

1次事業(細胞培養法開発事業)事後評価:総合評語等まとめ

事業者名	総括コメント	
武田薬品工業(株)	・事業計画は概ね問題なく実施されたと評価。 ・海外提携先での技術習得を主体としており、国内施設における実績はまだ少ない。 ・今後、実生産規模での再現性を検証することが望まれる。	
		総合評語 A
(株)UMNファーマ	・[] についての計画変更以外は、実験用生産施設の整備を含め、概ね計画どおり実施されたと評価。 ・実生産における培養スケールを[] 計画変更を行っても細胞の増殖性等に影響は生じないと予測していることについて、[] 性を裏付けるデータが、1次事業の活動内において十分得られているとは言い難い。 ・当初計画していた実生産での培養スケールを[] 変更を行ったことについて、最終的な臨床用量において[] 抗原を要する可能性を踏まえたものと思われるが、細胞の増殖性への影響評価等につき更に検証することが望まれる。	
		総合評語 B
北里第一三共(株)	・基礎研究のうち細胞の特性解析試験、及び非臨床試験のうち細胞の安全性に関する[] 試験について、計画から遅れが生じた以外は、事業計画は概ね問題なく実施されたと評価。 ・スケールアップ時の品質の同等性を十分検討することが望まれる。 ・臨床試験の開始時期(予定)が遅いことから、今後の改善が望まれる。	
		総合評語 A
(財)化学及血清療法研究所	・いくつかの計画変更、若干の遅延が生じた以外は、概ね計画に沿って実施されたと評価。 ・平成23年度以降も継続して検討を行う余地はあるものの、実生産に向けたスケールアップ等の基礎的検討について進展が認められる。	
		総合評語 A

平成 23 年 6 月 30 日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿

一般社団法人未承認薬等開発支援センター

専務理事 吉野卓史

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
細胞培養法開発事業（1 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開発事業の 1 次事業が、平成 22 年 7 月から開始され、本事業の実施期限である 22 年度末（23 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 22 年 7 月に武田薬品工業（株）、（株）UMNファーマ、（財）化学及血清療法研究所、及び（学）北里研究所が、細胞培養法開発事業の事業実施団体として採択された。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製造方法を確立し、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、細胞培養新型インフルエンザワクチンの実験用生産施設の整備、及び基礎研究を実施し、細胞培養新型インフルエンザワクチンの開発を進めてきた。（社）未承認薬等開発支援センター（以下、PDSC と略）は、厚生労働省により決定された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や助成金の使用状況が適正であるかどうかを随時調査、確認してきた。本事業の終了に当たり、最終の調査、確認を行い、各実施企業が適正に助成金を使用し本事業を終了したことを確認したので、以下に各企業の状況を示す。なお、各企業における細胞培養法開発事業実施計画終了報告書、細胞培養法開発事業収支終了報告書、及び助成金額確定通知書を添付する。

1) 武田薬品工業株式会社

武田薬品工業は、バクスター社が確立したVero細胞を用いた新型インフルエンザワクチン製造方法を、技術移管し、自社施設内で一貫製造を行い、市場に供給することを目的としている。

本事業については、既存施設の整備を行い、実験用生産施設として実験用生産試製を行った。また、実生産施設の設計を行った。

この施設での実験用生産試製により、バクスター社が確立したVero細胞培養法、ウィルス培養法、不活化法、精製法を含むインフルエンザワクチン製造法の自社製造基本技術を確立した。また、原液、製剤の規格試験法及び工程内管理試験法の技術を確認した。具体的には[REDACTED]（全容量[REDACTED]の培養槽）の培養規模の実験試製を行う設備、機器等の据え付けを完了し、適格性評価も終了した。

実生産施設設計については、実生産施設の建設確認申請を提出し、確認証を受領し、詳細設計を進めている。

以上のことから、[REDACTED]規模の実生産施設へのスケールアップでの再現性が得られる確認が得られたとしている。

また、臨床試験計画については、国内臨床開発計画の策定及び臨床試験実施計画書を作成し、[REDACTED]

[REDACTED]の投与開始準備が完了したとしている。なお、製造販売承認申請に必要な[REDACTED]完了したとしている。

これらの事業実施に関し、PDSCは調査を行い、助成金対象経費の確認、実績経費の生証憑を確認、本事業用の口座における支出入を確認し、経費の処理内容及び助成金で購入した機器等の管理等について調査した。

その結果、助成金対象経費において一部修正を求めたが、経費の処理・管理状況において問題はなく、また助成金で購入した機器等の管理においては資産台帳作成や表示がなされ、適正であった。

調査において指摘し、両者協議の上対応をした点について示す。

[REDACTED]



これらのことから、基準額：3,608,200,000円であったが、交付額：2,575,700,000円、実績額：2,349,253,324円、返還額：226,446,676円となった。

従って、「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ではなく、細胞培養法開発事業計画は完了し、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2,349,253,324円であることが確定した。

2) 株式会社UMNファーマ

UMNファーマは、実験用生産施設として秋田工場を建設し、関連設備の整備及び実生産設備の設計を行い、増殖性試験等基礎研究を行うために横浜の研究所を整備、拡充し、組み換えヘムアグルチニン蛋白(rHA)の収量向上、及びパンデミック株を想定したrHA生産対応のシステム化を実施した。これらは、技術導入元であるProtein Sciences Corporation(以下、PSCと略)で開発、確立されたバキュロウィルスと昆虫(ハスモンヨトウ近似種)細胞によるたん白発現技術を利用したインフルエンザrHAワクチンの製造を行い、市場に供給することを目的としている。

秋田工場の建築、整備は、東日本大震災により一部備品等の設置に遅延が生じたものの、事業実施期間内に概ね完了した。

また、実生産施設の基本設計を行い、実生産スケールである培養槽でのシミュレーションを行った。

増殖性試験等基礎研究については、横浜の研究所を整備、拡充しスケールまでの製造を確立し、改良した精製方法によりrHAたん白収量の向上ができた。

なお、厚生労働省の確認の基に

した。

なお、UMNファーマの本事業に臨床試験計画書の作成は

これらの事業実施に関し、PDSCは調査を行い、助成金対象経費の確認、実績経費の生証憑を確認、本事業用の口座における支出を確認し、経費の処理内容及び助成金で購入した機器等の管理等について調査した。

その結果、助成金対象経費において一部修正を求めたが、経費の処理・管理状況において問題はなく、また助成金で購入した機器等の管理においては資産台帳作成や表示がなされ、適正であった。

これらのことから、基準額＝交付額＝実績額3,291,887,000円であり、返還額はない。

従って、「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ではなく、細胞培養法

開発事業計画は完了し、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3,291,887,000円であることが確定した。

3) 一般財団法人化学及血清療法研究所

化血研は、EB66細胞を用いた新型インフルエンザワクチン製造方法を確立させ、自社施設内で一貫製造を行い、市場に供給することを目的としている。

本事業については、実験用生産施設として、既存施設の改築、整備を行い、実験用生産試製を行った。また、実生産施設の設計を行った。

この施設での実験用生産試製により、再現性の検証、培養条件や精製法等の至適化検討、及び実生産に向けたスケールアップ検討を行い、良好な結果を得た。

また、原液、製剤の品質特性、規格試験法及び工程内管理試験法の技術を確立、品質等に良好な結果を得た。設備、機器等の据え付けを完了し、適格性評価であるIQ/OQを終了し、PQを実施した。

一方、臨床試験計画については、国内臨床開発計画の策定及び臨床試験実施計画書を作成し、PMDAとの医薬品第I相開始前相談を経て、治験届を提出し、
初回投与が開始された。

これらの事業実施に関し、PDSCは調査を行い、助成金対象経費の確認、実績経費の生証憑を確認、本事業用の口座における支出入を確認し、経費の処理内容及び助成金で購入した機器等の管理等について調査した。

その結果、助成金対象経費において一部修正を求めたが、経費の処理・管理状況において問題はなく、また助成金で購入した機器等の管理においては資産台帳作成や表示がなされ、適正であった。



- ・事業遂行のために基準額を超えた経費が発生しているが、目的とする設備の整備等には、この他にも自社持ち出し経費があったが、これらは当初から判明しており、自社で賄うとしていたとのことである。

これらのことから、交付額＝基準額：3,100,000,000円、実績額：3,100,599,310円となり、実績額は交付額＝基準額を超過し、返還額はない。

従って、「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、細胞培養法開発事業計画は完了し、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3,100,000,000円であることが確定した。

