

厚生労働大臣 田村 憲久 殿

一般社団法人未承認薬等開発支援センター

専務理事 深野 寛司

**新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業における細胞培養法ワクチン
実生産施設整備等推進事業（細胞培養法第 2 次事業）終了に関する報告**

新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業における細胞培養法第 2 次事業が、平成 23 年 8 月から開始され、本事業の実施期限である平成 24 年度末(平成 25 年 3 月末日)に終了したので、当該事業実施団体の実施計画及び助成金の収支状況を報告する。

平成 23 年 8 月 19 日に武田薬品工業(株)（以下、武田薬品と略）、(財)化学及血清療法研究所（以下、化血研と略）、北里第一三共ワクチン(株)（以下、KDSV と略）及び(財)阪大微生物病研究会（以下、阪大微研と略）が、細胞培養法 2 次事業の事業実施団体として採択され、助成基準額が決定された。これら企業は、本事業の目的である細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの実生産施設整備等を推進し、全国民分の新型インフルエンザワクチンの生産期間を約半年とするために、細胞培養法による新型インフルエンザワクチンの実生産施設・設備の整備、また臨床試験を実施し、平成 25 年度内の実用化に向け開発を進めてきた。

(社)未承認薬等開発支援センター（以下、PDSC と略）は、助成基準額を限度として事業実施団体に助成金を交付し、その実施計画の進捗並びに助成金の使用状況が適正であることを随時調査、確認した。また、本事業実施の終了に当たっては、最終の調査、確認を行い、各実施企業における適正な助成金の使用及び本事業目標の達成状況を確認した。

本事業目標は、①細胞培養法に因る新型インフルエンザワクチンの製造販売につき、平成 24 年度中に薬事法に基づく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としても開発する意思を有すること、③平成 25 年度中の実用化を目指すこと、④製造半年後に 4000 万人分以上（化血研及び KDSV）あるいは 2500 万人分以上（武田薬品及び阪大微研）のワクチン生産量が供給可能な製造施設を整備すること、である。

PDSC の確認結果においては、武田薬品及び化血研は当初の計画通りに事業計画が進捗し、当該ワクチンの必要生産量が供給可能な製造施設を整備し、承認申請を平成 24 年度中に行い、事業目標が達成できた。また、「新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備臨時特例交付金に係る助成金交付要綱」の「7. 交付の条件」に対して、両社とも逸脱するものはなかったと評価した。

KDSVについては平成24年度中に臨床用量が決定できず承認申請ができなかったため、整備した施設設備の製造能力が必要生産量を供給可能かどうかの判断はできないことから、目標の①及び④については達成できていないと評価した。しかし、KDSVは平成25年6月25日に「事業終了後の進捗及び対応について」を終了報告書別紙として提出した。これによると事業開始当初の予測臨床用量より増量となるが、同年6月19日に承認申請を行った。また、臨床用量が増量することから生産計画の見直しを行い、製造半年後に4000万人分以上の供給が可能となったとしている。なお、KDSVはシリンジ製剤の供給も事業目標であるが、臨床用量が増量することから生産ラインの一部改造が必要となり、シリンジ製剤の申請は約1年遅延する。また、助成金交付要綱の「7. 交付の条件」に対しては、KDSVは目標達成ができていないとの評価から、交付の条件4) 項に対する対応は今後の評価を待たねばならない。

阪大微研については、事業実施期間中に事業実施の中止（平成24年11月22日厚生労働省健康局結核感染症課プレスリリース）、本事業に対する「助成金交付申請」の取り下げ（平成24年11月26日）となり、交付済み助成金はPDSCに返納された。

一方、交付した助成金の管理等は4社において適正であった。

従って、細胞培養法第2次事業を実施した武田薬品及び化血研は事業を完了したが、KDSVについては事業実施期間内に完了できなかったと評価した。今後、厚生労働省の諮問委員会である評価委員会の事後評価を受け、厚生労働大臣の評価確定が行われ、助成金額も確定されるものである。

以下に武田薬品、化血研、KDSV が提出した事業実施計画終了報告書及び事業収支終了報告書に基づく各企業の事業実施状況を記述する。

1) 武田薬品工業株式会社

武田薬品は、細胞培養法第2次事業について、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を要件に、6ヵ月で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。

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承認申請を行うために、
光工場製造品を申請する開発戦略を採った。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。

国内成人を対象とした臨床試験の結果から、海外の承認用量と同じ7.5 μ gを日本人の臨床推奨用量に選択し、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」5mL及び細胞培養全粒子パンデミックワクチン「タケダ」5mL)の製造販売承認(輸入)申請を行った。

一方、実生産施設の整備は、武田薬品光工場製造品の開発のために、第I期商用設備として
での設備整備を、その後第2期商用設備として
での設備設置を行った。そして、平成25年3月27日に、武田薬品光工場製造品であるH5N1及びプロトタイプの2製品(販売名:
及び
として製造販売承認申請を行った。

