

3. 本ガイドラインの対象範囲

本ガイドラインは、プロトタイプワクチンについては、ヒトの間で繰り返し流行している H1 亜型及び H3 亜型以外のインフルエンザウイルス表面の HA（ヘムアグルチニン）抗原に対する免疫原性を有し、ウイルス培養の宿主として発育鶏卵又は培養細胞を利用した不活化インフルエンザワクチン又は組換え DNA 技術を応用したワクチンに適用される。また、パンデミックワクチンの製造株については、同一の亜型内の変更だけでなく、異なる亜型ウイルス株への変更も想定している。

生ワクチンについては、パンデミック株の増殖性等の特性により、株変更に伴う免疫原性及び安全性への影響がより顕著となる可能性があるため、本ガイドラインの対象としていない。また、HA 以外の抗原への免疫原性を主として期待するワクチンも、本ガイドラインの対象としていない。ただし、本ガイドラインの対象とされないワクチンの開発を否定するものではなく、開発に当たっては、適宜、機構の対面助言を利用されたい。

4. プロトタイプワクチンの開発等の基本的考え方

パンデミックインフルエンザが高い致死性を有する場合も考慮して、プロトタイプワクチンの開発ではヒトの間で繰り返し流行していない新規ウイルス株（ヒトでの感染報告の有無は問わない。以下、本ガイドラインにおいて同じ。）を用い、国民全体もしくは大部分がパンデミックインフルエンザウイルス株に対して一度も感作されていない（以下「ナイーブ」という。）場合であっても必要な免疫が賦与されるように、抗原性状及び含量、アジュバントの要否、種類及び量並びに接種経路を平時において十分検討する必要がある。また、パンデミックウイルス株の特徴によっては、パンデミックワクチンの製造工程におけるパラメータの変更等が必要となる可能性はあるものの、原則として、プロトタイプワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法を設定すべきである。

5. プロトタイプワクチンの製造及び品質

プロトタイプワクチンの製造及び品質に関して検討する際の留意点の例を以下に示す。

- 製造販売業者がプロトタイプワクチン製造に使用するウイルス株（以下「プロトタイプワクチン製造株」という。）を決定する際には、パンデミックインフルエンザウイルス株に対する免疫原性及び安全性を適切に評価できるよう、ヒトの間で繰り返し流行していない新規ウイルス株（ヒト、ブタ、鳥等から新たに単離された野生ウイルス株や遺伝子再集合体ウイルス株等）を用いること。
- HAたん白質を主たる標的抗原とするワクチンの場合、標準的なHA含量測定法としてSRD法があるが、パンデミックワクチンの製造・出荷までに、試験実施に必要な抗血清等が得られていない場合も考慮して、HPLC等によるHA含量の測定や、SDS-PAGE等で求めたHA含有率及びたん白質含量を利用したHA含量の算出等の代替測定法をあらかじめ用意し、プロトタイプワクチンを用いて試験法バリデーション成績を取得すること。

- ・ パンデミックワクチンとして、マルチドーズバイアルでの使用が想定される場合には、開栓後（初回使用後）の外來性感染性因子による汚染及び安定性を考慮し、必要に応じて保存剤の選択及び添加量並びに開栓後の保存条件（保存時間を含む）を設定する必要がある。原則として、添加される保存剤の量は必要最小量に留めるべきである。なお、国内における流行状況に応じて、単回使用製剤の選択も可能となるよう開発することが望ましい。
- ・ ナイーブな集団に対する効果的な免疫付与や抗原節約の観点も踏まえて、アジュバントの使用も考慮する必要がある。使用する場合には、アジュバントの品質に関する情報（成分、分量、製造方法及び管理方法等）も申請資料に含めること。
- ・ ウイルス株によって不活化条件や精製効率等が異なる可能性を考慮し、プロトタイプワクチン製造株とは異なる亜型及び同一の亜型でも異なるウイルス株等、複数のウイルス株を用いた検討を行うこと。
- ・ ウイルスの培養基材として動物細胞株を用いる場合には、細胞の造腫瘍性及び必要に応じてがん原性を評価すること。また、製造工程における細胞、細胞由来DNA及びたん白質の除去を評価すること。なお、使用する動物細胞株に造腫瘍性の懸念が存在する場合等には、原則としてがん原性の評価が必要である。
- ・ 製造販売承認申請書の記載方法は、通常の医薬品と同じである。原薬や製剤の品質管理試験の規格値は、プロトタイプワクチンで得られた成績を踏まえて記載すること。

各プロトタイプワクチンの特性や製造方法等に応じて、上記以外にも留意すべき事項があるかもしれない。必要に応じて機構に相談されたい。

6. プロトタイプワクチンの非臨床試験

プロトタイプワクチンの非臨床試験については、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号）の他、以下の点に留意することが必要である。

6.1. 発症予防効果の評価

プロトタイプワクチン開発時には、実際のパンデミックインフルエンザは発生していないことから、ヒトでの発症予防効果の検討は困難である。したがって、プロトタイプワクチン及びプロトタイプワクチン製造株を適切な動物モデル（フェレット等）に接種し、免疫応答を検査するとともに、攻撃試験により、発症予防効果を評価すること。攻撃試験の成績から得られた発症予防効果と免疫反応との関係に基づき、臨床試験における免疫学的評価指標を設定することも考えられる。組換えDNA技術を応用したHAたん白質やその一部分を標的抗原とするワクチンは、季節性インフルエンザワクチンを含め、世界的にも使用実績が乏しく、HAたん白質の糖鎖構造の違い等により十分な予防効果が期待できない可能性も考えられることから、動物を用いた発症予防効果の評価は十分に行う必要がある。