4) 学校法人北里研究所（現北里第一三共ワクチン株式会社）

（学）北里研究所は、2011年4月1日付けで、北里第一三共ワクチン株式会社に事業譲渡し、以後は北里第一三共ワクチン株式会社が責任をもって本事業の一切を引き継ぐことになった。そのため、本事業の終了に当たって[REDACTED]に実施した調査は、北里第一三共ワクチン株式会社で行った。

北里研究所は、埼玉県北本市にある研究所敷地内に実験用生産施設を建設し、関連設備の整備及び実生産設備の設計を行った。

本事業では、細胞培養法を用いた新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備のうち、実験用生産施設・設備の新設、及び実生産施設建設・整備のための設計を実施するものであり、実験用生産施設はワクチン生産の細胞培養工程、ウィルス培養工程、及びウィルス精製工程を含んでいる。設備機器として実生産施設とほぼ同容量の[REDACTED]培養槽及び[REDACTED]を設置した。その培養槽は1回の培養で[REDACTED]のウィルス浮遊液が回収され、回収されたウィルス浮遊液を濃縮・精製することにより、ワクチン原液が製造でき、実生産規模での培養方法を確立することができる。

実生産施設設計では、原材料・資材・中間体の受け入れ/払い出し・保管から原液製造、製剤化、出荷までの一貫製造が可能で、三極GMP対応とし、自動化・効率化を導入した施設を設計した。また、将来的な汎用性を勘案し、[REDACTED]にも対応する施設とした。

増殖性試験等基礎研究については、[REDACTED]スケールでの検討を基に、[REDACTED]規模の培養をシミュレーションし、実生産規模へのスケールアップが可能であることを確認した。非臨床試験は[REDACTED]規模で製造した製剤により実施し、免疫原性の確認、及び安全性に問題の無いことを確認した。

臨床試験計画については[REDACTED]の実施計画書を作成した、

これらの事業実施に関し、PDSCは調査を行い、助成金対象経費の確認、実績経費の生証憑を確認、本事業用の口座における支出入を確認し、経費の処理内容及び助成金で購入した機器等の管理等について調査した。

その結果、経費処理における生証憑等の管理は適正であったが、一部の助成金対象経費の取扱いの修正ならびに、助成金で購入した機器等の適正な管理の必要性を指摘し、両者協議の上対応を行った。



これらのことから、交付額＝基準額3,500,000,000円、実績額：3,495,981,536円、返還額は4,018,464円となった。

従って、「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、細胞培養法開発事業計画は完了し、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3,495,981,536円であることが確定した。

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：

1. 実験用生産施設整備事業（進捗、変更、終了）報告

1-1. 実験用生産施設の整備

付の細胞培養法開発事業実施計画書に記載したスケジュール通り、第1次整備事業における実験用生産施設の整備を完了した。

この実験用生産施設での実験試製により、Baxter 社が確立した Vero 細胞培養法、ウイルス培養法、不活化法、精製法を含むインフルエンザワクチン製造法の自社製造基本技術を確認した。また、規格試験法及び工程内管理試験法の技術を確認した。

具体的な整備内容と成果は、次の通りである。

- での培養実験を実施できる実験用生産施設の整備を完了した。当該施設は、インフルエンザワクチン製造用候補株での製造条件検討に使用可能な に準拠した実験施設と、GMP 対応の試験施設（実生産施設で製造した中間体及び原液の一部試験を行う試験室として活用）を備えている。
- 、実験するために必要な機器の設備化を完了した。当該機器は、ワクチンを試製するために Baxter 社の情報を基に選定した保冷库、培養機器、精製機器及び試験機器等である。
- の実験試製を行うために必要な機器の据付を完了し、試運転、適格性評価（IQ・OQ・PQ）等を経て 培養実験を実施するために必要な整備を完了した。
- り、実際に た。

注)

1-2. 関連設備の整備

の細胞培養法開発事業実施計画書に記載したスケジュール
を前倒しして、実験用生産施設での実験試製に必要な環境・用役関連設備の整備を完了した。

具体的な整備内容と成果は、次の通りである。

- 1) 当該設備により GMP 対応試験室を、以下の通り管理している。
 - (1) 実験室内を外気圧よりも陰圧に制御した
- 2) は既設の設備を整備及び改造し、
- 3) こ、既設の設備を整備及び改造し、
- 4)
- 5)
- 6)

1-3. 実生産施設の設計

寸の細胞培養法開発事業実施計画書に記載したスケジュール通り、実生産施設の設計を進め、

した。また、

た。

以上のように、第1次整備事業における実生産施設の設計を予定通り完遂し、
に向けた第2次整備事業である実生産施設整備を開始している。なお、実生産施設の設計に関する具体的な進捗・成果は、次の通りである。

- ・ から、パンデミック発生時に、製造着手から6ヵ月間で のワクチン供給が可能な生産施設に関する施設規模、設備化スケジュール等の した。
 - ・ から、Baxter社のVero細胞培養法に関する技術情報に基づき、生産計画立案や工場内配置を決定するための した。
 - ・ まで、 に向けて、Baxter社による各種技術情報等に基づき建築確認申請図書を含む基本設計を行った。
当初スケジュール通り、
 た。
- から、建設工事のスケジュールに対応して、順次基本設計図書中に細部情報を盛り込むべく詳細設計を進めている。

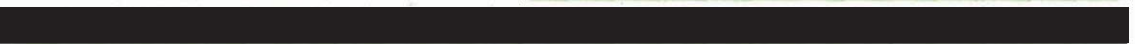


なお、実験用生産施設整備事業の実施にあたり、エンジニアリング会社の選定については、



とした。

また、実生産施設の設計費用については、



とした。その結果、当該事業における



た。

2. 増殖性試験等基礎研究事業（進捗、変更、終了）報告

2-1. 増殖性試験等基礎研究

〇〇〇〇の細胞培養法開発事業実施計画書に記載したスケジュール通り、前記の実験用生産施設整備事業で整備した 〇〇〇〇 実験用生産施設を用いて基礎研究を遂行した。

その結果、〇〇〇〇の実験試製において、実生産規模へのスケールアップの重要因子である 〇〇〇〇 Baxter 社の結果を再現することができ、Baxter 社の Vero 細胞培養法、ウイルス培養法、不活化法及び精製工程を含む一連の製造基本技術を自社技術として習得・確立した。

Baxter 社で既に、6,000L 培養槽規模での実生産技術へのスケールアッププロセスを確立していること、〇〇〇〇

ことから、今回の実験結果は、第2次整備事業で整備する 〇〇〇〇の実生産施設へのスケールアップでの再現性が得られる確証を与えるものである。

具体的な研究内容と成果は、次の通りである。

1) 製造技術 〇〇〇〇



実驗試製において、細胞培養工程、ウイルス培養工程、不活化工程及び精製工程を含む一連の製造基本技術を自社技術として習得・確立した。

2) 製造技術

実驗にて、細胞培養工程、ウイルス培養工程、不活化工程及び精製工程を含む一連の製造基本技術を自社技術として習得・確立した。

3) 試験技術

した。

4) その他付帯技術

を行った。

2-2. 臨床試験計画書の作成

の事業計画書・別紙2に記載した細胞培養 H5N1 インフルエンザウイルスの国内臨床開発計画の策定及び臨床試験計画書の作成をした。
具体的には、次の通りである。

により、開発戦略、申請データパッケージ等に関する方針を確定した。

臨床試験計画書 初版（英語版）の作成を完了し、引き続き日本語版を作成した。

の和訳及び用語チェック

した。

した。

予定

に関しては、以下の方針で進める。

本事業の成果である上記の

このため、第2次整備事業において予定している

ものとなっている。

2-3. その他の試験

付の新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（細胞培養法開発事業）事業計画書添付の増殖性試験等基礎研究実施事業計画書（別紙2号様式）に記載したその他試験（毒性試験）の進捗は下記の通りである。

1) 毒性試験等開発研究

- ・上述した日本での臨床試験で実施することから、での安全性に差がないことを示す必要があると考え、医薬品機構からの助言を参考に、した。

既に

に含まれる)では全身毒性はなく、回復性を示すだけがみられた。においても試験期間中のいずれの時期にも全身毒性はみられず、回復性を示す投与部位の刺激性炎症変化のみがみられた。

なお、

なった。

以上を以て、毒性試験等開発研究活動を完了した。

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。

平成 23 年 5 月 27 日

細胞培養法開発事業実施計画終了報告書

会社名：株式会社 UMN ファーマ

担当者：[REDACTED]

