

最終報告書（結果部分の概要）

既存ワクチンモダリティの開発・製造工程に 関する情報収集・分析調査

1.本調査の背景・目的

本調査の背景・目的

既存ワクチンモダリティの開発・製造工程に関する情報収集・分析調査

背景

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構（AMED）先進的研究開発戦略センター（SCARDA）先進的研究開発事業部 戦略企画課において、上市されているワクチンのモダリティの開発・製造工程に関する情報収集・分析調査を実施している。

新型コロナウイルス感染症のパンデミックを契機とし、これまでのワクチン研究開発・生産体制等における課題、内在する要因を踏まえ、政府が一体となって必要な体制を再構築し、長期継続的に取り組む国家戦略として「ワクチン開発・生産体制強化戦略」が令和3年6月1日に閣議決定された。同戦略では、感染症ワクチンの感染症有事の迅速な開発を念頭においた、感染症有事発生前からの研究開発・生産体制を強化することが必要とされている。SCARDAでは、感染症有事を見据えて一体的かつ機動的な予算の配分を通じ、重点感染症のワクチンや感染症に応用可能な新規モダリティ等の研究開発を実施し、「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業」において、ターゲットとする感染症の特徴に応じ、有効性・安全性や利便性等の付加価値が高い技術の獲得を目指す等、より優れたワクチンを実現するためのSCARDAとしての開発戦略を作成したうえで研究開発を推進する。

目的

本調査業務は、次の感染症有事に備え、既に上市されているワクチンについてモダリティ別の開発及び製造工程を調査分析し、改良・改善が必要とされる工程や技術を特定することを目的とし、各モダリティの開発及び製造におけるクリティカルパスや、時間的・資源的なボトルネックを明確にすることで、SCARDAにおける開発戦略の策定、研究機関からの研究開発提案の評価・選定や課題推進等に活用することを目指す。

調査内容、方法

本調査業務は、以下の内容・方法により実施した。

(1) デスクトップ調査（文献調査）

目的：各モダリティの研究開発・製造工程における一般的な課題及びボトルネックの把握

調査対象：学術論文、製薬企業のウェブサイト、業界団体の公表資料等

(2) 詳細調査（有識者ヒアリング）

目的：上記（1）のデスクトップ調査のみでは把握が困難な製造上の課題や実務上の知見の収集

調査対象：製薬企業やアカデミア等の有識者

(3) 追加のデスクトップ調査（文献調査）

目的：上記（2）の有識者ヒアリングで得られた重要な知見について、文献等による確認・補完

調査対象：学術論文等

(4) 結果整理

上記（1）～（3）の調査結果を踏まえ、公開可能な重要事項を「2. 調査結果概要」として取りまとめた。

2.調査結果概要

ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ

mRNAワクチン/saRNAワクチン製造

RNA作製

1. 鋳型DNAの設計からプラスミドの大量精製に至るまでには、全体として数ヵ月程度を要する等、迅速な製造の制約要因となっている[1]。
2. 大腸菌由来プラスミドDNAは確立された製造手法で広く利用されているが、欠損体や分子形態の不均一性が生じ得るため、鋳型DNAとしての品質均一性および純度の更なる最適化が望まれる[2]。ただし、上市済みのmRNAワクチンは既に高純度を達成しており、安全性上の問題がある訳ではない。
3. RNAポリメラーゼの特性によるmRNAの不均一性、転写反応の正確性が課題である[3]。
4. プラスミドDNAの品質評価については一定の枠組みが存在するが、mRNA鋳型用途に特化した品質特性や評価基準の標準化は十分ではなく[4, 5]、各社で運用が異なるため、今後標準化された品質基準が発出された際には対応に時間を要する可能性がある。

RNA精製

1. 精製工程においては、不純物の低減が重要な品質管理項目となる。特に、*in vitro* transcription（以下、IVT）反応で生じ得る二本鎖RNA等の副産物は自然免疫応答を誘導する可能性が指摘されている[3]ことから、これらを適切に制御・除去するための効率的な精製条件の最適化や品質管理手法の確立が重要な技術課題である。
2. saRNAは塩基長が長い場合、完全長RNAを安定的に製造することや、不完全長RNAとの分離・精製の難易度が高い[3, 6]。
3. 特に、アフィニティークロマトグラフィーによる精製のみでは十分な分離が得られない場合があり[3]、将来的にsaRNAの純度に関する品質基準が明確化された場合には、製造工程上の検討課題となる。
4. 限外ろ過及びダイアフィルトレーション（UF/DF）工程では、処理時間の長期化や圧力上昇に伴うせん断ストレス・滞留時間の増加により、mRNAの分解や断片化等、品質低下が生じる可能性がある[9]。

