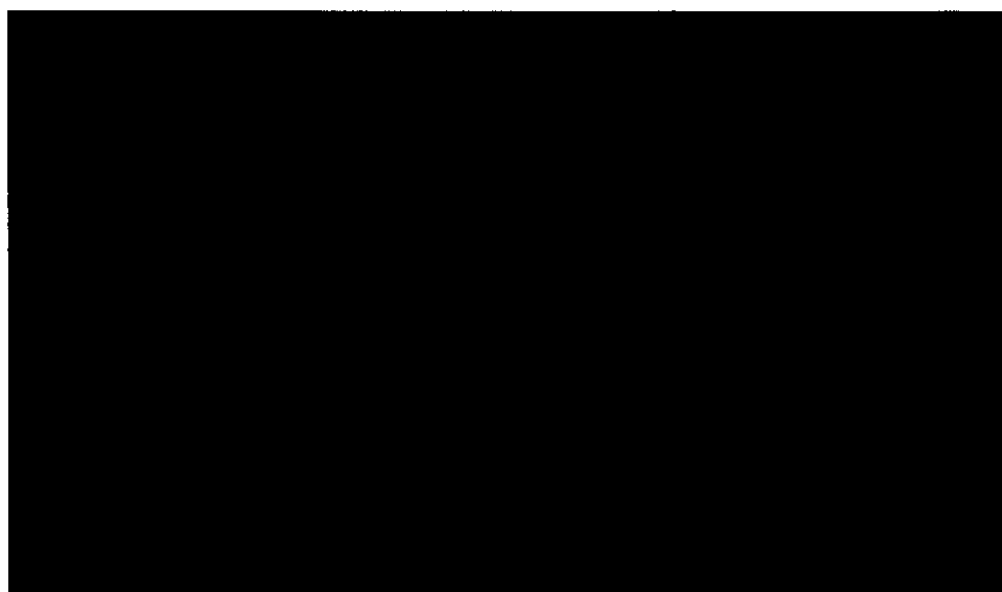


図 10-2 マウスにおける各試験試料投与群の中和抗体価

(2) 発症防御試験 (フェレット)

野生型の H5N1 型インフルエンザウイルスに対する本剤 (KD-295) の発症防御能を評価するために、ヨーロッパにおいて既承認の AS03 添加鶏卵由来プレパンデミックワクチン (鶏卵由来ワクチン (GSK)) を比較対照として本剤をフェレットに 2 回投与し、ウイルス攻撃後の防御効果を生存率、体重減少率、肺中のウイルス価により評価した。また、各抗原の攻撃前血清中の KD-295 抗原製造株と同一株に対する HI 抗体価及び中和抗体価測定に加え、KD-295 抗原製造株と異なるクレードの H5N1 株 [REDACTED] に対する HI 及び中和抗体価も測定し、交叉免疫の誘導能について評価した。

<ウイルス攻撃後の生存率と体重変化>

2 回目の投与から 28 日目に致死量の野生株である A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ウイルスを投与後、5 日間の各試験群の生存率と体重減少率を表 1 及び図 11 に示した。その結果、本剤を臨床用量 [REDACTED] と同じ HA 抗原量で 2 回投与した群は、致死量の野生型ウイルス攻撃に対して 100%生存し、その効果は鶏卵由来ワクチン (GSK) と同等であった。一方、KD-295 抗原製剤 (AS03 非添加) では、[REDACTED] の抗原量でも十分な防御効果は認められなかった。

