



HOKKAIDO
UNIVERSITY

第3回 感染症危機対応医薬品等の
研究推進に関する有識者委員会

令和7年8月19日

資料3



IVReD

北海道大学ワクチン研究開発拠点

北大における小規模治験薬GMP製造体制の構築

ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群
北海道シナジーキャンパス（北海道大学 ワクチン研究開発拠点）

副拠点長(研究担当) 鈴木 定彦

目次

1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯
2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点
3. アカデミアGMP関連施設間の連携
4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

目次

- 1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯**
2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点
3. アカデミアGMP関連施設間の連携
4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

成人結核予防ワクチンの開発

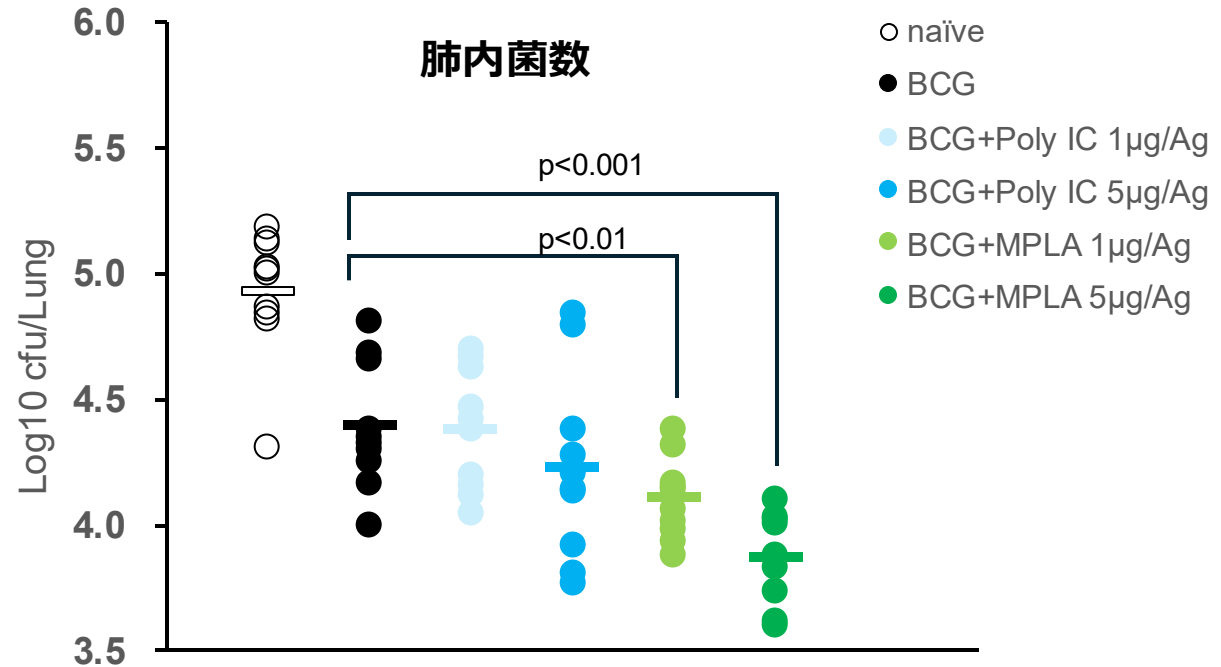
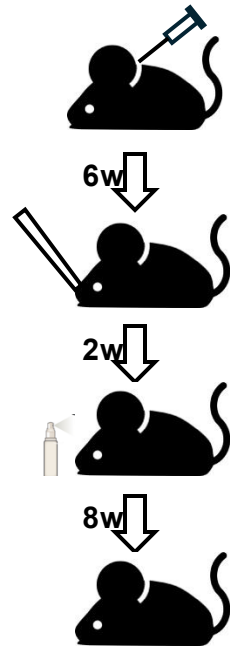
現行のBCGワクチンに対してブースター効果を示す抗原の同定

BCG Tokyo Type I
 2×10^6 cfu/head s.c.

1 or 5 μ g of Poly IC or MPLA
and Ag (Ag85B: 0.75 μ g, PepA:
2.46 μ g) / 20 μ l / head i.n.

M. Tuberculosis Erdman
168 cfu/head

Ag85B: Th1細胞を強力に誘導
PepA: CD8+ T細胞 (CTL)の標的



MPLAアジュバント（ヒトに使用可）を用いることにより、2種抗原（PepAおよびMPB59）のみのブーストでBCGの防御効果を顕著に増強

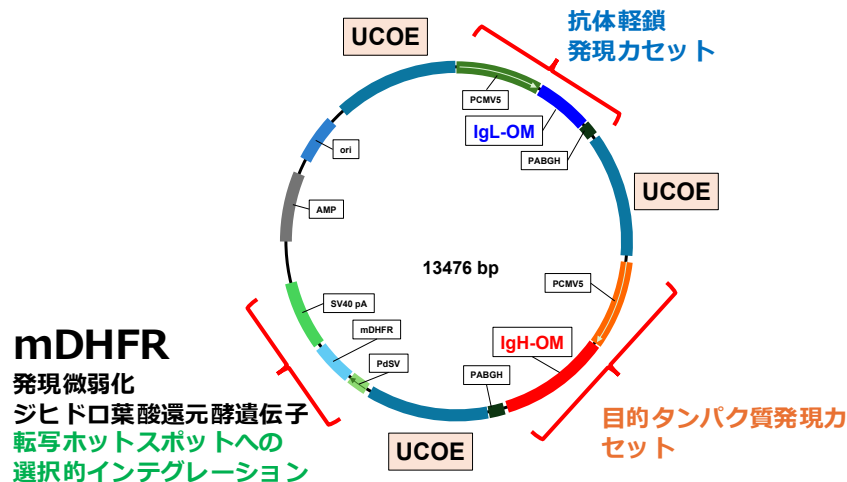
→ 発現系としてバイオ医薬品製造に頻用されている系を用いて融合タンパク質として生産することにより社会実装を目指す

北大が保有するCHO細胞を宿主とする組換えタンパク質高発現技術

A. 発現ベクターの構造

UCOE:

ユビキタスクロマチンオープニングエレメント
転写活性の亢進と遺伝子発現サイレンシングの抑制



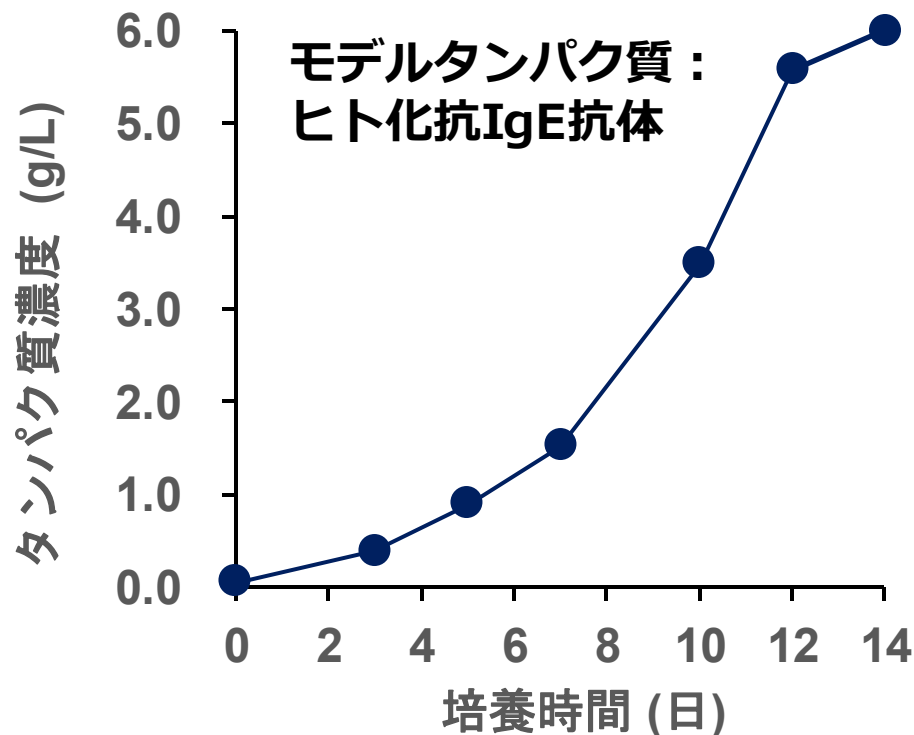
mDHFR

発現微弱化
ジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子
転写ホットスポットへの
選択的インテグレーション

