

第一三共における COVID-19 ワクチン開発への取り組み

丹澤 亨 (日本事業ユニット ワクチン企画部長)

藤谷純章 (日本事業ユニット ワクチン企画部 主査)

藪田雅之 (テクノロジー統括本部 バイオロジクス本部担当 常勤顧問)

Development of COVID-19 vaccine in Daiichi Sankyo

Toru Tanzawa

Vice President, Vaccine Business Department Japan Business Unit

Sumiaki Fujitani

Associate Director, Vaccine Business Department Japan Business Unit

Masayuki Yabuta

Senior Advisor, Technology Supervisory Division Biologic Unit

【要旨】 2019年12月に中国湖北省武漢市に端を発した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は急激な勢いで拡大し、全世界の社会・経済に深刻な影響を与えた。その中でこれまでにないスピードで診断薬、治療薬やワクチンの開発が行われ、感染拡大の防止が進められた。弊社も2020年2月より国産 mRNA ワクチンの開発に取り組み、2023年1月に武漢株に対する追加接種用ワクチンの承認申請を実施した。弊社の mRNA ワクチン開発とその過程において経験した事柄・課題について記述する。

【キーワード】 COVID-19 ワクチン開発 LNP-mRNA

【Abstract】 The novel coronavirus disease (COVID-19), which originated in Wuhan City, China in December 2019, has spread rapidly and has had a serious impact on societies and economies around the world. Under these circumstances, diagnostic agents, therapeutic agents and vaccines were developed at an unprecedented speed, and the prevention of the spread of infection was promoted.

Daiichi Sankyo Co., Ltd. has also been working on the development of a domestic mRNA vaccine since February 2020, and in January 2023, we applied for approval for a booster vaccination against the Wuhan strain.

The challenges experienced in our mRNA vaccine development are outlined.

【Keywords】 COVID-19 Vaccine development LNP-mRNA

1. はじめに

第一三共は、治療用医薬品の研究開発、製造、販売に加え、ワクチン事業を展開する国内製薬企業として、ワクチンを安定的に供給し続けることで日本の予防医療の充実と保健衛生の向上への貢献に取り組んでいる。当社の強みであるサイエンス & テク

ノロジーを活かし、革新的なワクチンに向けた新たな基盤技術の確立および実用化に向けた研究を推進している。またグループ会社である第一三共バイオテック株式会社 (埼玉県北本市) (以下、「第一三共バイオテック」) ではワクチン製造を担い、ワクチンに関わるバリューチェーン全体 (研究・開発、CMC 研究、生産、流通・販売、信頼性保証、安全管理) の機能を当社内に持つことで、国民に必要な

新規ワクチンを継続的に創出し、安定供給することを目指している。既承認のワクチンとしては、インフルエンザ HA ワクチン、はしか風しん混合生ワクチン、おたふくかぜ生ワクチンを製造販売するとともに、新規のパイプラインとして、新型コロナウイルス感染症に対する mRNA ワクチン、鼻腔噴霧インフルエンザ弱毒生ワクチン、麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン等を保有し、ワクチンを通じた日本の予防医療を取り巻く環境の充実と保健衛生の向上を目指して事業を展開している。

このような状況下で、2020 年 1 月に WHO により国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態が宣言され、当社は新型コロナウイルスによるパンデミックに対して、以下の 2 つの取り組みを最優先することを決断しワクチン開発に取り組んだ。

2. ウイルスベクターワクチンの受託製造

今回のパンデミックに対して最初に実施した取り組みは、当社の生産設備や技術を最大限に活用し、国内生産のワクチンを一刻も早く供給することであった。海外で先行していたシーズの中からアストラゼネカ社（以下、「AZ 社」）のウイルスベクターワクチン（バキスゼブリア筋注）を国内製剤受託する協議を開始し、2021 年 2 月に、AZ 社との製造委受託契約を締結後、短期間で技術移転を完了し、同年 5 月の特例承認を受領した後、6 月に 3000 万回分のワクチンの出荷を達成した。本取り組みを達成することができた背景としては、①第一三共バイオテックの現場における技術力 ②2009 年の厚生労働省「新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業」を通じた設備の整備 ③AZ 社や様々なステークホルダーとのミッション・目標の共有化が考えられる。