表 1 ウイルス攻撃後 5 日目の各試験群の生存率



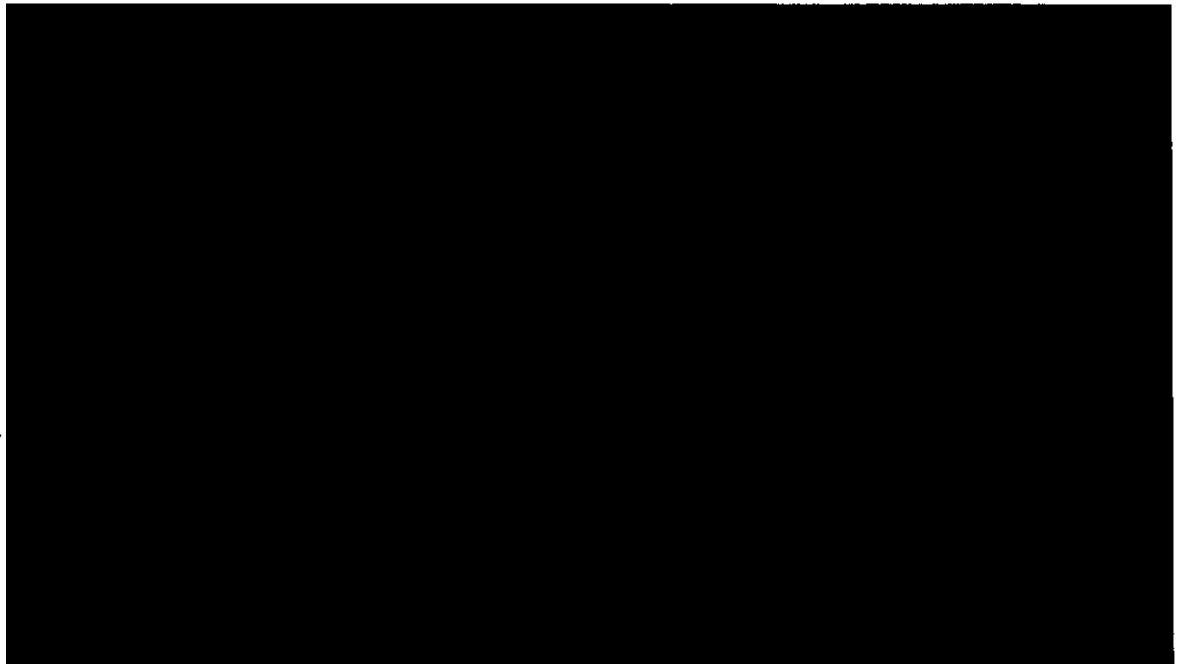


図 11 攻撃後の各試験群の体重減少率

<死亡又は安楽殺時の肺中ウイルス価>

2 回目の投与から 28 日目に致死量の野生株である A/Indonesia/05/2005 (H5N1) ウイルスを投与して 5 日目又は死亡時の肺ホモジネート液を調製し、そのインフルエンザウイルス価を MDCK 細胞を用いて測定した。測定結果を肺 1g あたりの感染価 (TCID₅₀/g) で表し、図 12 に示した。致死量のウイルス攻撃に対して防御効果を示した本剤では、鶏卵由来ワクチン (GSK) 同様、攻撃後 5 日目には肺中にウイルスは検出できなかった。



図 12 ウイルス攻撃 5 日目又は死亡時の肺中ウイルス感染価

<チャレンジ前フェレット血清での交叉反応性評価>

また、各抗原及びアジュバントの投与開始前、初回投与の 21 日後（初回投与後 21 日）、2 回目の免疫から 21 日及び 27 日後（2 回投与後 21 日及び 2 回投与後 27 日）の各フェレット血清中の KD-295 抗原製造株と同一株に対する HI 抗体価及び中和抗体価を測定した。

KD-295 の免疫原性を鶏卵由来ワクチン（GSK）と比較した結果、2 回の免疫後に十分な抗体価の上昇が確認できた。また、初回投与後 21 日、2 回投与後 21 日及び 27 日（ウイルス攻撃前日）のいずれの時点においても、KD-295 は鶏卵由来ワクチン（GSK）と同等の抗体価を誘導できることが確認できた。



図 13-1 攻撃前フェレット血清中の A/Indonesisa 株（ホモ株）に対する HI 抗体価



図 13-2 攻撃前フェレット血清中の A/Indonesia 株（ホモ株）に対する中和抗体価

さらに、KD-295 抗原製造株と異なるクレードの H5N1 株 [redacted] [redacted] に対する HI 及び中和抗体価も測定し、交叉免疫の誘導能についても評価した。その結果、鶏卵由来ワクチン（GSK）と同様、2 回免疫することにより、KD-295 は

製造株 (A/Indonesia 株 ; clade 2.1) とは異なる H5N1 株 [redacted] [redacted] に対する交叉免疫を誘導できることが確認できた (図 14-1, -2, -3, -4)。