製剤化・保存・輸送

1. mRNAワクチンは一般的に温度に対する安定性の確保が重要であり、保存・輸送においては超低温コールドチェーンの維持が求められる場合が多い[10, 11]。
2. 製剤条件の最適化や冷蔵保存が可能な液剤等を含む安定化技術の開発・最適化が課題である[10]。
3. LNP（lipid nano particle）製造では、スケールアップに伴い（粒子径、粒度分布、mRNA封入率等の）品質特性が変動する可能性があり、その影響確認が必要である[12]。
4. 凍結乾燥工程は、その処理に長時間を要するため、ワクチン製造プロセス全体の律速段階となる場合がある[13]。特に感染症有事において全国規模の迅速な供給を目指す上では、この工程の処理能力が全体の生産量を直接的に制限するボトルネックになる可能性がある。

ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ

組換えタンパクワクチン製造

培養工程 (発現工程)

1. 培地の高機能化が進み、各培地メーカーにおいて細胞増殖やタンパク質発現を最適化するための高度な培地開発が行われている。培地の詳細組成が公開されていない場合があり、また原料由来の微量成分の違い等によりロット間差が生じる可能性がある[14]ため、培地変更時には細胞増殖やタンパク質発現への影響を評価する必要がある。
2. 発現宿主の違いにより糖鎖付加様式が異なる[16, 17]ことから、目的抗原タンパク質等の品質特性に応じた発現系の選択および検証・調整に時間を要する。
3. 細胞培養を伴うワクチン全般において、スケールアップ時の同等性評価や品質変動が課題である[35]。
4. 細胞培養技術を活用するバイオ医薬品の製造においては、シングルセル由来の細胞から構築したセルバンクの確立が求められるため、セルバンクの構築および特性評価に一定の期間を要する[25, 26]。
5. バイオ医薬品製造で技術が集積している、カルタヘナ法上の組換え体生物に該当しない哺乳類細胞を用いた組換えタンパク質発現系のワクチン抗原タンパク質等の製造への応用検討が進んでいない[18]。
6. フラスコ培養、維持培養、拡大培養と段階的なスケールアップを経て、最終的に製造用の培養槽に到達する必要があるため、細胞増殖および工程移行に時間を要する。また、製造用の大規模培養槽を用いたバッチ培養は、1ロットあたりの培養・回収に要する期間が長く、ロットサイクルが長期化する傾向にある[19]。

Baculovirus Expression Vector System (BEVS)

1. ウイルス増殖に伴う細胞死が急速に進行する場合があります[15]、発現量の最大化と培養維持のバランスを考慮した発現条件の最適化が重要で検討に時間を要する。
2. ウイルス感染により短時間で高発現が誘導されるため高い生産性が得られる。一方で、急速なタンパク質発現によりフォールディング負荷が増大し、高次構造の不完全性や凝集が生じる可能性がある。酵母発現系においても誘導型プロモーターを活用した場合に同様の傾向がみられる[21, 22]。

大腸菌

1. 溶原性ファージ（λファージ）が、環境変化によりプロファージが誘発され溶菌サイクルに移行し、ファージが放出され施設の汚染リスクがある[23]ため、ファージフリー株の使用が要求されることが多い。

精製工程

1. Affinity tag（His-tag等）により初期濃縮は可能であるが、後続の精製工程はタンパク質ごとの物性差に依存するため、抗体医薬のように工程の標準化・プラットフォーム化が難しく、開発効率の制約要因となる[24]。
2. 大腸菌はグラム陰性菌であり、細胞壁由来のエンドトキシン（リポ多糖）を含むため、医薬品製造においては精製工程でのエンドトキシン除去が必要であり[18]、時間を要する。

ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ

開発研究全般

薬理試験

1. 現状、動物試験は、ワクチンの有効性評価において重要である。一方、試験データに一定のばらつきが生じる場合があり、評価に時間を要する [33, 34, 38]。
2. ヒトにおける発症予防効果を非臨床試験のみで十分に予測できる評価系は、感染症によっては十分に確立されていない [33, 34]。
3. ヒトの病態を十分に模倣する評価系が存在しない場合には、有効性の評価が困難である [33, 34]。
4. 試験に用いられる動物は、感染症流行時や研究需要の増加により入手が困難になっている（制限される場合がある） [27, 28]。

生ワクチン製造・不活化ワクチン製造

ウイルス培養・培養

1. 細胞培養を伴うワクチン全般において、スケールアップ時の同等性評価や品質変動が課題である [35]。
2. 感染性ウイルスを用いるワクチンの製造においては、病原体のリスクに応じてBSL3対応施設が必要となる [36]。
3. 発育鶏卵を用いる製造では、生産量に応じて産卵鶏や雛の飼育数を事前に確保する必要がある [37]。
4. 鶏卵培養では、感染症有事において急激な生産拡大が求められた場合、発育鶏卵の継続的かつ十分量の確保が課題となる [29, 30]。
5. 発育鶏卵の確保に対する依存を回避する手法として細胞培養法の活用も検討されているが、ワクチン株の大量調製に適した細胞の選定が必要であり、全てのワクチンに直ちに適用できるものではない [31]。
6. 産生されたウイルスそのものが有効性成分であり、ウイルス産生のための最適な感染条件や培養条件の検討を効率化することが課題である [20]。

ウイルスベクターワクチン製造

組換えウイルス培養

1. 細胞培養を伴うワクチン全般において、スケールアップ時の同等性評価や品質変動が課題である [35]。

原材料調達

モダリティ共通

1. 重要な原材料の多くを海外から輸入している [32]。

mRNAワクチン

1. 核酸原料、Cap試薬、各種酵素等、IVT反応に用いる主要試薬は総じて高価であり、特にCap試薬がコストの大きな割合を占める [7]。
2. アフィニティークロマトグラフィーに使用する樹脂が高額である [8]。

出所一覧

(ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ)

#	ソース	発出者	URL	閲覧日
1	Rapid mRNA Manufacturing for Vaccine Development	Jessica Madigan	https://www.trilinkbiotech.com/media/maravai/productattachments/coa/PT0921_TriLink_082421_ES_004_.pdf	2026/4/8
2	Exploring the Potential of a Genome-Reduced Escherichia coli Strain for Plasmid DNA Production	Nguyen TT.他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37511505/	2026/3/17
3	The advent of clinical self-amplifying RNA vaccines	Irafasha C Casmil他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40186353/	2025/12/8
4	PIC/S GMPガイドライン アネックス2	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構	https://www.pmda.go.jp/files/000251649.pdf	2026/3/18
5	ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE QUALITY OF BIOTECHNOLOGICAL PRODUCTS: ANALYSIS OF THE EXPRESSION CONSTRUCT IN CELLS USED FOR PRODUCTION OF R-DNA DERIVED PROTEIN PRODUCTS Q5B Current Step 4 version	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	https://database.ich.org/sites/default/files/Q5B%20Guideline.pdf	2026/3/21
6	Optimization of Industrial Production and Purification of Self-Amplifying mRNA	YEASEN Biotechnology	https://www.yeasenbio.com/ja/blogs/mrna/samrna-cmc	2025/11/28
7	Revolutionizing immunization: a comprehensive review of mRNA vaccine technology and applications	Kai Yuan Leong 他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40075519/	2025/12/8

出所一覧

(ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ)