長年に亘って既存ワクチンの製造を実施してきた第一三共バイオテックの経験と専門性の蓄積および平時から稼働している製造設備が活用出来たことが、パンデミック時における迅速な対応を可能にしたと考えられる。

3. mRNA ワクチンの研究開発における取り組み

第 2 の取り組みとして LNP-mRNA（Lipid nanoparticle-encapsulated mRNA）技術を活用した mRNA ワクチンの実用化を実施した。LNP-mRNA は、新型コロナウイルスに対する 2 つの製品（コミナティ、スパイクバックス）によって実証され、新規のワクチンモダリティとして位置付けられることとなった。不活化ワクチンや蛋白質ベースのワクチンなどの従来型のワクチンと比較して、短期にワクチン抗原を設計し、迅速に製造が出来る点が最大の特徴である。一方で研究段階においては、以下のような要素技術を詳細に検討し、技術プラットフォームとして確立しておくことが前提となる。mRNA の設計に関しては① 5' 末端 Cap 構造、② 5' および 3' の非翻訳領域の配列、③抗原領域の使用コドン、④使用する修飾核酸の選定や、⑤ polyA 鎖長の選択が挙げられる。また LNP 技術については、細胞内での翻訳が効率的で安全性も担保できる⑥脂質成分（通常性質の異なった 4 種類の脂質を用いる）の選択や、⑦高い mRNA 封入率を達成できる脂質構成比や LNP 化の操作条件を最適化することが重要となる。図 1 に mRNA の構造と LNP-mRNA の模式図を示す。これら要素となる技術に関しては多数の特許が存在するため、当然ながら知財の状況を十分に掌握しながら研究開発を進めることが重要となる¹。

一般に LNP-mRNA は以下の過程を経て製造される（図 2）。

- ・ mRNA の鋳型となる抗原遺伝子を組み込んだプラスミド DNA を大腸菌培養により製造する。
- ・ 得られたプラスミド DNA を鋳型とし、酵素（RNA ポリメラーゼ）によるインビトロ転写および 5' 末端のキャップの付加を行い、mRNA を合成する。
- ・ 伸長していない mRNA、未反応 NTP（ヌクレオシド 3 リン酸）や酵素およびその他の不純物を除去するための精製操作を実施する。
- ・ 脂質成分と mRNA を混合し LNP-mRNA を形成させる。
- ・ 形成された LNP-mRNA を無菌環境下で充填し、

図1 (a) mRNA の構造と (b) LNP-mRNA 模式図
①から⑦は、本文の記載に対応

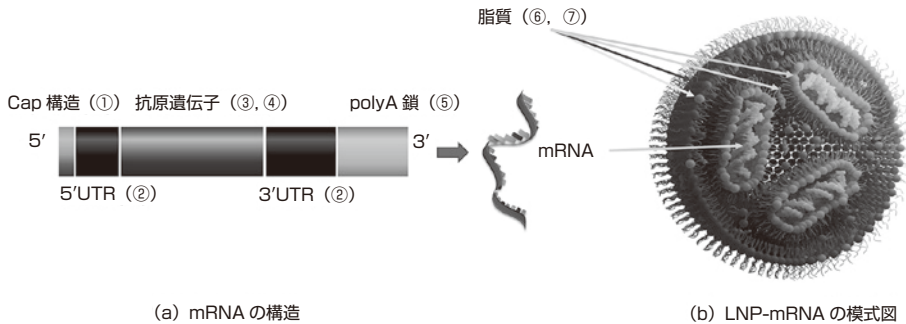
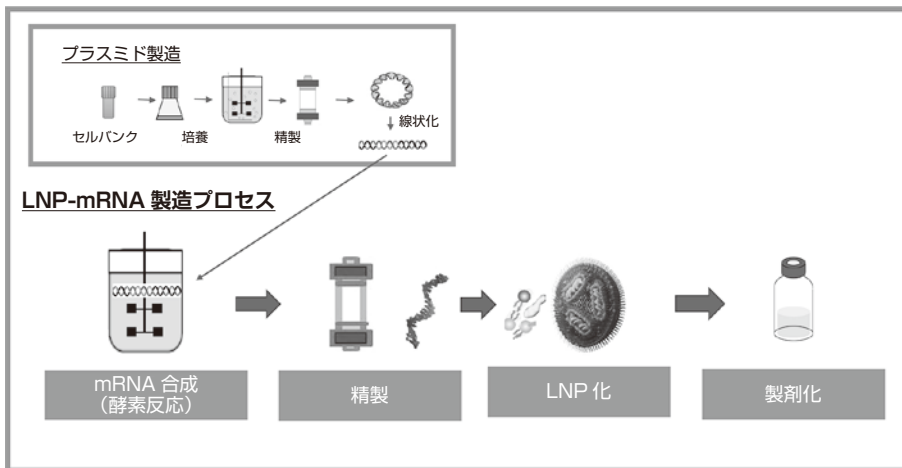