- 攻撃試験においては、発症予防効果及び抗体産生等の免疫反応について十分評価する必要がある。その際には、パンデミック期に流行ウイルス株が変異する可能性も考慮し、プロトタイプワクチン製造株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する交叉免疫についても検討すること。
- パンデミック時には、ワクチン株の亜型がプロトタイプワクチンと異なる場合も想定し、異なる亜型を用いて製造したワクチンについて、あらかじめ攻撃試験による発症予防効果を評価しておくこと。
- アジュバントの必要性についても検討すること。

6.2. 免疫原性評価

- 投与経路、製剤組成を考慮した上で、例えばヒトインフルエンザワクチンに対する反応性が良いマウス、フェレット等の適切な動物を用いた免疫原性評価により、投与量、投与回数、投与経路及びアジュバントの必要性について臨床試験開始前に検討しておくこと。
- パンデミック時には、ワクチン株の亜型がプロトタイプワクチンと異なる場合も想定し、異なる亜型を用いて製造したワクチンについて、免疫原性の評価も行うこと。

6.3. 安全性評価

- プロトタイプワクチンの一般毒性試験においては、投与量、投与回数、投与経路を含め、可能な限りパンデミックワクチンについて想定される使用状況を踏まえた十分な安全性評価を行うこと。また、一般毒性試験の一部として、又は独立した試験により、安全性薬理コアバッテリー機能についての評価を行うこと。
- パンデミックワクチンは、妊娠女性や妊娠の可能性のある女性に接種することが想定されるため、プロトタイプワクチンの生殖発生毒性について評価すること。
- 他のワクチンと同様に、新規アジュバントが使用される場合については、新規アジュバント単独について毒性を評価すること。

7. プロトタイプワクチンの臨床試験

プロトタイプワクチンの臨床試験では、免疫原性及び安全性を検討するが、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」（平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号）の他、以下の点に留意する必要がある。

7.1. 試験対象

健康成人を対象とした試験を実施する。健康成人を対象とした臨床試験の結果も踏まえ、健康小児及び高齢者についても、速やかに用法・用量の検討並びに免疫原性及び安全性の評価を行うこと。

7.2. 用量設定

用量設定試験を実施し、適切な用量、接種間隔及び接種回数を決定する必要がある。接種回数について、パンデミックワクチンがナイーブな状態の被接種者に使用されることから、1回接種で十分な免疫反応が誘導されない可能性を踏まえ、2回接種を検討することが考えられる。

アジュバントを使用する場合には、適切なアジュバント量及び抗原／アジュバント用量比についても原則として臨床試験において検討し、その結果に基づいて製剤組成の妥当性を説明する必要がある。

7.3. 免疫原性の評価方法

パンデミックワクチンの真の有効性、すなわち発症予防効果は、実際にパンデミックインフルエンザが流行していない開発時点で検討することは困難であり、また、パンデミックワクチンの免疫原性評価基準と発症予防効果との関連性も現時点では確立されていない。したがって、次善の策として、臨床開発されるプロトタイプワクチンの特性及びこれに基づくパンデミックワクチンに期待される免疫賦活化の機序を踏まえた上で、客観的に評価しうる適切な免疫原性評価指標を設定する必要がある。

例えば、ウイルスの細胞への吸着・増殖阻止を指標とする中和抗体価は重要な指標とされているところである。また、細胞性免疫の活性化を期待する場合はその指標について評価することや、ヒトでの発症予防効果との関連性は不明であるが、抗ノイラミニダーゼ抗体の血清中レベル等、有効性に関する補助的な情報も収集することが望ましい場合もある。

なお、標準抗血清が入手出来ない場合を除き、抗体価の評価にあたっては標準品との比較による標準化を行うこと。

HAたん白質を主たる標的抗原として免疫を賦活化して薬効を発揮し、かつ、皮下接種あるいは筋肉内接種されるパンデミックワクチンを開発するためのプロトタイプワクチンの場合は、暫定的に季節性インフルエンザワクチンで発症予防効果との相関が指摘されているHI抗体価に加え、同じく相関が指摘されているSRH抗体価のいずれかに基づき免疫原性を評価し、基準値には、EMA（欧州医薬品庁）が示した基準（Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines（CPMP/BWP/214/96））を利用することが考えられる。被接種者がパンデミックインフルエンザウイルスに対してナイーブであり、当該ウイルス感染により重篤な症状を示す可能性が高いため、パンデミックワクチン被接種者への確実な免疫賦与を期待し、プロトタイプワクチン接種後の抗体価については、少なくとも1群50例以上の被験者を含む評価対象集団について、3つの評価基準（抗体陽転率、抗体価の増加倍率、及び抗体保有率）をすべて満たすことが原則として必要である。なお、SRH抗体価を評価に用いる場合は、HI抗体価との相関性を確認する必要がある。

◆ 成人（20歳以上65歳未満）

- 抗体陽転率（HI抗体価が接種前に1：10未満で接種後1：40以上となった被験者の割合又は接種前に1：10以上でHI抗体価の増加倍率が4倍以上の被験者の割合若しくはSRH抗体価が

接種前 4mm^2 以下で接種後 25mm^2 (HI抗体価が1:40以上と同等な値を標準化し、値が 25mm^2 と異なる場合にはその値を用いる) となった被験者の割合又は接種前 4mm^2 より大きく接種後50%の面積増となった被験者の割合) が40%より大きい

- ・ 接種前後の幾何平均HI抗体価又はSRH抗体価の増加倍率が2.5倍より大きい
- ・ 抗体保有率 (HI抗体価が1:40以上の被験者の割合又はSRH抗体価が 25mm^2 (HI抗体価が1:40以上と同等な値を標準化し、値が 25mm^2 と異なる場合にはその値を用いる) より大きい被験者の割合) が70%より大きい

◆ 高齢者 (65歳以上)