Suzuki Y, et al. Australia patent 2025: 201927320.
Suzuki Y, et al. Hong Kong patent 2025: HK40046638.
Suzuki Y, et al. EU Patent 2024: 3805396.
Suzuki Y, et al. US Patent 2023: 11,781,146
鈴木定彦, 他 日本国特許 2023: 第7264353号.

発現を微弱化した選択マーカー遺伝子が目的タンパク質発現力セットを染色体上の転写ホットスポットへ導き、UCOEが組換えタンパク質発現を安定化

B. 当該技術を用いた実績



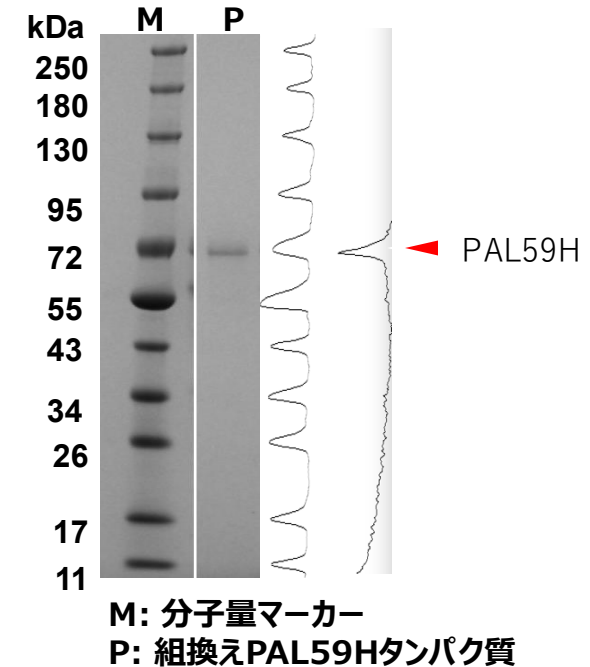
バイオリアクターを用いて培養条件の最適化を実施したところモデルとして用いた組換え抗体の発現量は14日間の培養で6.0 g/Lに達する高発現を達成

CHO細胞を用いたAg85B-PepA融合タンパク質 (PAL59H) の生産

アミノ酸配列

APPALSQDRFADFPALPLDPSAMVAQVGPQVVNINTKLGYNNAVAGAGTGIVIDPNGVVL
TNNHVIAGATDINAFSVGSGQTYGVDDVVGVDRTQNVAVLQLRGAGGLPSAAIGGGVAVGEP
VVAMGNSGGQGGTPRAVPGRVVALGQTVQASDSLTAEEETLNGLIQFDAAIQPGDSGGPV
VNLGLQVVGMMNTAASDNFQLSQGGQGFAPIGQAMAIAGQIRSGGGSPTVHIGPTAFLGL
GVVDNNGNGARVQRVVGSAPAASLGISTGDVITAVDGAPINSATAMADALNGHHPGDVIS
VTWQTKSGGTRTGNVTLAEGPPAGGGGSFSRPGLPVEYLQVPSPSMGRDIKVQFQSGGNN
SPAVYLLDGLRAQDDYNGWDINTPAFEWYYQSGLSIVMPVGGQSSSFYSWYSPACGKAGC
QTYKWETFLTSELPQWLSANRAVKPTGSAAIGLSMAGSSAMILAAYHPQQFIYAGSLSAL
LDPSQGMGPSLIIGLAMGDAGGYKAADMWGPSSDPAWERNDPTQQIPKLVA~~NN~~TRLWVYCG
NGT~~PNE~~LGGANI~~PAE~~FLENFVRSSNLKFQDAYNAAGGHNAVFNFPP~~NGT~~HSWEYWGAQLN
AMKGD~~LQSS~~LGAGHHHHHH

MTB PepA-Linker-MTB Ag85B、N結合型糖鎖付加配列、分子量: 6246、pI: 4.8



発現・精製したPepA-Ag85B融合タンパク質においてブースター効果を確認

→ 治験薬GMPに準拠した融合タンパク質の製造→サルを用いた有効性評価

- ・ 医薬品開発製造受託機関 (CDMO) に確認→治験薬GMP生産に2~3億円必要
 - ・ CDMOへの委託では、臨床試験へ移行するためのデータ取得が資金的に困難
 - ・ 本学特有の技術を用いた抗原製造を小スケールで受託してくれるCDMOがない
 - ・ 感染症のワクチンや治療薬は、感染症有事対応に備えて平時から準備しておく必要がある
- シーズであっても、市場性の観点から企業やCDMOとの連携による資金調達が困難

→ アカデミアにおける小規模治験薬GMP製造体制構築が必要

(人件費、バリデーション費用を除いた1ロットの製造費用を1,000万円と想定)

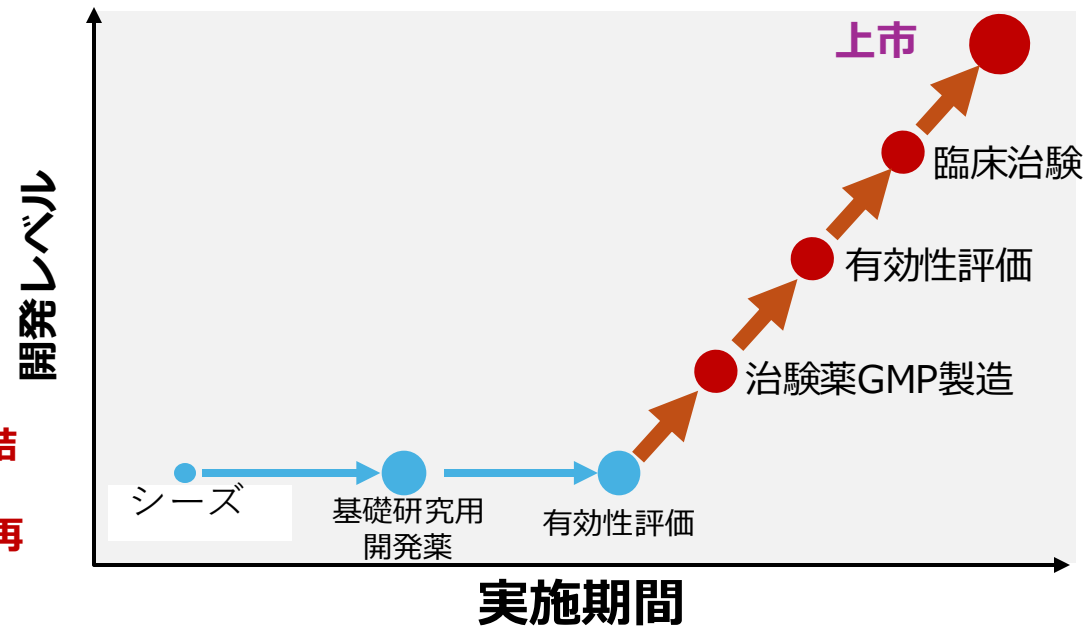
目次

1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯
- 2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点**
3. アカデミアGMP関連施設間の連携
4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

