

海外のインフルエンザワクチンの 製造株選定のプロセス（案）について

厚生労働省 健康局 予防接種担当参事官室

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。

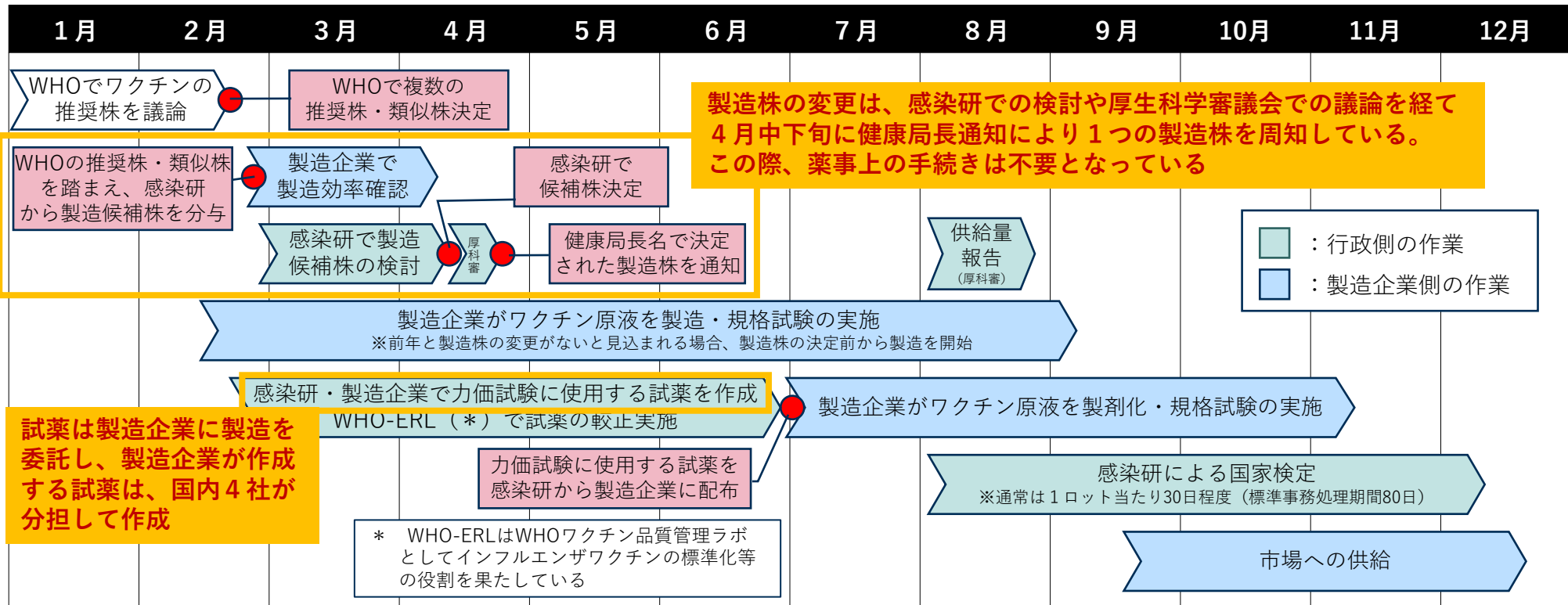
- 国内外の製造株決定プロセス



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。



試薬は製造企業に製造を委託し、製造企業が作成する試薬は、国内4社が分担して作成

製造株の変更は、感染研での検討や厚生科学審議会での議論を経て4月中下旬に健康局長通知により1つの製造株を周知している。この際、薬事上の手続きは不要となっている

* WHO-ERLはWHOワクチン品質管理ラボとしてインフルエンザワクチンの標準化等の役割を果たしている

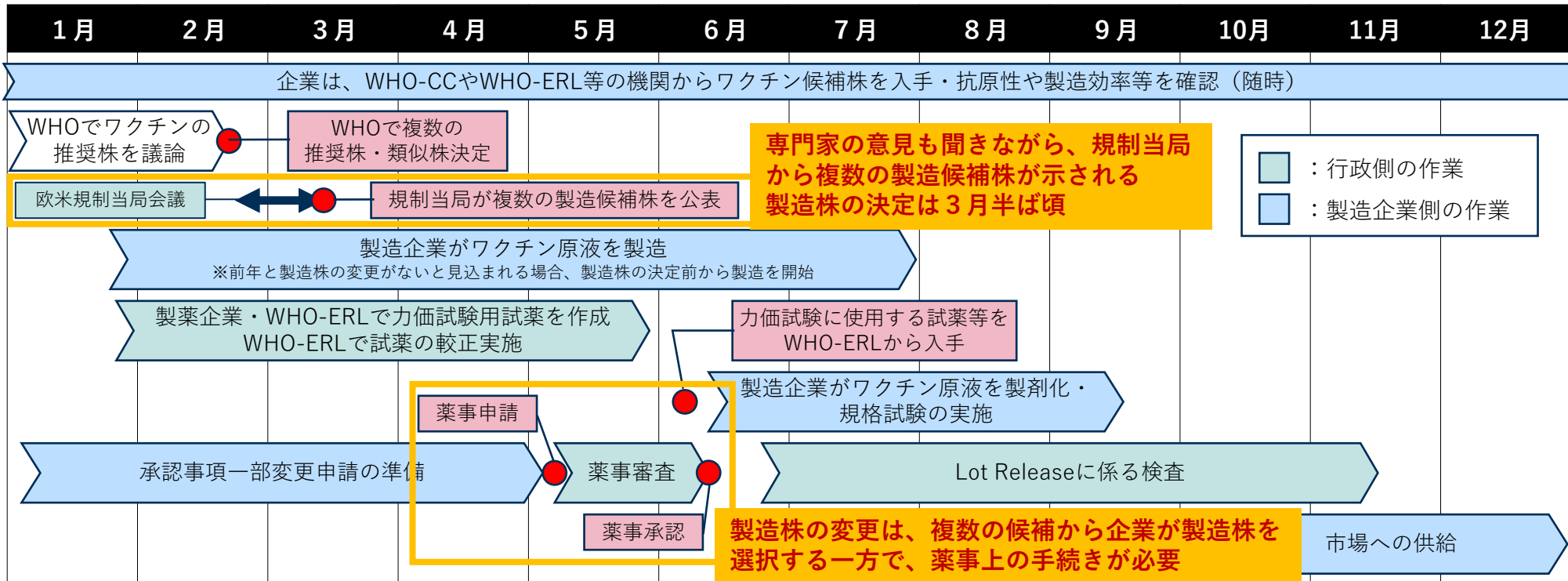
注：大まかな時期を示したもので、年により時期が前後することがある

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。

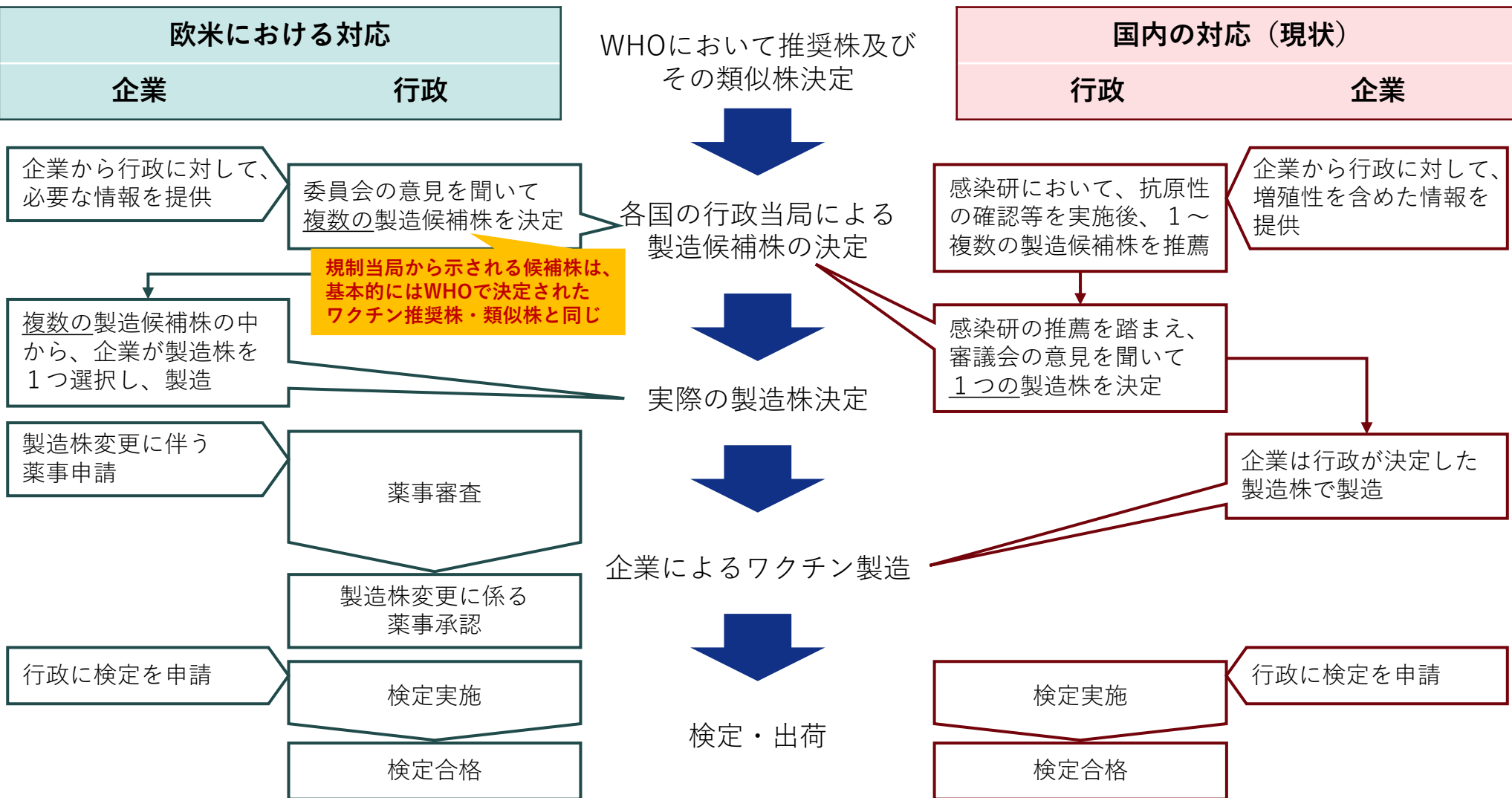
規制当局から示される候補株は、基本的にはWHOで決定されたワクチン推奨株・類似株と同じ



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。



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
