

「インフルエンザワクチン株選定の在り方」に関する検討

研究分担者	福島 若葉	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	教授
研究分担者	大藤 さとこ	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	准教授
研究協力者	加瀬 哲男	大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学	特任講師
研究協力者	伊藤 一弥	保健医療経営大学	教授
研究代表者	廣田 良夫	医療法人相生会臨床疫学研究センター長、保健医療経営大学長	

【研究要旨】

わが国における「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討するため、株選定に関わる国立感染症研究所およびワクチンメーカー（国内メーカー5社、外資系メーカー3社）の担当の方々にインタビューを行った。世界保健機関（WHO）によるインフルエンザワクチン株選定会議を基軸とした一般的な株選定の流れの下、「国内での選定過程」「海外での選定過程」「それぞれの長所・短所」を整理するとともに、関連事項として「製造候補株、リアソータント株」「名古屋議定書」「製造候補株の増殖性と生産性の評価」「力価試験の試薬」「国家検定」「市場性、需給バランス」「生物学的製剤基準」等についても、顕在する、或いは潜在する課題を列挙した。

本報告書の内容は、選定されたインフルエンザワクチン製造株の影響がワクチン供給までの全プロセスに及ぶことを理解する一助となるものであり、今後のワクチン株選定において有用な基礎情報となる。また、今後の改善を通じて変化していく課題の全般を、総ての関係者が共有し、各々の分野でそのような知識が継承されることになれば、よりの確かなワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

A. はじめに

インフルエンザワクチンの株選定は、研究、開発、製造、対策などに取り組む、すべての関係者の最大関心事といっても過言ではない。ワクチン株の選定は、インフルエンザワクチンの有効性のみならず、製造量や供給時期、ひいてはインフルエンザ対策全般を左右するからである。このため、世界の英知を集めて、また関係者の多大なる努力を結集して選定が行われているが、未だ多くの課題を抱えている。

わが国では、2017年にA(H3N2)株の選定を巡って、一旦決定された埼玉株から香港株への変更を余儀なくされることとなり¹⁾、ワクチン株の最終決定が7月12日へと大幅に遅延した。また世界保健機関（WHO）による北半球用推奨株は例年2月下旬から3月早々に決定されるが、2019年には、A(H3N2)株についてのWHOの最終結論が3月21日に公表されたため、その後の国内における選定スケジュールに

影響した。このような背景のもと、当研究班は厚生労働省健康局健康課予防接種室（以下、予防接種室）の指示を受け、「インフルエンザワクチン株選定の在り方」について検討することとなった。

ワクチン株の選定に当たっては、抗原性や増殖性など候補株そのものの特性が一義的に考慮されるが、製造用株の決定は、その後の原液製造、力価試験、国家検定など、インフルエンザワクチンが供給されるまでの全プロセスに影響する。また、製造から供給までのプロセスにおける課題が、逆にワクチン株の選定にも影響する。このように、相互に関連する個別の課題が複雑に絡み合っているため、もとより理想的な選定方針を容易に見出せる訳ではない。

従って、株選定に関わる国立感染症研究所および国内外のワクチンメーカーの担当の方々へのインタビューを通じて、顕在する、或いは潜在する課題を詳細にわたって集積し、これらの

課題を網羅的にリストアップして、できる限り項目別に整理した。このようなワクチン株の選定を巡る広範な課題を包括的にまとめる作業は前例がないため、多大の時間と労力を要したが、ここによりやく報告書にまとめて公表できることとなった。

御多忙の中、今回の検討にご協力いただいた、国立感染症研究所およびワクチンメーカーの担当の方々に、心より感謝を申し上げたい。

B. 研究方法

以下の日程で、1社所ずつインタビューを行った。インタビュー時間は、1社所あたり平均2時間であった。

- ・ 2019年2月4日 国内メーカー2社
- ・ 2019年2月18日 国内メーカー3社
- ・ 2019年2月22日 外資系メーカー1社
(海外拠点からも担当者が来日)
- ・ 2019年2月25日 外資系メーカー2社
(うち、1社は海外拠点からも担当者がwebで参加)
- ・ 2019年3月12日 国立感染症研究所