アカデミア治験薬GMPタンパク質製造システム構築の利点

従来のアカデミアと
企業の連携による
医薬品の社会実装

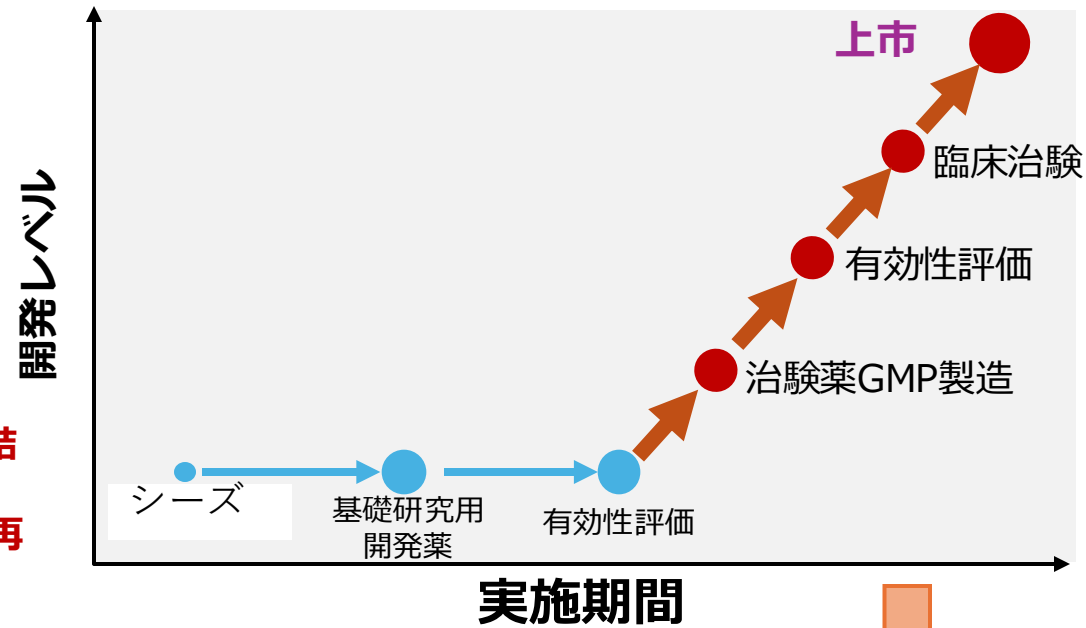
アカデミアで得られた評価試験の結果を参考として
企業では治験薬GMP製造からやり再度取り組む必要



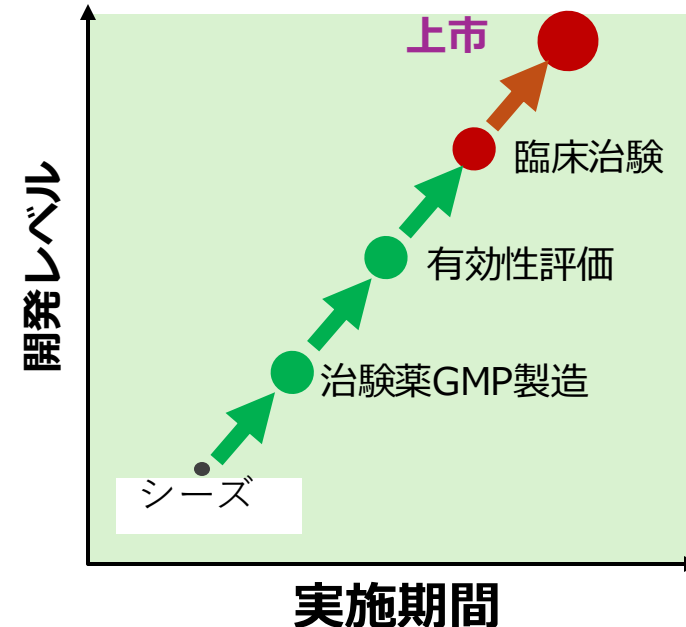
アカデミア治験薬GMPタンパク質製造システム構築の利点

従来のアカデミアと
企業の連携による
医薬品の社会実装

アカデミアで得られた評価試験の結果を参考として
企業では治験薬GMP製造からやり再度取り組む必要



北大における
治験薬GMP
タンパク質製造システム
導入による開発期間の
大幅な短縮



- ・ 社会実装までの期間を半減させることが可能
- ・ 有効性評価までに要する費用を1/5から1/10に削減が可能

目次

1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯
2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点
- 3. アカデミアGMP関連施設間の連携**
4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