- ・ 抗体陽転率が30%より大きい
- ・ 接種前後の幾何平均HI抗体価又はSRH抗体価の増加倍率が2.0倍より大きい
- ・ 抗体保有率が60%より大きい

◆ 小児を含む20歳未満の未成年者については、原則として、成人の評価基準を準用する。

HAたん白質を主たる標的抗原とするプロトタイプワクチンの場合でも、中和抗体価は評価し、細胞性免疫の活性化を期待する場合にはその指標についても評価すること。また、抗ノイラミニダーゼ抗体の血清中レベル等が補助的な情報となる場合がある。HI抗体価の上記の3つの評価基準を一部満たさない場合でも、これらの情報も踏まえてプロトタイプワクチンの免疫原性を説明することが可能な場合もある。

プロトタイプワクチンの製造に使用したウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株を用いて、HI抗体価又はSRH抗体価に加えて中和抗体価を用いた交叉免疫反応についても、評価すべきである。

承認申請までに必須ではないものの、接種後の免疫が維持される期間の確認、ブースター効果についても原則として検討を行うこと。

7.4. 安全性の評価方法

発現頻度1%の有害事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出するのに十分な被験者数による安全性評価を行う必要がある。また、開発しようとするプロトタイプワクチンの特性にもよるが、自己免疫疾患等の発生状況等を確認することを主な目的として、接種後6ヶ月間の安全性のフォローアップ評価を行うこと。

新規のアジュバントを使用する場合や、他のワクチンで同量もしくはそれ以上の量のアジュバントを使用した十分な実績がない場合には、アジュバントの特性に応じて、アジュバントに関する安全性を確認する臨床試験計画を検討すること。

8. プロトタイプワクチンにおけるその他の検討事項

プロトタイプワクチンの免疫原性及び安全性データは限られているとともに、パンデミックワクチンでは、原則、臨床試験成績なしでの承認が想定されることから、プロトタイプワクチン承認時には、パンデミックワクチン使用時の免疫原性、有効性及び安全性を評価するための製造販売後調査等の実施計画書を準備すべきである。パンデミックワクチンの製造販売後の検討事項については、「9.3. 製造販売後の検討事項」で述べる。

9. パンデミックワクチンにおける検討事項

パンデミックワクチンが必要となった場合に迅速な製造・供給を行うため、あらかじめプロトタイプワクチンとして開発して承認を取得し、パンデミック時には、ワクチン製造株の違い以外は原則としてプロトタイプワクチンの製造方法及び品質管理方法と同様の方法で同一組成のパンデミックワクチンを製造する。プロトタイプワクチンからパンデミックワクチンへの株変更は、原則として品質及び非臨床試験成績に基づき速やかに評価を行い、プロトタイプワクチンの名称を変更した上で、パンデミックワクチンに係る新規製造販売承認を迅速に取得することで可能となる。

株変更の際に留意すべき項目は、以下のとおりである。

9.1. 品質

- ・ パンデミックワクチンのウイルスシードでも、外来性感染性因子の混入がないことを確認する必要があるが、製造開始時点では試験結果が得られない可能性も想定される。PCR等、迅速に結果が得られる手法を並行して用い、製造開始時までには予備的な検討結果が得られるよう計画すること。
- ・ 予備的な検討結果を含めた、パンデミックワクチンの製造及び品質管理成績を、順次、機構に提出すること。また、パンデミックワクチンの承認のために提出される製造販売承認申請書中の製造方法、規格値等は、パンデミックワクチン製造時に得られた品質管理成績をもとに記載すること。なお、プロトタイプワクチンの製造方法、規格値等から変更する必要がある場合は、その内容及び変更理由を速やかに機構に提出すること。
- ・ HAたん白質を主たる標的抗原とするパンデミックワクチンの製造・出荷開始時に、SRD法に必要な標準抗原又は標準抗血清が入手できず、代替測定法を利用する場合、標準抗原及び標準抗血清が得られた時点で速やかにSRD法に切り替えること。
- ・ パンデミックワクチンでも安定性試験を実施し、予定していた保存期間内に規格値を満たさない等の成績が得られた場合には、速やかに機構に報告すること。

9.2. 非臨床試験

原則として承認前に、少なくともパンデミックワクチン1ロットで動物試験において免疫原性を評価し、プロトタイプワクチンの成績と比較すること。最終的には、少なくとも3ロットの非臨床免疫原性の成績を提出し、ロット間の一貫性を示す必要があるが、試験実施時期について

はパンデミックインフルエンザの発生状況等も考慮することとし、適宜機構に相談すること。

9.3. 製造販売後の検討事項

パンデミックワクチン承認後には、プロトタイプワクチン承認時の実施計画に基づき製造販売後調査等を実施し、パンデミックワクチンの免疫原性及び安全性、可能であれば有効性についても評価する必要がある。なお、実際の製造販売後調査等の実施あたっては、パンデミックインフルエンザの発生状況等を考慮する必要がある。

9.3.1. 製造販売後の免疫原性評価

成人について免疫原性評価を行う。免疫原性が成人とは異なる可能性が考えられる小児及び高齢者についても、十分に免疫原性が得られることを確認する必要がある。また、可能であれば、妊娠女性、慢性疾患患者、免疫不全者等のハイリスク集団における免疫原性についても検討を行うことが望ましい。

9.3.2. 製造販売後の安全性評価

パンデミックワクチンの使用時には、発現頻度0.1%の有害事象を95%以上の確率で少なくとも1例検出可能なように、少なくとも3,000例程度を対象に安全性を検討する調査を別途実施する必要がある。その際には、プロトタイプワクチンで十分な安全性評価が困難な小児や高齢者及びハイリスク集団からも可能なかぎり情報収集が行えるよう、調査対象を検討すべきである。情報収集する項目は、その時点までに得られたプロトタイプワクチン、季節性インフルエンザワクチン等の安全性情報、情報収集を行う対象集団の特徴等を踏まえ設定すること。