	NYMC X-369A	Classical	NYMC	WHO CCs and ERLs
				NYMC, USA
	CBER-47A	Classical	CBER/FDA	CBER/FDA, USA
	CBER-47B			
	SAN-010			Sanofi, USA
				NIID, Japan
	NIB-126	Classical	NIBSC	NIBSC (MHRA), UK
				NIID, Japan
IVR-228	Classical	Seqirus	WHO CCs	
			NIBSC (MHRA), UK	
			NIID, Japan	
A/Darwin/6/2021	Wild type virus			WHO CCs
				NIBSC (MHRA), UK
	NYMC X-367A	Classical	NYMC	WHO CCs and ERLs
				NYMC, USA
	NIB-127	Classical	NIBSC	NIBSC (MHRA), UK
	NIID, Japan			
	WHO CCs			
IVR-227	Classical	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
	X-377	Classical	NYMC	NYMC, USA
NIBSC (MHRA), UK				

プロトタイプ (基準株) (野生株) = ワクチン推奨株

ワクチン株の抗原性の基準となる株。
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

(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。

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。

(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

4) 海外の選定方式の短所(続き)

- 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がある)。
- 「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/細胞培養/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。

5) 以上の長所・短所をふまえたメーカーからの要望(まとめ)

- 国内メーカーによる標準用量の鶏卵培養不活化スプリットワクチンについては、引き続き「国内統一株」が良い。
 - 国内メーカーによる細胞培養ワクチン(パンデミックワクチン)については、「複数の候補株を国立感染症研究所が示し、増殖性などの面からメーカーが選定」が良い。
 - 外資系のワクチンについては、「WHOが推奨する類似株の中からメーカーが任意に選択」が良い。あるいは、欧州方式のように、WHOの推奨株リストの中から各社のデータを考慮して「複数株を指定」、WHO推奨株をベースに「〇〇社の〇〇ワクチンについては〇〇株」という指定方法もあるかもしれない。
- 外資系メーカーからは、「日本の現行のやり方を必ずしも崩す必要はないが、すべてのWHO推奨株も使えるようにして、メーカーに選択の余地を残してほしい」「付随する試薬等の事項についても、各種の国際的な規定を認めてほしい」との意見であった。

