

海外製インフルエンザワクチンの製造株選定に伴う 薬事関係の具体的なスケジュール等について（報告）

厚生労働省 健康・生活衛生局 感染症対策部
予防接種課

- これまでの経緯

第27回（令和4年3月23日開催）及び第31回（令和5年1月25日開催）
厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会
での検討内容

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ることとした。

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

- 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ることとした。
 - 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。
 - 製造株の違いによる影響については、WHOの推奨する複数の製造株の中から選択するのであれば、一定のワクチンの効果が期待できる。
- 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た。
- その他、必要な事項があれば検討を行うこととした。

第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（令和5年1月25日開催）での検討内容

第31回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
研究開発及び生産・流通部会

資料1
一部
改変

2023（令和5）年1月25日

国内の既存の株選定スキームを存続させつつ、海外製のインフルエンザワクチンについては、WHOの推奨製造株の中から製造していることを前提に、薬事申請を求めた上で、現状のように審議会（ワクチン製造株小委員会）での検討を経る必要がないこととした。また、既存のスキームと新設のスキームについて、ワクチンの製造企業の希望に応じて選択できることとした。

現状・課題

- 国内の既存のインフルエンザワクチンについては、WHOの推奨株（または類似株）の中から、感染研での検討を経て、厚生労働省が4つのウイルスごとにワクチンの製造株を1つに決めている。また、ワクチンの製造株を行政が決定していることなどを踏まえ、製造株の変更については薬事承認が不要となっている。
- 現状の株選定スキームの下では、
 - 国内の4つの製造企業の間で品質のばらつきは少なく、また、製造企業で分担して国内での力価試験に使用する試薬を受託製造していることから、製造企業側の負担も分散されているというメリットがある。
 - 一方、感染研において様々な検討を行っており、さらに厚生労働省でも審議会の意見を聴いていることから、製造株の決定は例年4月中下旬となる側面もある（日本の製造株の決定は、海外企業におけるワクチン製造の開始には間に合っていない）。