亜型 (Subtype)

インフルエンザウイルスは血清型によりA、B、C型に大別されるが、A型インフルエンザウイルスをさらにウイルス表面のヘムアグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) 分子の抗原性の違いにより分類したもの。これまでに16種類のHAと9種類のNAが報告されており、その組み合わせにより理論上はH1N1からH16N9の144種類の亜型が存在する。

アジュバント

抗原と混合させることで、抗原に対する免疫応答を増強する作用を持つ物質。

ウイルスシード

ワクチン等の生物学的製剤に用いられるウイルス株。その遺伝的性質が保たれる条件下で発育鶏卵や細胞等を用い継代増殖させて作製された均一なウイルス浮遊液あるいは凍結乾燥品等である。

HI (hemagglutination inhibition) 抗体価

インフルエンザウイルス表面には赤血球と結合するタンパク質 (HA : ヘムアグルチニン) があり、ウイルスヘムアグルチニンに対する抗体を測定することで免疫反応を評価する試験である。一定量のウイルス抗原と段階希釈した血清検体を反応させた後、動物の赤血球を加え、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原と反応して赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

SRH試験 (single radial hemolysis : 一元放射溶血反応試験)

SRH試験は、血清検体中に存在するインフルエンザ抗体レベルを測定する方法であり、インフルエンザ特異的抗体が、補体の存在下でウイルス被覆赤血球を溶解させることを利用し免疫反応を評価する試験である。血清検体をウイルス被覆赤血球及び補体を含むアガロース内のウェルに添加して拡散させ、ウェル周囲の赤血球が溶解した領域の面積を測定する。

SRD法 (single radial immunodiffusion : 一元拡散放射免疫沈降法)

SRD法とは、インフルエンザワクチン中のHA抗原量を測定する標準的な方法であり、インフルエンザワクチンの品質管理に用いられる。インフルエンザウイルスに対する抗体を寒天ゲル内に埋め、ウェルにいた検体のゲル内拡散に伴い生じる抗原抗体反応沈降輪の直径を測定することで、検体中の抗原価を測定する方法。

幾何平均抗体価

被験者数 n に対して、全員の力価 (X_n) の積の n 乗根を計算することによって得られる、被験者群の平均力価 ($n\sqrt{X_1 \times X_2 \times \dots \times X_n}$)。

交叉免疫反応

免疫原である抗原エピトープ（抗原決定基）と類似構造を有する抗原に対して起こる免疫応答のこと。一般に免疫原となった抗原とよく似た構造に対して交叉免疫反応が示される。

季節性インフルエンザワクチン

流行株を用い製造されたインフルエンザワクチン。通常、二つのA型インフルエンザウイルス株（主にH1、H3株）と一つのB型インフルエンザウイルス株を含む三価インフルエンザワクチンが用いられる。

パンデミックインフルエンザ

世界的な大流行を引き起こす、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律の第6条の7に規定される新型インフルエンザ等感染症を言う。

パンデミック株

主に、WHOにより、新型インフルエンザの流行が高く予測される時期（WHOフェーズ4又は5宣言後）又はパンデミック流行時（WHOフェーズ6宣言後）にWHOによりワクチン使用が推奨されるA型インフルエンザウイルス株。

パンデミックワクチン

パンデミック株又はパンデミック株と同じ抗原性をもつウイルス株や、時には流行が高く予測されるウイルス株について、本邦で承認済みのプロトタイプワクチンと同様の製造方法で製造されるワクチン。

プライミング効果

ある特定の抗原へ免疫学的に感作を受けていない人に対して、その抗原に対する免疫記憶（基礎免疫）を誘導する効果。

ブースター効果

基礎免疫を受けている者が、一定以上の期間をおいて1回の追加接種を受けた（ブーストされた）際に、抗体価の上昇が得られること。

免疫原性

体液性（特異抗体）及び／又は細胞性免疫及び／又は免疫記憶を誘導するワクチンの能力。

プロトタイプワクチン

模擬ワクチン。パンデミックインフルエンザの流行時、必要に応じて製造株を変更（亜型の変更も含む）することを前提として、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いて、製造・開発されるインフルエンザワクチン。

参 考 资 料

モックアップワクチンのガイドライン（仮称）（案）

1. はじめに

新型インフルエンザ対策行動計画（平成21年2月改定、以下、行動計画）においては、新型インフルエンザの発生後、世界的大流行（以下、パンデミック）に対応するため、ウイルス株が同定されて6ヵ月以内に国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指すとされている。2010年12月末現在、東アジアから中東・ヨーロッパを中心に強毒型の鳥インフルエンザ（H5N1）が流行しており、ウイルスの変異によりヒトでパンデミックを引き起こす懸念がある。加えて1999年以降、H5亜型以外にも、ヨーロッパや東アジアなどでH7亜型やH9亜型のインフルエンザウイルスのヒトへの感染も数は少ないながらも報告されており、これらの亜型によるパンデミックの可能性も考えられている。

行動計画が目指す短期間で目的とする亜型のパンデミックワクチンを製造するためには、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いたモックアップワクチンを開発し、あらかじめヒトにおける免疫原性及び安全性を確認しておくことで、パンデミック発生時に、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法に基づいて、パンデミックワクチンを迅速に製造・供給が可能となるよう準備しておくことが重要である。

本ガイドラインは、モックアップワクチン及びパンデミックワクチンの製造販売承認申請にあたって提出すべき品質、非臨床及び臨床に関する資料を示すことを目的としている。なお、本指針に定める内容以外のモックアップワクチン開発に当たっての基本的な要件や承認申請で必要とされる資料は、通常のワクチン開発と異なるものではなく、ICH（日米欧医薬品規制調和国際会議）やWHO（世界保健機構）発出のガイドライン等が参考となる。

