

未承認薬等開発支援センター 殿

武田薬品工業株式会社

細胞培養法開発事業実施計画進捗・変更・終了報告書

会社名： 武田薬品工業株式会社

担当者： [REDACTED]

新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（第 2 次）に関する公募要項（平成 23 年 3 月付）に基づき、細胞培養法ワクチン実生産施設整備等推進事業について、[REDACTED] 付にて「6 ヶ月で [REDACTED] 万人分のワクチン」を製造できる生産施設を整備する事業計画書を申請した。同事業計画に対して、平成 23 年 8 月 19 日付にて、①細胞培養法による新型インフルエンザワクチン（H5N1）につき、平成 24 年度中に薬事法に基づく製造販売承認申請を行うこと、②新型インフルエンザワクチンの開発をモックアップワクチンとしても開発する意思を有すること、③遅くとも平成 25 年度中の実用化を目指すこと、等を要件に、「6 ヶ月で 2,500 万人分以上のワクチン」を製造できる生産施設を整備する計画として、厚生労働大臣により交付基準額 239 億 8,352 万 3,000 円にて採択された。

当社は、申請した事業計画に基づき、当初予定通り実生産施設の整備及び製造販売承認申請を行い、平成 24 年 3 月末を事業期間とする事業目標を下記のごとく達成した。

細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの開発にあたって、事業実施要件である平成 24 年度中に国内実生産施設での製造品の製造販売承認申請を行うために、[REDACTED]。また PMDA との協議結果に基づき、H5N1 インフルエンザワクチンとともにプロトタイプワクチンも同時申請することとした。

上記方針に基づき、①平成 24 年 9 月 19 日に Baxter 社との共同開発品である 5mL 製剤（Baxter 社製造品）につき、H5N1 及びプロトタイプの 2 製品（販売名：細胞培養全粒子インフルエンザワクチン H5N1「タケダ」5 mL 及び細胞培養全粒子パンデミックワクチン「タケダ」5 mL）^注の製造販売承認申請（輸入）をまず行った。引き続き、平成 25 年 3 月 27 日に、武田薬品工業株式会社光工場製造品につき、H5N1 及びプロトタイプの 2 製品（販売名：[REDACTED] 及び [REDACTED]）^注を [REDACTED] として製造販売承認申請した。この際に、②プロトタイプワクチンについても同時に承認申請を行った。

（注）承認申請の販売名を記載した。

第 2 期商用設備について、PMDA による GMP 査察の実施が [REDACTED] と見込まれることから、バリデーション製造を [REDACTED] に完了する予定で整備を進めている。この結果、③当初計画通り [REDACTED] までに「6 ヶ月で 2,500 万人分以上」の光工場製造品の承認を見込んでいる。

今回の第2次事業における実施・終了状況の詳細につき、以下に報告する。

1. 実生産施設整備事業（~~進捗~~・~~変更~~・終了）報告

付の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書に記載したスケジュールに従って、実生産設備の整備を実施中である。なお、本事業は第1次事業から継続して開始している。

この生産施設は、Baxter 社 実生産施設であり、6 ヶ月で 2,500 万人分以上を供給できる計画である。平成 25 年 3 月末にて事業計画通り整備事業を終了した。

第1期商用設備	計画：100.0 %	実績：100.0 %
第2期商用設備	計画：100.0 %	実績：100.0 %
総 計	計画：100.0 %	実績：100.0 %

なお、第1期商用設備については、当初の計画通り

また、第2期商用設備については、当初の計画通り

1) 第1期及び第2期

① 機器設計、製作

② 杭、基礎工事

2) 第1期商用設備

① 建築工事

[Redacted]

③ 機器 IQ/OQ

[Redacted]

[Redacted]

④ プラント検証 (PQ)

[Redacted]

⑤ 申請用バリデーションロットの製造

[Redacted]

平成 25 年 3 月 27 日に計画通り光工場製ワクチンを申請した。

3) 第 2 期商用設備 [Redacted]

① 建築工事

[Redacted]

2. 臨床試験等実施事業（進捗・変更・終了）報告

平成 24 年度中に国内実生産施設での製造品の製造販売承認申請を行うために、
を基本戦略とした。

そのため、まず
とした。

具体的には、PMDA との対面助言の結果、
が合意
された。 なお、
が確認された。 更に PMDA との協
議に基づき、
することとした。

なお、臨床試験①のデータ及び海外臨床試験データに基づき対象年齢を限定しない承認を取
得できる見込みであるが、補足的に日本人の高齢者及び小児におけるデータを取得する目的
で、臨床試験②及び③を