【はじめに】

株式会社 UMN ファーマ（以下、UMN ファーマ）の細胞培養法開発事業は、実験用生産施設整備事業及び増殖性試験等基礎研究実施事業から構成され、実験用生産施設整備事業では、実験用生産施設・関連設備の整備及び実生産設備の設計を実施し、増殖性試験等基礎研究実施事業では、組換えヘムアグルチニンたん白（rHA）の収量向上及びパンデミック株を想定した rHA 生産対応のシステム化を実施した（図 1）。なお、当初計画していた [REDACTED] [REDACTED] 技術導入元の Protein Sciences Corporation（以下、PSC）[REDACTED] であり、UMN ファーマでの検討に時間を要しないことから、平成 [REDACTED] 年度に実施することとし本事業内では実施しないこととした。

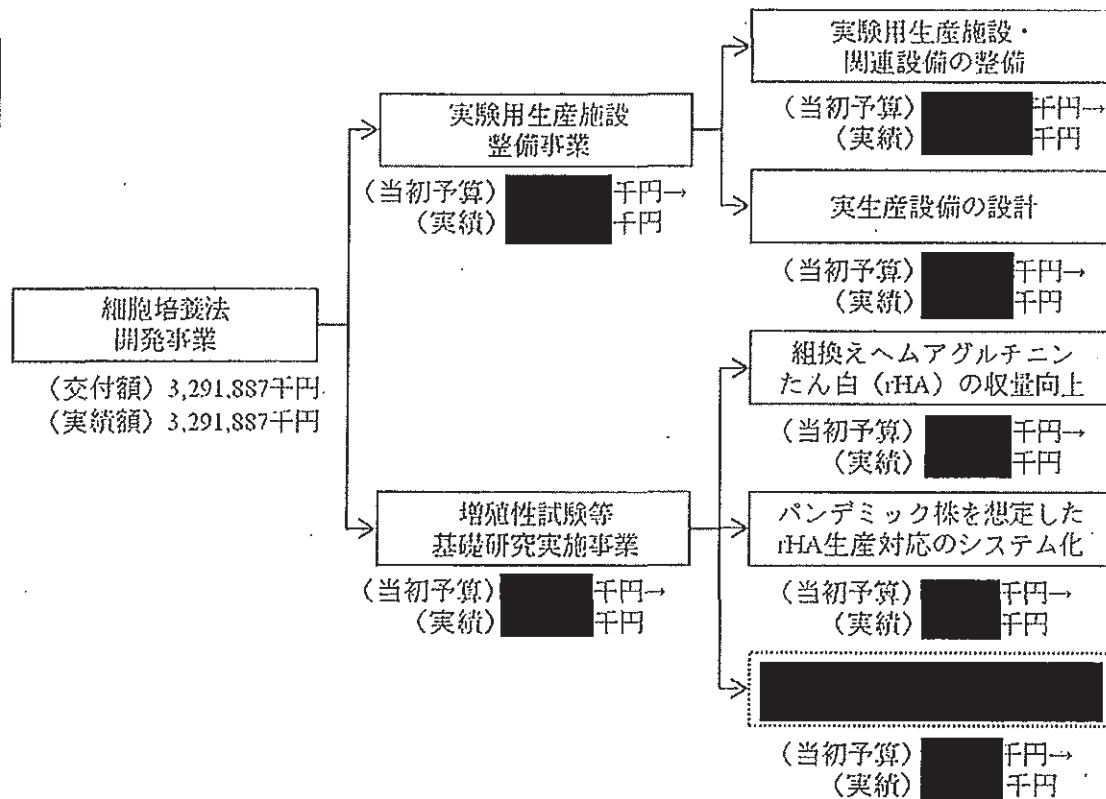


図 1 UMN ファーマの細胞培養法開発事業の構成

【事業終了報告】

1. 実験用生産施設整備事業終了報告

1-1. 実験用生産施設の整備

事業期間内に実験用生産施設の整備が完了した。

UMN ファーマでは、PSC が [] 培養槽を3基設置した [] を本実験用生産施設整備事業開始前に計画していた。平成20年 [] 月に秋田県秋田市の秋田新都市工業団地に施設建設用地を確保し、本実験用生産施設整備事業開始前に [] 平成 [] 年 [] 月に建設工事を開始した。なお、[] は、本実験用生産施設整備事業外とし、[] 実施した。平成22年7月に「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備臨時特例交付金」交付事業（第一次分）として採択され、[] との建設工事請負契約締結を経て、実験用生産施設の建設を [] 進めた。

UMN ファーマの組換えインフルエンザ HA ワクチンは、規制上は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（いわゆるカルタヘナ法）で定めるLS1グレードで製造可能である [] した。[] を採用することにより、[] は1ヶ月遅延したものの、全体の工期には影響しなかった。

その他、実験用生産施設の建設は概ね順調に進捗し、平成 [] 年 [] 月 [] 日に消防法施行令に基づく防火対象物の消防検査に合格し、翌 [] 日には、建築基準法に基づく建築確認検査に合格し、同 [] 日に建設工事請負業者から実験用生産施設が引き渡された。

1-2. 関連設備の整備

事業期間内に関連設備の整備が概ね完了した。

実験用生産施設の整備と合わせ、関連設備の整備を行った。[] したが、[] 実施するといった、[] 方策をとった結果、[] 本実験用生産施設整備事業期間内に機器及び備品の設置が概ね完了した。

なお、平成23年3月に発生した東北地方太平洋沖地震及びこれに伴う東日本大震災により、[] 千円の支払いが発生した。本件は、[] 月 [] 日付で文書にて未承認薬等開発支援センターに報告済みである。

1-3. 実生産施設の設計

原薬実生産施設の基本設計を 社に依頼し、 を総合的に評価した結果、実生産施設の設計及び施工を行うエンジ会社を に決定した。

競争原理を働かせ、費用対効果に優れた原薬実生産施設を建設するために、平成 年 月に に、同 月に に原薬実生産施設の基本設計を依頼した。

基本設計にあたっては、バキュロウイルスの培養開始から 日間程度を目標に $\mu\text{g}/\text{ドーズ} \times$ 万ドーズの新型インフルエンザワクチン原薬を製造可能な実生産施設を平成 24 年中に完成させることを条件とし、

施設設計を目指した。社とも を得て 施設の基本設計を行った。なお、建設費用概算については、平成 年 月末時点の情報を基に することのみを目的としたため、建屋建築工事費用に品質管理機器を除く設備整備費用を加えた 社に算出させた。

(表 1) を総合的に評価した結果、実生産施設の設計及び施工を行うエンジ会社を に決定した。

実生産施設に設置する[]Lスケール（培養量、以下特に断りのない場合は培養量を指す）の培養設備設計の一検討として、[]は、UMN ファーマが有する[]Lスケールでの培養実績を用いて、[]の把握を目的に流動シミュレーションを実施した。

[]Lスケール及び[]Lスケールの槽をシミュレーション対象とし、[]を比較し、[]Lスケールの流動状態を評価した。[]Lスケール培養は、[]結果が得られた。このことより、[]Lスケール培養は、通気量が同じ場合、[]Lスケール培養を上回る[]を有すると考えられ、細胞増殖に良好な環境を実現できることが示唆された。

2. 増殖性試験等基礎研究事業終了報告

2-1. 増殖性試験等基礎研究

2-1-1. 組換えヘムアグルチニン（rHA）たん白の収量向上

[]Lスケールでの培養ができる研究施設を設置した。[]Lスケールまでの製造を確立するとともに、改良した精製方法を用いることにより得られた rHA たん白収量は[]mg/L であり、PSC の平均収量[]mg/L と比較し、[]%の収量を達成した。
また、rHA たん白を発現する主培養工程において[]を行うことで、培養液中の rHA 量が約[]%となった。

2-1-1-1. Lスケールでの製造

クリーンルームを設置し、Lスケールでの発現培養を可能とする十分な面積を確保すべく、既存の研究施設を本事業の一環として拡張整備した。

設計とし、平成 年 月より稼働した。

Lスケールで細胞密度 個/mL～ 個/mL の培養を行い、細胞増殖特性を確認した結果、Lスケール培養と同様の増殖性を示し、細胞の倍加時間はほぼ 時間と安定しており、スケールアップ培養に成功した。

2-1-1-2. ダウンストリームの検討

工程及び 工程を改良検討し、rHA たん白の収量向上を図った。

工程で、現行の を使い、rHA たん白の収量を比較した。細胞破碎は細胞由来のプロテアーゼの混入を招き、rHA たん白の分解による収量低下の一因となる。小スケール（培養液 L）及び中スケール（培養液 L）で検討した結果、rHA たん白の収量の改善が確認された。