2. 本ガイドラインの対象範囲

本ガイドラインは、インフルエンザウイルス表面の抗原であるHA（ヘムアグルチニン）抗原への免疫原性を有し、鶏卵または細胞株から製造した不活化インフルエンザワクチン及びリコンビナントHAワクチンに適用される。ただし、生ワクチンについては、パンデミック株の増殖性等の特性により、株変更に伴う免疫原性及び安全性への影響がより顕著となる可能性があるため、本ガイドラインの対象としていない。なお、パンデミックワクチン製造時のワクチン製造株については、同一の亜型内の変更だけでなく、異なる亜型の変更も想定している。

3. モックアップワクチン開発の基本的考え方

モックアップワクチンの開発では、ヒトの間で流行を繰り返していない新規のウイルス株を用い、国民全体もしくは大部分がパンデミックインフルエンザウイルス株に対して一度も感作されていない（以下、ナイーブ）場合であっても必要な免疫が賦与されるように、抗原性状及び含量、アジュバントの種類及び量、並びに接種経路を設定する必要がある。また、パンデミックウイル

ス株の特徴によっては、パンデミックワクチンの製造工程におけるパラメータの変更等が必要となる可能性はあるものの、原則として、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法を設定すべきである。

4. モックアップワクチンの製造及び品質

モックアップワクチンの製造及び品質に関して検討する際の留意点の例を以下に示す。

- 製造業者がモックアップワクチン製造に使用するウイルス株（モックアップワクチン製造株）を決定する際には、パンデミックインフルエンザウイルス株に対する免疫原性及び安全性を適切に評価できるよう、ヒトにおいて流行を繰り返していない新規ウイルス株（ヒト、豚、鳥などから新たに単離されたウイルスの野生株や遺伝子再集合体ウイルス株等）を用いること。
- 標準的なHA含量測定法としてSRD法があるが、パンデミックワクチンの製造・出荷までに、試験実施に必要な標準抗血清や標準品・参照品が得られていない場合も考慮して、あらかじめ代替測定法を用意し、モックアップワクチンを用いて試験法バリデーション成績を取得すること。
- パンデミックワクチンとして、マルチドーズバイアルでの使用が想定される場合には、開栓後（初回使用後）の外來性感染性因子による汚染及び安定性を考慮し、保存剤の選択及び添加量並びに開栓後の保存条件（保存時間を含む）を設定する必要がある。原則として、添加される保存剤の量は必要最小量に留めるべきである。
- ナイーブな集団に対する効果的な免疫付与や抗原節約の観点も踏まえて、アジュバントの使用も考慮する必要があるが、使用する場合には、アジュバントの品質に関する情報（成分、分量、製造方法及び管理方法等）も申請資料に含めること。
- ウイルス株によって不活化条件や精製効率等が異なる可能性を考慮し、モックアップワクチン製造株とは異なる亜型又は同一の亜型でも異なるウイルス株等、複数のウイルス株を用いた検討を行うことにより、各工程の頑健性を確立しておくことが望ましい。
- 製造販売承認申請書の記載方法は、通常の医薬品と同じである。原薬や製剤の品質管理試験の規格値は、モックアップワクチンで得られた成績を踏まえて記載すること。

各モックアップワクチンの特性や製造方法等に応じて、上記以外にも留意すべき事項があるかもしれない。必要に応じて医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に相談されたい。

5. モックアップワクチンの非臨床試験

モックアップワクチンの非臨床試験については、以下の点に留意することが必要である。

5.1. 発症予防効果の評価

パンデミックワクチン開発時には、実際のパンデミックインフルエンザは発生していないこ

とから、ヒトでの発症予防効果の検討は困難である。したがって、モックアップワクチン及びモックアップワクチン製造株を適切な動物モデル(フェレット等)に接種する攻撃試験により、発症予防効果を評価することが重要である。攻撃試験の成績から得られた発症予防効果と免疫反応との関係に基づき、臨床試験における免疫学的評価指標を設定することも考えられる。

- 攻撃試験においては、発症予防効果及び抗体産生等の免疫反応について十分評価する必要があるが、その際には、ワクチン株と異なるウイルス株に対する交差免疫についても十分に検討すること。
- 亜型が異なる株によるパンデミック発生も想定し、可能な限り、異なる亜型を用いて製造したワクチンについて、あらかじめ攻撃試験による発症予防効果を評価しておくことが望ましい。
- アジュバントの必要性についても検討することが望ましい。

5.2. 免疫原性評価

- ヒトインフルエンザワクチンへの反応性が良いマウス、フェレット等の動物を用いた免疫原性評価により、投与量、投与回数、投与経路、アジュバントの必要性についての臨床試験開始前に検討しておくこと。

5.3. 安全性評価

- モックアップワクチンの一般毒性試験においては、投与量、投与回数、投与経路を含め、可能な限りパンデミックワクチンについて想定される使用状況を踏まえた評価を行う必要がある。また、一般毒性試験の一部として、あるいは独立した試験により、安全性薬理コアバッテリー機能についての評価を行うこと。
- パンデミックワクチンは、妊娠女性や妊娠の可能性のある女性に接種することが想定されるため、生殖発生毒性について評価すべきである。
- 他のワクチンと同様に、新規アジュバントが使用される場合については、新規アジュバント単独について毒性を評価すること。