メーカーへのインタビューでは、事前に「下記の事項についてご意見をお伺いしたい」と通知した。

1. 国内での株選定過程等について
 - ① 国立感染症研究所での検討について
(旧：所長の私的諮問機関である「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」)
 - ② 厚生科学審議会「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」での検討について
 - ③ ワクチン製造株決定後のスケジュールについて
2. 海外での株選定過程等について
3. メーカーの立場からみた、上記1および2の長所・短所
4. その他、関連する課題について

国立感染症研究所へのインタビューは、メーカーに上記の事項についてインタビューをしたことを事前に通知した上で行った。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の適用範囲外であり、倫理審査を受ける必

要はない。報告書作成にあたっては、発言者個人が特定できないよう配慮した。

C. 研究結果

インタビューを通じて得られた情報、意見および要望は、以下の通りである。

1. 株選定の一般的な流れ

WHO は世界インフルエンザ監視・対応システム (Global Influenza Surveillance and Response System ; GISRS) を構築し、季節性および動物由来のヒト感染インフルエンザ流行株の動向把握と新型インフルエンザウイルスの出現監視を通年で行っている^{2,3)}。季節性インフルエンザワクチン株の選定も、GISRSによる監視結果を迅速に反映して行われている (図 1)。

WHO は、北半球用および南半球用のワクチン株を選定するために、ワクチン株選定会議を年2回開催している (2月と9月)。この会議には、WHO インフルエンザ協力センター (WHO collaborating center ; WHO-CC)、WHO ワクチン品質管理ラボ (WHO Essential Regulatory Laboratories ; WHO-ERL) 等が参加し、WHO として推奨する参照ウイルス (reference virus) と、各参照ウイルスに類似するリアソータント株 (類似株) のリストも提示される。

会議開催のタイムラインについて、北半球用ワクチン株選定会議 (2月開催) を基軸に述べる。選定会議の前段階として、1月上旬に WHO による第1回電話会議が開催される。各 WHO-CC とのデータ共有、株選定の方向性等について意見交換が行われている。並行して、1月中旬に英国の国立生物学的製剤研究所 (National Institute for Biological Standards and Control ; NIBSC) による会議も開催される。世界のインフルエンザ流行状況について情報が共有される公開会議であり、メーカーも参加できる。2月上旬には、WHO による第2回電話会議が開催され、第1回電話会議以降のデータ共有、最終の意見交換が行われる。これらの協議を踏まえ、2月下旬に開催される WHO 株選定会議で推奨株が決定される⁴⁾。

WHO 推奨株が決定された後、当該ウイルスが各国で適しているかを確認していく。日本では、まず国立感染症研究所での検討会議 (旧：所長の私的諮問機関である「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」) を経て、厚生科学審議会「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」(以下、小委員会)で、次シーズンのワクチン株が決定される。各会議で検討するための資料の1つとして、メーカーでは、「製造候補株の適格性評価」を行う。具体的には、国立感染症研究所からメーカーに、国内の流行状況を勘案して評価すべき鶏卵培養の製造候補株(WHO-CC間で共有されている株を、国立感染症研究所にて卵で1代程度継代したウイルス株)が配布される。評価項目は「継代による抗原性の変化(さらに卵で継代した場合の抗原性の変化を、マウス免疫血清のHI価で確認)」「増殖性(蛋白収量)」「生産性(エーテル処理工程、ろ過工程の確認)」の3点であり、検討会議・小委員会の資料となる。国立感染症研究所での検討会議と小委員会の役割等については、後に詳述する。

