

海外製季節性インフルエンザワクチンの開発状況等について

厚生労働省 健康局 健康課 予防接種室

開発優先度の高いワクチンの開発状況（2021年10月現在）

分類		開発企業	開発状況
MRワクチンを含む混合ワクチン	MMRワクチン	第一三共/GSK	Ph3
DPT-IPVワクチンを含む混合ワクチン	DPT-IPV-Hib	微研/田辺三菱	申請準備中
		KMB	申請準備中
経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン	経鼻	第一三共/AZ	承認申請中
		微研	Ph3終了
	高用量	Sanofi	Ph3
	不活化全粒子	KMB	Ph1-2
	mRNA	Pfizer	海外Ph1-2
RSウイルスワクチン		Janssen	海外Ph3、国内 Ph1
		Pfizer	海外Ph3
		GSK	Ph3
ノロウイルスワクチン		HilleVax/武田	海外Ph2

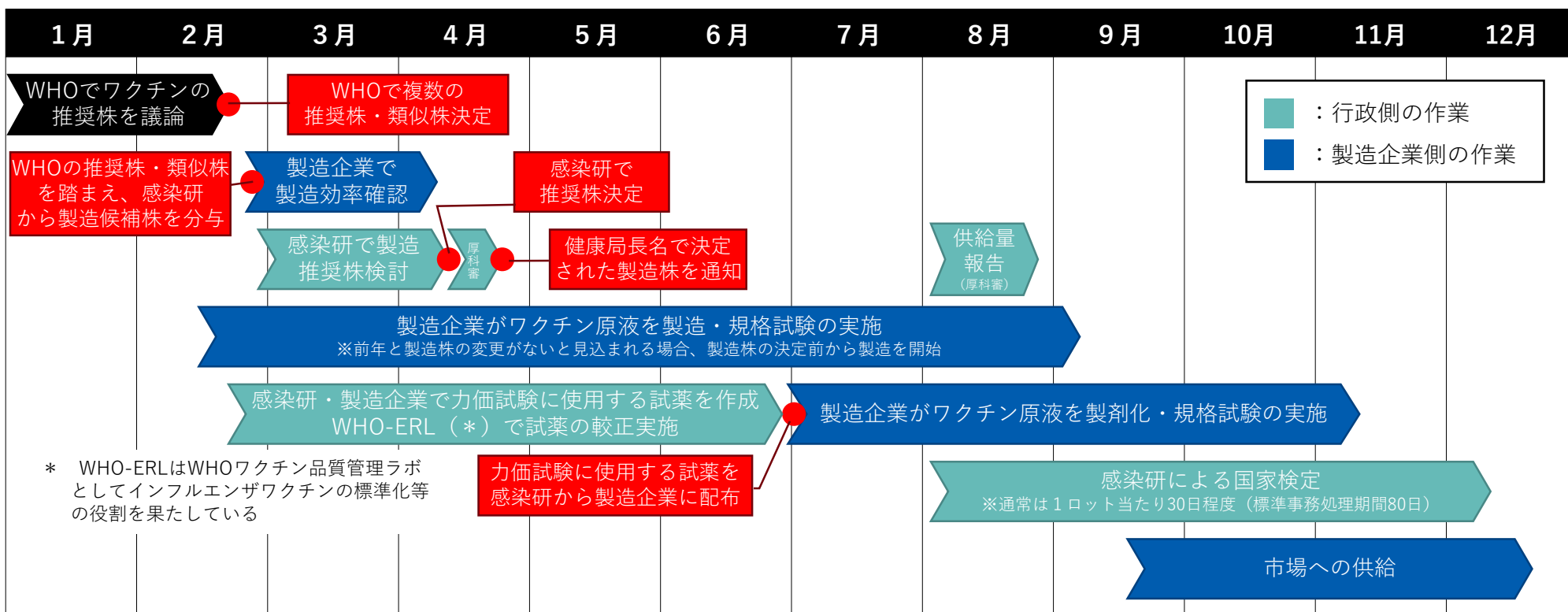
日本製薬工業協会調べ

※既承認ワクチンが存在する帯状疱疹ワクチンを除く。

季節性インフルエンザワクチンの供給までのプロセス（国内）

本邦の季節性インフルエンザワクチン製造に関する特徴

- ワクチン製造に使用する株については、WHOで決定された推奨株・類似株の中から、国内の臨床分離株への免疫原性や製造効率の検討結果等を踏まえ、4月頃に、4種類のウイルスごとに1つの製造株が決定される。
 - ▶ A型はH1N1とH3N2、B型はビクトリア系統と山形系統からワクチンを製造している
- 感染研と製造企業が協同してワクチンの力価試験に使用する試薬を作成して、WHO-ERL（WHOワクチン品質管理ラボ）の較正後、7月上旬頃に感染研から製造企業に配布される。