図 14-1 攻撃前フェレット血清中の [redacted] (ヘテロ株) に対する HI 抗体価

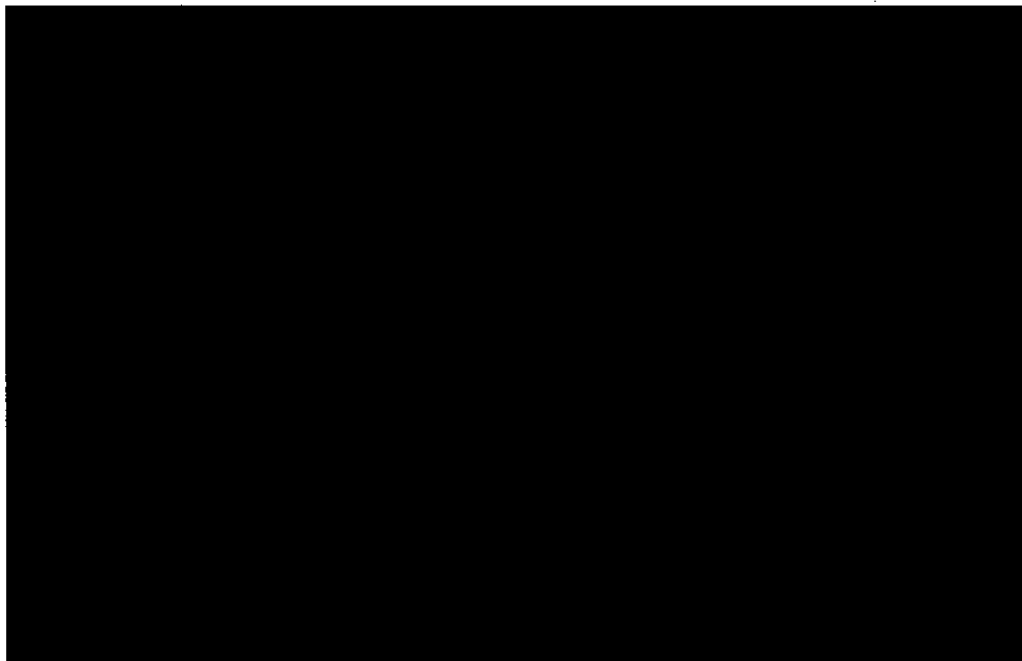


図 14-2 攻撃前フェレット血清中の [redacted] (ヘテロ株) に対する中和抗体価

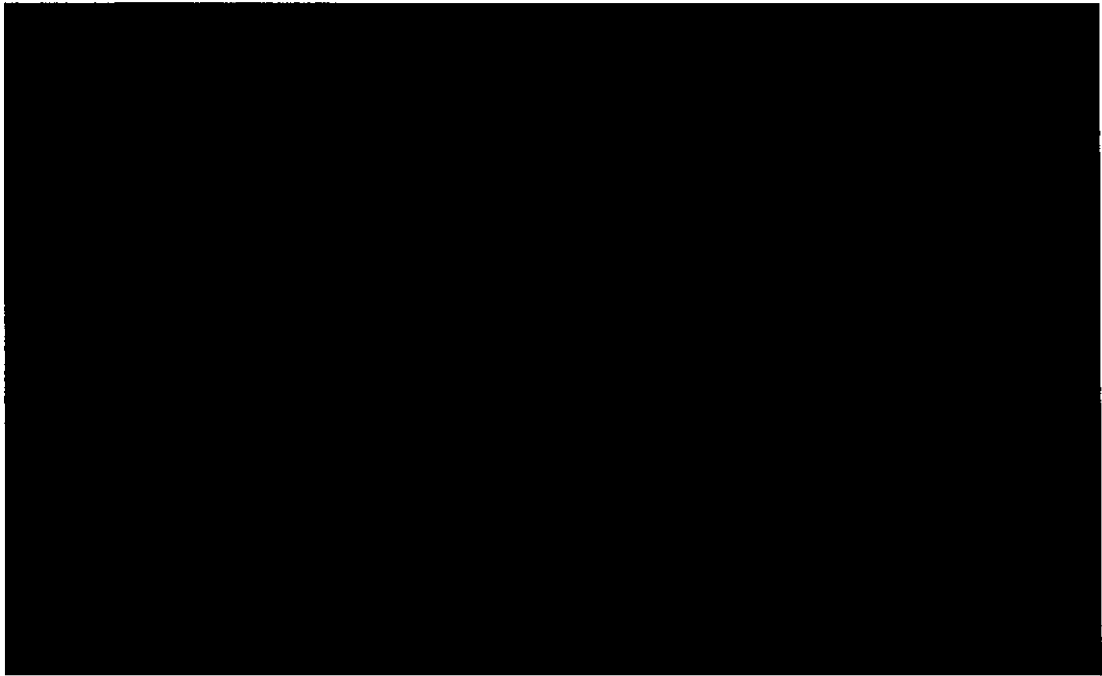


図 14-3 攻撃前フェレット血清中の [redacted] (ヘテロ株) に対する HI 抗体価

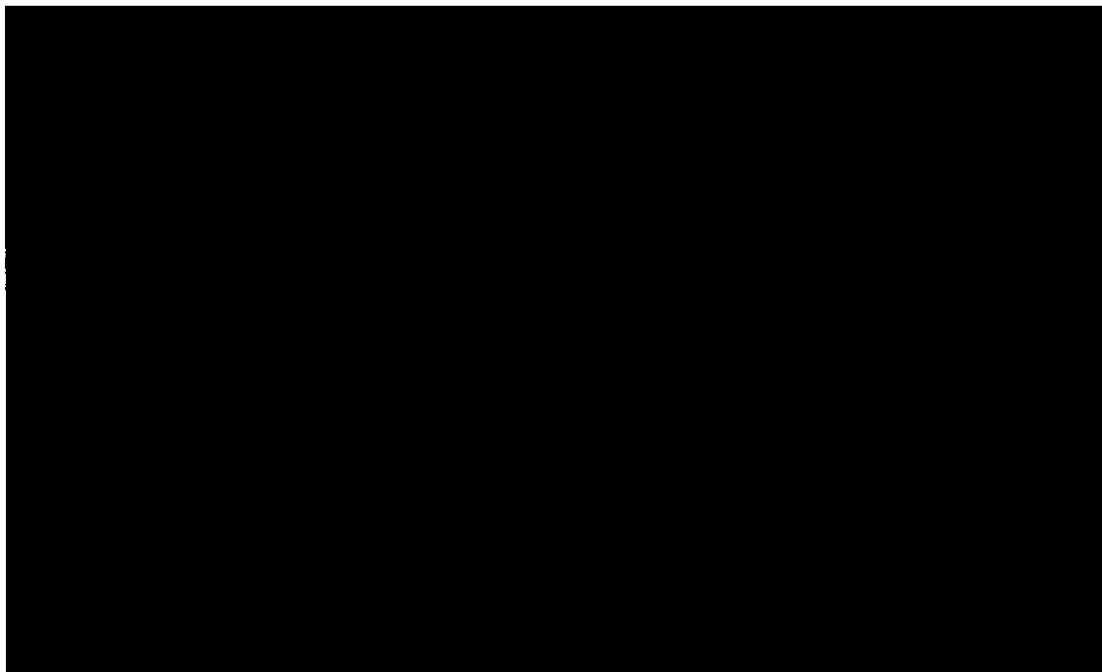


図 14-4 攻撃前フェレット血清中の [redacted] (ヘテロ株) に対する中和抗体価

以上のフェレットを用いた発症防御試験の結果から、本剤（KD-295）を2回投与することで、致死量の野生型 H5N1 型インフルエンザウイルス攻撃に対して十分な防御効果を示し、鶏卵由来ワクチン（GSK）と同等の免疫原性と発症防御能を有すると考えられた。また、クレードの異なる H5N1 株による攻撃に対しても交叉免疫を誘導できると考えられた。

3) 臨床試験

① 第Ⅰ相試験の成績

(1) 第Ⅰ相試験の概要

健康成人男性志願者（年齢 20 歳以上 40 歳以下）を対象とする非盲検非ランダム化群増量試験により、KD-295 の免疫原性及び安全性を検討した。下記 3 群の被験者（各群 20 名）に、21 日（± 2 日）の間隔をおいて、L 群 0.25 mL、M 群 0.5 mL、H 群 0.5 mL を 2 回筋肉内接種した。

- ・低用量群（L 群：1.9 µg HA + AS03 アジュバント標準量の半量）
- ・中用量群（M 群：3.8 µg HA + AS03 アジュバント標準量）
- ・高用量群（H 群：7.5 µg HA + AS03 アジュバント標準量）