※前年からWHOの推奨株に変更がない亜型については、国内でも製造株を変更する可能性が低いことから、厚生労働省による製造株の決定前に製造を開始している。

対応

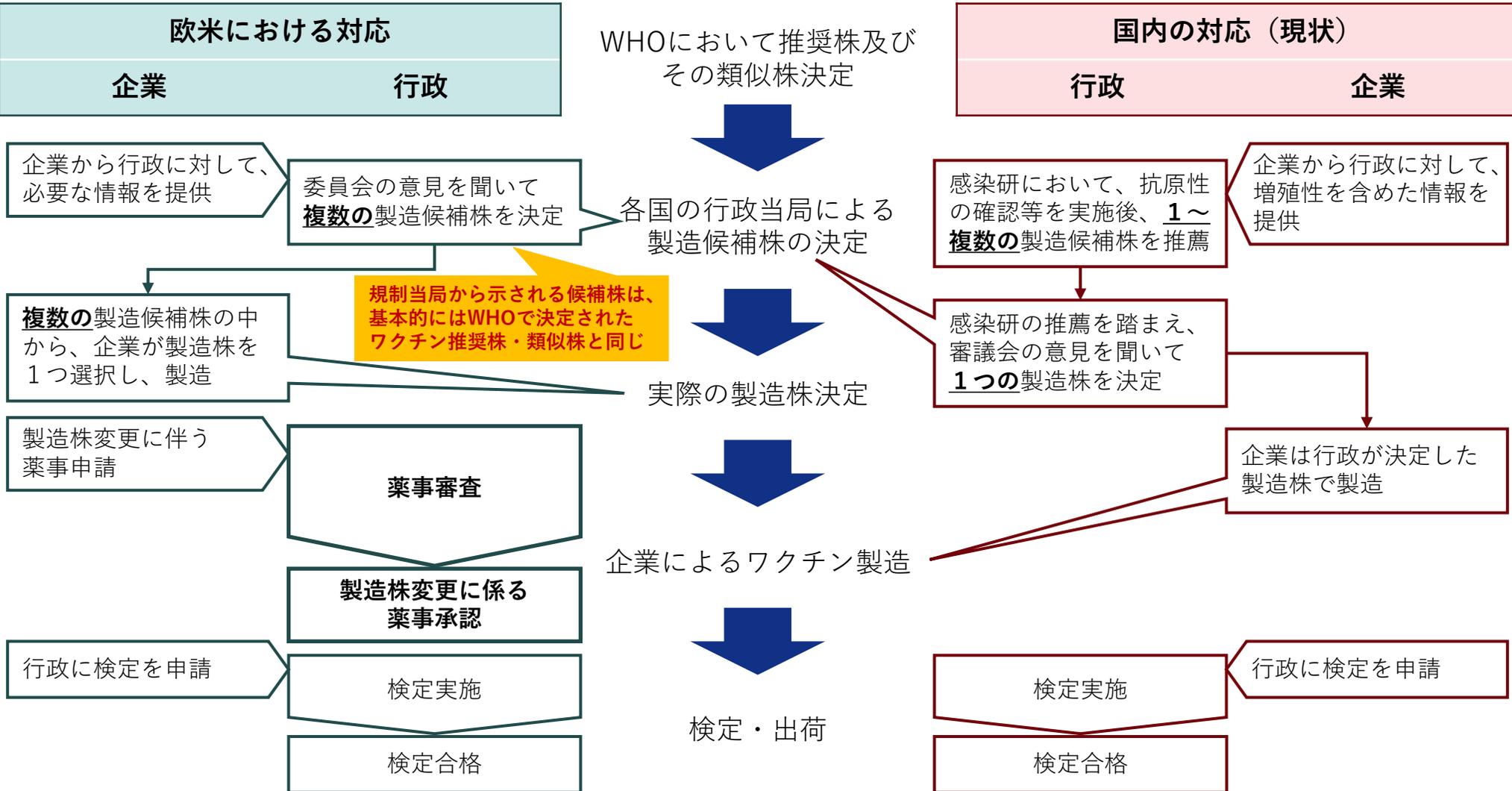
- 国内の既存のインフルエンザワクチンについて、均質なワクチンが提供され、現状のスキームには企業の負担が軽減されているなどのメリットがあることから、既存の株選定スキームを存続させることとした（審議会等の取扱いもこれまでと同じ取扱い）。
- 海外製のワクチンについては、WHOの推奨製造株（又は類似株）の中から製造していることを前提として、製造株の変更だけでなく海外と同様に薬事申請を求めるとともに、薬事審査の中で抗原性の変化の有無などの必要な情報を感染研でも確認することとし、現状のように審議会（ワクチン製造株小委員会）での検討を経る必要がないこと（*）とした。

* 海外製のワクチンの製造株の決定に当たって、感染研の協力を得て薬事審査の中で抗原性の変化の有無を確認する方針であり、製造量を考慮しないのであれば、審議会で改めて製造株について議論する必要性は低い。

- また、今後は既存の株選定スキームと海外製ワクチンで新たに設けるスキームについて、ワクチンの製造企業の希望に応じて選択できることとした。

季節性インフルエンザワクチンの製造株決定等に係るプロセスの比較

欧米と日本における大きな相違点は、ワクチン製造株の決定主体と薬事申請の有無である。



本日のご意見も踏まえて、具体的なスケジュール等について、引き続き検討したい。

- 今後検討が必要と考えているポイント。
 - 製造株変更に伴う薬事審査における申請資料やスケジュール
 - 関係部署と事務的に調整
 - 国家検定のスケジュール
 - 感染研や関係部署と事務的に調整
- 今後、さらに検討を進めた段階で、改めて本部会へスキームを報告予定