ワクチン株の決定後、製剤化するためには力価試験用試薬を作製しなければならない。試薬は株ごとに作製し、標準抗原と参照抗血清が必要である。一般的な試験方法は、一元放射免疫拡散試験法(SRD: Single Radial Immunodiffusion)と呼ばれ、血清を混ぜたアガロースプレート上のウェルに、一定の割合で希釈した既知量のHAを含有する標準抗原とワクチン原液を入れ、標準抗原に対する相対力価を求めるというものである。標準抗原にHA含量を値付けするためには、HA含量を物理化学的な方法で決定した一次標準抗原(PLS: Primary Liquid Standard)と呼ばれる精製ウイルス(場合に応じて不活化せざるを得ないが、理想的には生ウイルス)を用いてSRD試験を行う。日本での実際の流れについて述べると、参照抗血清の作製には約3ヵ月を要する(国立感染症研究所が作製しメーカーに小分け分注を委託しているが、最終的には国立感染症研究所のラベルをつけて配布)。参照抗血清の作製プロセスは、ワクチン株の決定前から開始される。精製したウイルス液をトライトン処理(スプリット)し、HA抗原を精製して、国立感染症研究所から委託業者に依頼して羊に数回免疫し、5~6週間後に血清を採取する(2月から作業を開始すると、5月上旬頃に血清が採取できる)。参照抗血清は、製造株と必ずしもホモである必要はなく、一定程度の交差反応が認められる血清であれば利用可能であるが、基本的にはホモ血清を製造するようにしている。標準抗原は、製造株とホモでなければならないため、4月中旬に製造株が決定された後、生産途中で精製されたウイルス液を抜き取り、ホルマリンで不活化し、凍結乾燥して標準抗原とする(5月末)。以上か

ら、5月末には標準抗原と参照抗血清の準備が整う。新しい株の場合はHA含量既知の標準抗原がないため、日本で作製したPLS、標準抗原と参照抗血清をWHO-ERLに送り、国際キャリブレーションを行う(評価終了まで15営業日が必要)。国内標準品の値付け作業には、現在国内で季節性インフルエンザワクチンを製造している4社も参画して実施している。6月末に標準抗原のHA含量の値付けが決まり、力価試験が可能になるため、7月から製剤化を開始する。8月以降に行われる国家検定では、Summary Lot Protocol (SLP: 製造・試験記録等要約書)の審査と、規格試験として重要な項目の試験が行われて、2重チェックされている。基本は、「自家試験がすべて終わってから国家検定」であるが、インフルエンザワクチンの場合は従前から並行検定で行われている。国家検定の可否判定は9月中旬から通知されるので、9月下旬から包装・出荷を行い、10月からワクチン接種が可能となる(図2)。

WHO株選定会議の後のグローバルな動きについても補足しておく。2週間に1回の電話会議が引き続き行われている。WHO ERLとして英国のNIBSC、米国の生物学的製剤評価研究センター(Center for Biologics Evaluation and Research; CBER)、豪州の薬品・医薬品行政局(Therapeutic Goods Administration; TGA)及び国立感染症研究所、メーカー、WHO-CC、リアソータント株開発ラボ(以下、リアソータントラボ)が参加し、リアソータント株の増殖性、抗原性及び開発の進捗、メーカーでの候補株の検討状況などに関するデータを共有している。どのメーカーも自由に参加できるが、特に、国際製薬団体連合会(International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations; IFPMA)のインフルエンザワクチン供給国際タスクフォース(IVS-ITF)のメンバー、途上国でワクチンを製造しているグループが参加している(日本のメーカーも参加)。その後も力価試験用の試薬などについて話し合うため、2月のWHO株選定会議終了以降も、電話会議は6月頃まで続く。

2. 国内での株選定過程等について

1) 国立感染症研究所での検討について(旧: 所長の私的諮問機関である「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」)