工程で現行の と rHA を用いて精製を行い、rHA たん白の収量を比較した。小スケール（培養液 L）精製及び中スケール（培養液 L）精製で確認した結果、rHA たん白の収量向上が確認された。rHA たん白の純度に差はなかった。

以上の 工程及び 工程の検討結果を踏まえ、発現培養液 L を L ずつに等分して改良法 と現行法の比較を行った。その結果、改良法で mg/L、現行法では mg/L の rHA たん白が得られ、改良法では、PSC の平均収量 mg/L と比較し、 % の収量であった。また、PSC が製造した rHA たん白と純度に差はなく、同等の品質であることが示唆された。

2-1-1-3. アップストリームの検討

工程において の検討を行い、rHA たん白の収量向上を図った。

PSC において、Lスケールで の検討が行われ、約 % の rHA たん白収量が得られている。UMN ファーマでは、PSC より を入手し L 及び L スケールで による発現培養を実施した。

では、現行法のウイルス播種時と同じ細胞密度で を加えた後、 時間後（細胞が 倍に増加）にウイルス播種を行った。 では、ウイルス播種後も現行法の約 倍の細胞数を維持した。培養液中の rHA 発現量を ELISA 法及び一元放射免疫拡散法で確認したところ、約 % であり、rHA 発現量が として増加していることが示唆された。

単位細胞当たりの rHA たん白発現量に差がないことから、細胞内での rHA たん白の

には影響を与えないことが示唆される。

2-1-2. パンデミック株を想定した rHA 生産対応のシステム化

H5N1 インフルエンザウイルスの 株の組換えバキュロウイルス作製に成功した。また、 法による、 工程及び 工程の 条件検討法を確立した。

新型インフルエンザワクチンを製造するための律速工程として、 条件決定がある。新型インフルエンザワクチンを速やかに製造及び供給するための準備として、これら 点の検討を実施した。なお、 条件決定の検討に関しては、 工程及び 工程を合わせて検討した。

2-1-2-1. 株の組換えバキュロウイルスの作製

新型インフルエンザ発生時に組換えバキュロウイルスを自社で迅速に作製するために、H5N1 インフルエンザウイルスの 株の組換えバキュロウイルスの作製を行った。

株を選択し、いずれの組換えバキュロウイルスも作製に成功した。

今後も 株の組換えバキュロウイルスを継続的に調製して を増やし、新型インフルエンザ発生時に迅速な対応が可能となる体制構築に努める。

2-1-2-2. 工程及び 工程の 条件決定のシステム化

PSC の検討結果からは、 由来の rHA たん白で、 工程の最適な 条件が異なることが示されている。rHA たん白の特性によっては、最適な 条件の検討が必要となる。そこで、 工程及び 工程の 条件を短期間で設定するための の確立を検討した。

様々な条件 を一度に大量に処理することができる、 小スケール 法を用い、 工程及び 工程の の迅速決定を検討した。

株を用いて検討した結果、現行の 条件とほぼ同一な 条件を選択することができ、 による小スケール 法は 条件の検討に適切なものであることが示唆された。

次に、本法により 株の 条件を検討したところ、 株と最適 条件が異なることが確認され、PSC の結果と一致した。また、これまでに の検討を行っていない、 株を用いて本法を適用し、小スケールでの 条件を決定した。

2-2. 臨床試験計画書の作成



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。

平成 23 年 5 月 18 日

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：一般財団法人 化学及血清療法研究所

担当者：[REDACTED]

1. 実験用生産施設整備事業（進捗・変更・終了）報告

1－1. 実験用生産施設の整備

[REDACTED] 建築確認検査終了。

[REDACTED] 施主検査を経て、[REDACTED] 検収終了。生産施設の工事は計画どおりに完了。工事費用の最終算定を実施し、[REDACTED] 支払い完了。

1－2. 関連設備の整備

実験用生産施設に必要な機器・設備のうち、震災の影響を受けた [REDACTED] 以外について、[REDACTED] 納入/据付を確認し、[REDACTED] 支払いを完了した。

[REDACTED] については、東日本大震災の影響により納期が遅延したが、[REDACTED] PDSC に連絡、[REDACTED] PDSC に遅延報告を行い、了解を得た。これらについては [REDACTED] 納品、[REDACTED] 支払いを完了した。

1－3. 実生産施設の設計

計画どおりに進捗し、[REDACTED] 詳細設計、実施設計を終了した。[REDACTED] 設計図書、入札図書および建築確認申請書関連図書を受領した。各社の設計費用の算定確認後、[REDACTED] 支払いを完了した。

1－4. これまでの試験的製造成績

1) 再現性の検証（複数の異なるウイルス株における増殖性等の検証を含む。）

H5N1/Indonesia 株を用いて、[REDACTED] 培養スケールにて [REDACTED] バッチ [REDACTED] の製造を実施した結果、培養及び精製いずれも良好な再現性を示した。

さらに、他の H5N1 パンデミック株のウイルス増殖性の評価として、[REDACTED] についてウイルス培養を行った結果、いずれの株についても H5N1/Indonesia 株と同様に良好な増殖性を示した。

2) 培養条件、精製法等の至適化検討

各種培地 () の改良、細胞培養条件 ()、ウイルス増殖条件 () の検討・至適化を行い、事業化目標数値 () を上回る生産性を達成し得る培養法を確立した。

また、各種精製条件の至適化を行い、宿主細胞除去、宿主細胞由来タンパク及び DNA の除去、インフルエンザウイルスの不活化、外来性ウイルスの除去・不活化工程を含む精製法を確立し、不活化工程のバリデーションも終了した。

1-5. 実生産に向けた準備状況

1) 培養時の細胞の評価とともに製造されるウイルスの品質等に及ぼす影響の評価

実生産に向けたスケールアップ検討として、既存の () ファーマンターを用いた培養及び精製評価を実施し、() スケールと同等の細胞増殖性とウイルス産生を達成した。その際、培養細胞、ウイルスの品質及びワクチン抗原の品質についてもスケールアップに伴う影響は認められなかった。このことから、実生産に向けたスケールアップにおいても、細胞、ウイルスの品質に変化はなく、最終産物の生産性・品質に関して問題はないことが確認できた。

2. 増殖性試験等基礎研究事業 (進捗、変更、終了) 報告

2-1. 増殖性試験等基礎研究

1) 現在までに完了している基礎研究の状況

(1) 製造用細胞基材 (EB66 細胞) の由来、調製方法、特性解析、安全性

① EB66 細胞の起源

EB66 細胞は、Vivalis 社によって、() から樹立された。

② EB66 細胞セル・バンクの調製方法

胚性幹細胞を浮遊化した後、無血清馴化を経て継代された EB66 細胞凍結し、マスター・セル・バンク (MCB) を調製した。第 I 相試験治験薬は MCB を用いて製造した。

③ セル・バンクの特性解析

EB66 細胞の MCB 及び EPC (医薬品製造のために *in vitro* 細胞齢の上限まで培養された細胞) に関する特性解析試験結果、同一性及び遺伝学的安定性が確認された。

④ 細胞の安全性

MCB 及び EPC について、無菌性、形態観察、同一性及び外来性感感染因子否定試験に適合することが確認された。

EB66 細胞の造腫瘍性試験において陽性を示したが、EPC 由来の細胞溶解物と DNA を用いたがん原性試験においては陰性を示した。

当該治験薬の製法は EB66 細胞と DNA に対する高い除去能力を有しており、安全性上問題ないと考えられた。

(2) ウイルスシードの由来、調製方法、特性解析、安全性

① ウイルスシードの起源

米国 CDC にて調製されたリアソータントウイルス株 H5N1/Indonesia/RG2 株を用いた。本ウイルスシードは CDC においてリバーシ・ジェネティックス法により作製された弱毒株である。

② マスター・ウイルスシードの調製方法

H5N1/Indonesia/RG2 株を EB66 細胞 MCB に接種し、得られたウイルス培養液を回収・小分し、プレ・マスターシードとした。プレ・マスターシードを再度 EB66 細胞 MCB に接種し、得られたウイルス培養液を回収・小分したものをマスター・ウイルスシードとした。

③ マスター・ウイルスシードの特性解析

H5N1/Indonesia/RG2 株に対する [REDACTED] により、マスター・ウイルスシードの抗原性が H5N1/Indonesia/RG2 株と同一であることを確認した。また、マスター・ウイルスシードの HA と NA の遺伝子配列分析を行ったところ、[REDACTED] 他に変異は認めなかった。