- 海外製インフルエンザワクチンの製造株選定に伴う薬事関係の具体的なスケジュール等について

WHO推奨株（又はその類似株）の中から自社で選定した株を用いて製造されるインフルエンザワクチンの製造株変更に伴う取扱いについて

薬事関係の申請資料や具体的なスケジュール等については医薬局医薬品審査管理課長及び監視指導・麻薬対策課長の2課長通知で示されている。その概略は以下のとおり。

薬事審査における申請資料・スケジュール

- WHO推奨株（又はその類似株）の中から自社で選定した株を用いて製造されるインフルエンザワクチンについて、製造株を変更する場合は、一変承認を受ける必要がある。
- 国内でインフルエンザが流行する時期までにインフルエンザワクチンを供給するために、製造株変更を行う場合は一変申請を実施【遅くとも7月上旬まで】。
- 一変申請にあたっては、PMDAと相談の上、以下の資料のうち該当するものを提出する。なお、一変申請前であっても、事前に資料の準備ができている場合には、事前に提出する。
 - 製造株の抗原性に関する資料（例：WHO推奨株と製造株の抗原性の類似性、遺伝子配列に関するデータ等）
 - 製造株変更後の製品品質に関する資料（例：マスターウイルスシード（MVS）の管理試験結果、原薬・製剤等を製造した際のロット分析結果（規格試験の成績等）、安定性データの取得予定等）
 - その他厚生労働省及びPMDAとの協議の上で必要とされた資料
- 一変申請から一変承認までの標準的事務処理期間は2か月。（※迅速な審査のため、一変申請には製造株の変更に伴う変更以外の内容は含めないことが前提）
- 一変申請に係るGMP適合性調査は不要。

国家検定のスケジュール

- 国家検定に用いる試験試薬の事前検査結果に関する報告資料、試験試薬の送付【国立感染症研究所より指定された期日まで】。
- 国立感染症研究所に製造・試験記録等要約書様式（SLP様式）の作成や変更の申請【出検を行う年の1月中を目途】。
- 国家検定の出検スケジュール・出検計画の提出【国立感染症研究所より指定された期日まで】。

3

- 今後の対応について



今後の対応について

インフルエンザワクチンに係る今後の対応については、次のとおり。

- 2024/2025シーズン向けインフルエンザワクチンについて
 - 2024/25シーズン向けインフルエンザワクチンの製造株について
 - 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会にて検討（令和6年春）
 - 2024/25シーズンのインフルエンザワクチンの供給等について
 - 予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会にて報告（令和6年夏）
- 今後、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については、開発が進んだ段階で、WHOの動向等も踏まえつつ、製造株のスキームを検討する予定。
- その他、必要な事項があれば、適宜検討する予定。

4

- 参考資料



開発優先度の高いワクチンの開発状況 (2023年4月現在)

第32回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会
研究開発及び生産・流通部会

資料
1
一部
改変

2023(令和5)年5月24日

分類		開発企業	開発状況
帯状疱疹ワクチン	生ワクチン	阪大微研	適応追加(2016年3月)
	不活化ワクチン	GSK	発売(2020年1月)
百日せき・ジフテリア・破傷風・不活化ポリオ混合(DPT-I PV) ワクチンを含む混合ワクチン		阪大微研/田辺三菱	承認取得(2023年3月)
		KMB	承認申請中(2022年4月)
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	承認取得(2023年3月)
		阪大微研	Phase3(成人) Phase2(小児)
	高用量	サノフィ	Phase3
	mRNA	ファイザー	海外Phase3
RSVワクチン		GSK	承認申請中(2022年10月)
		ファイザー	承認申請中(2023年2月)
		第一三共	Phase2
		サノフィ	Phase I
麻しん・風しん混合(MR) ワクチンを含む混合ワクチン	MMRワクチン	第一三共/GSK	Phase3
ノロウイルスワクチン		HilleVax/武田	海外Phase2

日本製薬工業協会、日本ワクチン産業協会、米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合会調べ

経鼻弱毒生インフルエンザワクチンについて (第一三共株式会社プレスリリース (2023年3月27日))



Press Release

2023年3月27日

報道関係者各位

会 社 名 第 一 三 共 株 式 会 社
代 表 者 代 表 取 締 役 社 長 眞 鍋 淳
(コード番号 4568 東証プライム市場)
問 合 せ 先 コーポレートコミュニケーション部長 朝倉 健太郎
TEL 03-6225-1126

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン「フルミスト®点鼻液」の 国内における製造販売承認取得のお知らせ

