

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

I 基本情報

研究開発課題名：新規なバイオ製造法を伴うワクチン等の高度な生産技術に関わる人材育成に資する教育プログラムの作成

Preparation of human resources development program related to advanced production technology such as vaccines with new bio-manufacturing method

研究開発実施期間：令和3年5月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：豊島 聡

Satoshi Toyoshima

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

一般社団法人バイオロジクス研究・トレーニングセンター 代表理事

Biologics Center for Research and Training・Representative, Director

II 研究開発の概要

1) プログラム作成の全体計画の策定・運営 (BCRET 豊島 聡)

本委託研究事業における教材の項目・内容のすり合わせを行うため、班会議を年2回開催（初年度は3回開催）して、分担研究者の進捗の確認及び共有を行った。新規モダリティに属するワクチンの開発や製造・薬事・企画等に関するパイロット講習・座学講習は毎年1回BCRET正会員・準会員向けに開催した。

- 2022年3月14日（月）オンライン（Microsoft Teams）受講者23名
- 2023年3月17日（金）オンライン（Microsoft Teams）受講者15名
- 2024年2月15日（木）オンライン（Zoom）受講者16名

また、神戸大と連携して有識者を招いてパイロット講習・実習講習を開催した。

- 2023年3月28日（火）・29日（水）神戸大学統合研究拠点 受講者4名
「mRNA ワクチン原薬の開発製造」 講師：内田 和久
- 2024年3月26日（火）・27日（水）神戸大学統合研究拠点 受講者3名
「mRNA-LNP の製剤化及び規格分析」 講師：内田 和久

令和4年度に東京に新たな実習の拠点施設を設置し、施設設備および本研究課題の推進に必要な機器一式等の導入・設置を進めた。バイアル連続充填巻締め機及びシングルユースリアクターが令和4年度中の納品が困難となったため、繰越制度を利用して整備を進めた。計画変更後は予定通りに機器の導入・設置を完了した。

2) 新しいワクチンのガイドライン等に関連する座学研修資料の開発（日本薬科大 山口照英）

新規モダリティワクチンとして組換えウイルスワクチン及び mRNA ワクチンを取り上げ、その品質、安全性、有効性のガイドライン及びリフレクションペーパー（RP）を素材として、産官の開発従事者やワクチン評価に携わるレビューアーを対象とした教材を作成した。組換えウイルスワクチンのガイドラインやQ&Aが令和5年度に公表されたが、ガイドラインの内容が網羅されてものにできた。また mRNA ワクチンについてガイドライン化はまだであるが PMDA と作成した RP に沿った内容となっている。

3) 新しいワクチンの GMP 製造等に関連する座学研修資料の開発（東京理科大学 櫻井信豪）

① プロセス・製造管理面に関する教材の開発

令和3年度は、新規なバイオ製造法を伴うワクチン等の高度な生産技術とプロセスの理解、論点整理を行うため、審査報告書や科学論文、開発企業や周辺のプロセス開発用機器メーカー等が発信している情報を入手し、新しいモダリティのワクチンの製造方法や品質管理、GMP、設備・機器等に関する情報の整理を行ったことから、設定したマイルストーンを達成した。さらに収集した情報から、主にプロセス・製造管理面での座学研修資料を取りまとめて作成し、最終的にパイロット講習を実施することでマイルストーンを達成した。

② 試験検査、品質管理面に関する教材の開発

令和4年度は、新しいモダリティのワクチンの試験検査や品質管理に関する情報の整理を行い、収集した情報から試験検査・品質管理面での座学研修資料を取りまとめて作成し、最終的にパイロット講習を実施することでマイルストーンを達成した。

③ 上記教材の改善／品質保証の体系的な教材の開発

令和5年度は、新しいモダリティのワクチンの品質保証に関する情報の整理を行い、収集した情報を既存の品質保証の概念に追加して品質保証の座学研修資料を取りまとめて作成し、最終的にパイロット講習を実施することでマイルストーンを達成した。

4) 新しいワクチンの臨床・非臨床に関連する座学研修資料の開発（国立感染症研究所 板村繁之）

本課題においては、新規なバイオ製造法を伴うワクチンについて、従来のワクチンでは考慮しなかった点を中心にして非臨床試験、臨床試験において求められるポイントを整理した教材の作成を行うことを目的とした。

① 非臨床試験におけるポイント

新規モダリティに基づくワクチンの非臨床試験における重要なポイントとして以下のような内容について整理し、教材化した。

- 1) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドラインの策定及び改訂の背景
- 2) 現行の非臨床試験ガイドラインの内容
- 3) 改訂非臨床試験ガイドラインで検討されている内容
- 4) 新規モダリティに基づくワクチンにおいて注目すべき内容
- 5) ワクチンの品質試験、特に力価試験の設定に関する考え方

② 臨床試験におけるポイント

新規バイオ製造法によるワクチンの臨床試験に関するガイドラインや論文などの情報を収集し、その内容を整理して重要なポイントを抽出して、ワクチン製剤の開発、製造に経験の少ない初学者向けの座学研修教材

を作成した。新規モダリティーに基づくワクチンの臨床試験における重要なポイントとして以下のような内容について整理し、教材化した。

- 1) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドラインの策定及び改訂の背景
- 2) 現行の臨床試験ガイドラインの内容
- 3) 改訂臨床試験ガイドラインで検討されている内容
- 4) 新規モダリティーに基づくワクチンにおいて注目すべき内容研究開発の成果およびその意義等