図2 LNP-mRNA ワクチンの製造方法



製剤バイアルを製造する。

このように LNP-mRNA は、酵素および物理化学的な反応により製造され、一般的なワクチン製造で行われる生産細胞の作成と培養工程がなく、短期間で製造出来る点が特長である。なお、mRNA 合成の鑄型となるプラスミド DNA の製造は大腸菌培養により製造されるが、大腸菌は増殖が速いため、プラスミド DNA の製造も短期間で行うことが可能である。

2020 年 2 月時点において当社での LNP-mRNA 技術はまだ研究段階であったが、新型コロナワクチンとして実用化することを目指し、取り組みを加速・強化した。当社のワクチン研究所が中心となり、東京大学医科学研究所の河岡義裕氏、石井健氏との連携を進めながら、AMED 研究事業「新型コロナウイルス (2019-nCoV) の制圧に向けての基盤研究 (研

究開発代表者：河岡義裕) の採択を受け、早期臨床試験の着手に向けた非臨床研究を実施した。

2020 年 4 月には外部機関とも連携して、ワクチンおよび治療薬の研究開発を全社横断的に推進する社内タスクフォースを設置するとともに、AMED 共同研究へ参画することを表明した。ワクチンには様々なモダリティがあり、当時としては承認・実用化された事例がないものの、mRNA ワクチンは、臨床試験開始までの対応が早期に可能であり生産基盤のプラットフォーム化も可能であるため、本モダリティを選択することで開発の加速化を図った。

当社における mRNA ワクチンの特徴および開発の意義として、

- ・独自の抗原デザインを有すること
- ・変異株に対する抗原変更に対しても迅速に対応可能であること

- ・ LNP-mRNA ワクチンに対する基礎研究を実施していたこと
- ・ 国産ワクチンとして開発・品質・流通の優位性が期待されること
- ・ 研究開発及び生産体制を整備することで、今後の新興・再興感染症発生時に、国内での安定供給体制をより迅速に整備でき、国民の公衆衛生に貢献できること

を考え、これらの技術および当社の独自性や特徴を最大限活かせるように、

- ・ 高い核酸送達技術・効率的な核酸を内封する製剤設計
- ・ 独自のカチオン性脂質による高い安全性
- ・ 先行2品が採用したスパイク蛋白質全長ではなく、スパイク蛋白質の一部である受容体結合領域（RBD）を標的にした独自の抗原デザイン

を原薬および製剤設計の基本として mRNA ワクチン開発を進めた²。

短期間で治験薬製造を実施した後、研究開始から約1年後の2021年3月に、国内で第1/2相試験を開始し、ヒトへの接種を開始した。日々変異を続ける新型コロナウイルスに対応するため、これまでに、5種類の臨床試験を全て国内で実施した（jRCT2071200110, jRCT2071210086, jRCT2071210106, jRCT2031220264, jRCT2031220400）。パンデミックという状況下にもかかわらず、5000名以上の被験者に臨床試験に参加して頂き、臨床試験が進められたことに改めて感謝申し上げたい。このような被験者のご理解の下、初回免疫並びに追加接種時の有効性、安全性の評価を実施した結果、2023年1月に新型コロナウイルス感染症の予防に係る追加免疫の国内製造販売承認申請を実施することが出来た。すでにオミクロン変異株対応ワクチンについても研究開発を進め、2023年度上半期に臨床試験を開始した。