第一三共株式会社(本社:東京都中央区、以下「当社」)は、経鼻弱毒生インフルエンザワクチン「フルミスト®点鼻液」(以下、「本剤」)について、本日、「インフルエンザの予防」を適応として国内製造販売承認を取得しましたので、お知らせいたします。

当社は、2015年9月に、アストラゼネカ(本社:英国ケンブリッジ)の子会社であるMedImmune LLC(メディミュン)との間で、国内における本剤の開発・販売に関するライセンス契約を締結し、開発を進めてきました。本剤は、国内において初めての経鼻投与によるインフルエンザワクチンとして承認されました。

本剤を通じて、毎年の流行が懸念される季節性インフルエンザの予防における新たな選択肢を提供することで、日本の保健衛生と社会活動の維持に貢献してまいります。

以上

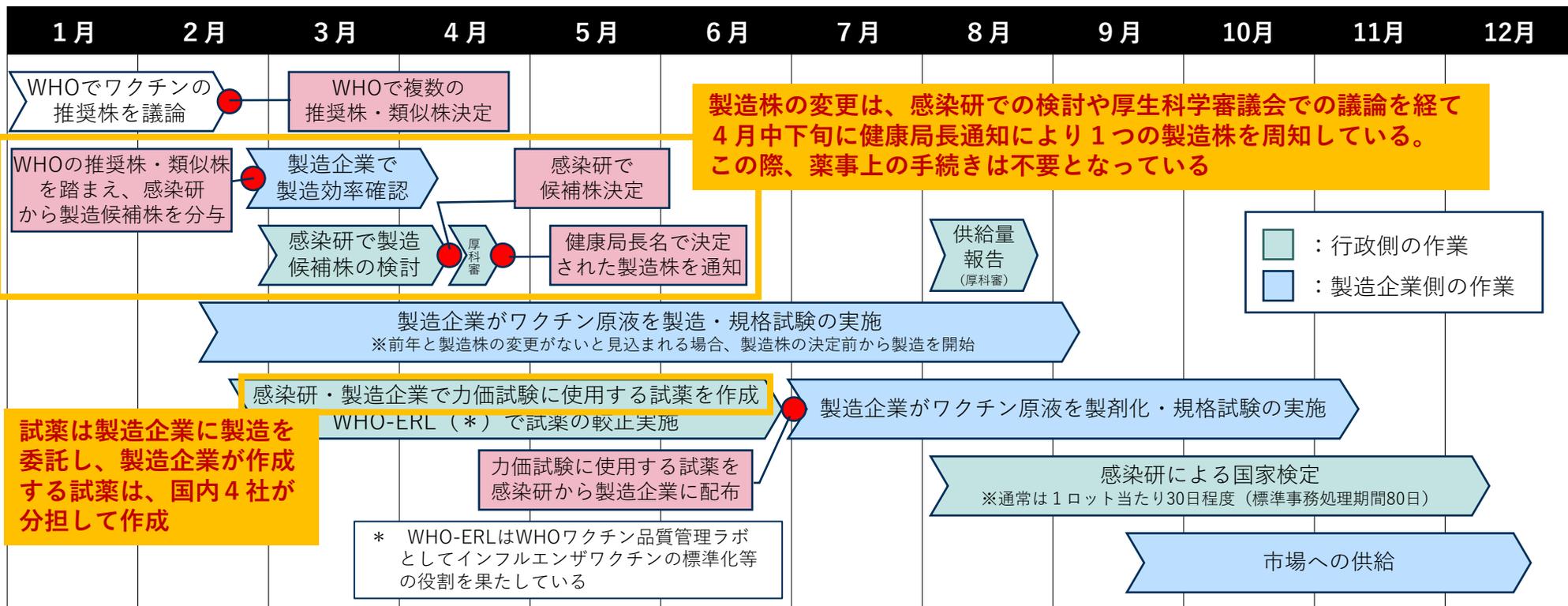
製品概要

販売名	フルミスト®点鼻液
効能又は効果	インフルエンザの予防
用法及び用量	2歳以上19歳未満の者に、0.2mLを1回(各鼻腔内に0.1mLを1噴霧)、鼻腔内に噴霧する。
製造販売承認日	2023年3月27日
発売予定時期	2024年度
製造販売元	第一三共株式会社