このように実生産施設設備の整備については、計画通り推移し、計画した製造規模の実生産施設の整備が完了した。また、臨床試験結果により日本人の臨床推奨用量が海外の承認用量と同じ7.5 μ gとなったことから、当初の計画通りの実生産施設整備規模で、「6ヵ月で2,500万人分以上」のワクチンの製造供給が可能となった。

本事業終了後は、PMDAによるGMP査察の実施が
と見込まれることから、第2期商用設備でのバリデーション製造を
に完了する予定で整備を進めており、平成26年3月末までに「6ヵ月で2,500万人分以上」の光工場製造品の承認を見込んでいる。

なお、国内臨床試験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、これらを対象とした臨床試験を
である。

武田薬品は細胞培養法2次事業に対する助成交付基準額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充てた。

即ち、助成交付金は に使用しており、
また助成交付基準額を超過した の整備費用は武田薬品負担とした。このことから、助成金額は基準額通り 23,983,523,000 円である。

従って、細胞培養法2次事業の目標は達成され、「新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備臨時特例交付金に係る助成金交付要綱」の「7. 交付の条件」に規定する内容から逸脱するものはなく、交付された助成金の管理等が適正であり、新型インフルエンザ基金による助成金額は23,983,523,000円である。

2) 一般財団法人化学及血清療法研究所

化血研は、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、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を要件に、6 ヶ月で 4,000 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。

実生産施設整備事業における、原液棟の建築・設備の整備、アジュバント製造設備の整備、既存製剤棟の改造工事・設備の整備、新配送センターの建築・整備を行い、計画通り推移し、当初の計画通りの実生産施設整備が完了した。

臨床試験等実施事業においては、3つの臨床試験を実施した。

第Ⅰ相試験は健康成人男性志願者を対象として 3.8 μ g 群、7.5 μ g 群の 2 用量で実施し、プロトタイプワクチンガイドラインの 3 項目の評価基準を全て満たし、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が、1.9 μ g 群では確認されなかった。また、重篤な副反応、重要な副反応、pIMDs の発現は 3 群で認められなかった。

第Ⅱ相試験は、第Ⅰ相試験の結果から抗原量を 3.8 μ gHA 及 7.5 μ gHA とし、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 群による健康成人を対象とする二重盲検ランダム化並行群間試験を実施した。

その結果、いずれの接種群もプロトタイプワクチンガイドラインの 3 項目の評価基準を全て満たすこと、ま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なかった。

第Ⅲ相試験は、第Ⅱ相試験の結果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るが、パンデミックワクチンとして高い免疫原性を発揮することや副反応のリスクを可能な限り減らす必要があると考え、3.8 μ gHA にアジュバント標準量群を選択し、健康成人を対象とする多施設共同非盲検非対象試験を実施した。

その結果、3.8 μ gHA+アジュバント標準量群はプロトタイプワクチンガイドラインの 3 項目の評価基準を全て満たし、また重篤な有害事象の発現もなく安全性上問題となる有害事象は認められなかった。

以上のことから、「乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン (H5N1 株)」については平成 25 年 3 月 28 日に製造販売承認申請を行い、プロトタイプワクチンについては「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、平成 25 年度中に申請予定である。また、いずれのワクチンも希少疾病用医薬品に指定された。

なお、申請臨床用量は抗原量 3.8 μ gHA となり、この用量は当初想定していたものであり、上述した実生産施設設備の整備については、当初の設計どおりの製造規模で「ワクチン製

造株受領後半年以内に 4000 万人以上」の生産・供給が可能となった。

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助成交付基準額 23,983,523,000 円に対して、事業実績額は [REDACTED] 円で、[REDACTED] 円の超過であった。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 [REDACTED] 円であり、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、[REDACTED] 円となり、基準額に対し [REDACTED] 円の超過となった。この [REDACTED] 円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。このことから、助成金額は基準額通り 23,983,523,000 円である。

従って、細胞培養法第2次事業の目標は達成され、「新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備臨時特例交付金に係る助成金交付要綱」の「7. 交付の条件」に規定する内容から逸脱するものはなく、交付された助成金の管理等が適正であり、新型インフルエンザ基金による助成金額は23,983,523,000円である。

3) 北里第一三共ワクチン株式会社

KDSV は、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、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を要件に、6 ヶ月で 4,000 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 299 億 5,900 万円にて採択された。

実生産施設整備事業については、予測臨床用量を 15 μ gHA/dose で 2 回接種とし、この臨床用量から事業目標である半年間で 4000 万人分 (10mL バイアル製剤が 3500 万人分、シリンジ製剤が 500 万人分) 以上のワクチン生産を可能とする規模の施設及び設備の整備計画を立て実施した。これらの施設建築、既存施設の拡張工事、設備の整備等は一部計画の変更はあったが、ほぼ計画通り推移し、当初の計画通りの実生産施設整備が完了した。