アカデミアGMP関連施設間の連携

広島大学

PSI GMP教育研究センター



GMPドキュメント対応（DX化）
製剤（無菌充填）
グローバル化（含 GMP教育）
品質保証（QA）

北海道大学

医療・ヘルスサイエンス研究開発機構



環境整備指導
組織整備指導
システム構築指導



北海道大学
ワクチン研究開発拠点

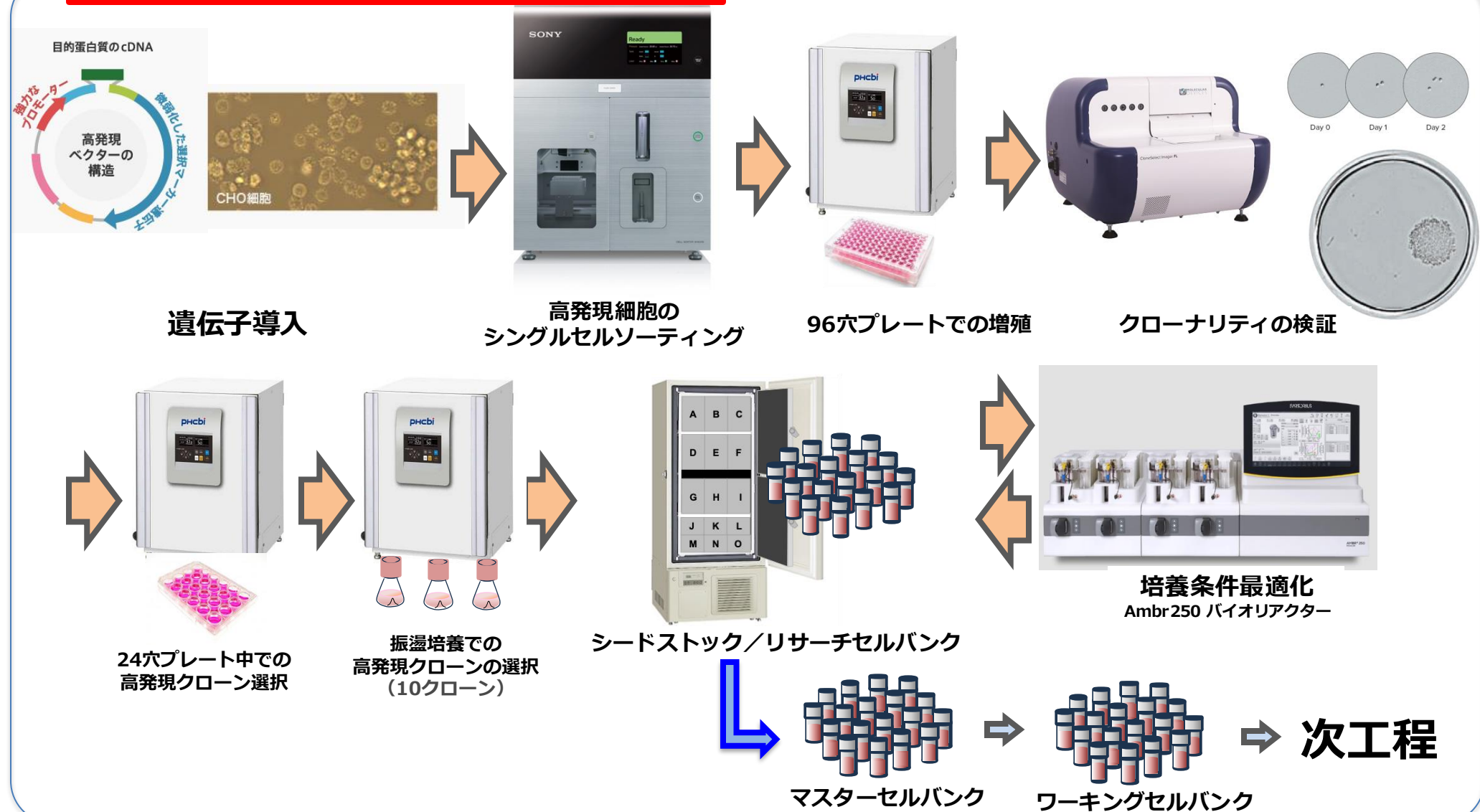


目次

1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯
2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点
3. アカデミアGMP関連施設間の連携
- 4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況**
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

高発現細胞株の樹立 (クラス6クリーンルーム内で実施)

Class 6クリーンルームに設置した機器

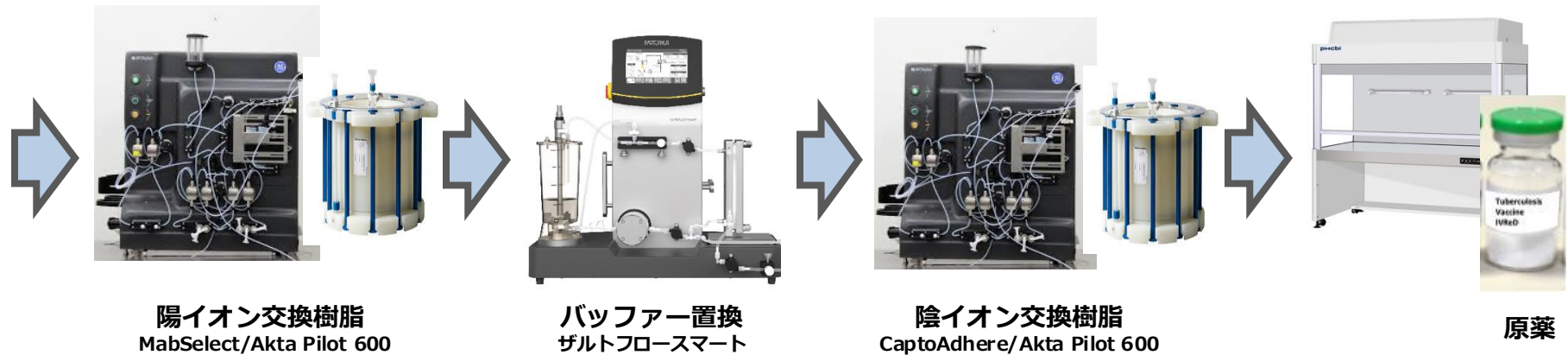


抗原蛋白 生産 プロセス開発 (Class 6/7クリーンブース内で実施)