また、長所・短所を超えた意見として、「高齢者に接種するインフルエンザワクチンは、予防接種法上の定期接種B類疾病のワクチンであると考え、厚生労働省が株を指定すべきではないか」という考えも寄せられた。

- 海外製のワクチンの株選定における検討事項

インフルエンザワクチンの製造株選定に当たって確認すべき事項

前提：WHOが決定したワクチン推奨株又は類似株の中から、製造に使用する株が選択されていること

国内の季節性インフルエンザワクチンの製造株の選定における基本的考え方：

原則として世界保健機関（WHO）が推奨する株の中から、①期待される有効性及び②ワクチンの供給可能量を踏まえた上で、①及び②の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している。

① 期待される有効性について

- ▶ WHOにおいて、今後流行が予測されるウイルス株を検討した上でワクチン推奨株及び複数の類似株を決定しており、その中からワクチン製造株が選ばれていれば、一定のワクチンの効果が期待できる。
- ▶ 一方、ウイルス株については、継代による抗原性の変異が生じることが知られており、海外製ワクチンについてもWHOのワクチン推奨株とワクチン製造株で抗原性が変化していないことを確認する必要があると考えられる（※）。

※ 例年の季節性インフルエンザワクチンの製造候補株の検討に当たって、感染研がワクチン製造候補株の抗原性が変化していないことを確認している。

② ワクチンの供給可能量について

- ▶ 海外製の季節性インフルエンザワクチンについて、国内の製造販売業者からの供給量に上乗せされること等を踏まえると、海外製ワクチンについては供給可能量に関係する増殖性及び生産性を改めて日本国内で確認する必要はないと考えられる。