注：大まかな時期を示したもので、年により時期が前後することがある

季節性インフルエンザワクチン製造株選定

< 基本的考え方 >

製造株の選定にあたっては、原則として世界保健機関（WHO）が推奨する株の中から、

- ・期待される有効性
- ・ワクチンの供給可能量

を踏まえた上で、双方を考慮した有益性（4種類の製造株に係る有益性の総和）が最大となるよう検討を行う。

基本的な流れ

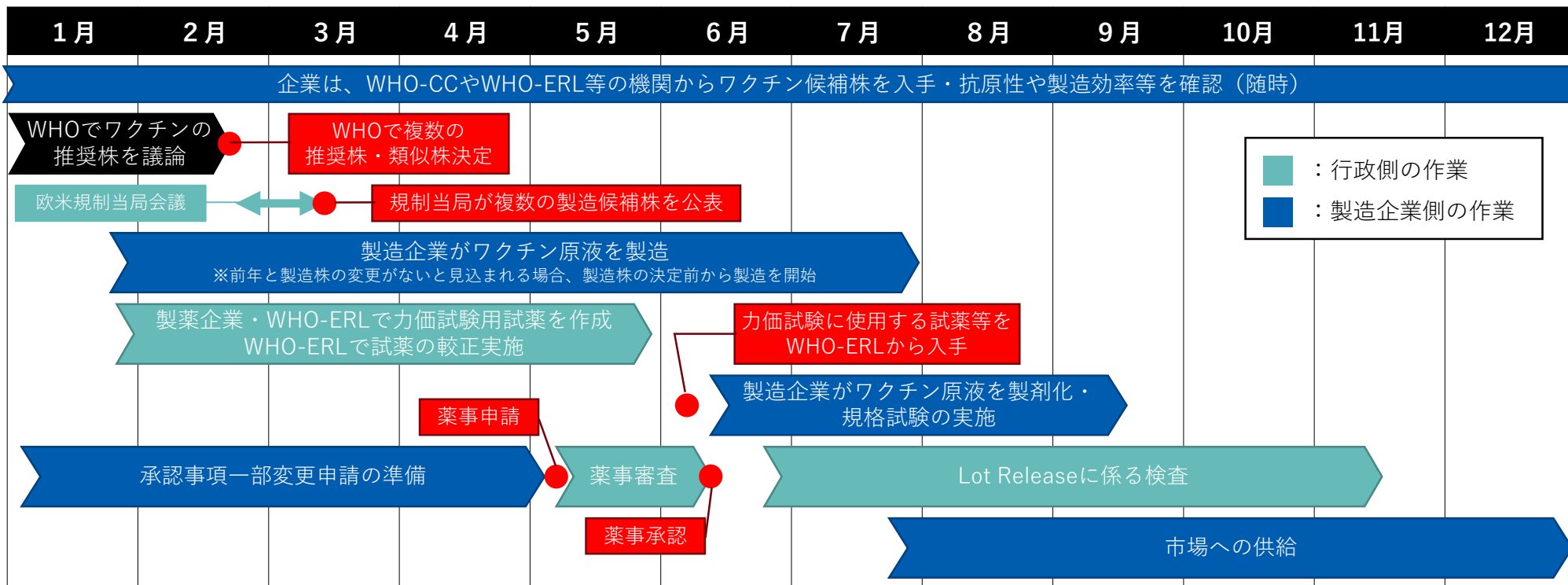


亜型	WHOにおける推奨製造株 (2021/2022シーズン)	国内の製造株 (2021/2022シーズン)
A型 H1N1	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus	A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217)
A型 H3N2	A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus	A/タスマニア/503/2020 (IVR-221)
B型 ビクトリア系統	B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus	B/ビクトリア/705/2018 (BVR-11)
B型 山形系統	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	B/プーケット/3073/2013

海外グローバル企業の季節性インフルエンザワクチンの供給プロセス

海外グローバル企業が製造するワクチンの特徴

- グローバル企業では北半球用と南半球用のワクチンを製造しており、通年を通じてワクチン製造の候補株をWHO-CC（WHOインフルエンザ協力センター）及びWHO-ERLから入手して、抗原性の確認や製造効率等の確認を行っている。
- 製造株については、US/EU/UK等の規制当局から、WHOで決定された推奨株・類似株の中から選ばれた複数の製造候補株が示され、その中から製造効率等を踏まえ、製造企業が製造株を選択する。
- 力価試験に使用する試薬については、WHO-ERLで較正されたものを製造業者が使用する。