Class 7 クリーンブースに設置する機器



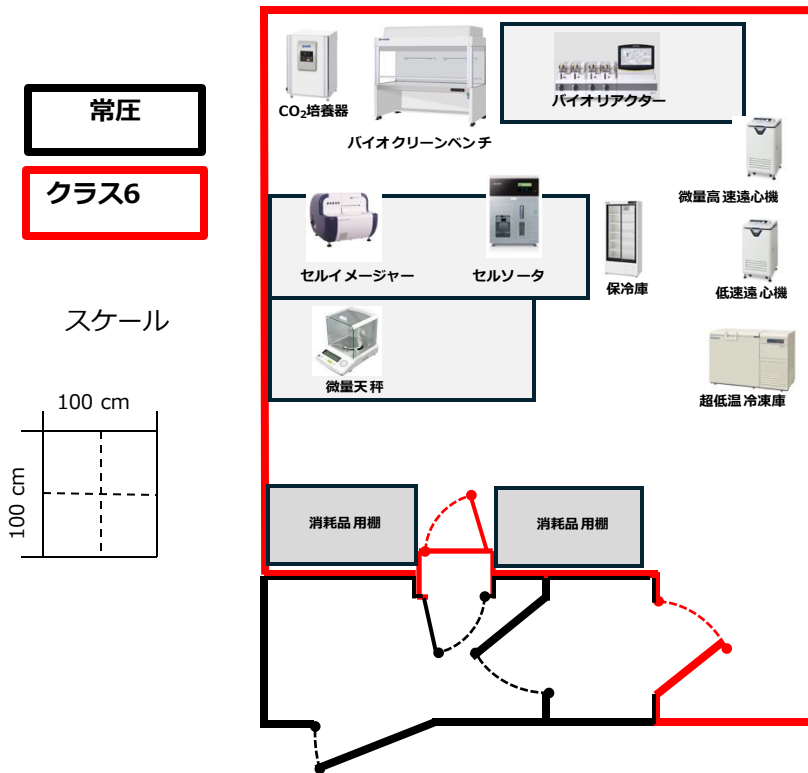
Class 6 クリーンブースに設置する機器



- ・ 1回の製造で約10,000ドーズのワクチン抗原の製造が可能。
- ・ 開発したプロセスの導出企業における大量製造への技術移転が可能。

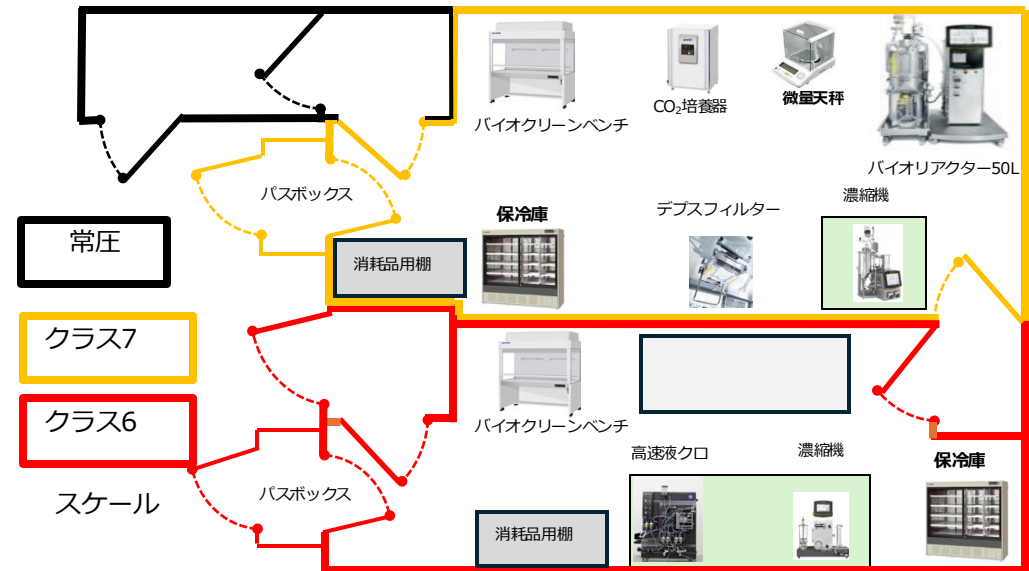
治験薬GMP原薬製造施設準備状況

A. タンパク質発現細胞株製造室



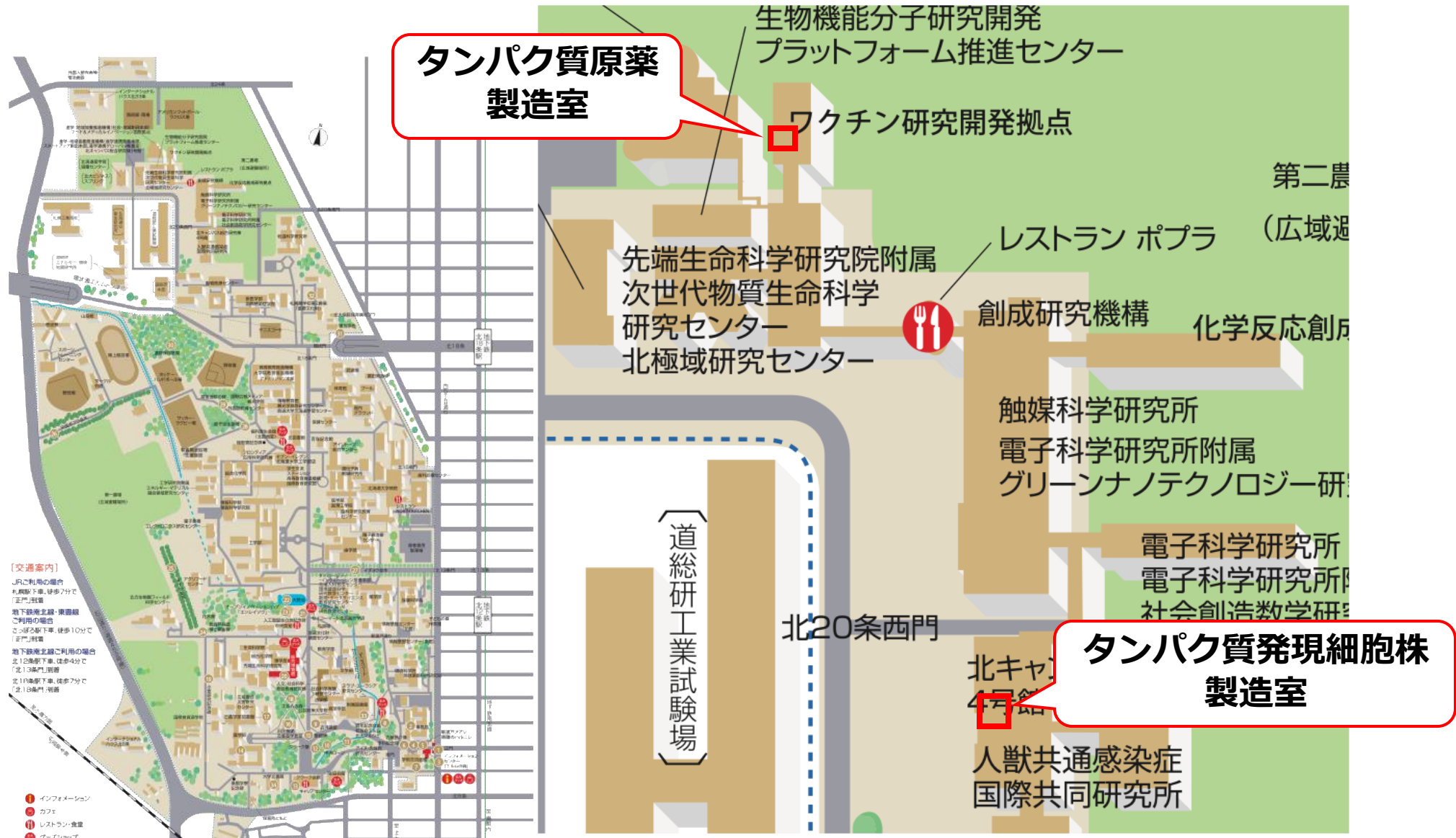
細胞を無菌的に取り扱うためのバイオクリーンベンチから、得られた目的たんぱく質発現細胞のセルバンクを長期間保存するための超低温冷凍庫までの機器を配備
(9月中旬に稼働開始予定)

B. タンパク質原薬製造室



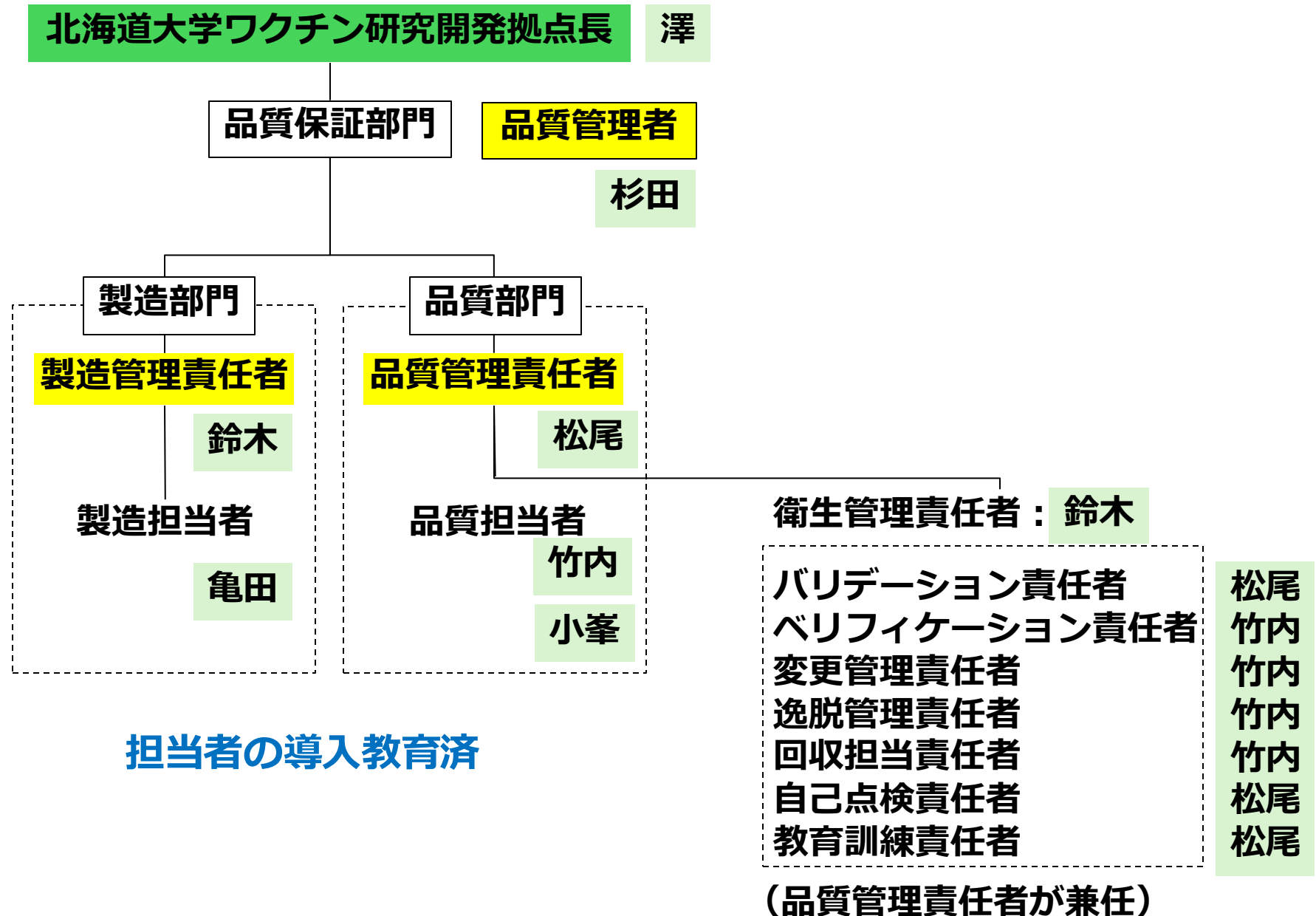
タンパク質発現細胞50Lまでの培養が可能なバイオリアクターから、タンパク質精製を可能とするカラムクロマトグラフィーシステム、フィルター除菌までの機器を配備
(12月中に稼働開始予定)