4. パンデミックにおいて直面した課題

未曾有の地球規模のパンデミックに対する mRNA ワクチンの実用化を達成するためには、研究開発と並行して大規模生産体制の早期整備という大きな課題にも取り組む必要があった。その中では当初の想

定を超える様々な困難や経験したことのないような課題が生じ、当社グループにとっても極めて大きなチャレンジの連続であった。

通常は、商用製造技術の確立だけでも数年が必要とされる中、今回は技術確立と製造現場への技術移転を、臨床試験と並行して実施しながら達成するスピードが求められた。また、スケジュール管理のみならず、求められる供給数量が予測できないパンデミック下での生産計画の立案や製造用資材、原材料の調達リスクのマネジメント等、グローバルなサプライチェーン課題にも直面することになった。

当社のこれら取り組みは、地球規模で刻々と変化する外部環境、海外で前代未聞のスピードで進んだワクチン開発動向からの影響を大きく受けながら進められた。欧米では、新しい技術である mRNA ワクチンへの取り組みを含め、平時から新たな感染症への備え、そして産官学が連携できるような国家レベルでの研究開発体制が稼働していた。そして、パンデミック発生後は速やかに、米国では政府の強力なリーダーシップの下で Operation Warp Speed が宣言された。これにより、新型コロナウイルス感染症のワクチン、治療法、そして診断法（医療対策）の開発、生産、流通を前例のないスピードで促進する国家レベルのプロジェクトに大規模な公的資金が投じられ、2020年末にワクチン接種を開始し、2021年の中頃には3億回分の接種を実現するという具体的な目標が設定³された。この統合された体制と共通の目標を持った産官学がワクチン開発を推進することで、欧米の製薬・バイオ企業は、ゲノム解読からわずか11カ月でワクチンを実用化することに成功した。

一方、国内においては、これまでワクチンの安全性に対する懸念が社会的な課題となり、これに伴い承認品目が減少し、内資企業が開発するワクチンは2016年以降承認されていない実態が生じていた⁴。また、臨床的な評価指標に基づいた有効性評価を実施する大規模な治験や、国際共同治験、海外治験を実施した経験も少ない状態であった。このような状況下で、新型コロナウイルスワクチンの臨床試験は、極めて短期間で、且つ ICMRA（薬事規制当局国際連携組織）等によるグローバルでの議論の動向を注

視しながら、繰り返し PMDA と相談を重ねて計画を立案する必要があった。一旦立案した計画も、刻々と変わる外部環境とともに、計画の変更を何度も検討することとなった。計画の変更時には、治験実施を引き受けて頂いた全国の医療機関、モニタリング業務や中和抗体価の測定等を委託した関係機関との連携が不可欠であった。治験依頼者としては、グローバル試験の経験の蓄積と実施体制の整備の必要性を再認識すると同時に、有事の際にいかに早く審査に必要なデータを収集し、信頼性のある申請資料を作成できるか、実務レベルの業務プロセスの見直しも今後の課題の一つと考える。また新たなモダリティ技術の確立のためには、実用化に向けた課題を解決するレギュラトリーサイエンスの推進が不可欠である。技術開発と同時に、その技術を育成し、評価する指針や基準作りに産官学が連携して取り組むことも、新たなモダリティ技術の実用化には重要である。

製造に絡む規制について以下のような課題も経験した。現在 mRNA 合成の際に鋳型原料として使用される DNA（プラスミド DNA）は、遺伝子組換え大腸菌を用いて製造されるが、その扱いはカルタヘナ法の対象となる。特に今回の新型コロナウイルスのような新規ウイルスの遺伝子の一部をクローニングしたプラスミドを大腸菌で製造する場合には、第二種拡散防止措置の主務大臣による確認が必要であり、遺伝子組換え生物の特性解析や製造設備における拡散防止措置に関する資料を提出し、主務大臣により確認を受けることが必要となる⁵。現在、日本においてはこの確認に一定の期間（3、4 カ月）を要するのが通常である。一方で、次のパンデミックが起きてから 100 日以内に診断薬やワクチン、治療法の実用化を目指す「100 日ミッション（100 Days Mission）」の体制を日本で構築する際には、当該カルタヘナ法対応が律速とならないように、産官学で協調し期間を大幅に短縮する対応が求められる。なお、今回当社では、海外にプラスミド DNA 製造を委託する対応を取り、当該カルタヘナ法対応に要する工数の効率化と期間短縮を図った。