④ マスター・ウイルスシードの安全性

無菌試験、マイコプラズマ否定試験、マイコバクテリウム類否定試験及び外来性ウイルス試験の結果、全て適合した。

(3) 品質特性、規格及び試験方法

① 物理的・化学的性質

- ・ ウイルス遺伝子：ウイルス培養終了後のウイルス HA 遺伝子の塩基配列は、マスター・ウイルスシードと同一であった。
- ・ 電気泳動パターン：KD-295（治験成分記号）原薬を SDS-PAGE 法により分析したとき、非還元条件及び還元条件において HA 由来のバンドが検出された。
- ・ ショ糖密度勾配遠心：KD-295 原薬をショ糖密度勾配遠心法により分析した。その結果、赤血球凝集価は低分子画分にのみ検出されたことから、インフルエンザウイルス粒子は、[REDACTED] において分解されていることが確認された。

② 免疫学的性質

- ・ 鶏卵由来 HA 抗原と KD-295 中の HA 抗原の抗原性比較：H5N1/Indonesia/RG2 株 HA 抗原に対するヒツジ抗血清を用いて、鶏卵由来ワクチン（H5N1 株）及び KD-295 原薬を添加して二重免疫拡散試験を行ったところ、鶏卵由来ワクチンの HA と

KD-295 原薬の HA の抗原性は等しいことが示唆された。

- ・ ウェスタンブロッティング：インフルエンザウイルス構成たん白質に対する抗体を用いて、ウェスタンブロッティング分析を行った結果、電気泳動で検出されたバンドは [REDACTED] と反応した。

③ ウイルス培養液の品質試験

- ・ 原薬 [REDACTED] バッチのウイルス培養液は、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験、*in vitro* 外来性ウイルス否定試験に適合した。
- ・ 原薬 [REDACTED] バッチの [REDACTED] は *in vitro* 外来性ウイルス否定試験に適合した。

④ 原薬の規格試験

- ・ 原薬 [REDACTED] バッチの規格試験 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] を実施した結果、いずれのバッチも全て規格に適合した。

⑤ 製剤の規格試験

- ・ 低用量製剤 ([REDACTED] µgHA/mL) 及び高用量製剤 ([REDACTED] µgHA/mL) の規格試験 [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] を実施した結果、全て規格に適合した。

⑥ 分析バリデーション

第 I 相試験用の原薬・製剤の規格試験について、各試験法の分析バリデーションならびに使用する機器のクオリフィケーションを完了し、試験の妥当性を確認した。

⑦ 不純物

細胞由来不純物として、宿主細胞由来 DNA 及び宿主細胞由来たん白質 (HCP) に関する試験を行った。また、工程由来不純物として [REDACTED] [REDACTED] に関する試験を行った。

- ・ 宿主細胞由来 DNA：原薬 3 バッチ中の宿主由来 DNA 含量は、いずれも定量限界以下で WHO 推奨の基準 (10 ng/dose) を満たした。また、宿主細胞由来 DNA は [REDACTED] 以下に断片化されていることが確認された。
- ・ HCP：原薬 3 バッチ中の HCP 含量は、[REDACTED] µg/mL であった。
- ・ [REDACTED]：原薬 [REDACTED] バッチ中の [REDACTED] 含量は、[REDACTED] であり、工程中に添加した [REDACTED] は精製工程で [REDACTED] % 除去されていることが確認された。
- ・ [REDACTED]：原薬 [REDACTED] バッチ中の [REDACTED] 含量は、いずれも定量限界以下であることが確認された。

(4) 非臨床試験

- ① マウス免疫原性試験において、KD-295 投与群では、低用量群 [] でも高い HI 抗体及び中和抗体価を示し、国内既承認の「沈降インフルエンザワクチン (H5N1)」(アルミニウムアジュバント添加鶏卵不活化全粒子ワクチン) [] 投与群と同等の抗体産生能を有することがわかった。
- ② KD-295 を免疫して得られた血清 (A/Indonesia 株由来の抗原) は、他の H5N1 ウイルス株 [] と免疫学的に交差反応性を示した。この結果から、KD-295 は異なる H5N1 ウイルス株に対しても交差免疫を誘導できると考えられた。
- ③ フェレットを用いた発症防御試験において、KD-295 は、中和及び HI 抗体誘導能、致死量のウイルスチャレンジ後の生存率改善、症状低減 (発熱及び体重減少)、上気道及び肺のウイルス量の何れの指標においても、発育鶏卵由来の既存ワクチン (GSK 社製) と同等以上の防御効果を有することを確認できた。また、[] の何れも十分な防御効果を示した。
- ④ 安全性薬理試験、反復投与毒性試験及び単回投与局所刺激性試験において KD-295 投与による異常は認められなかった。
- ⑤ アジュバント (AS03) の安全性薬理試験、単回投与毒性試験、局所刺激性試験、反復投与毒性試験及び回復性試験において、AS03 投与による異常は認められなかった。
- ⑥ アジュバント (AS03) の遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、リンフォーマ試験、ラット小核試験) において、全て陰性であった。

2) 他のパンデミック株でのシード調製法検討と増殖性評価

A/Indonesia 株以外の H5N1 パンデミック株 [] について、A/Indonesia 株同様、短期間で増殖性の高い生産用シードを調製でき、いずれの株においても現在想定している実生産設備で [] のワクチン製造が可能な生産レベルを達成した。

3) スケールアップ検討と同等性評価

[] スケールでの培養検討を行い、[] スケールと同等以上の細胞増殖性とウイルス生産性を達成した。

4) 分析機器の導入

今後の同等性/同質性検証等の品質評価に必要な分析機器について、[] に納入/据付等を確認し、[] に支払を完了した。

2-2. 臨床試験計画書の作成

1) 医薬品医療機器総合機構への事前評価相談等の実施状況

- 第 I 相試験開始に必要な非臨床試験を終了し、[REDACTED] に事前相談、[REDACTED] に医薬品第 I 相試験開始前相談を行った。

2) 医薬品第 I 相試験開始前相談の結果

- [REDACTED]

- 以上の結果より、第 I 相試験を実施することが了承された。

3) 臨床試験実施状況

- 上記の医薬品第 I 相試験開始前相談を経て、[REDACTED] に治験届提出し、[REDACTED] 初回投与を開始した。

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。

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：北里第一三共ワクチン株式会社（旧 学校法人北里研究所）
担当者：[REDACTED]

1. 実験用生産施設整備事業（進捗、変更、終了）報告

申請者は、平成 21 年度新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業（細胞培養法開発事業；第 1 次公募）において、その事業内容を完了したので以下に報告する。

新型インフルエンザの発生・流行時に緊急に対応するには、有効かつ安全なワクチンをより迅速に製造・供給することが重要である。

申請者は、新型インフルエンザ出現に際して 6 か月以内に 4,000 万人分の新型ワクチン供給を可能とするために、細胞培養法を用いたワクチン開発を行うとともに、細胞培養法を用いたワクチン製造を可能とする製造施設を取得し、平成 25 年度末までに国内での細胞培養法を用いた新型インフルエンザワクチンの製造・供給体制の実用化を目指している。

本事業では、実験用生産施設を新設し、実生産規模とほぼ同容量である [REDACTED] 培養槽での培養システムを本施設に導入して、ワクチン原液製造に必要な設備を整備することが目的である。

なお、本事業は平成 23 年 3 月 31 日まで学校法人北里研究所として行ってきたが、学校法人北里研究所はワクチン事業部門を第一三共株式会社に事業譲渡し、平成 23 年 4 月 1 日から北里第一三共ワクチン株式会社として、責任を持ってそれまでの事業の一切を引き継ぐものである。

1-1. 実験用生産施設の整備

実験用生産施設・設備の整備費用は、建築及び外溝工事、建築設備工事、ユーティリティ設備工事、生産付帯機器設備工事、設計管理費、総合仮設費、及び総合エンジニアリング費として、[REDACTED] 円を使用した。

実験用生産施設の建築面積は、約 [REDACTED] m²、延べ床面積は約 [REDACTED] m²、高さ [REDACTED] m の鉄骨 [REDACTED] 階建てであり、[REDACTED] ゾーン、[REDACTED] ゾーン、[REDACTED] ゾーン、[REDACTED]

ゾーン及びゾーンで構成されている。ゾーン及びゾーンは、の対応ができる施設である。これらのゾーンにおいては、にも対応した設計としており、空調設備及び排水設備を含めて施設全体の施設である。また、実験用生産施設には、当初目的通り実生産設備とほぼ同規模の培養槽を含むワクチン原液の製造に必要な設備を導入した。