6. モックアップワクチンの臨床試験

モックアップワクチンの臨床試験では、免疫原性及び安全性を検討するが、以下の点に留意する必要がある。

6.1. 試験対象

健康成人を対象とした試験を実施する。可能な限り、健康小児及び高齢者についても、あらかじめ用法・用量の検討並びに免疫原性及び安全性の評価を行うことが望ましい。

6.2. 用量設定

用量設定試験を実施し、適切な用量、接種間隔及び接種回数を決定する必要がある。接種回数について、パンデミックワクチンがナイーブな状態の被接種者に使用されることから、1回接種で十分な免疫原性が得られない可能性を踏まえ、国内外で既承認の（プレ）パンデミックワクチンで採用されている2回接種を目安として検討することが考えられる。

アジュバントを使用する場合には、適切なアジュバント量及び抗原／アジュバント用量比についても臨床試験において検討し、その結果に基づいて製剤組成の妥当性を説明する必要がある。

6.3. 免疫原性の評価方法

パンデミックワクチンの真の有効性、すなわち発症予防効果は、実際にパンデミックインフルエンザが流行していない開発時点で検討することは困難であり、また、パンデミックワクチンの免疫原性評価基準と発症予防効果との関連性も現時点では確立されていない。次善の策として、季節性インフルエンザワクチンで発症予防効果との相関が指摘されているHI抗体価（1：40以上）又はSRHに基づき免疫原性を評価することとし、EMA（欧州医薬品庁）が示した基準（Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines（CPMP/BWP/214/96））を利用することが考えられる。しかし、被接種者がパンデミックインフルエンザウイルスに対してナイーブであり、重篤な症状を示す可能性が高いためより確実な免疫賦与が期待されることから、パンデミックワクチン接種により、少なくとも1群50例以上の被験者を含む評価対象集団について、以下に定められている3つの評価基準をすべて満たすことが原則として必要である。

◆ 成人（20歳以上65歳未満）

- ・ 抗体陽転率（HI抗体価が接種前に1：10未満で接種後1：40以上となった被験者の割合またはHI抗体価の増加率が4倍以上の被験者の割合）が40%より大きい
- ・ 接種前後の幾何平均HI抗体価の増加率が2.5倍より大きい
- ・ 抗体保有率（HI抗体価が1：40以上の被験者の割合）またはSRHが 25mm^2 （HI抗体価が1：40以上と同等な値を標準化し、値が 25mm^2 と異なる場合にはその値を用いる）より大きい被験者の割合が70%より大きい

◆ 高齢者（65歳以上）

- ・ 抗体陽転率が30%より大きい
- ・ 接種前後の幾何平均HI抗体価の増加率が2.0倍より大きい
- ・ 抗体保有率またはSRHが 25mm^2 より大きい被験者の割合が60%より大きい

◆ 20歳未満の未成年者及び小児については、原則として、成人の評価基準を準用する。

ウイルスの細胞への吸着・増殖阻止を指標とする中和抗体価や、細胞性免疫の活性化を期待する場合にはその指標についても評価すること。発症予防効果との関連性は不明であるが、抗ノイラミニダーゼ抗体の血清中レベル等、有効性に関する補助的な情報も収集することが望ま

しい場合もあるかもしれない。上記の3つの評価基準を一部満たさない場合でも、これらの情報も踏まえてモックアップワクチンの免疫原性を説明することが可能な場合もあると考えられる。

モックアップワクチンの製造に使用したウイルス株と同じ亜型内の異なるウイルス株を用いて、HI抗体価、SRH及び中和抗体価等を用いた交差免疫反応についても、可能な範囲で評価すべきである。

また、承認申請までに必須ではないものの、接種後の免疫が維持される期間の確認、ブースター効果についても検討を行うことが望ましい。

6.4. 安全性の評価方法

少なくとも1%の確率で発現する副反応や有害事象を検出するのに十分な被験者数による安全性評価を行う必要がある。また、接種後6ヶ月間の安全性を評価することが望ましい。

新規のアジュバントを使用する場合や、他のワクチンで同量もしくはそれ以上の量のアジュバントを使用した十分な実績がない場合には、アジュバントの安全性を確認することが可能となるような臨床試験の実施が必要となる場合もある。

7. モックアップワクチンにおけるその他の検討事項

モックアップワクチンの免疫原性及び安全性データは非常に限られており、パンデミックワクチンでは、原則、臨床試験成績なしでの承認が想定されることから、モックアップワクチン承認時には、パンデミックワクチン使用時の免疫原性、有効性及び安全性を評価するための製造販売後調査等の実施計画書を準備すべきである。パンデミックワクチンの製造販売後の検討事項については、「8.3 製造販売後の検討事項」で述べる。

8. パンデミックワクチンにおける検討事項

パンデミックワクチンを迅速に製造・供給するために、あらかじめモックアップワクチンを開発して承認を取得しておき、モックアップワクチンの製造及び品質管理方法と同様の方法でパンデミックワクチンを製造する。モックアップワクチンからパンデミックワクチンへの株変更は、原則として品質及び非臨床試験成績に基づき一部変更承認を取得することで可能となる。

株変更の際に留意すべき点は、以下のとおりである。

8.1. 品質

- パンデミックワクチンのウイルスシードでも、外来性感染性因子の混入がないことを確認する必要があるが、製造開始時点では試験結果が得られない可能性も想定される。PCR等、迅速に結果が得られる手法を並行して用い、製造開始時までに予備的な検討結果が得られるよう検討すること。

- 予備的な検討結果を含め、パンデミックワクチンの製造及び品質管理成績を順次規制当局に提出すること。また、パンデミックワクチンの承認のために提出される製造販売承認申請書中の製造方法、規格値等は、パンデミックワクチン製造時に得られた品質管理成績をもとに記載すること。なお、モックアップワクチンでの製造方法、規格値等から変更する必要がある場合は、その内容及び変更理由を速やかに機構に提出すること。
- パンデミックワクチンの製造・出荷開始時に、一元拡散放射免疫沈降法に必要な標準抗血清が入手できず、代替測定法を利用していた場合、標準抗血清が得られた時点で速やかに一元拡散放射免疫沈降法に切り替えるべきである。
- パンデミックワクチンでも安定性試験を実施し、予定していた保存期間内に規格外の成績が得られた場合には、速やかに機構に報告すること。