国内のインフルエンザワクチンの供給までのプロセス

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血清の反応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つの製造株を厚生労働省が決定する。
 - 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。



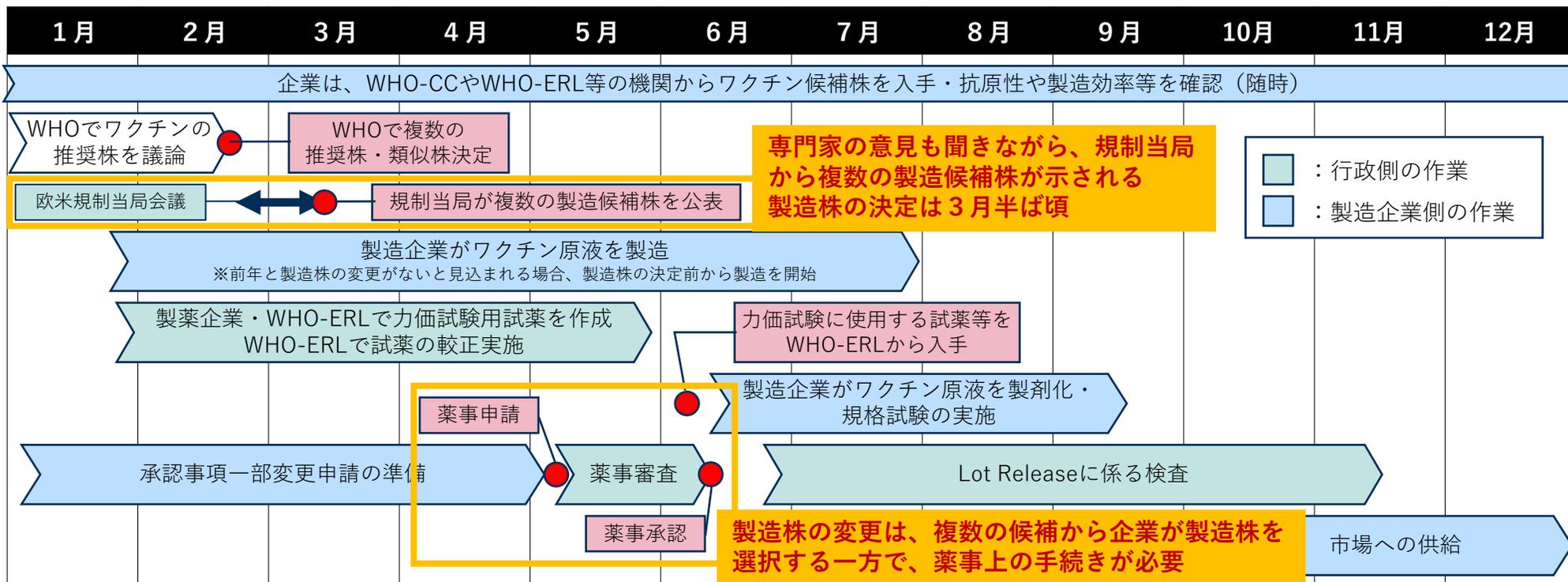
注：大まかな時期を示したもので、年により時期が前後することがある

海外のインフルエンザワクチンの供給までのプロセス

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。

規制当局から示される候補株は、基本的にはWHOで決定されたワクチン推奨株・類似株と同じ



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

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 (2023/2024シーズン)	国内の製造株 (2023/2024シーズン)
A型 H1N1	A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus	A/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238)
A型 H3N2	A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus	A/ダーウィン/9/2021 (SAN-010)
B型 ビクトリア系統	B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26)
B型 山形系統	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus	B/プーケット/3073/2013

(参考) 過去5年間のインフルエンザワクチンの推奨株

		A型		B型	
		H1N1	H3N2	Victoria	Yamagata
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
2022年	WHO	A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus	A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus	B/Austria/1359417/2021 (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/ダーウィン/9/2021 (SAN-010)	B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26)	B/プーケット/3073/2013
2023年	WHO	A/Victoria/4897/2022 (H1N1)pdm09-like virus	A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus	B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)-like virus	B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus
	Japan	A/ビクトリア/4897/2022 (IVR-238)	A/ダーウィン/9/2021 (SAN-010)	B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26)	B/プーケット/3073/2013