(2) 試験実施期間

(3) 免疫原性の成績

1 回接種後では、いずれの用量でもニワトリ HI 抗体価、ウマ HI 抗体価、中和抗体価の全てでプロトタイプワクチンガイドラインの基準（HI 抗体価について抗体陽転率（>40%）、幾何平均抗体価変化率（>2.5 倍）、抗体保有率（>70%））を満たすことはできなかった。

2 回接種後、L 群は、ニワトリ HI 抗体の抗体保有率のガイドライン基準を満たすことができず、ガイドラインに不適合であった。M 群及び H 群は、ニワトリ HI 抗体価、ウマ HI 抗体価、中和抗体価の全てでガイドライン基準の 3 項目を満たし、パンデミックワクチンとしての免疫原性を有することが確認された。

表 2 免疫原性評価（プロトタイプワクチンガイドラインの基準への適合性）

時期	評価項目	EMA基準	HI（ニワトリ血球）			HI（ウマ血球）			中和抗体		
			低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量	低用量	中用量	高用量
1回接種 21日後	抗体陽転率	>40%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	5.0%	5.0%	25.0%
	抗体変化率	>2.5倍	1.19	0.93	0.97	1.23	1.32	2.0	1.52	2.29	3.14
	抗体保有率	>70%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	10.0%	5.0%	5.0%	25.0%
2回接種 21日後	抗体陽転率	>40%	45.0%	90.0%	80.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	抗体変化率	>2.5倍	5.66	8.57	7.50	21.11	25.99	18.38	48.50	84.44	78.80
	抗体保有率	>70%	45.0%	95.0%	90.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

※ 黄色のカラムは基準に適合したことを示す。

(4) 安全性の成績

安全性解析対象集団での 1 回目接種から 2 回目接種 21 日後までの副反応について、L 群、M 群及び H 群の全てにおいて重篤な副反応、重要な副反応（治験を中止した副反応）、潜在的免疫介在性疾患（pIMDs）の発現は認められなかった。重症度の高い（Grade 3）の副反応は、L 群で 2/20 名（10.0%）に 3 件（疲労 1 件、関節痛 2 件）、H 群で 1/20 名（5.0%）に 1 件（発熱 1 件）が発現し、M 群では認められなかった。発現率の最も高かった副反応は、注射部位疼痛であり、L 群で 16/20 名（80%）に 26 件、M 群で 15/20 名（75%）に 25 件、H 群で 15/20 名（75%）に 28 件認められたが、発現した注射部位疼痛は全て軽度（Grade 1）であり、最大 5 日後には全て回復した。次いで発現率の高い副反応は、疲労、筋肉痛、発熱であった。また、用量増加及び接種回数増加に伴う有害事象の増加傾向や悪化は認められなかった。2 回目接種後 22 日目から 180 日後までの事後観察期間においても、L 群、M 群及び H 群の全てで重篤な副反応、重要な副反応、pIMDs の発現は認められなかった。これらの成績から、KD-295 の忍容性が確認された。

(5) 交叉免疫の成績

ワクチンのウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する交叉反応性を確認するために、A/Vietnam/1194/2004(H5N1)株、A/bar-headed goose/Qinghai/1A/2005(H5N1)株及び A/Anhui/1/2005(H5N1)株の H5 抗原に対する HI 抗体をウマ血球を用いて追加測定し、各ウイルス株 H5 抗原に対するウマ HI 抗体について、抗体陽転率、GMT 変化率、抗体保有率及び抗体価の推移を検討した。また、各ウイルス株に対する中和抗体について、抗体価の 4 倍以上上昇率を検討した。

いずれのウイルス株に対しても、H5 抗原に対するウマ HI 抗体は、2 回接種後、いずれの接種群も 3 項目の評価基準を全て満たした。

中和抗体の 4 倍以上上昇率は、Vietnam 株に対して L 群が 80%、M 群が 95%、Qinghai 株に対して L 群が 95%であった以外は、全て 100%であり、中和抗体の顕著な上昇が確認された。

以上、KD-295 の 3 用量の免疫原性を確認した結果、いずれの接種群も、ワクチンのウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する交叉反応性が認められた。

(6) 次相試験の用量の選択

免疫原性の点で、L 群はニワトリ HI 抗体価の抗体保有率がガイドライン基準を満たさなかったことから、次相試験で検討する抗原量としては 1.9µgHA（L 群）を選択せず、3.8µgHA（M 群）及び 7.5µgHA（H 群）を選択した。この 2 種類の抗原量に対し AS03 アジュバントの標準量及び標準量の半量の 2 種類を組み合わせた 4 群を、次相試験の用量とする試験計画を [] の治験相談にて提示し、医薬品医療機器総合機構の了承を得た。

② 第 II 相試験の成績

第 II 相試験は第 I 相試験の結果から GL 基準を満たした 3.8 及び 7.5µg の抗原量を選択した。

1 回目接種後から 2 回目接種 21 日後までの免疫原性・安全性評価のための観察、及び 2 回目接種 6 ヶ月後までの安全性評価のための観察を行った。

(1) 第 II 相試験の概要

健康成人（年齢 20 歳以上 64 歳以下）を対象とし、二重盲検ランダム化並行群間試験により、KD-295 の免疫原性、安全性及び用量の妥当性を検討した。下記 4 群の被験者に、21 日（±7 日）の間隔において、KD-295 0.5 mL を 2 回筋肉内接種した。

- ・ MA 剤群（3.8 µg HA + AS03A）：62 名
- ・ HA 剤群（7.5 µg HA + AS03A）：62 名
- ・ MB 剤群（3.8 µg HA + AS03B）：63 名
- ・ HB 剤群（7.5 µg HA + AS03B）：61 名