5. 将来のパンデミックに備えた取り組み

今後、ワクチンは、感染症に対する有効な防御手段であると同時に、国家安全保障上の重要な戦略物資に位置付けられるものとして、パンデミック対応には強力なリーダーシップを持つ国の司令塔機能の下で、国内での生産を可能とする研究開発・技術開発力そして製造設備を備えることが不可欠である。また、新型コロナウイルス感染症で露呈した課題を検証し、平時から産官学で課題克服に向けた取り組みを進めることも必要である。これまでは国産ワクチンメーカーには、課題を行政と共有し合い、その解決に向けた対話を行う機会が多くはなく、そのことが国産ワクチンの開発が遅れた一因であったとも考察される。今後は官民での継続的な対話を行う仕組みを新たに構築し、日常的に産官学が連携しながら顕在化した課題解決に取り組むことが、次のパンデミックが生じた際の迅速なワクチン開発・生産には不可欠と考えられる。

業界団体の動きとしてはこれまでに、日本製薬工業協会からの「感染症治療薬・ワクチンの創製に向けた製薬協提言」、IFPMA からは「Applying Lessons Learned from COVID-19 to Create a Healthier, Safer, More Equitable World」の発表を通じて課題検証、問題提起を行っている。これらの課題を受け、日本政府は 2021 年 6 月に「ワクチン開発・生産体制強化戦略」（表 1）を閣議決定し、その政策の一つとして、2022 年 3 月、日本医療研究開発機構（AMED）に先進的研究開発戦略センター SCARDA（スカーダ）を設置し、アカデミアの拠点形成などを推進している。このように本戦略に基づく政策、実効性のある計画を産官学の連携のもとで本格始動させることが、将来のパンデミックに備えた取り組みとして肝要である。更に、国策として平時から感染症やワクチンの基礎研究に手厚く公的資金を投じるとともに、アカデミアと企業が連携し、技術開発や人材育成などを図っていくことも不可欠である。企業の立場からは、平時からワクチンが事業として成り立つような仕組みを作ることで、事業の間口を広げられる効果的な政策等、日本がバイオ医療の分

表1 「ワクチン開発・生産体制強化戦略」におけるワクチンの迅速な開発・供給を可能にする体制の構築のために必要な政策（2021年6月1日閣議決定）

- ①世界トップレベルの研究開発拠点形成＜フラッグシップ拠点を形成＞
- ②戦略性を持った研究費のファンディング機能の強化＜SCARDA＞
- ③治験環境の整備・拡充＜国内外治験の充実・迅速化＞
- ④薬事承認プロセスの迅速化と基準整備
- ⑤ワクチン製造拠点の整備＜平時にも緊急時にも活用できる製造設備の整備＞
- ⑥創薬ベンチャーの育成＜創薬ベンチャーエコシステム全体の底上げ＞
- ⑦ワクチン開発・製造産業の育成・振興
- ⑧国際協調の推進
- ⑨ワクチン開発の前提としてのモニタリング体制の強化

野で世界をリードできるような産業育成、製薬・バイオ企業を後押しする政策が欠かせないとも考えている。それに加えて今回は、日本の製薬企業がグローバルで大規模な国際共同治験を実施するのが難しかったことから、平時からワクチンのグローバル治験のためのネットワークを構築し、規制のハーモナイゼーションを推進することが必要である。また、臨床試験で収集した被験者の検体をアカデミアが早期に解析し、ワクチンの有効性を評価できるような協業体制を可能とする仕組みの検討も有用であろう。これらの課題に産官学で継続的に取り組むことで、将来のパンデミック発生時にはスピード感をもって国内でワクチン開発に着手し、国民への速やかな供給を実現し、中長期的に国家レベルの新たなワクチンエコシステムの構築を目指すことが肝要である⁶。