なお、施設の内装仕上げについては、メンテナンスを容易にするために当初計画から一部変更した。

本施設は、平成 22 年 7 月の公募採択後に基礎工事に入り、平成 年 月末に施設関連工事をすべて終了した。

1-2. 関連設備の整備

実験用生産施設に導入した設備は、施設の付帯設備、室内機器、細胞、ウイルス培養設備及びウイルス精製設備として、以下に表で示す。また、ユーティリティー関連設備として、製造用水設備、熱源設備、空調・換気設備、衛生設備、冷却設備、圧縮空気、特殊ガス、排水設備及び電気設備を備えている。

本設備は、実生産設備とほぼ同規模の L 培養槽を用いた培養でウイルス培養を行い、L のウイルス培養液を得ることが可能である。同規模での培養法を検証することで、現在計画中的の実生産施設に問題なく反映させることができる。また、治験薬製造可能な精製設備を備えている。

なお、当初の計画からの変更として、施設付帯設備であるオートクレーブを等を使用することで基の導入から基に変更した。また、精製・培養エリア間の資機材・不活化液の移動時間を短縮させるために、滅菌可能なパスボックスの設置を中止した。

生産設備は、平成 23 年 1 月から機器の搬入を開始し、平成 年 月 日に据付をほぼ完了した。

ただし、製造用水設備の運転バリデーションが、平成 23 年 3 月 11 日に発生した東日本大震災の影響により遅延していた。本件については（社）未承認薬等開発支援センターに「遅延理由書」を提出し了解を得ていたが、平成 23 年 5 月 10 日に終了した。

今後、本設備では平成 23 年 7 月から治験薬製造の製法確立の検討を行った後、平成 年 月から試験用治験薬の製造を行う予定である。

1-3. 実生産施設の設計

実生産施設・設備の設計費用としては、円を使用した。

1-3-1. 実生産施設の設計体制の構築

本事業において施設の詳細設計は、を、プラント全体の設計には、製薬プラントの設計に多くの実績とノウハウをもつが、細胞

培養及びウイルス培養を行う原液プラント部は[]が、それぞれ担当した。各パートで専門性の高い企業を採用して業務提携したことにより、ワクチン原液の製造設備と製剤製造設備において、本事業の目的に沿った機能及び能力を有した施設設計を平成[]年[]月に完了した。

詳細設計は第一三共（株）とともに進め、同社のもつ細胞培養法の開発、プラント設計、実生産設備の設計等、製薬メーカーの経験とノウハウを活かして当該事業に関連するすべてにわたり、（学）北里研究所との共同体制下において密接な連携下を実施した。これは、（学）北里研究所生物製剤研究所が平成 23 年 4 月から、「北里第一三共ワクチン株式会社」として第一三共（株）のグループ会社となるためであり、第一三共（株）が第 2 次公募の共同申請者になることによる（平成 23 年 3 月 29 日第 2 次公募事業に申請済み）。

以上の設計体制（図 1）を構築することにより、実生産施設の詳細設計を終え、平成 23 年 2 月に免震構造大臣認定を取得するための申請を完了した。

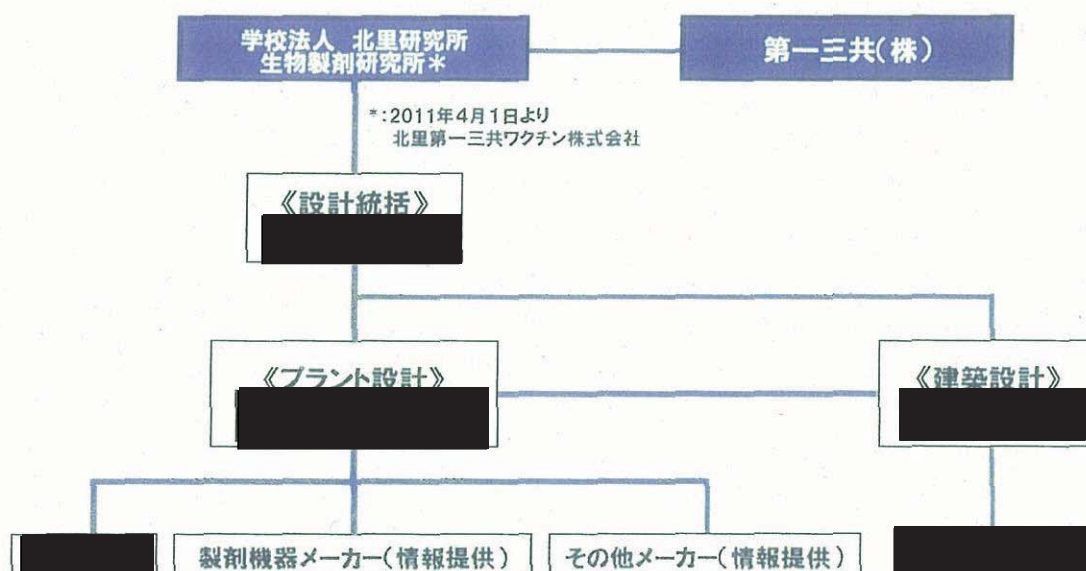


図 1. 実生産施設設計体制図

1-3-2. 実生産施設・設備の詳細設計

高品質のワクチンを迅速かつ確実に製造・供給するため、以下に示す各点に留意しながら詳細設計を進めた。

- 1) 工場建屋内に原材料・資材・中間体の受入/払出し・保管（自動ラック）から原液製造、製剤化、出荷までの一貫生産を実現する。これにより、クロスコンタミ等を防止し、品質の安定化及び効率化を企図した。
- 2) []を視野に入れ、3 極対応の施設とした。
- 3) 当該施設の設計においては、低コスト化、省力化及び迅速なワクチンの製造・供給を目的として、自動化・効率化を最大限導入した。

- 4) 原液製造部分は、[]以内に少なくとも[]万人分のワクチンを供給する能力を与えるため、効率的に大量生産の可能な大容量培養槽とした。本設備は、将来的な汎用性を勘案し、細胞培養法を用いた[]の製造にも対応する設計とした。
- 5) 充てん・包装ラインは、汎用性を勘案し、既存ワクチン及び新規開発のワクチンの製剤化にも対応可能な設計とした。
- 6) 特に、充てん・包装設備は、[]
[]対応を可能な設計とした。パンデミック発生時には、医療機能を維持するために医療関係者への優先接種が行われることが想定される。混乱する医療現場での短時間の接種を可能とするため、[]
[]。なお、迅速かつ大量の[]の供給を可能にするため、[]
[]を採用し、最速毎分[]本の充てんが可能な業界最高水準の[]
[]の導入を企画した。
- 7) []の発生時においても生産機能を維持・保全するため、[]を採用した。
- 8) 電力の安定供給を確保するため、[]を整備する。さらに、非常時の補助電源として、[]することとした。
- 9) 効率的な施設の稼働維持及び環境に配慮して、[]の導入を計画した。

本事業計画において、実生産施設はワクチン製造株入手から []間で少なくとも []万人分のワクチン生産及び供給を完了させることを基本コンセプトとしている。そのためには、[]で []万人分のワクチン原液を確保する必要があり、これまでの増殖試験における []Lでの細胞及びウイルスの培養結果から、細胞培養工程では []トン規模の培養規模が必要である。このため、培養細胞を効率よく得る設備を導入するため、[]による []細胞培養を採用した培養プラントとした。

開発した []培養法においては、増殖の悪い製造ウイルス株の場合など、培養のスケールが変わっても、短期間で培養することを可能とするため、[]
[]させ、培養回数を確保できる設備設計としている。

具体的には、[]L培養槽を使用した []L規模相当の細胞培養を同時に []基稼動させ、これを []系統備えた細胞培養及びウイルス培養としている。

また、系統ごとに分散して培養することで、万一のリスクを最低限に抑えることが可能となる利点もある。

培養したウイルスは、ワクチン原液とするために、ウイルス不活化、精製と進むが、その設備についても、培養量及びスケジュールに対応可能な能力を有する設計である。

供給するワクチン製剤は、供給初期の接種利便性（特に医療従事者等への接種）を考慮した []と、集団接種に威力を発揮する []
[]の2種類に対応可能である。

ワクチン原液 1回の培養分を 1ロットの製剤としてとして構成し、これを 1日に、同時にあるいはどちらか一方に、高速充填し、包装することが可能である。これにより、ウイルス培養、精製、充填までを滞ることのないよう処理、製造できる能力が担保される。すなわち、製剤までの製造期間を含めて、1日で少なくとも 1ロット (10万人分) のワクチンを製造する施設とした。