ご意見いただきたい点

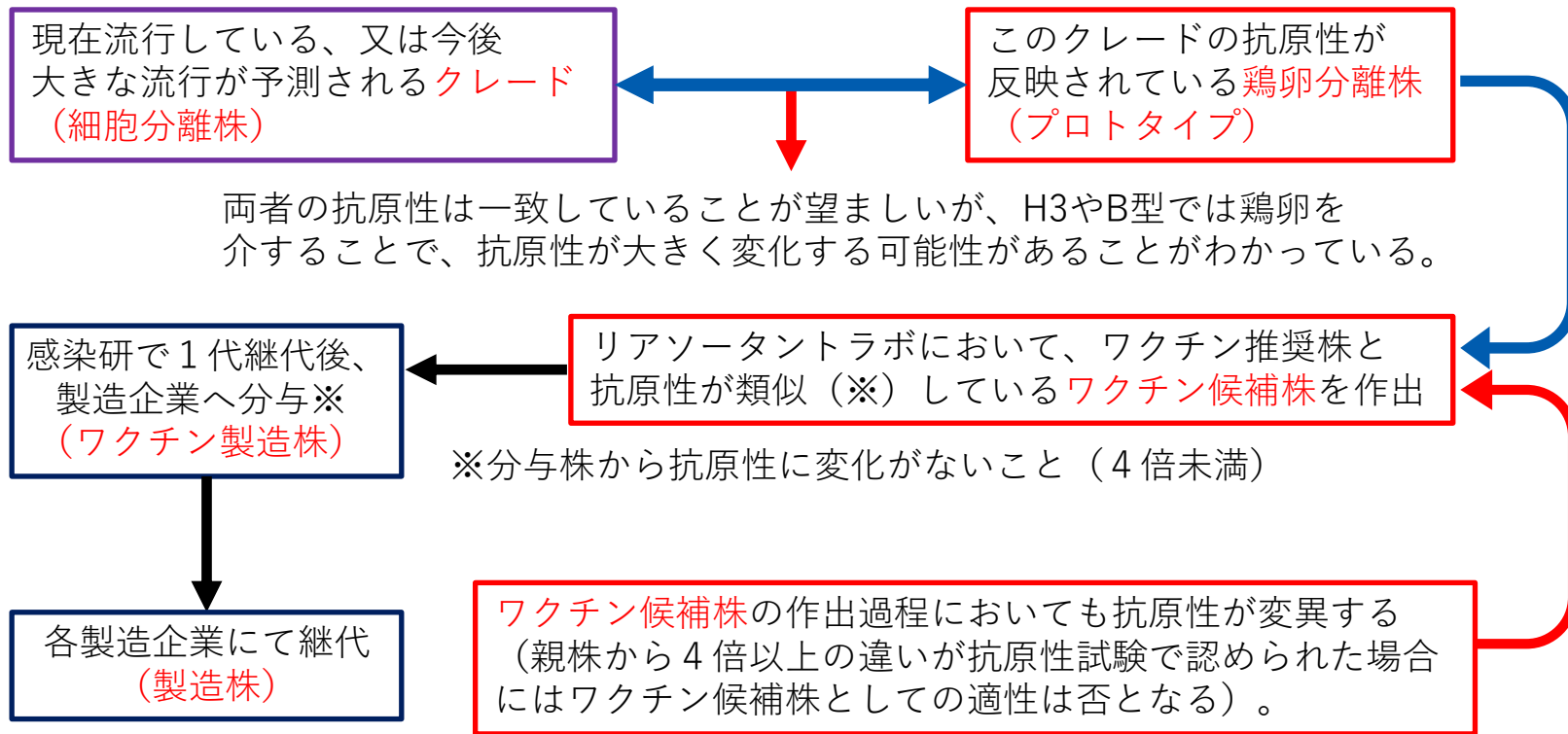
- 上記の考え方について、さらに検討すべき点や修正すべき点はないか。

(参考) ワクチン製造株に関する抗原性の確認

感染検体より培養細胞を用いて、流行株のウイルスが分離される（細胞分離株）。
一方で、多くのワクチンは鶏卵で製造されるため、同時に鶏卵を用いてウイルスを分離（鶏卵分離株）し、リアソータトラボ（高増殖性ウイルス株作製協力研究室）に送付される。

→ そこでワクチン製造候補株が作出される。

国内での現行ワクチン株の選定から分与の流れ



国内と海外のインフルエンザワクチンにおける製造株選定のスキームについて

- 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。

ご意見いただきたい点

- 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てはどうか（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、製造株の変更であっても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（*）としてはどうか。
 - * 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ようにしてはどうか。

今後の進め方

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

(余白)

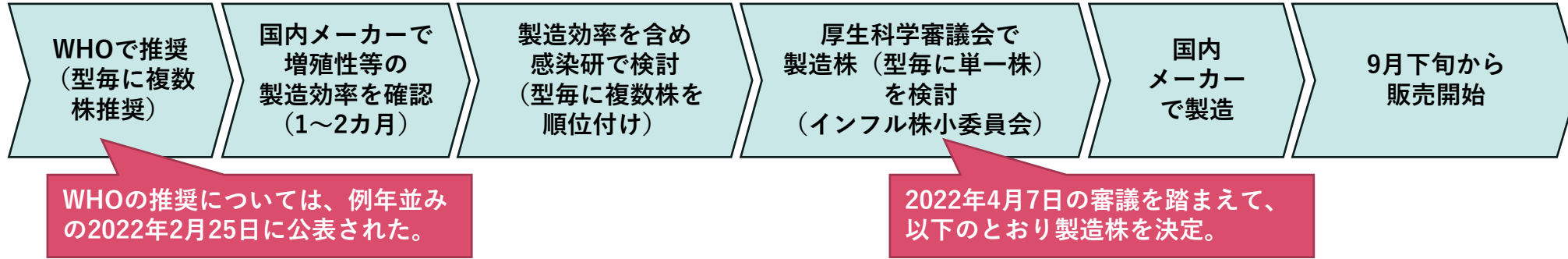
3

- 参考資料



2022/23シーズン向けインフルエンザワクチン製造株

基本的な流れ



亜型	ワクチン製造株	製造効率 (2022/4/7小委員会報告時点)
A型 H1N1	A/ビクトリア/1/2020 (IVR-217) (2021/22シーズンの製造株と同一株)	38.5 µgHA/卵 (対前年比：1.00)
A型 H3N2	A/ダーウィン/9/2021 (SAN-010) (2021/22シーズンの製造株から変更)	49.8 µgHA/卵 (対前年比：1.59)
B型 ビクトリア系統	B/オーストリア/1359417/2021 (BVR-26) (2021/22シーズンの製造株から変更)	44.9 µgHA/卵 (対前年比：0.98)
B型 山形系統	B/プーケット/3073/2013 (2021/22シーズンの製造株と同一株)	48.0 µgHA/卵 (対前年比：1.00)