AS03A：AS03 アジュバント標準量、AS03B:AS03 アジュバント標準量の半量

(2) 試験実施期間

(3) 免疫原性の成績

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の抗体陽転率は、MA 剤群、HA 剤群、MB 剤群、HB 剤群のいずれの接種群も 40%を上回ることが検証された。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の GMT 変化率は、MA 剤群、HA 剤群、MB 剤群、HB 剤群のいずれの接種群も 2.5 を超えることが検証された。GMT 変化率は、MA 剤群が MB 剤群より、HA 剤群が HB 剤群より有意でないものの高かった。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の抗体保有率は、MA 剤群、HA 剤群、MB 剤群、HB 剤群のいずれの接種群も 70%を上回ることが検証された。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の免疫原性をプロトタイプワクチンガイドラインの評価基準（抗体陽転率（>40%）、GMT 変化率（>2.5）、抗体保有率（>70%））を満たすか判定した結果、いずれの接種群も 3 項目の評価基準を全て満たすことが確認された。

(4) 安全性の成績

1 回目接種後から 2 回目接種 6 ヶ月後までの期間中、死亡、重篤な有害事象、治験薬接種を中止するような重要な有害事象、潜在的免疫介在性疾患は発現しなかった。

特定局所有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹）は、MA 剤群で 87.1%（54/62、176 件）、HA 剤群で 83.9%（52/62、160 件）、MB 剤群で 82.5%（52/63、115 件）、HB 剤群 78.7%（48/61、121 件）発現した。

特定全身有害事象（発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、悪寒、多汗）は、MA 剤群で 69.4%（43/62、152 件）、HA 剤群で 74.2%（46/62、182 件）、MB 剤群で 71.4%（45/63、149 件）、

HB 剤群 57.4% (35/61、114 件)、特定全身副反応は MA 剤群で 66.1% (41/62、146 件)、HA 剤群で 71.0% (44/62、177 件)、MB 剤群で 71.4% (45/63、146 件)、HB 剤群 55.7% (34/61、108 件) 発現した。

特定外有害事象が MA 剤群で 35.5% (22/62、51 件)、HA 剤群で 32.3% (20/62、35 件)、MB 剤群で 39.7% (25/63、49 件)、HB 剤群 36.1% (22/61、35 件)、特定外副反応が MA 剤群で 29.0% (18/62、35 件)、HA 剤群で 25.8% (16/62、25 件)、MB 剤群で 23.8% (15/63、19 件)、HB 剤群 21.3% (13/61、17 件) 発現した。

いずれの接種群も重篤な有害事象の発現もなく、安全性上の特段の違いは認められず、パンデミックワクチンとして臨床的に許容できる安全性があると考えられた。

(5) 第 III 相試験用量の選択

(3) (4) に示した免疫原性及び安全性の 2 回目接種 21 日後の成績から、いずれの接種群も第 III 相試験の用量として選択可能であった。そのため、以下に示すように、パンデミックワクチンとして高い免疫原性を発揮する必要があることから、アジュバント量の多い HA 剤と MA 剤を選択し、更に、副反応のリスクを可能な限り減らす観点で、第 III 相試験の用量として MA 剤を選択した。

- ・抗原量及びアジュバント量と免疫原性データの関係を分析した結果、抗原量によって GMT 変化率に差は認められなかったものの、アジュバント量では、アジュバント量が多いと GMT 変化率が高い傾向が認められた。
- ・HA 剤群の発熱及び悪寒の副反応発現率は最も高く、また、HB 剤群と比較して有意に高いことから、HA 剤は、他のいずれの薬剤よりも副反応発現のリスクが潜んでいる可能性が高いと考えた。

③ 第 III 相試験の成績

第 III 相試験は 1 回目接種後から 2 回目接種 21 日後までの観察、及び 2 回目接種 6 ヶ月後までの安全性評価のための観察を行った。なお、一部被験者についての抗体の持続効果と併せて、XXXXXXXXXXに解析が終了する予定である。2 回目接種 6 ヶ月後までの安全性フォローアップ及び抗体の持続効果の成績は、総括報告書追補として提出予定である旨を XXXXXXXXXXの治験相談にて提示し、医薬品医療機器総合機構の了承を得た。

表3 第III相試験の概要

治験の表題	KD-295 第III相試験
目的	KD-295 (MA 剤) 2 回接種後のワクチン株に対する免疫原性及び安全性を多施設共同非盲検非対照試験により確認する。
デザイン	多施設共同非盲検非対照試験
対象	健康成人 (20 歳～64 歳)
被験者数	免疫原性及び安全性 333 名 抗体の持続 56 名
評価項目	免疫原性 ・ 主要評価項目：2 回接種後のウマ HI 抗体のプロトタイプワクチンガイドラインへの適合性 ・ 副次評価項目：2 回接種後の中和抗体価の 4 倍以上上昇率 安全性 ・ 治験薬接種後 7 日間における特定局所及び特定全身有害事象 ・ 治験薬接種後 21 日間における特定外有害事象 ・ 全観察期間 (2 回接種後 6 箇月まで) における重篤な有害事象及び潜在的免疫介在性疾患
治験実施期間	

(1) 免疫原性の成績

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の抗体陽転率は、MA 剤群にて 100.0%であり、40%を上回ることが検証された。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の GMT 変化率は、MA 剤群にて 43.73 であり、2.5 を超えることが検証された。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の抗体保有率は、MA 剤群にて 100.0%であり、40%を上回ることが検証された。

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の免疫原性をプロトタイプワクチンガイドラインの評価基準 (抗体陽転率 (>40%)、GMT 変化率 (>2.5)、抗体保有率 (>70%)) を満たすか判定した結果、MA 剤は 3 項目の評価基準を全て満たすことが確認された。