5) 新しいワクチンの開発、製造、分析等に関連する実習研修資材の開発（神戸大学 内田和久）

本研究課題では、BCRET と連携して、BCRET で実施する講習で活用できる教材作成を目指してきた。本研究班として優先順位が高い「mRNA ワクチン」に注力することを決定し、実習プログラムを作成し、実習講習を実施した。

① mRNA ワクチン原薬製造工程（パイロット実習を含む）

2024 年 1 月 16 日～18 日に東京拠点において「mRNA ワクチンの原薬製造工程」に関する実習講習を実施した。それに先立ち、2023 年 10 月 24 日～27 日に、神戸から東京への移管を兼ねた最終パイロット実習を実施した。この実習に向けて、昨年度のパイロット実習（2023 年 3 月 28 日・29 日）にて mRNA に関連する企業及び PMDA のプログラムの修正意見をいただき、改定を進めた。具体的には、キャピラリー電気泳動による完全性評価、ELISA による残存 dsRNA の評価の追加である。これらの系を構築していく実験を行い、教材に盛り込み、3 日間の実習講習を実施した。

② mRNA ワクチン製剤工程及び規格分析

米国 USP「Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality Draft guidelines: 2nd Edition」も参考にして、LNP 化した mRNA ワクチンに対して、DLS による粒子径測定、キャピラリー電気泳動とイオンペア逆相クロマトグラフィーを用いた 5'-cap と poly-A の分析を実施した。米国 USP に記載された条件では再現されない試験法もあり、分析条件の検討実験を進めた。

③ アデノウイルスベクターワクチンの製造及び規格分析

上記「mRNA ワクチンの規格分析項目の拡充」での実験も教材に入れながら、mRNA 製剤として LNP 化とその分析として、2024 年 3 月 26 日・27 日にパイロット講習・実習を予定している。

1) Formulation and operation of overall plan for program creation (Satoshi Toyoshima, BCRET)

In order to align the items and contents of training materials in this commissioned research project, group meetings will be held twice a year (three times in the first year) to confirm and share the progress of the subcontracted researchers. Pilot and classroom lectures on the development of vaccines belonging to new modalities, manufacturing, pharmaceutical affairs, planning, etc. were held once a year for regular and associate members of BCRET.

2) Development of classroom training materials related to new vaccine guidelines, etc. (Teruhide Yamaguchi, Nihon Pharmaceutical University)

We have developed educational materials for reviewers engaged in development and vaccine evaluation in industry and government using guidelines and reflection papers (RPs) on quality, safety, and efficacy of recombinant viral vaccines and mRNA vaccines as new modality vaccines. Guidelines and Q&A for recombinant viral vaccines were published in FY2023, and the contents of the guidelines have been covered. The contents are in line with the RP prepared in collaboration with PMDA, although guidelines for mRNA vaccines have not yet been established. It is expected to be used as a teaching material for BCRET in the future.

3) Development of classroom training materials related to GMP manufacturing of new vaccines, etc. (Shingou Sakurai, Tokyo University of Science)

The milestone was achieved by developing educational materials one by one each year for three years and finally conducting a pilot course. The developed training materials are "Process and Manufacturing Management Aspects," "Testing and Inspection, Quality Control Aspects," and "Improvement of Educational Materials/ Systematization of Quality Assurance."

4) Development of classroom training materials related to clinical and non-clinical aspects of new vaccines (Shigeyuki Itamura, National Institute of Infectious Diseases)

The purpose of this assignment was to prepare educational materials on vaccines involving novel biomanufacturing methods, focusing on points not considered in conventional vaccines, and organizing the points required in non-clinical and clinical trials.

5) Development of practical training materials related to the development, production, and analysis of new vaccines (Kazuhisa Uchida, Kobe University)

In this research project, we have been working with BCRET to create training materials that can be used in the training courses conducted by BCRET. We decided to focus on "mRNA vaccines," which is a high priority for this research group, and created a practical training program and conducted a practical training course.

(1) mRNA vaccine API production process (including pilot training)

A practical training course on "mRNA vaccine API manufacturing process" was conducted at the Tokyo base from January 16 to 18, 2024. Prior to that, the final pilot practical training was conducted from October 24 to 27, 2023, which also served as the transfer from Kobe to Tokyo. In preparation for this practical training, we received feedback from companies and PMDA related to mRNA on the last year's pilot training (March 28 and 29, 2023) to revise the program and proceeded with revisions. Specifically, the addition of integrity evaluation by capillary electrophoresis and evaluation of residual

dsRNA by ELISA. Experiments to construct these systems were conducted and incorporated into the teaching materials, and a 3-day practical training course was conducted.

(2) mRNA vaccine formulation process and standard analysis

Referring also to the USP "Analytical Procedures for mRNA Vaccine Quality Draft guidelines: 2nd Edition," particle size measurement by DLS, capillary electrophoresis and ion-pair reverse phase 5'-cap and poly-A analysis using capillary electrophoresis and ion-pair reversed-phase chromatography were performed on the LNP-conjugated mRNA vaccine. Some test methods could not be reproduced under the conditions described in the USP, and we proceeded with experiments to examine the analytical conditions.

(3) Production and specification analysis of adenovirus vector vaccine

While including the experiments in the above "Expansion of mRNA vaccine standard analysis items" as training materials, a pilot course and practical training are scheduled on March 26 and 27, 2024, as LNP production and its analysis as an mRNA preparation.