表 1 臨床試験計画

試験名（実施期間）	被験者数	用量	接種経路
①国内成人第 2/3 相臨床試験 （平成 年 月～年 月）	340 例	3.75 µg、7.5 µg	筋肉内（IM）、 皮下（SC）
②国内高齢者対象試験 （平成 年 月～年 月）	例		
③国内小児対象試験 （平成 年 月～年 月）	例		

1) 国内成人第 2/3 相試験（平成 年 月～平成 年 月）

申請データパッケージのコアとなる国内成人第 2/3 相臨床試験（①）については、本剤 2 回
目接種後 21 日までの免疫原性及び安全性を検討するパート A と 2 回目接種後 180 日までの
免疫原性及び安全性を検討するパート B で構成され、
提出した。

以下に、パート A の概略を記載する。

国内成人第 2/3 相臨床試験の概要

国内成人第 2/3 相臨床試験		実績
治験計画届出書提出		
第 1 症例接種開始（FSI）		
最終症例接種開始（LSI）		
Part A : 2 回接種後 3 週間観察	最終症例観察完了（LSO）	
	データベース固定	
	解析報告書	

	総括報告書	
Part B : 2回接種後 180 日間観察	最終症例観察完了 (LSO)	
	データベース固定	
	解析報告書	
	総括報告書	
製造販売承認申請 (輸入 ; Baxter 社製造品) 細胞培養全粒子インフルエンザワクチン H5N1「タケダ」5 mL 細胞培養全粒子パンデミックワクチン「タケダ」5 mL		平成 24 年 9 月 19 日
製造販売承認申請 (光工場製造品)		平成 25 年 3 月 27 日

本試験は 4 群で構成され、1 回目接種を 339 例 (7.5 μ g IM 群 85 例、7.5 μ g SC 群 84 例、3.75 μ g IM 群 84 例、3.75 μ g SC 群 86 例)、2 回目接種を 328 例 (7.5 μ g IM 群 83 例、7.5 μ g SC 群 80 例、3.75 μ g IM 群 80 例、3.75 μ g SC 群 85 例) が受けた。2 回目接種 21 日後観察、180 日後観察がそれぞれ 327 例 (7.5 μ g IM 群 83 例、7.5 μ g SC 群 80 例、3.75 μ g IM 群 79 例、3.75 μ g SC 群 85 例)、323 例 (7.5 μ g IM 群 81 例、7.5 μ g SC 群 79 例、3.75 μ g IM 群 78 例、3.75 μ g SC 群 85 例) に対して実施された。

①有効性 (免疫原性 ; 表 2)

- 抗体価の測定にはワクチン株と同じ H5N1/A/Indonesia/05/2005 野生株を使用した。
- 主要評価項目である SRH 抗体価で、EMA の CPMA 基準の 3 項目 (抗体保有率、抗体陽転率、抗体増加倍率) を 7.5 μ g IM 群/SC 群、3.75 μ g IM 群は全て達成した。
- 3.75 μ g SC 群では、抗体増加倍率は基準値を満たしたが、抗体陽転率は基準値下限と同値、抗体保有率は基準値を満たせず、有効性は不十分であった。
- 中和抗体価 (MN assay) は EMA における評価項目ではないが、20 倍以上を基準値とした場合、全般的に SRH 抗体価より高い値 (抗体保有率、抗体陽転率、抗体増加倍率) を示し、群間における傾向は SRH 抗体価の結果と同様であった。

表 2 本剤 2 回接種 21 日後のワクチン株 (Indonesia 株) に対する抗体反応 (SRH)

接種群	N	保有者数	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	陽転者数	抗体陽転率 (%) [95%信頼区間]	抗体増加倍率 [95%信頼区間]
7.5 μ g IM 群	83	62	74.7 [64.0, 83.6]	54	65.1 [53.8, 75.2]	3.5 [2.9, 4.2]
7.5 μ g SC 群	80	57	71.3 [60.0, 80.8]	45	56.3 [44.7, 67.3]	3.3 [2.7, 4.1]
3.75 μ g IM 群	79	56	70.9 [59.6, 80.6]	58	73.4 [62.3, 82.7]	4.5 [3.7, 5.5]
3.75 μ g SC 群	85	41	48.2 [37.3, 59.3]	34	40.0 [29.5, 51.2]	2.8 [2.4, 3.4]

N : 解析対象症例 (2 回接種を受けた被験者を対象とした)

②安全性 (表 3)

- ・局所反応の発現率は IM 群と比べ SC 群でやや高かったが、10%台であり良好な忍容性が確認された。
- ・全身性反応の発現率は全ての群で同程度であり、忍容性は良好であった。