国立感染症研究所が主催する非公開の会議である。毎年12月頃、厚生労働省健康局健康課予

防接種室（以下、予防接種室）から国立感染症研究所所長宛てに、「次シーズンのインフルエンザワクチン株の検討をお願いしたい」との依頼が発出される。その後、国立感染症研究所所長が、同所インフルエンザウイルスセンター長（検討会議長）に検討会議を開くよう依頼する。会議の出席者は以下の通りである。

- ・ 国立感染症研究所の関係者：インフルエンザウイルスセンター、疫学センター、免疫部
- ・ 外部機関からの有識者：地方自治体の代表、医療機関、大学機関
- ・ 参考人：鶏卵培養季節性インフルエンザワクチンを製造している国内メーカー4社（日本ワクチン産業協会（技術委員会、インフルエンザ専門委員会）の代表という立場であり、1名の代表幹事（持ち回り）が必要に応じて情報を提供）
- ・ オブザーバー（情報を提供するが、議論には入らない）：予防接種室
- ・ 傍聴人：細胞培養インフルエンザワクチンを製造する国内メーカー

検討会議の議題は、国内外のインフルエンザ流行状況に関する情報の共有（流行株の抗原性解析、遺伝子解析（系統樹、クレード確認）、感染症流行予測調査事業による抗体保有状況なども含む）と、製造候補株の増殖性および抗原性の評価である。通常、以下のスケジュールで3回開催される。

- ① 1回目（2月上旬～中旬）：WHOでは、株選定会議に先立って電話会議を2回実施していることに鑑み、2回目の電話会議終了後の翌週に開催している。WHO電話会議の内容に関する情報共有、検討の方向性、準備に関する協議などが行われる。
- ② 2回目（3月上旬）：WHO株選定会議が毎年2月下旬に行われるため、その翌週に開催している。なお、WHO株選定会議でワクチン株の変更がない場合、この時点で当該情報がすでに入手できている。前シーズンと同じワクチン株であれば、株の増殖性なども前年実績から判明しているため、この回で内定し、以後は検討しない。
- ③ 3回目（3月下旬）：2回目会議の約3週後に開催し、主に株の増殖性に関するデータを検討している。通常は、この回でワクチン株4株の選定に係る議論が終了する。しかし、2019年2月のように、

WHOによる株選定の遅延が生じると、4回目の開催が必要になる。

議題のうち、流行予測株とワクチン候補株の抗原性の合致度、およびワクチン候補株の増殖効率については重点的に評価される。ワクチン候補株の増殖効率のデータは、鶏卵培養季節性インフルエンザワクチンを製造しているメーカーが提出する。2018/19シーズンからは、この後開催される小委員会での審議の前段階として、生産性（本数）のデータも一定程度検討されているようである。

傍聴人として出席しているメーカー（細胞培養インフルエンザワクチンを製造する国内メーカー）は、流行状況や流行株の抗原性などの議論は聴講可能であるが、増殖効率データや株選定に関する議論では退席する。また、現状、外資系メーカーは検討会議に同席していない。

各亜型・系統について複数の候補株があり、特定の一株に絞り込めない場合は、優先順位をつけて「検討会議による結果」とし、国立感染症研究所所長を通じて予防接種室に提出される。その結果もふまえ、予防接種室が小委員会を開催して審議を行い、次シーズンのワクチン株が最終選定される。厚生労働省健康局長は、5～6月に決定通知を発出する。

国内メーカーからは、「国内外の最新のサーベイランス情報、候補株の作製・検討状況、変更がなさそうな製造株などの情報が得られる貴重な場であり、今後も必要な会議である」「2018年の会議までは『オブザーバー』という立場であったが、2019年の会議からは『参考人』の立場となったため、発言しやすくなった」という意見が多数あった。一方、下記の要望も寄せられた。