副次評価項目である 2 回目接種 21 日後の中和抗体価の 4 倍以上上昇率は、MA 剤の接種で 99.7%であった。

(2) 安全性の成績

1 回目接種後から 2 回目接種 21 日後までの期間中、死亡、重篤な有害事象、治験薬接種を中止するような重要な有害事象、潜在的免疫介在性疾患は発現しなかった。

特定局所有害事象（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹）は、MA 剤群で 89.4%（330/369、1028 件）発現した。最も発現率が高かった特定局所有害事象は、注射部位疼痛であり、その発現率は、86.7%（320/369、587 件）であった。次いで発現率が高かった順に注射部位紅斑（34.1%（126/369、180 件））、注射部位腫脹（29.0%（107/369、150 件））、注射部位硬結（22.0%（81/369、111 件））であった。

特定全身有害事象（発熱、頭痛、疲労、関節痛、筋肉痛、悪寒、多汗）は、MA 剤群で 66.9%（247/369、872 件）発現した。最も発現率が高かった特定局所有害事象は疲労であり、その発現率は 42.5%（157/369、210 件）であった。次いで発現率が高かった順に、頭痛（35.5%（131/369、157 件））、筋肉痛 33.3%（123/369、158 件）、関節痛（26.3%（97/369、110 件））、悪寒（24.7%（91/369、100 件））、発熱（23.3%（86/369、91 件））、多汗症（11.4%（42/369、46 件））であった。

特定外有害事象は MA 剤群で 26.8%（99/369、181 件）発現した。

本剤（MA 剤）の接種での重篤な有害事象の発現もなく、パンデミックワクチンとして臨床的に許容できる安全性があると考えられた。

④ 免疫原性のまとめ

2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体のプロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準への適合性を表 4 に示す。

全試験を通して、2 回目接種 21 日後ではいずれの接種群でもプロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準を全て満たした。

表 4 2 回目接種 21 日後のウマ HI 抗体の
プロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準への適合性

測定株：A/Indonesia/05/2005 (H5N1) 株

ワクチン株：A/Indonesia/05/2005 (H5N1) 株

解析対象：FAS

*：評価基準を満たすことを示す

**：3 つの評価基準を全て満たすことを示す

種類	時期	試験名	評価項目	評価基準	1/2MA 剤群	MA 剤群	HA 剤群	MB 剤群	HB 剤群
A (H5N1) HI ウマ	2 回接種後	295P3	被験者数		—	364	—	—	—
			抗体陽転率	>40%		100.0% *			
			GMT 変化率	>2.5		43.73 *			
			抗体保有率	>70%		100.0% *			
			適合結果			**			
		295P2	被験者数		—	60	59	61	60
			抗体陽転率	>40%		100.0% *	100.0% *	100.0% *	98.3% *
			GMT 変化率	>2.5		33.90 *	40.48 *	28.56 *	30.55 *
			抗体保有率	>70%		100.0% *	100.0% *	100.0% *	98.3% *
			適合結果			**	**	**	**
		295P1	被験者数		20	20	20	—	—
			抗体陽転率	>40%	100.0% *	100.0% *	100.0% *		
			GMT 変化率	>2.5	21.11 *	25.99 *	18.38 *		
			抗体保有率	>70%	100.0% *	100.0% *	100.0% *		
			適合結果		**	**	**		

295P3：第 III 相試験、295P2：第 II 相試験、295P1：第 I 相試験

⑤ 安全性のまとめ

全試験の特定局所有害事象（特定局所副反応）の発現率を表5に示す。全試験を通して、最も発現率が高い特定局所有害事象（特定局所副反応）は注射部位疼痛であり、その発現率（発現者数/対象被験者数、95%信頼区間）はMA 剤群で86.0%（388/451、82.5%～89.1%）であった。次いで発現率が高かったのは、MA 剤群で高い順に注射部位紅斑 32.2%（145/451、27.9%～36.7%）、注射部位腫脹 27.7%（125/451、23.6%～32.1%）、注射部位硬結 22.0%（99/451、18.2%～26.1%）であった。全試験を通して、特定局所有害事象（特定局所副反応）の発現率は同様であった。