表 3 1 回目又は 2 回目接種後 21 日以内に注射部位副反応又は全身性副反応が
発現した被験者 (安全性解析対象集団)

接種群	注射部位副反応		全身性副反応	
	1 回目接種後 n/N(%)	2 回目接種後 n/N(%)	1 回目接種後 n/N(%)	2 回目接種後 n/N(%)
7.5 µg IM 群	9/85 (10.6)	6/83 (7.2)	26/85 (30.6)	17/83 (20.5)
7.5 µg SC 群	12/84 (14.3)	11/80 (13.8)	21/84 (25.0)	10/80 (12.5)
3.75 µg IM 群	4/84 (4.8)	3/80 (3.8)	20/84 (23.8)	7/80 (8.8)
3.75 µg SC 群	12/86 (14.0)	7/85 (8.2)	20/86 (23.3)	14/85 (16.5)

N: 解析対象例数 (2 回目接種後は 2 回接種を受けた被験者を対象とした)、n: 発現例数

③結 論

- ・海外の承認用量と同じ 7.5 µg を日本人の臨床推奨用量に選択した。
[redacted]
- ・ 3.75 µg は IM で CPMA 基準を達成しているが、接種法ごとに用量が異なることは市場での混乱をきたすので申請用法用量とはしない。
- ・ 7.5 µg IM は有効性・安全性ともに良好であるため、申請用法用量とすることに問題ない。
- ・ 海外試験データと矛盾しないデータが得られた。
- ・ 日本人の臨床推奨用量が海外の承認用量と同じ 7.5 µg となったことから、実生産施設について当初計画通り実生産施設整備事業の項で示した整備規模で、「6 ヶ月で 2,500 万人分以上」の供給が可能となる目処がたった。

2) 審査状況、その他関連する臨床試験の進捗状況

① プロトタイプワクチンについて

- 平成 23 年 10 月 31 日発出の「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」を踏まえ、プロトタイプワクチンの製造販売承認申請について、[redacted]実施した。
- [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]を提案した。
プロトタイプワクチン製造販売承認申請に際しては、[redacted]
[redacted]より出された。このため H5N1 インフルエンザワクチン [redacted]オー

ファン申請を行い平成 24 年 9 月 13 日に指定を受けた。

- 平成 24 年 9 月 19 日付で申請したプロトタイプワクチンについては、

② Baxter 社製 5mL 製剤（輸入）の申請・審査状況について

- 平成 24 年 9 月 19 日に、H5N1 インフルエンザワクチン及びプロトタイプワクチンとして申請し、

プロトタイプワクチンについては、

- H5N1 インフルエンザワクチンは、平成 25 年 6 月承認を目指して予定通り審議が進んでいる。

③ 光工場製 製造販売承認申請について

- 平成 25 年 3 月 27 日に光工場製造品（販売名： 及び プロトタイプワクチンも合わせて製造販売承認申請した。

④ 小児・高齢者を対象とした臨床試験について

- 平成 23 年 8 月 19 日付の事業採択通知（事前評価結果）において、新型インフルエンザワクチン開発で、成人のみならず小児・高齢者での開発を目指す[]を考慮し、第 2 次事業での臨床開発と併せて実施している。
- 高齢者については、[]承認取得する。
ただし、[]
[]
[]。
- 小児については、[]
[]
[]。
- 小児及び高齢者を対象とした臨床試験成績が確定次第、[]
[]予定である。

3) まとめ

実生産施設整備に関しては、第 1 期商用設備及び第 2 期商用設備の設備化も計画通り推移し、計画した製造規模の実生産施設整備が完了した。 本事業終了後は、[]に予定されている GMP 査察に備えて第 2 期商用設備でのバリデーションロットの製造等を進めている。

H5N1 ワクチン及びプロトタイプワクチンの光工場製造品の製造販売承認申請については、まず平成 24 年 9 月 19 日に、Baxter 社との共同開発品（Baxter 社製造品）である 5mL 製剤（H5N1 及びプロトタイプワクチン）の製造販売承認申請（輸入）を行った後、平成 25 年 3 月 27 日に、[]

[]の 2 品目を申請した。 []の当初計画通りを目指している。

今回の第 2 次事業における助成交付基準額 239 億 8,352 万 3,000 円については、全額を実生産施設整備事業に、[]