6. 今後の技術展開

変異を続ける新型コロナウイルスや、次のパンデミックの脅威から国民の健康を守り、社会の基盤維持に貢献するためのワクチンの研究開発、生産体制を国内に確立するとともに、新型コロナワクチンで確立した LNP-mRNA 技術を他の感染症にも適用できるような取り組みを継続して推進していくことが必要であると考え。研究開発分野では、令和4年度「ワクチン・新規モダリティ研究開発事業（一般公募）」の「重点感染症に対する感染症ワクチンの開発」に採択され、採択課題である「インフルエンザワクチンに関する研究開発」において、インフルエンザ予防に係る多様なニーズに対応するために、自社で開発した mRNA 技術の適用を図っていくこ

とでインフルエンザ予防に係る多様なニーズに対応したいと考えている。また、ワクチン製造拠点の整備としては、採択を受けた経済産業省の「ワクチン生産体制強化のためのバイオ医薬品製造拠点等整備事業」を推進し、第一三共バイオテックに新たな製造棟を建設することで、感染症パンデミック発生時には当社 mRNA ワクチンを迅速に生産できる体制を構築するとともに、平時は当社ワクチンの安定供給に貢献するワクチン製造拠点として活用できる、いわゆるデュアルユース設備を有する製造拠点の整備に取り組むための検討を開始している。

7. 最後に／纏め

当社の新型コロナウイルスワクチンへの取り組みは引き続き進行中であり、今後も必要となる変異株対応ワクチンの実用化と、今後の我が国のワクチン接種体制にどのように貢献できるかという大きな課題に取り組んでいる。現在、我が国では、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等で、予防接種に関する基本計画の見直し等についても検討が開始されている⁷。この中において、引き続き新型コロナワクチンを安定供給できる体制整備を進めること、そして次のパンデミックにも対応できる生産体制の構築を図ることで、国産ワクチンを平時に安定供給し、新興・再興感染症の発生時でも迅速に提供することが、当社の社会的使命であると考えている。

日本のワクチン産業がグローバルで競争力を持つには、日本全体の研究開発力の強化と、ワクチン産業の事業性の向上が両輪となって様々な施策を確実に推進することが不可欠である。研究開発力の強化のためには、フラッグシップ拠点との連携や、

SCARDA 事業を産官学一体となって推進することが重要であろう。また事業性向上のためには、定期接種の予見性を高めることや、上市後のプル型インセンティブ導入等、事業の間口を広げる政策を実現するための課題を産官学の対話を通じて論じ、サステナブルな発展を可能にする事業環境と基盤の整備を実現することが重要と考える。このような社会システムを実現し、日本発のグローバルワクチンの実現に向けて挑戦を続けることが重要であると考え

【謝辞】 当社の mRNA ワクチンの研究開発は、AMED の「ワクチン開発推進事業（課題番号 JP21nf0101625）」および、厚生労働省の「ワクチン生産体制等緊急整備事業」の支援を受けて実施しております。

注・参考文献

- 1 Burrows, R., Lambrix, E. mRNA Vaccines: a growing and complex IP landscape Vaccine Insights 2022; 1(4), 191-199 DOI: 10.18609/vac.2022.029
- 2 Yabuta, M., Takeshita, F., Ueno, S., Tanaka, N., Yano, T., Oe, K., Nikaido, C., Ishii, K.J., Imai, M., Kawaoka, Y., et al. Development of an mRNA vaccine against COVID-19. Translat. Regulat. Sci. 2021, 3, 118-119.
- 3 Moncef Slaoui, Ph.D., Matthew Hepburn, M.D., Developing Safe and Effective Covid Vaccines — Operation Warp Speed's Strategy and Approach. October 29, 2020. N Engl J Med 2020; 383: 1701-1703.
- 4 厚生労働行政推進調査事業費補助金 厚生労働科学特別研究事業 生物統計学的な観点からのワクチン開発における治験計画の立案の迅速化のための研究（研究代表者：上村 夕香理）令和 2 年度 総括・分担研究報告書 分担研究報告書「我が国のワクチンの承認に際して実施された治験の計画及びデザイン、有効性 評価に用いられた情報に関する調査研究」（研究分担者：荒木 康弘）
- 5 遺伝子組換え生物等の産業二種使用等にわたるの注意点 https://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/cartagena/detailed_info/attentions.html
- 6 第 9 回日経・FT 感染症会議 「東京感染症ステートメント 2022」
- 7 厚生労働省「予防接種基本計画の見直し等について」（令和 5 年 3 月 23 日）