8.2. 非臨床試験

承認前に、少なくともパンデミックワクチン1ロットで動物試験による免疫原性を評価し、モックアップワクチンの成績と比較すること。最終的には、少なくとも3ロットの非臨床免疫原性の成績を提出し、ロット間の一貫性を示す必要がある。

8.3. 製造販売後の検討事項

パンデミックワクチン承認後には、モックアップワクチン承認時の実施計画に基づき製造販売後調査等を実施し、パンデミックワクチンの免疫原性及び安全性、可能であれば有効性についても評価する必要がある。

8.3.1. 製造販売後の免疫原性評価

免疫原性が成人とは異なる可能性が考えられる小児及び高齢者についても、十分に免疫原性が得られることを確認する必要がある。また、可能であれば、妊娠女性、慢性疾患患者、免疫不全者等のハイリスク集団における免疫原性及びプライミング効果及びブースター効果についても検討を行うことが望ましい。

8.3.2. 製造販売後の安全性評価

パンデミックワクチンの使用時には、0.1%で発現する有害事象を検出可能なよう、少なくとも3,000例程度を対象に安全性を検討する調査を別途実施する必要がある。その際には、モックアップワクチンで十分な安全性評価が困難な小児や高齢者及びハイリスク集団からも可能なかぎり情報収集が行えるよう、調査対象を検討すべきである。情報収集する項目は、その時点までに得られたモックアップワクチン、季節性インフルエンザワクチン等の安全性情報、情報収集を行う対象集団の特徴等を踏まえ設定することが望ましい。

アジュバント

ワクチンと混合させることで、目的とする免疫応答を増強する物質。

ウイルスシード

ワクチン等の生物学的製剤に用いられるウイルス株。その遺伝的性質が保たれる条件下で発育鶏卵や細胞等を用い継代増殖させて作製された均一なウイルス浮遊液である。

HI (hemagglutination inhibition) 抗体価

インフルエンザウイルス表面には赤血球と結合するタンパク質（HA：ヘムアグルチニン）があり、ウイルスヘムアグルチニンに対する抗体を測定することで免疫反応を評価する試験である。一定量のウイルス抗原と段階希釈した血清検体を反応させた後、動物の赤血球を加え、抗体と反応せずに残っていたウイルス抗原と反応して赤血球が凝集する。赤血球の凝集を抑制する最大血清希釈倍数で抗体価を表示する。

SRH試験（single radial hemolysis：一元放射溶血反応試験）

SRH試験は、インフルエンザ特異的抗体が、補体の存在下でウイルス被覆赤血球を溶解させることを利用し免疫反応を評価する試験である。血清検体をウイルス被覆赤血球及び補体を含むアガロース内のウェルに添加して拡散させ、ウェル周囲の赤血球が溶解した領域の面積を測定することで、血清検体中に存在するインフルエンザ抗体レベルを評価する。

SRD法（single radial immunodiffusion：一元拡散放射免疫沈降法）

SRD法とは、インフルエンザワクチン中のHA抗原量を測定する標準的な方法であり、インフルエンザワクチンの品質管理に用いられる。インフルエンザウイルスに対する抗体を寒天ゲル内に埋め、ウェルにいれた検体のゲル内拡散に伴い生じる抗原抗体反応沈降輪の直径を測定することで、検体中の抗原価を測定する方法。

幾何平均抗体価

被験者nに対して、全員の力価の和のn乗根を計算することによって得られる被験者群の平均力価。

交差免疫反応

抗体が作られるもととなった抗原とは別の抗原と結合すること。一般に免疫原となった抗原とよく似た構造に対して交差免疫反応が示される。

抗体陽転率

ワクチン接種前後において規定された抗体価の変化を示す被験者割合。

季節性インフルエンザワクチン

主に、過去流行したことがある株を用い製造されたインフルエンザワクチン。通常、二つのA型インフルエンザ株（主にH1、H3株）と一つのB型インフルエンザ株を含む三価インフルエンザワクチンが用いられる。

新型インフルエンザ

季節性インフルエンザと抗原性が大きく異なるインフルエンザで、一般に国民が免疫を獲得していないことから、全国的かつ急速なまん延により国民の生命および健康に重大な影響を与えるおそれがあると認められるインフルエンザ。

パンデミックインフルエンザ

感染症法における鳥インフルエンザ（H5N1）及び新型インフルエンザ等をまとめてパンデミックインフルエンザとする。

パンデミック株

主に、WHOにより、新型インフルエンザの流行が高く予測される時期（WHOフェーズ4または5宣言後）またはパンデミック流行時（WHOフェーズ6宣言後）にWHOによりワクチン使用が推奨されるヒトA型インフルエンザ株。

パンデミックワクチン

パンデミック株又はパンデミック株と同じ抗原性をもつウイルス株や、時には流行が高く予測されるウイルス株について、本邦で承認済みのモックアップワクチンの製造方法と同様の製造方法で製造されるインフルエンザワクチン。

プライミング効果

基礎免疫効果。免疫がない人に免疫を誘導する効果。

ブースター効果

追加接種効果。免疫がある人に免疫を増強する効果。

免疫原性

ワクチンによる体液性免疫や免疫記憶の誘導能。

モックアップワクチン

パンデミックインフルエンザの流行時、必要に応じて製造株を変更（亜型の変更も含む）することを前提として、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いて、製造・開発されるインフルエンザワクチン。