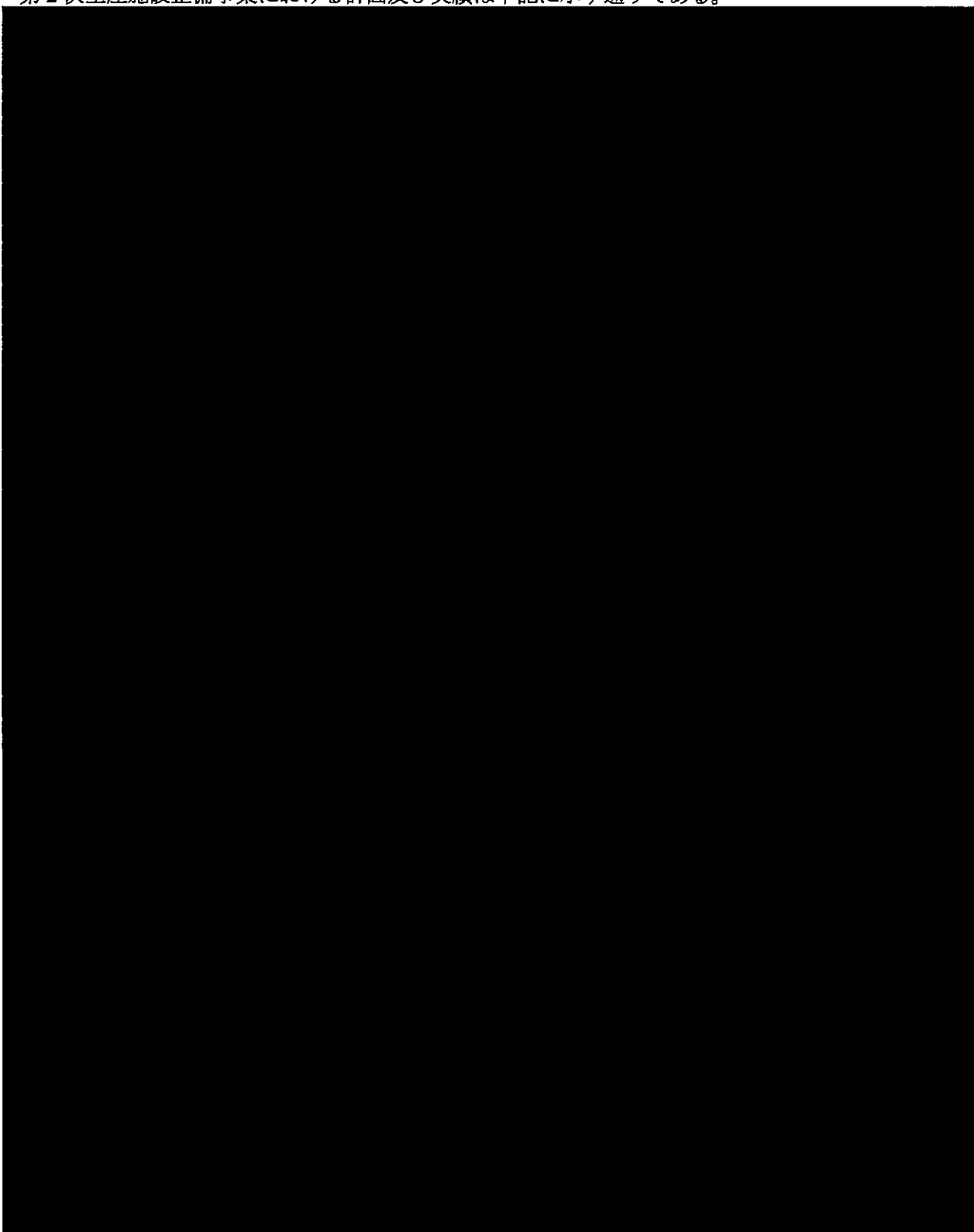
[]を使用した。 []、また助成交付基準額を超過した []整備費用は自社負担とした。 更に、これら助成金対象経費区分の見直しは、本事業への応募時の計画と事業に採択された際の採択要件に基づき変更したものである。

以 上

注1) 細胞培養法開発事業実施計画書 (PDSC-D4 様式 2-細胞) に基づいて記載してください。

注2) 細胞培養法開発事業実施計画書 (PDSC-D4 様式 2-細胞) を添付してください。

第2次生産施設整備事業における計画及び実績は下記に示す通りである。



- 注1) 事業計画は具体的に、また開始時期と終了見込み時期がわかるように矢印（→）で記載してください。
- 注2) 開発が事業年度で終了しない場合には終了予定年度までの開発計画を示してください。
- 注3) 臨床試験については相（phase）がわかるように記載してください。
- 注4) 付属資料として開発工程表（ガントチャート）を添付してください。
- 注5) 計画を黒文字（黒矢印）、実績を青文字（青矢印）で示した。