治験薬GMP原薬製造関連実験室の設置



・ 連結した建物間の廊下を通して6分程度の徒歩移動が必要

北海道大学ワクチン研究開発拠点治験薬GMP原薬製造 確認・承認等のフロー



治験薬GMP原薬製造関連書類の準備

- 運営管理総則
- 品質管理基準書
- 製造管理基準書
- 衛生管理基準書
- 製品標準書
- 教育訓練手順書
- 文書および記録の管理手順書
- バリデーション手順書
- 変更管理手順書
- 逸脱管理手順書
- 自己点検手順書
- 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順書
- 品質試験機器管理手順書
- 構造設備保守点検手順書
- 混同防止手順書
- 製造機器管理手順書
- 清掃手順書
- 環境試験手順書
- 防虫防鼠防鳥手順書

作業フローチャート（例）

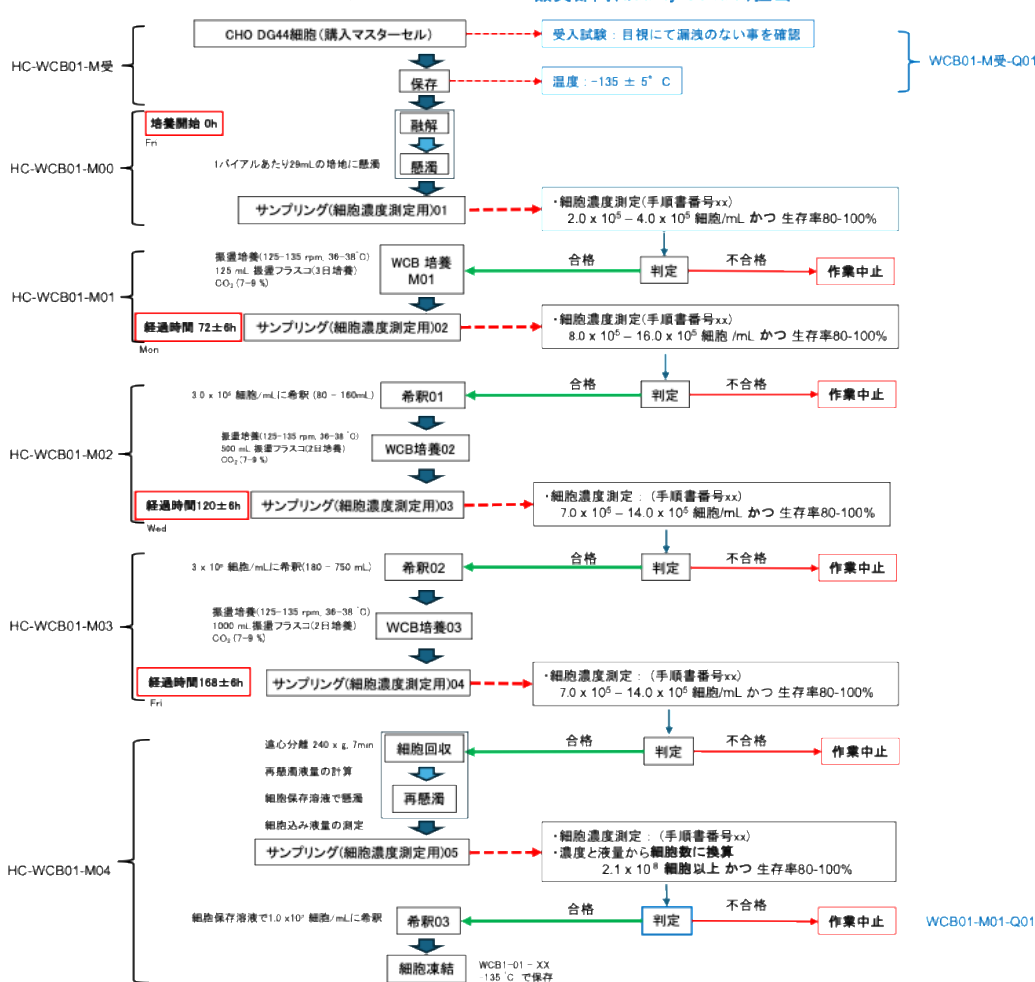
Ver 1.0

【製造HC-WCB】宿主細胞株のWCBの作製(2025-07-23版)

Host cell - Working cell bank

製造部門(Manufacturing)担当

品質部門(Quality Control)担当



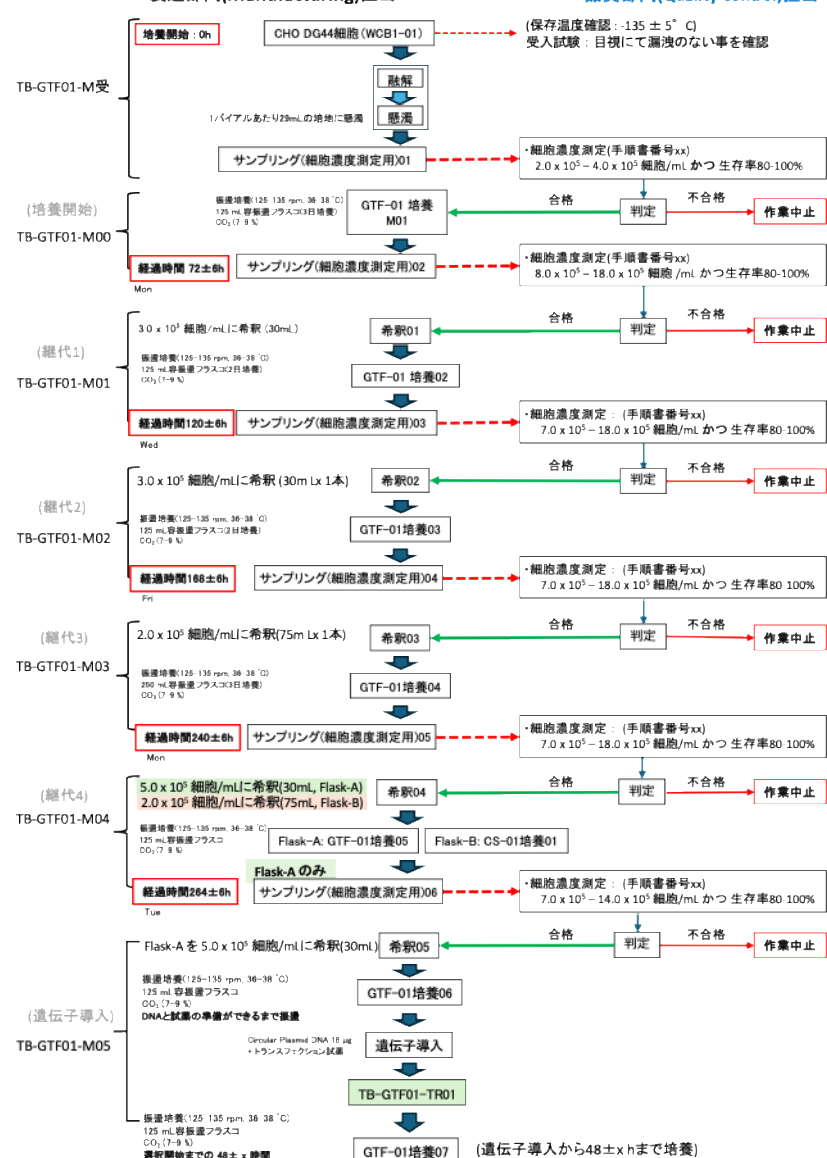
Confidential

【製造TB-GTF】宿主細胞への遺伝子導入(2025-07-23版)