本事業により整備した実生産施設は、細胞培養方法による 1ロットにも使用することが可能と考えられる。1ロットが終わり、生産を始めるまでは、原液製造部分については新型インフルエンザワクチンの生産施設として維持するが、製剤設備については、1ロットや他製剤の製剤化に常時活用が可能である。

以上のように、当該事業の整備後において、本施設の汎用性を発揮した既製品等の生産が可能であり、これにより施設管理・維持が可能となる。細胞培養設備は、原液を製造しない停止状態からであっても短期間で新型インフルエンザワクチンの生産を立ち上げることか可能である。

1-4. まとめ

本事業では、細胞培養法を用いた新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備のうち、実験用生産施設・設備の新設、及び実生産施設・設備建設のための設計を実施するものであり、実験用生産施設は、ワクチン生産の細胞培養工程、ウイルス培養工程、及びウイルス精製工程を含んでいる。設備機器として実生産施設とほぼ同容量の 10L 培養槽及び 10L 槽を設置した。その培養槽は、1回の培養で約 10L のウイルス浮遊液が回収され、回収されたウイルス浮遊液を濃縮・精製することにより、ワクチン原液が製造でき、実生産規模での培養方法を確立することが出来る。

実生産施設の設計では、原材料・資材・中間体の受入/払出し・保管 (自動ラック) から原液製造、製剤化、出荷までの一貫生産が可能で、3 極 GMP 対応とし、自動化・効率化を導入した施設を設計した。また、将来的な汎用性を勘案し、細胞培養法を用いた 10L の製造にも対応する施設とした。本施設が完成すれば、新型インフルエンザの製造用株入手後 1週間以内に、約 10万人分のワクチンが供給できる施設となる。

2. 増殖性試験等基礎研究事業（進捗、変更、終了）報告

2-1. 増殖性試験等基礎研究

平成 21 年度から開始された新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業；いわゆる田代研究班（平成 21 年度、平成 22 年度厚生労働科学研究補助金）において、申請者は、インフルエンザウイルスの研究に広く用いられている MDCK 細胞（イヌ腎臓由来）を細胞基材として選択し、これを [] に付着させて無血清培地で培養することを基本的な培養系として採用した。そして申請者は、鶏卵培養を用いて開発した沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）の承認をすでに有していることから、上述した基本培養系で得たウイルスを不活化し、[] を添加した [] ワクチンとして開発することを目指した。

増殖性試験等基礎研究実施事業では、実生産規模での細かな培養条件を決定するために、主として [] L 以下の規模で培養実験を小回りよく繰り返し行うとともに、大規模製造に適した製法の改良を実施した。第一三共（株）のバイオ関連研究者に加え、[] の細胞培養技術と融合するとともに、米国の専属コンサルタントとの連携等を行い、技術レベルの高い推進体制を構築した。

増殖性試験等基礎研究の実施では、試験の消耗品費等及び [] への培養実験委託費用として、[] 円を使用した。

2-1-1. 製造方法の概略及び本事業で検討を加えた工程

以下に、細胞培養から製剤化までの重要工程の製造フローを図 2 に示す。このうち本事業では、[] について検討を加えた。



図 2. 製造フロー

■ L 培養スケールでの細胞培養工程では以下のように実施した。模式図を図 3 に示す。また、■ 細胞培養法については図 4 に詳細を示した。

実生産施設における ■ 細胞培養法は ■ L 培養槽を用いることが計画されており、この ■ 細胞培養法についてスケールアップの検討を行った。



図 3. ■ L 培養スケールの培養方法



図 4. ■ 細胞培養法の概要

2-1-2. 検討項目

1) 細胞培養工程

(1) ■ L 及び ■ L での細胞増殖条件検討

① ■ L 培養槽での検討

(i) パラメーターの収集

(ii) 通気方法の検討

(iii) KLa 値の検証

(iv) 攪拌翼の検証

② ■ L 培養槽での検討

(i) 細胞増殖検討

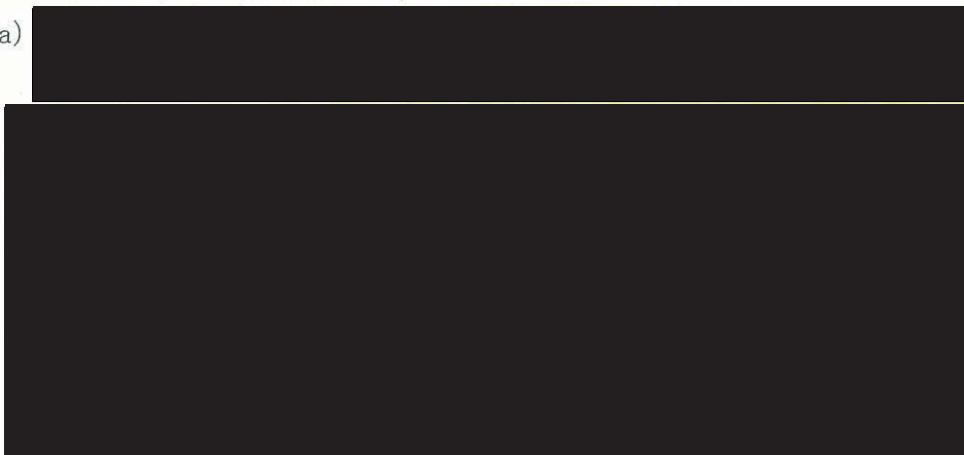


図 5. ■ L 培養槽での増殖性検討結果

(ii) 実生産規模の培養シミュレーション

■ L 及び ■ L 培養槽の培養実験結果に基づき、計画している実生産規模の細胞培養が可能かどうかを、■ L までの流動解析シミュレーションにより検証した。■

(a)



[REDACTED]

(b) [REDACTED]

[REDACTED]

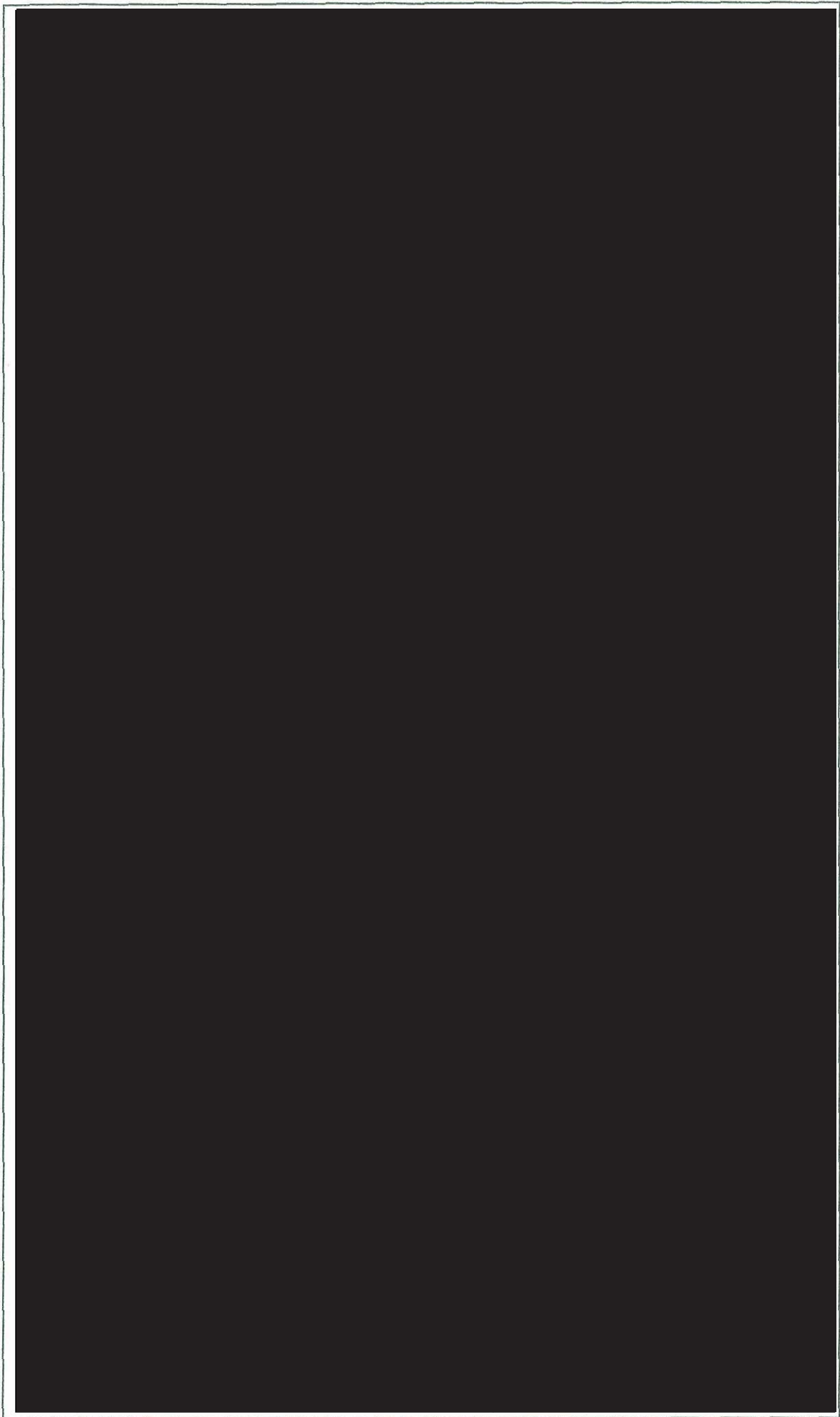
(c) [REDACTED]