※緑色のセルは前年度と同じ株が推奨されていることを示している。

WHOにおける季節性インフルエンザワクチンの推奨株及びその類似株の選定

- 本邦も欧米もWHOの決定したワクチン推奨株及びその類似株の中からワクチンの製造株を選んでいる。
- WHOにおけるワクチン推奨株及びその類似株の決定の考え方は以下のとおり。
- WHOでは鶏卵を用いて製造する季節性インフルエンザワクチンについて、以下のデータを踏まえ、次のシーズンで広く流行すると予想されるウイルスの抗原性を反映したワクチン推奨株を決定している。
 - 世界各国から集められたインフルエンザウイルスのサーベイランスデータ
 - インフルエンザウイルスの抗原性や遺伝子系統図の解析結果
 - インフルエンザワクチンを接種した方のヒト血清を用いた研究結果
 - インフルエンザウイルスの流行予測結果
 - ワクチン製造候補株の利用可能性 等
- また、WHOでは、ワクチン推奨株と抗原性が類似（※）しているワクチン候補株についても公表しており、ワクチンの製造に候補株を使用することを認めている。
 - ※ ワクチン推奨株とその類似株については、WHO Collaborating Center（WHOのインフルエンザ協力センター）等において、それぞれのウイルス株に対する抗体を用いた赤血球凝集抑制（HI）試験が実施されており、抗原性の変化が4倍未満であることが確認されている。

(参考) インフルエンザウイルスの分離株から製造株までの株名の区別

WHO推奨株決定後にHP上に掲載される推奨株

Candidate vaccine viruses (antigenically like **A/Darwin/9/2021** (egg derived) –
Accession number (GISAID): EPI_ISL_2233240

Parent virus	Candidate vaccine virus	Type of virus or reassortant	Developing institute	Available from
A/Darwin/9/2021	Wild type virus			WHO CCs NIBSC (MHRA), UK WHO CCs and ERLs NYMC, USA
	NYMC X-369A	Classical	NYMC	
	CBER-47A		CBER/FDA	CBER/FDA, USA
	CBER-47B			
	SAN-010		Sanofi	Sanofi, USA NIID, Japan
	NIB-126		NIBSC	NIBSC (MHRA), UK NIID, Japan WHO CCs
	IVR-228	Seqirus	NIBSC (MHRA), UK NIID, Japan	
A/Darwin/6/2021	Wild type virus			WHO CCs NIBSC (MHRA), UK WHO CCs and ERLs NYMC, USA
	NYMC X-367A	Classical	NYMC	
	NIB-127		NIBSC	NIBSC (MHRA), UK NIID, Japan WHO CCs
	IVR-227		Seqirus	NIBSC (MHRA), UK NIID, Japan
A/Michigan/173/2020	Wild type virus			WHO CCs and ERLs
A/Netherlands/00007/2021	Wild type virus			FCI, UK
	SAN-012	Classical	Sanofi	Sanofi, USA
	NIB-129	Classical	NIBSC	NIBSC (MHRA), UK NYMC, USA
	X-377	Classical	NYMC	NIBSC (MHRA), UK

プロトタイプ (基準株) (野生株) = ワクチン推奨株

ワクチン株の基準となる株。
フェレットの感染抗血清を用い、基準株との2-way試験でlikeであること (互いに4倍未満) を示し、WHOのCVV (Candidate Vaccine Virus) リスト (本表) に掲載されたものであれば、類似株としてワクチンの製造に用いることができる。

感染研ではこれらの株の一部、ないしは全てを入手してメーカーに分与している。

ワクチン製造候補株

野生株ないしは野生株を基に鶏卵での増殖性を高めたワクチン製造用株 (High Growth Reassortant : HGR) 。これらの候補株の中から各メーカーで製造に適した株を選択し製造を行う。
近年、A型では野生株は用いられていない。

類似株

プロトタイプと抗原性や遺伝子配列が同等であると認められた株