臨床試験等実施事業については、検証試験である第Ⅱ/Ⅲ試験 (J301 試験) と第Ⅲ相試験 (J302 試験) の 2 試験を実施した。臨床試験に使用した本剤は不活化全粒子ワクチンにアルミニウムアジュバント (0.3mg/mL) 添加剤である。

第Ⅰ相臨床試験の 01 試験 (抗原量 5 μ g、10 μ g、15 μ g) では、HI 抗体価における免疫原性の用量相関性が十分確認できなかったことから、より高用量を用いた 02 試験 (30 μ g、60 μ g) を追加実施した。HI 抗体価の結果をプロトタイプワクチンガイドラインの評価基準からみると、60 μ g 群では抗体陽転率及び GMT 変化率においては適合するが、これ以外の用量では基準を満たさなかった。

一方、第Ⅰ相臨床試験開始直後の平成 23 年 10 月 31 日に、「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」(以下、プロトタイプワクチンガイドライン) が公表され、SRH 抗体価を主要評価項目とすることが規定された。このことから、SRH 抗体価についても追加測定をした。その結果、SRH 抗体価は 60 μ g 群でプロトタイプワクチンガイドラインの 3 つの評価基準を満たした。01 試験、02 試験ともに臨床的に問題となる副反応は認められず、副反応の発現率と用量には相関は認められなかった。

第Ⅰ相試験の結果から、第Ⅱ/Ⅲ試験 (J301 試験) はプロトタイプワクチンガイドラインにおける 3 つの評価基準に適合する目的で、抗原量 30 μ g、60 μ g の 2 用量による健康成人を対象とした無作為化二重盲検用量群間比較試験を、及び第Ⅲ相試験 (J302 試験) は既承認の鶏卵培養ワクチン 15 μ g を対照群として、本剤抗原量 15 μ g の非劣性を検証する目的で、健康成人を対象とした無作為化並行群間比較試験を実施した。

J301 試験結果では SRH 抗体価において、60 μ g 群はプロトタイプワクチンガイドラインの 3 基準すべてに適合したが、30 μ g 群は 2 基準に適合した。両群の安全性に大きな問題はなかった。

J302 試験（第Ⅲ相試験）成績では本剤群の鶏卵培養ワクチン群に対する非劣性は検証できなかった。なお、本剤群の有害事象発現率は鶏卵培養ワクチン群を上回るものではなかった。

上述した 2 つの検証試験結果からは申請用量の決定ができず、平成 25 年 3 月末までに承認申請はできなかった。また、用量が決定されていないために、整備した製造施設は必要生産量の供給が可能かどうかの判断ができないことから、事業目標の①及び④については達成できなかったと評価した。

交付された助成金については、助成基準額 299 億 59 百万円に対して、事業実績額は 299 億 63 百万円となり、4 百万円の超過となった。この超過分は自己資金で支払いを行った。臨床試験等実施事業は、第Ⅱ相/Ⅲ臨床試験を当初計画の CRO 委託から第一三共との共同研究に変更するなど外部委託費用が低減した一方、実生産施設整備事業において各種の仕様変更や工程管理機器の追加購入等が発生したため、全体として超過となった。

一方、KDSV は事業実施計画終了報告書の提出後に、当報告書の別紙として「事業終了後の進捗及び対応について」を提出し、事業実施期限（平成 25 年 3 月末）後の検討状況を説明した。その説明によると、その後の検討により、本剤抗原量 30 μ g で製造販売承認申請を平成 25 年 6 月 19 日に行った。本剤はオーファン指定医薬品であり、その標準審査期間から予測すれば平成 26 年 3 月末までに医薬品製造販売承認を得ることが可能であり、平成 25 年度中の実用化が可能と思われる。申請用量が 30 μ g となったことから、本事業により整備した製造施設での生産計画の見直しを行い、バイアル製剤で 4000 万人分の供給を確保することが可能となった。なお、シリンジ製剤については設備等の改造が必要であり、当面はバイアル製剤で 4000 万人分の供給を確保し、シリンジ製剤の承認取得後はバイアル及びシリンジ両製剤で合計 4000 万人分のワクチンを供給する。なお、シリンジ製剤は ██████████ 承認取得の見込みである。これらのことから、KDSV は細胞培養法 2 次事業の目的は実質的にほぼ達成できたとしている。

従って、本事業目標は事業期間内には達成できなかった。また、「新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備臨時特例交付金に係る助成金交付要綱」の「7. 交付の条件」に規定する内容に対しては、目標を達成できていないとの評価から交付の条件 4) 項に対する対応は、今後の厚生労働省の諮問委員会である評価委員会の事後評価を受けた後、厚生労働大臣の評価確定を待たねばならない。また、交付された助成金の管理等は適正であり、新型インフルエンザ基金による助成金額は 29,959,000,000 円である。