[REDACTED]

上記1)の(1)の②の(ii)の(a)、(b)及び(c)のすべてにおいて、[REDACTED] L 及び [REDACTED] L スケールとの同等性が示されたため、スケールアップが可能と判断され、実生産規模である [REDACTED] L 培養槽でも同様に大量 [REDACTED] 培養が可能であると考えられる。

2) ウイルス培養工程

[REDACTED]



②

2-1-3. まとめ

第1次公募で計画した事業は、すべて完了した。■L 及び ■L スケールでの増殖性試験を実施し、小規模における増殖性試験は完了した。当該増殖性試験データをもとに、■L 規模の培養をシミュレーションし、実生産規模へのスケールアップが可能であることを確認した。

なお、マスターシード細胞及びワーキングシード細胞の試験はほぼ終了しており、■試験も陰性であったことから、細胞の安全性に問題は無いと考えられる。■試験は、■、安全性を担保する目的で実施しており、平成■年■月に終了予定である。■の観察期間は既に終了しており、■は認められていないが、病理検査の後に判定される予定である。

また、非臨床試験を、■L スケールで試験製造した製剤により実施し、既に終了した。マウスにおける薬効（免疫原性）が確認され、毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、■試験、生殖毒性試験、局所刺激性試験）及

び安全性薬理試験も含めて問題となる毒性は検出されなかった。

2-2. 臨床試験計画書の作成

2-2-1. の治験実施計画書等の作成

以下に述べる臨床開発計画より、本剤の臨床試験は、
で構成される。

上記臨床試験に関する治験実施計画書等の作成については、開発業務受託機関に委託した。合見積りの結果、平成〇〇年〇月〇日に〇〇と委受託契約を締結し、成果物（〇〇の治験実施計画書等）は平成〇〇年〇月〇日に納品された。その費用は、〇〇円であった。

1) 臨床開発計画

本剤は、短期間により多くの国民に供給される社会的なニーズがあることに鑑み、抗原をより効率的に利用する必要がある。

このため、本剤の臨床開発計画では、

なお、接種経路は、[REDACTED] 接種
種を選択した。[REDACTED] 接種の選択理由を、以下に示す。

【臨床試験における接種経路として 接種を選択した理由】

- 非臨床試験（ ）より、 接種は、 接種と比較して免疫原性が高い。
- 非臨床試験（ ）より、 接種は、 接種と同様に安全な接種経路である。
- 沈降インフルエンザワクチン（H5N1 株）の接種経路として、 接種が承認されている。

2) 臨床試験の概要

成果物

の治験実施計画書)における

の試験概要を以下に示す。また、臨床開発の全体計画を図6に示す。

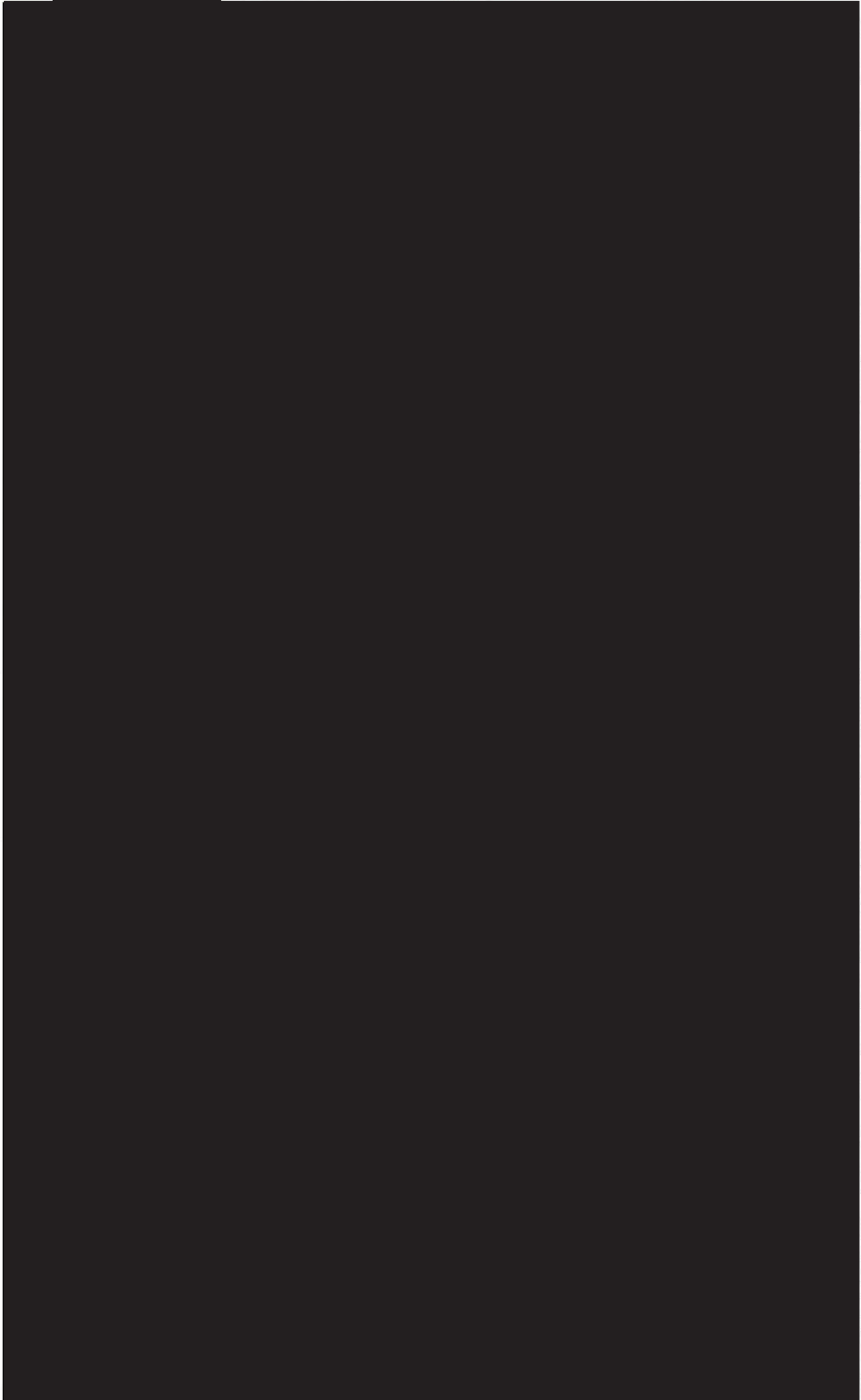




図 6. 臨床開発の全体計画

2-2-2. 医薬品医療機器総合機構との事前面談の実施

を開始するために、平成 年 月 日に、医薬品医療機器総合機構との事前面談を実施し、及び の試験計画について協議した。

本年 月 日に対面助言相談（医薬品 相談）を予定している。

2-2-3. 希少疾病用医薬品の指定

本剤は、希少疾病用医薬品の指定を取得することを計画している。

希少疾病用医薬品の指定に関する申請は、医薬食品局審査管理課とも相談した結果、 のヒトにおける免疫原性及び安全性データを取得後、平成 年 月頃に行う予定である。

2-2-4. モックアップワクチンとしての開発

本剤は、新型インフルエンザ（H5N1 株）を対象とした承認申請に加え、モックアップワクチンとして開発する方針である。

との相談はすでに実施しており、今後発出されるモックアップワクチンのガイドラインに準じて、モックアップワクチンの申請を行う予定である。

以上