Gene transfection

製造部門(Manufacturing)担当

品質部門(Quality Control)担当



Ver 1.0

指図書兼記録書（例）

	標準操作手順書 兼 指図書 兼 記録書 タンパク生産MCB作製用細胞株の取得 宿主WCB融解	文書番号: XXXX -xx試xx-xx-様式 xx
		第x版 頁:1/3

タンパク生産MCB作製用細胞株の取得 宿主WCB融解
標準操作手順書 兼 指図書 兼 記録書

指図日	年 月 日	作業日	年 月 日
指図者		作業者	
製造番号			

《使用調製室》			
MCB調製室	清浄度:クラス1,000以下	(入室前の確認)	☐ 適
	浮遊菌: ≤100コロニー/1m ²	(直近の結果を確認)	☐ 適
	付着菌: <5コロニー/1プレート	(直近の結果を確認)	☐ 適

《使用原料》	メーカー	Lot#	本数	確認者
CHO DG44 CELLS (cGMP)	自家調製			

《使用試薬》	メーカー	Lotまたは調製日	有効期限	確認者
completeDG44 Medium (調製済)	自家調製			
Trypan Blue stain 0.4%	ThermoFisher			

《使用資材》	メーカー	Lotまたは滅菌日	有効期限	確認者
Δ125mL バッフルフラスコ	Corning			
ブラビペット 25 mL	住友ベークライト			
ブラビペット 1 mL	住友ベークライト			
1.5mL マイクロ遠心チューブ				
200μL用ピペットチップ	Sarstedt			
カウンテスチャンバー	ThermoFisher			
Δ125mL バッフルフラスコ	Corning			
50mLチューブ立て(滅菌済)	-			
マイクロチューブ立て(滅菌済)	-			

《使用機器》	メーカー	機器管理番号	動作確認	確認者
バイオクリーンベンチ	HITACHI		風量 9 以上 ☐ 適 ☐ 不適	
CO ₂ インキュベータ	ASTEC		温度 37±1℃、炭酸ガス濃度8±1% ☐ 適 ☐ 不適	
振盪機	EYELA		130±5 rpm ☐ 適 ☐ 不適	
オートピペット			☐ 適 ☐ 不適	
薬用保冷库			温度 2~8℃ ☐ 適 ☐ 不適	
マイクロピペット p○○			校正期限を過ぎていない 動作確認 ☐ 適 ☐ 不適	
-135℃ 超低温冷凍庫			-135±5℃ ☐ 適 ☐ 不適	
マイクロ遠心機			☐ 適 ☐ 不適	
細胞自動計測機			☐ 適 ☐ 不適	
USBメモリ			☐ 適 ☐ 不適	
タイマー			☐ 適 ☐ 不適	

	標準操作手順書 兼 指図書 兼 記録書 タンパク生産MCB作製用細胞株の取得 宿主WCB融解	文書番号: XXXX -xx試xx-xx-様式 xx
		第x版 頁:2/3

機器使用前の点検結果は「機器管理記録(~~XXXX~~-製-SOPxx-様式xx)」に記載
作業開始時刻: _____

指図				作業確認・記録		記録者
1.	バイオクリーンベンチの電源を入れ、内部をエタノールで清拭する					
2.	細胞計測器の電源を入れる					
3.	オートピペッター、マイクロチューブをエタノールで清拭しクリーンベンチ内へ入れる					
4.	分注したcompleteDG44 Medium 1本を4℃から取り出す(ラベル・濁りなど確認)			☐ 適 ☐ 不適		
5.	クリーンベンチでΔ125バッフルフラスコに培地 29 mLを入れる			☐		
6.	-135℃超低温冷凍庫ラックE_Box2 から細胞のバイアルを取り出す			☐		
7.	手指で、できるだけ早く融かす 融解にかかった時間をタイマーで計測する (目安 3分以内)			融解時間_____		
8.	氷塊がほぼなくなったらオートピペットと1 mLプラビペットを使用し全量をフラスコの培地に添加する			☐		
9.	泡立てないよう、均一になるよう混合する			☐		
10.	マイクロチューブに1mLプラビペットで細胞を100 μL程度採取する			☐		
11.	フラスコをCO ₂ インキュベータ内振盪機に乗せ、振盪スイッチを入れ速度を130 rpmに設定する。 CO ₂ インキュベータのドアを確実に閉め、37℃、炭酸ガス濃度8%にて培養する			速度 130±5 rpm ☐ 37±1℃ ☐ 8±1% CO2 ☐ 時刻_____		
12.	ここから先はクリーンベンチの外で行う 細胞を100 μL取り分けたチューブから細胞25 μLを新しいチューブに移る			☐		
13.	0.4%トリソンプルーを転倒混和後スピンドダウンする			☐		
14.	0.4%トリソンプルー25 μLを細胞25μLに加えピペッティングで混合する			☐		
15.	カウンテスチャンバーを袋から取り出し大きな傷がないことを確認する			☐		
16.	トリソンプルーを加えた細胞懸濁液をカウンテスチャンバーに入れる (余った分は元のチューブに戻す)			☐		
17.	チャンバーを細胞計測器にセットし、明るさとフォーカスを調整する			生死判別明瞭 ☐		
18.	3回セルカウントし、データを保存する (同一チャンバーの測定位置をずらして計測する)			測定結果	チェック ① ②	
19.	細胞濃度: $2 \times 10^5 - 4 \times 10^5$ 細胞/mL、生存率80-100%であることを確認する	1回目	生細胞濃度			確認者
			生存率			
			死細胞濃度			
			全細胞濃度			
		2回目	生細胞濃度			
			生存率			
			死細胞濃度			
			全細胞濃度			
		3回目	生細胞濃度			
			生存率			
			死細胞濃度			
			全細胞濃度			

目次

1. 小規模治験薬GMP製造体制構築に至った経緯
2. アカデミア治験薬GMPタンパク質製造体制構築の利点
3. アカデミアGMP関連施設間の連携
4. 治験薬GMP原薬製造体制構築の進捗状況
5. 治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

治験薬GMP原薬製造施設の平時・有事の活用

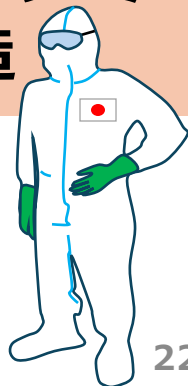
平時

1. 慢性感染症ワクチン抗原治験薬GMP製造
2. 抗体等治療用タンパク質医薬の開発・治験薬GMP製造
3. 他拠点、拠点外アカデミア等からのワクチン抗原等の受託製造
4. 製造技術の改良・効率化
5. 治験薬GMPドキュメントDx化
6. GMP教育・人材育成
7. コールドラン
8. 定期点検・保守
9. 原料・消耗品の安定確保