新型インフルエンザモックアップワクチンのガイドライン（仮称）（案）

1. はじめに

新型インフルエンザ対策行動計画（平成21年2月改定、以下、行動計画）においては、新型インフルエンザの発生後、世界的大流行（以下、パンデミック）に対応するため、ウイルス株が同定されて6ヶ月以内に全国民分のパンデミックワクチンを製造することを目指すとされている。2010年12月末現在、東アジアから中東・ヨーロッパを中心に強毒型の鳥インフルエンザ（H5N1）が流行しており、ウイルスの変異によりヒトでパンデミックを引き起こす懸念がある。加えて1999年以降、H5亜型以外にも、ヨーロッパや東アジアなどでH7亜型やH9亜型のインフルエンザウイルスのヒトへの感染も数は少ないながらも報告されており、これらの亜型によるパンデミックの可能性も考えられている。

行動計画が目指す短期間で目的とする亜型のパンデミックワクチンを製造するためには、パンデミックの発生前に、ワクチン製造のモデルとなるインフルエンザウイルスを用いたモックアップワクチンを開発し、あらかじめヒトにおける免疫原性及び安全性を確認しておくことで、パンデミック発生時に、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法に基づいて、パンデミックワクチンを迅速に製造・供給が可能となるよう準備しておくことが重要である。

本ガイドラインは、モックアップワクチン及びパンデミックワクチンの製造販売承認申請にあたって提出すべき品質、非臨床及び臨床に関する資料の留意点を示すことを目的としている。製品の特性等によっては、本ガイドラインに示した事項以外に取り得る方策があるかもしれない。必要に応じて、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）に相談されたい。

なお、本指針に定める内容以外のモックアップワクチン開発に当たっての基本的な要件や承認申請で必要とされる資料は、通常のコクチン開発と異なるものではなく、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（平成22年5月27日 薬食審査発0527第1号）、「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」（平成22年5月27日 薬食審査発0527第5号）、ICH（日米欧医薬品規制調和国際会議）やWHO（世界保健機構）発出のガイドライン等が参考となる。

2. 本ガイドラインの対象範囲

本ガイドラインは、H1 亜型あるいは H3 亜型以外のインフルエンザウイルス表面の抗原である HA（ヘムアグルチニン）抗原への免疫原性を有し、鶏卵または細胞株から製造した不活化インフルエンザワクチン及び組換え DNA 技術を応用した HA ワクチンで、皮下または筋肉内接種されるものに適用される。パンデミックワクチン製造時のワクチン製造株については、同一の亜型内の変更だけでなく、異なる亜型の変更も想定している。

生ワクチンについては、パンデミック株の増殖性等の特性により、株変更に伴う免疫原性及び安全性への影響がより顕著となる可能性があるため、本ガイドラインの対象としていない。また、HA 抗原以外への抗原への免疫原性を期待するワクチンも、免疫原性評価の留意点が異なるため、

本ガイドラインの対象としていない。これらのワクチンの開発を否定するものではなく、開発に当たっては、適宜、機構の対面助言を利用されたい。

3. モックアップワクチン開発の基本的考え方

モックアップワクチンの開発では、ヒトの間で流行を繰り返していない新規のウイルス株を用い、国民全体もしくは大部分がパンデミックインフルエンザウイルス株に対して一度も感作されていない（以下、ナイーブ）場合であっても必要な免疫が賦与されるように、抗原性状及び含量、アジュバントの種類及び量、並びに接種経路を設定する必要がある。また、パンデミックウイルス株の特徴によっては、パンデミックワクチンの製造工程におけるパラメータの変更等が必要となる可能性はあるものの、原則として、モックアップワクチンと同等の製造方法及び品質管理方法を設定すべきである。

4. モックアップワクチンの製造及び品質

モックアップワクチンの製造及び品質に関して検討する際の留意点の例を以下に示す。

- ・ 製造業者がモックアップワクチン製造に使用するウイルス株（以下、モックアップワクチン製造株）を決定する際には、パンデミックインフルエンザウイルス株に対する免疫原性及び安全性を適切に評価できるよう、ヒトにおいて流行を繰り返していない新規ウイルス株（ヒト、豚、鳥などから新たに単離されたウイルスの野生株や遺伝子再集合体ウイルス株等）を用いること。
- ・ HAたん白質を主たる標的抗原とするワクチンの場合、標準的なHA含量測定法としてSRD法があるが、パンデミックワクチンの製造・出荷までに、試験実施に必要な抗血清等が得られていない場合も考慮して、HPLC等によるHA含量の測定や、SDS-PAGE等で求めたHA含量率及びたん白質含量を利用したHA含量の算出等の代替測定法をあらかじめ用意し、モックアップワクチンを用いて試験法バリデーション成績を取得すること。
- ・ パンデミックワクチンとして、マルチドーズバイアルでの使用が想定される場合には、開栓後（初回使用後）の外來性感染性因子による汚染及び安定性を考慮し、保存剤の選択及び添加量並びに開栓後の保存条件（保存時間を含む）を設定する必要がある。原則として、添加される保存剤の量は必要最小量に留めるべきである。
- ・ ナイーブな集団に対する効果的な免疫付与や抗原節約の観点も踏まえて、アジュバントの使用も考慮する必要があるが、使用する場合には、アジュバントの品質に関する情報（成分、分量、製造方法及び管理方法等）も申請資料に含めること。
- ・ ウイルス株によって不活化条件や精製効率等が異なる可能性を考慮し、モックアップワクチン製造株とは異なる亜型又は同一の亜型でも異なるウイルス株等、複数のウイルス株を用いた検討を行うことにより、各工程の頑健性を確立しておくことが望ましい。
- ・ ウイルスの培養基材として動物細胞株を用いる場合には、腫瘍原性やがん原性を評価すること。また、製造工程における細胞、細胞由来DNA及びたん白質の除去を評価すること。