なお、第III相試験における本剤2回目接種後6ヵ月後の抗体持続効果及び安全性評価は [] に終了する予定である。

表5 特定局所有害事象（特定局所副反応）発現率

解析対象：安全性解析対象集団
調査期間：Day0～Day6、Day21～Day27
項目：副反応

MedDRA/J (Ver15.1)
信頼区間：F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

PT	試験名	I/2NA剤群			MA剤群			HA剤群			MB剤群			HB剤群		
		発現者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値	発現者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値	発現者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値	発現者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値	発現者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値
解析対象被験者数	295P3	—	—	—	369	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	62	—	—	62	—	—	63	—	—	61	—	—
	295P1	—	—	—	20	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	—	—	—	451	—	—	82	—	—	63	—	—	61	—	—
特定局所副反応	295P3	—	—	—	330	89.4	85.8 92.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	54	87.1	76.1 94.3	52	83.9	72.3 92.0	52	82.5	70.9 90.9	48	78.7	66.3 88.1
	295P1	16	80.0	56.3 94.3	15	75.0	50.9 91.3	15	75.0	50.9 91.3	—	—	—	—	—	—
	全試験	16	80.0	56.3 94.3	399	88.5	85.2 91.3	67	81.7	71.6 89.4	52	82.5	70.9 90.9	48	78.7	66.3 88.1
注射部位疼痛	295P3	—	—	—	320	86.7	82.8 90.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	53	85.5	74.2 93.1	52	83.9	72.3 92.0	49	77.8	65.5 87.3	45	73.8	60.9 84.2
	295P1	16	80.0	56.3 94.3	15	75.0	50.9 91.3	15	75.0	50.9 91.3	—	—	—	—	—	—
	全試験	16	80.0	56.3 94.3	388	86.0	82.5 89.1	67	81.7	71.6 89.4	49	77.8	65.5 87.3	45	73.8	60.9 84.2
注射部位紅斑	295P3	—	—	—	126	34.1	28.3 39.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	18	29.0	18.2 41.9	19	30.6	19.6 43.7	10	15.9	7.9 27.3	12	19.7	10.6 31.8
	295P1	4	20.0	5.7 43.7	1	5.0	0.1 24.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	4	20.0	5.7 43.7	145	32.2	27.9 36.7	19	23.2	14.6 33.8	10	15.9	7.9 27.3	12	19.7	10.6 31.8
注射部位腫脹	295P3	—	—	—	107	29.0	24.4 33.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	17	27.4	16.9 40.2	15	24.2	14.2 36.7	8	12.7	5.6 23.5	10	16.4	8.2 28.1
	295P1	2	10.0	1.2 31.7	1	5.0	0.1 24.9	1	5.0	0.1 24.9	—	—	—	—	—	—
	全試験	2	10.0	1.2 31.7	125	27.7	23.6 32.1	16	19.5	11.6 29.7	8	12.7	5.6 23.5	10	16.4	8.2 28.1
注射部位硬結	295P3	—	—	—	81	22.0	17.8 26.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	17	27.4	16.9 40.2	14	22.6	12.9 35.0	9	14.3	6.7 25.4	11	18.0	9.4 30.0
	295P1	3	15.0	3.2 37.9	1	5.0	0.1 24.9	0	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	3	15.0	3.2 37.9	99	22.0	18.2 26.1	14	17.1	9.7 27.0	9	14.3	6.7 25.4	11	18.0	9.4 30.0

295P3：第III相試験、295P2：第II相試験、295P1：第I相試験

全試験の特定全身副反応の発現率を表6に示す。全試験を通して、最も発現率が高い特定全身副反応は疲労であり、その発現率（発現者数/対象被験者数、95%信頼区間）はMA 剤群で43.9%（198/451、39.3%～48.6%）であった。

次いで発現率が高かったのは、MA 剤群で高い順に頭痛 33.9%（153/451、29.6%～38.5%）、筋肉痛 33.7%（152/451、29.3%～38.3%）、関節痛 25.5%（115/451、21.5%～29.8%）、悪寒 23.5%（106/451、19.7%～27.7%）、発熱 21.5%（97/451、17.8%～25.6%）、多汗症 10.6%（48/451、8.0%～13.9%）であった。なお、発熱及び悪寒において、MA 剤群及びHA 剤群の発現率は、MB 剤群及びHB 剤群の発現率と比較して高い傾向にあった。その他の症状については、いずれの接種群も同様の発現率であった。

表 6 特定全身副反応発現率

解析対象：安全性解析対象集団
調査期間：Day0～Day6、Day21～Day27
項目：副反応

MedDRA/J (Ver15.1)
信頼区間：F分布に基づいた正確な両側95%信頼区間

PT	試験名	1/2HA製剤				NA製剤				HA製剤				M5製剤				H5製剤			
		発現 者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値		発現 者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値		発現 者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値		発現 者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値		発現 者数	発現率 (%)	信頼区間 下限値 上限値	
解析対象 被験者数	295P3	—	—	—	—	369	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	62	—	—	—	62	—	—	—	63	—	—	—	61	—	—	—
	295P1	—	—	—	—	20	—	—	—	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	—	—	—	—	451	—	—	—	82	—	—	—	63	—	—	—	61	—	—	—
特定全身 副反応	295P3	—	—	—	—	244	66.1	61.0 70.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	41	66.1	53.0 77.7	44	71.0	58.1 81.8	45	71.4	58.7 82.1	34	55.7	42.4 68.5	—	—	—	—
	295P1	13	65.0	40.8 84.6	11	55.0	31.5 76.9	5	25.0	8.7 49.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	13	65.0	40.8 84.6	296	65.6	61.0 70.0	49	59.8	48.3 70.4	45	71.4	58.7 82.1	34	55.7	42.4 68.5	—	—	—	—	—
発熱	295P3	—	—	—	—	85	23.0	18.8 27.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	8	12.9	5.7 23.9	17	27.4	16.9 40.2	4	6.3	1.8 15.5	3	4.9	1.0 13.7	—	—	—	—
	295P1	1	5.0	0.1 24.9	4	20.0	5.7 43.7	5	25.0	8.7 49.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	1	5.0	0.1 24.9	97	21.5	17.8 25.6	22	26.8	17.6 37.8	4	6.3	1.8 15.5	3	4.9	1.0 13.7	—	—	—	—	—
頭痛	295P3	—	—	—	—	130	35.2	30.4 40.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	20	32.3	20.9 45.3	25	40.3	28.1 53.6	25	39.7	27.6 52.8	20	32.8	21.3 46.0	—	—	—	—
	295P1	4	20.0	5.7 43.7	3	15.0	3.2 37.9	1	5.0	0.1 24.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	4	20.0	5.7 43.7	153	33.9	29.6 38.5	26	31.7	21.9 42.9	26	39.7	27.6 52.8	20	32.8	21.3 46.0	—	—	—	—	—
疲労	295P3	—	—	—	—	155	42.3	37.2 47.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	36	58.1	44.8 70.5	34	54.8	41.7 67.5	27	42.9	30.5 56.0	25	41.0	28.6 54.3	—	—	—	—
	295P1	6	30.0	11.9 54.3	6	30.0	11.9 54.3	4	20.0	5.7 43.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	6	30.0	11.9 54.3	198	43.9	39.3 48.6	38	46.3	35.3 57.7	27	42.9	30.5 56.0	25	41.0	28.6 54.3	—	—	—	—	—
関節痛	295P3	—	—	—	—	96	26.0	21.6 30.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	18	29.0	18.2 41.9	17	27.4	16.9 40.2	11	17.5	9.1 29.1	7	11.5	4.7 22.2	—	—	—	—
	295P1	2	10.0	1.2 31.7	1	5.0	0.1 24.9	2	10.0	1.2 31.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	2	10.0	1.2 31.7	115	25.5	21.5 29.8	19	23.2	14.6 33.8	11	17.5	9.1 29.1	7	11.5	4.7 22.2	—	—	—	—	—
筋肉痛	295P3	—	—	—	—	121	32.8	28.0 37.8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	22	35.5	23.7 48.7	23	37.1	25.2 50.3	21	33.3	22.0 46.3	20	32.8	21.3 46.0	—	—	—	—
	295P1	2	10.0	1.2 31.7	9	45.0	23.1 68.5	2	10.0	1.2 31.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	2	10.0	1.2 31.7	152	33.7	29.3 38.3	25	30.5	20.8 41.6	21	33.3	22.0 46.3	20	32.8	21.3 46.0	—	—	—	—	—
悪寒	295P3	—	—	—	—	91	24.7	20.3 29.4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	12	19.4	10.4 31.4	17	27.4	16.9 40.2	7	11.1	4.6 21.6	4	6.6	1.8 15.9	—	—	—	—
	295P1	0	—	—	—	3	15.0	3.2 37.9	2	10.0	1.2 31.7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	0	—	—	—	106	23.5	19.7 27.7	19	23.2	14.6 33.8	7	11.1	4.6 21.6	4	6.6	1.8 15.9	—	—	—	—
多汗症	295P3	—	—	—	—	42	11.4	8.3 15.1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	295P2	—	—	—	—	4	6.5	1.8 15.7	7	11.3	4.7 21.9	13	20.6	11.5 32.7	5	8.2	2.7 18.1	—	—	—	—
	295P1	1	5.0	0.1 24.9	2	10.0	1.2 31.7	3	15.0	3.2 37.9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	全試験	1	5.0	0.1 24.9	48	10.6	8.0 13.9	10	12.2	6.0 21.3	13	20.6	11.5 32.7	5	8.2	2.7 18.1	—	—	—	—	—