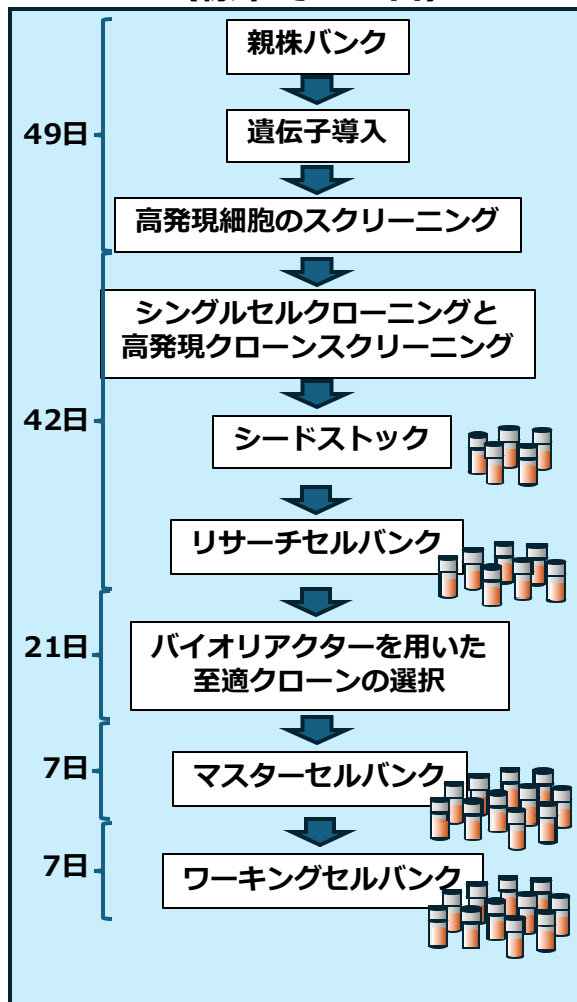
有事

1. 抗パンデミックワクチン抗原・治療薬の製造細胞株の樹立
2. スケールアップのためのプロセス開発
3. 治験薬GMP製造
4. 治験薬GMP品質管理
5. 企業への導出
6. 他拠点、拠点外アカデミア等からの受託製造

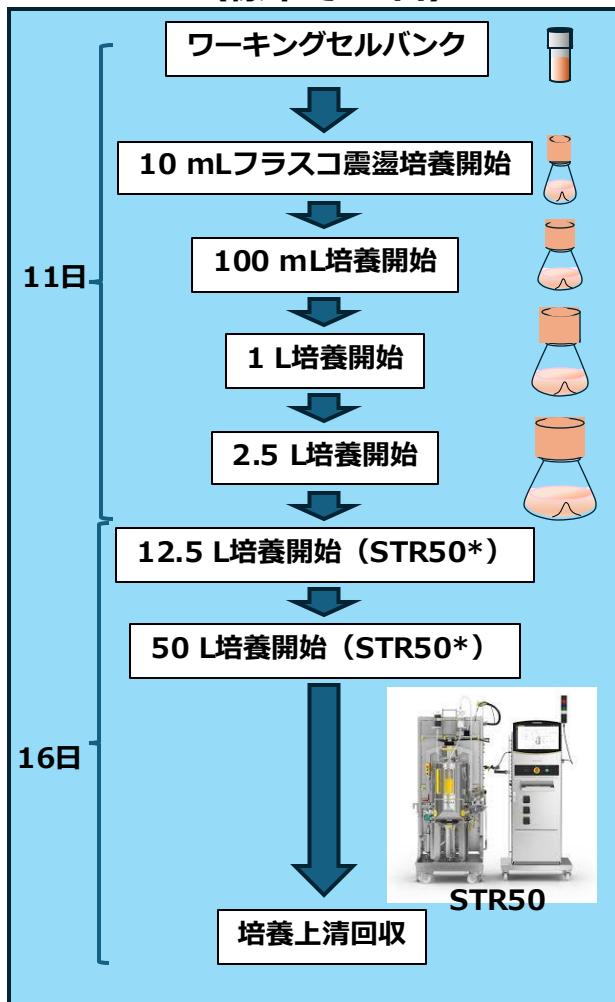


治験薬GMP原薬製造のタイムラインと受託製造の可能性

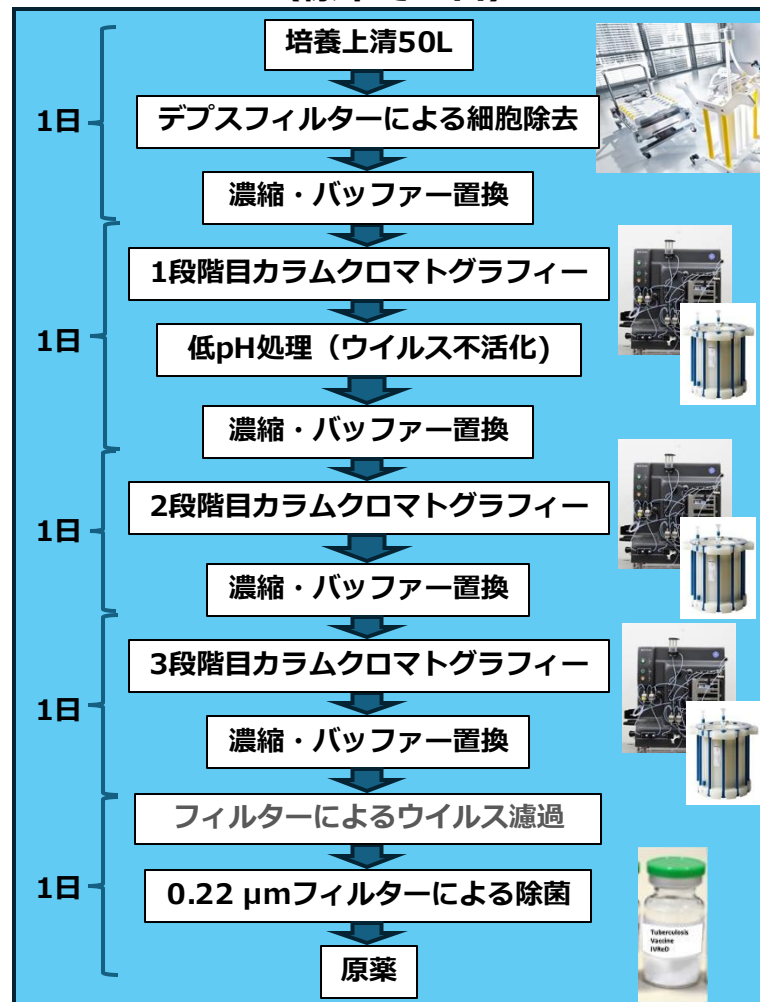
トレーサビリティの担保を含む
対象タンパク質発現細胞の樹立
(標準で126日)



ワーキングセルバンクの起眠から
培養上清回収
(標準で27日)



3段階のカラムクロマトグラフィー
による精製
(標準で5日)



受託製造は可能であるが、タンパク質発現細胞株製造室で実施する作業に標準で126日を要することから、年間2種類程度のタンパク質発現クローンの樹立しかできないことが律速段階

→ 他拠点、拠点外アカデミアからの受託製造には、設備の拡充、人員増員が必須

ご清聴、ありがとうございました。