注：北半球用の季節性インフルエンザHAワクチンに関する大まかな時期を示したもので、年により時期が前後することがある

海外製季節性インフルエンザワクチンの導入に関する課題等

現状・課題

- 海外製季節性インフルエンザワクチンのうち、国内開発が進んでいるものは鶏卵を用いて製造されるもの。
- 国内と海外のいずれも、WHOの推奨する複数の製造株の中から選択した株でワクチンを製造している。製造株の検討スケジュールを踏まえると、仮に海外製季節性インフルエンザワクチンが国内に導入された場合には、国内で流通するワクチンの中でも製造株に差が生じうる。

対応（案）

- 鶏卵を用いて製造される季節性インフルエンザワクチンについて、いずれもWHOの推奨する複数の製造株の中から選択した株でワクチンを製造していることを前提に、海外製季節性インフルエンザワクチンの導入について検討を進めてはどうか。
 - 具体的には、研究開発及び生産・流通部会において、製造株の検討スキームの観点から、国内と海外における製造株の検討スキームを比較・整理し、新たな取扱いの必要性等について検討を進める。
 - ワクチンの効果の観点から、製造株の違いによる影響について、考え方を整理する必要があるか。
- mRNA等の鶏卵を用いずに製造される季節性インフルエンザワクチンの開発が進んだ段階で、WHOの動向等も踏まえつつ、製造株の検討スキームを進めることとしてはどうか。
- その他、必要な事項があれば検討を行う。

(参考) 過去5年間のインフルエンザHAワクチンの製造推奨株

		A型		B型	
		H1N1	H3N2	Victoria	Yamagata
2017年	WHO	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus	B/Phuket/3073/2013-like virus
	Japan	A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180)(H1N1)pdm09	A/香港/4801/2014(X-263)	B/テキサス/2/2013	B/プーケット/3073/2013
2018年	WHO	A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-like virus	A/Singapore/INFIMH-16- 0019/2016 (H3N2)-like virus	B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage)	B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)
	Japan	A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180)	A/シンガポール/INFIMH-16- 0019/2016 (IVR-186)	B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)	B/プーケット/3073/2013
2019年	WHO	A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09-like virus	A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus	B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage)	B/Phuket/3073/2013-like virus (B/Yamagata/16/88 lineage)
	Japan	A/ブリスベン/02/2018(IVR- 190)(H1N1)pdm09	A/カンザス/14/2017 (X- 327)(H3N2)	B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)	B/プーケット/3073/2013
2020年	WHO	A/Guangdong- Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-like virus	A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus	B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus
	Japan	A/広東-茂南/SWL1536/2019 (CNIC-1909)	A/香港/2671/2019 (NIB-121)	B/ビクトリア/705/2018 (BVR- 11)	B/プーケット/3073/2013
2021年	WHO	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus	A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-like virus	B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus
	Japan	A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217)	A/タスマニア/503/2020 (IVR- 221)	B/ビクトリア/705/2018 (BVR- 11)	B/プーケット/3073/2013

(参考) 「インフルエンザワクチン株選定の在り方」に関する検討の抜粋

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 分担研究報告書(令和2年3月)

研究代表者: 廣田良夫 研究分担者: 福島若葉、大藤さとこ 研究協力者: 加瀬哲男、伊藤一弥

1) 日本の選定方式の長所

- 「統一株+国家検定」の仕組みにより、メーカー間の品質のばらつきがほとんどないため、国民に混乱が生じにくい。
 - 国内の流行予測に基づいた株が選定される仕組みであり、国の防疫として意義がある。
 - わが国のインフルエンザワクチンの歴史をふまえ、国立感染症研究所との共同開発・指導の下に進めてきた。その経緯が反映されている方式である。
 - 選定したワクチン株ごとに改めて薬事承認をとる必要はない。
 - 力価試験は株ごとに実施する必要があるため、試験にかかる労力を最小化できる。また、国内での力価試験にかかる試薬作製はメーカーで分担していることから、メーカーの負担も最小化できる。
 - 国家検定を行う場合も、統一株である分、煩雑でない。
 - 名古屋議定書との兼ね合いから、国立感染症研究所経由ということで株が入手しやすい。
- (以下は外資系メーカーの海外拠点からの意見)
- 日本の方法は非常に良い。増殖性と生産性のfull evaluationは、株選定の素晴らしい根拠になる。
 - ある株が「実生産スケールで増えない」というリスクを減らすこともできる。
 - それぞれの専門家により、必要な要素を検討した上で、最適な株を選定している。