#	ソース	発出者	URL	閲覧日
8	Process-cost modelling for producing 100 million COVID-19 mRNA vaccine doses per year at injectable medicines manufacturing sites	Médecins Sans Frontières	https://msfaccess.org/sites/default/files/2021-09/COVID19_TechBrief_Process_cost_modelling_ENG.pdf	2026/3/17
9	Vibration-assisted ultrafiltration dramatically improves mRNA purification	Ali Behboudi他	https://pure.psu.edu/en/publications/vibration-assisted-ultrafiltration-dramatically-improves-mrna-pur/	2026/3/17
10	Process development challenges for mRNA vaccines and beyond	Cytiva	https://www.cytivalifesciences.com/en/us/insights/process-development-for-mrna-vaccines-and-therapeutics	2025/11/28
11	Enhancing Vaccine Efficacy and Stability: A Review of the Utilization of Nanoparticles in mRNA Vaccines	Nargish Parvin 他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39199422/	2025/12/8
12	What Challenges Exist in Scaling Up Lipid Nanoparticle Production?	Helix Biotech	https://www.helixbiotech.com/post/what-challenges-exist-in-scaling-up-lipid-nanoparticle-production	2026/3/17
13	Lyophilization process optimization and molecular dynamics simulation of mRNA-LNPs for SARS-CoV-2 vaccine	Li M他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37813912/	2026/3/17
14	Development of Serum-Free Media for Lepidopteran Insect Cell Lines	Leslie C L Chan 他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820858/	2025/12/19
15	Innovations in the Insect Cell Expression System for Industrial Recombinant Vaccine Antigen Production	Cox MMJ他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960250/	2025/12/19
16	Prokaryote- and Eukaryote-Based Expression Systems: Advances in Post-Pandemic Viral Antigen Production for Vaccines	Khudainazarova NS他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39596049/	2025/12/19

出所一覧

(ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ)

#	ソース	発出者	URL	閲覧日
17	Application of Baculovirus Expression Vector System (BEVS) in Vaccine Development	Hong Q他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515034/	2025/12/19
18	Recombinant vaccines in 2022: a perspective from the cell factory	Marianna Teixeira de Pinho Favaro他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36199085/	2025/12/20
19	サーバリックス審査報告書	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構	https://www.pmda.go.jp/drugs/2009/P200900052/34027800_22100AMX02268_A100_1.pdf	2026/3/18
20	High-cell-density cultivations to increase MVA virus production	Daniel Vázquez-Ramírez他	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7115588/	2026/4/10
21	Secretion of the antibacterial recombinant protein enbocin	Goo TW他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18533475/	2026/3/17
22	Engineering of the unfolded protein response pathway in Pichia pastoris: enhancing production of secreted recombinant proteins	Hana Raschmanová他	https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-021-11336-5	2026/3/17
23	第13章 エンファージの感染サイクル	日本ウイルス学会	https://jsv.umin.jp/microbiology/main_013.htm	2026/3/17
24	Opportunities and challenges of the tag-assisted protein purification techniques: Applications in the pharmaceutical industry	Mohammad MG他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33157154/	2026/3/17
25	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析	独立行政法人 医薬品医療機器 総合機構	https://www.pmda.go.jp/files/000156150.pdf	2026/3/17

出所一覧

(ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ)

#	ソース	発出者	URL	閲覧日
26	新規CHO細胞株の樹立とタンパク質性医薬品製造への適用	堀内貴之	https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9706/9706_tokushu_2.pdf	2026/3/17
27	The Shortage of Non-Human Primates Available for Research Opens a Door for Non-Animal Test	Johns Hopkins Bloomberg school of public health	https://www.jhutoxicologypolicyresearch.org/tox-blog/blog3	2025/11/21
28	Nonhuman Primate Models in Biomedical Research: State of the Science and Future Needs	Olivia C. Yost他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37184189/	2025/11/21
29	Re-thinking yellow fever vaccines: fighting old foes with new generation vaccines	Montalvo Zurbia-Flores G 他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974507/	2025/12/23
30	Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases	Matić Z他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889981/	2025/12/23
31	Developments and current challenges in the process of cell culturebased seasonal influenza vaccine manufacture in Japan	Itsuki Hamamoto	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38690131/	2026/3/17
32	治験待機等費用調査事業 報告書	厚生労働省	https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001456893.pdf	2025/11/13
33	Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, Annex 2	World Health Organization	https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987	2025/11/13
34	WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines	World Health Organization	https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccines-annex-1-trs-no-927	2025/11/13

出所一覧

(ワクチン開発研究及び製造においてボトルネックとなるリスクがある工程サマリ)

#	ソース	発出者	URL	閲覧日
35	Advancements in vaccine development and therapeutic approaches for severe fever with Thrombocytopenia Syndrome	Ganbold T他	https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12501644/	2026/3/26
36	Current view on novel vaccine technologies to combat human infectious diseases	Matić Z他	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889981/	2025/12/23
37	2024ワクチンの基礎	一般社団法人 日本ワクチン産業 協会	http://www.wakutin.or.jp/medical/pdf/kiso_2024.pdf	2025/11/21
38	バイオ実験に絶対使える統計の基本Q&A	羊土社	https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/statistics/q4.html	2026/3/26