295P3：第Ⅲ相試験、295P2：第Ⅱ相試験、295P1：第Ⅰ相試験

4) 希少疾病用医薬品指定申請

平成 23 年 指定申請書案を審査管理課に提出し、正式に指定申請。平成 24 年 5 月医薬品第 2 部会承認。平成 24 年 6 月 13 日付で、乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)、及び、乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (プロトタイプワクチン) の 2 品目が指定された。

5) 他のパンデミック株、季節性株での生産性評価

開発株 (H5N1/Indonesia/RG2 株) 以外の H5N1 パンデミック株として、について ファーマンターでのウイルス培養を実施。その結果、いずれも H5N1/Indonesia/RG2 株と同等のウイルス産生を達成した。

更に、については開発株に適用した製法にて 培養スケールでの試験製造を行い、工業化目標値を上回る生産性を達成。構築した製法が他の H5N1 株にも適用可能であることを確認した。

また、パンデミック株以外の亜型株として、過去製造に用いられた季節性ワクチン株を中心にベンチスケールでの生産性評価を実施。その結果、いずれも開発株と同等以上のウイルス産生を

達成し、当該細胞が季節性ワクチン製造にも適用可能な細胞基材であることを確認した。

については、
ファーメンター培養を行い、工業化目標値を上回る生産性を達成した。

6) 製造販売承認申請

H5N1 ワクチンは平成 25 年 3 月 28 日に申請した。

プロトタイプワクチンは「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」に従い、H5N1 以外の異なる亜型株のデータを取得後、
に申請予定である。

【まとめ】

本事業の目的達成に関する要件および弊所における事業目的の達成状況は以下のとおりである。

① 細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの薬事法上の承認申請を平成 24 年度中に行うこと

平成 25 年 3 月 28 日に H5N1 ワクチンの製造販売承認申請書を提出した。

② 新型インフルエンザワクチンの開発をプロトタイプワクチンとしても開発する意思を有すること

プロトタイプワクチンは、「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」に従い、H5N1 以外の異なる亜型株のデータを取得後、
に申請する予定である。

③ 半年間で 4000 万人分以上のワクチンの生産・供給が可能な実生産施設を整備すること

臨床試験において、当初想定していた用量 (3.8 μ g HA) で、「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」で求められる免疫原性の 3 つの基準を全てクリアすることが確認された。これにより、当初の設計どおり、ワクチン製造株受領後半年以内に 4000 万人以上の生産・供給が可能な実生産施設を整備することができた。

原液棟は建築工事完了、プラント設備工事はプラント機器の据付まで完了

既存製剤化の改造及び新配送センターは、全ての工事をほぼ完了した。

費用については、実生産施設整備事業と臨床試験等実施事業を合わせた細胞培養法開発事業における交付基準額 23,983,523,000 円に対して、事業実績額は、
の超過であった。このうち、除外対象と見なされる工事項目や未使用分の消耗品代などの助成対象

外費用の総計は [] であり、該当する購入品に関しては、化血研の負担分として会計処理上の手続きを行った。一方、実績額より助成金の対象外となる費用を除外した助成対象費用の合計は、 [] となり、基準額に対し [] の超過となった。この [] については化血研の自己負担とし、該当する分の購入品については事業対象の資産または経費としての処理を行った。

以上