2) 日本の選定方式の短所

- 株決定までに時間を要し、厚生労働省及び国立感染症研究所の役割・負荷が大きい。
 - 外資系のインフルエンザワクチンの流通には、いくつもの課題がある。
 - 鶏卵培養ワクチンだけでなく、様々なプラットフォームで考える場合は課題が生じる。例えば細胞培養ワクチンに関しては、各メーカーの細胞で「増殖する」株を使用することになるので、1株に決めることができない。季節性インフルエンザに対する細胞培養ワクチンが実用化されれば、別の株選定システムを作らざるを得ない(複数の類似株を国立感染症研究所からメーカーに配布し、その中から増殖性が良い株をメーカーが選ぶ、など)。
- (以下は外資系メーカーの海外拠点からの意見)
- 増殖性と生産性のfull evaluationは時間がかかるため、新しい株すべてについて必要というわけではないと考える。
 - 株選定が遅れると、製造開始のタイミングや試薬作製が遅れるので、何か問題が生じた場合のリカバーが難しい。データをしっかり取ることと、ある時点で決定を下すことのバランスを取る必要がある。

(参考) 「インフルエンザワクチン株選定の在り方」に関する検討の抜粋

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業) 分担研究報告書(令和2年3月)

研究代表者: 廣田良夫 研究分担者: 福島若葉、大藤さとこ 研究協力者: 加瀬哲男、伊藤一弥

3) 海外の選定方式の長所

- ・ 製造に不向きなワクチン株は選定されない。
- ・ メーカーが株を選定するため製造開始が早い。
- ・ 外資系のインフルエンザワクチンの中には、高齢者向けの高用量ワクチンなど、特性に応じて工夫されたワクチンもあり、国内で使用できる可能性がある。

(以下は外資系メーカーの海外拠点からの意見)

- ・ 複数のウイルスについてワーキングシードを準備するので、1つのウイルスに問題があった(例: 増えなかった)場合も、直ちに他の株に変更できる。

4) 海外の選定方式の短所

- ・ 海外選定方式の下では、メーカーが株を自由に選定できる一方、選定後に一部変更承認申請が必要になった場合、適切な時期に供給することに支障が生じる可能性があるため、配慮が必要。
- ・ 現行の承認内容では、厚生労働省が指定した特定の株を使うこととなっているが、海外選定方式に倣って「類似株」とすると、承認書はどうかという懸念がある(添付文書に、許可を得ずに株名を書いて良いのか、など)。
- ・ WHOとの情報交換やWHO-CCからの株入手が必要になるなど、メーカーの負荷が大きい。
- ・ 国内メーカーであっても、各社で使用する株が違う可能性が生じる。販売戦略として、国がどのように統制を取るのが課題になる。
- ・ 類似株であっても、卵馴化による抗原性の変化の程度が違う。その程度によっては有効性に影響が生じかねないため、メーカー格差につながる恐れがある。
- ・ 統一株でない場合、供給本数の予測を立てにくい(「A社のワクチンは効くそうだ」といううわさが出ると、そのメーカーの発注が多くなる可能性もある)。
- ・ 「流行予測株との抗原性の合致度」と「生産性」のどちらを優先するかについて、メーカーで結論付けるのは非常に難しい。類似株のうち、どの株をどのような理由で選んだかという、国民からの理解も得られる説明が必要になる。
- ・ 「日本の流行予測株と抗原性が合致した株」が必ずしも選択されない。
- ・ 国内メーカーの立場としては、各社が異なる株をそれぞれ選定し、選定した株の試薬を1社で全て作製しなければならない状況の場合には、力価試験用試薬の作製に現行以上の時間がかかる。試薬は株ごとに作製しなければならないこと、1株あたり2ロット作製することになっているため、4株で8ロット必要になる。現状、国内メーカー4社で分担して作製しているが、B型は株によって試験の方法が変わることもあるため、組み合わせによっては対応できなくなるかもしれない。
- ・ メーカーごとに異なる株を使用する場合、国家検定が円滑に進むかどうかという懸念がある。
- ・ メーカー責任で株を選ぶと、その後の評価も必須になる。「今年のワクチンは効かない」といわれた場合に、説明が難しい。また、有効性研究の結果、有効率がA社>>B社となると、翌シーズンは混乱するのではないか。(補足: 米国でもワクチン有効性研究が行われているが、鶏卵培養/細包培養/遺伝子組換えなどの別で有効率を算出しているのみであり、メーカー別ではない。「鶏卵培養ワクチンであれば、メーカーが違って同じもの」という感覚である。)
- ・ 「統一株にこだわらなければ、国内メーカーも海外展開できるのでは?」と言われることもあるが、費用対効果を考えると現実的には難しい。

(以下は外資系メーカーの海外拠点からの意見)

- ・ 製造候補株の中でも、入手の容易さが重視される傾向が見受けられる。
- ・ 試薬についても、使用実績が重視される傾向が見受けられる。
- ・ 製造候補株が複数になると、それに伴い試薬の数も増えるので、当局あるいは民間機関との情報共有・調整作業がさらに必要となる。