（参考人として出席している国内メーカー）

- ・ 第1回会議の開催時期は2月上旬～中旬であるが、それまでの検討内容が不明である。1月下旬には、国立感染症研究所で株の方向性を検討していると思うので、その内容を共有する会議を開催してほしい。
- ・ メーカー代表としての参考人1人ではなく、「各社」から「参考人」として参加させてほしい。想定外の議論になると各社の意向をまとめることが難しい。また、実際に株を扱っているメーカーでないと発言しにくい事項もある（候補株が5～6株ほどある場合は分担して増殖性を評価していることによる）。
- ・ 候補株の分与の際、複数候補株の増殖性

を検討できる期間を考慮してほしい。

- ・ 増殖性が悪い株は検討の候補から外してほしい（野生株など）。
- ・ フェレット血清による抗原性の合致度を重視している（増殖性データよりも優先されている）。ヒトデータもあったほうが良い（「C-5-11 抗原性のヒトでの検討、臨床的有効性の確認」参照）。

（傍聴人として出席している国内メーカー）

- ・ メーカー情報（企業秘密）にかかる部分では退席しないとけないのは理解しているが、例えば世界のメーカーが集まる NIBSC 会議ではもう少しオープンな情報をもらえる。同席させてもらえれば、参入する側・開発する立場として気を付けていくべきことも分かり、ひいては公衆衛生に貢献できるのではないか。
- ・ 知りたい情報の具体例は、「増殖性といっても、実際にどれだけの取れ高があるのか」「どのようなアッセイ法で収量を評価しているのか」「各株に対して、どのような試薬を作ればよいのか」「ロットごとの品質としてどこまでが求められているのか」などである。

なお、抗原性の合致度を重視していることについては、外資系メーカーの海外拠点からは、「そのような努力は適切だと思う。A(H3N2)株の卵馴化による抗原変異の問題は、程度によってはシビアであり、大変苦慮している」との意見も寄せられた。

2) 厚生科学審議会「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」(小委員会)での検討について

2018年3月に新たに設置された委員会であり、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・流通部会に属する⁹⁾。国立感染症研究所の検討会議で選出されたワクチン候補株の情報¹⁰⁾、メーカーによる増殖性と生産性の情報¹¹⁾を中心に審議が行われ、次シーズンのワクチン株が最終決定される。小委員会の設置以前は、国立感染症研究所での検討会議の結果がワクチン株選定の最終結論であった。小委員会の設置により、国立感染症研究所での会議と完全分離した二段階方式の検討となったが、これは海外にあわせた方式である。例えば米国では、疾病管理センター（CDC）はWHO株選定会議のメンバーであるが、当該会議に出席して入手した情報は小委員会に相当する組織に提供するのみであり、株選定の最終決定は小委員

会相当の組織で行う。すなわち、日本でも、2018年から米国方式を取り入れたことになる（「C-3. 海外での株選定過程等について」参照）。

メーカーによる増殖性評価は「しょ糖クッション法」で、生産性評価は「生産性評価法」で行われている⁹⁾。後者は2018年から導入された方法で、しょ糖クッション法にろ過・スプリット（エーテル処理）等を組み合わせている。実製造との相関性が高いことから、小委員会の開催時期に次シーズンの供給予測本数についても報告できるようになった。なお、それより以前は、この時期は増殖性のデータのみ報告し、具体的な供給予測本数までは出していなかった（以前は、厚生労働省からの問い合わせに対して5月頃に供給予測本数の概数を報告し、7月頃に再度報告していた）。

小委員会の設置については、「これまでは国立感染症研究所でのクローズドな検討だけで株が決定されていたが、オープンになったことは良い」「抗原性重視だけではなく、有効性や供給の観点からの議論も行われ、より納得度が得られる」「およそのワクチン供給可能量と時期が明らかとなり、医療関係者等での接種準備（対応）が可能となる」という見解で一致していた。一方、今後の課題として以下4点の意見が寄せられた。

① 開催の時期や回数について

2017年までは、「国立感染症研究所での検討会議で選定株決定」であったが、小委員会の設置により、最終決定の時期が遅くなり、ひいては製造の開始タイミングも遅れる。また、特別な事情を除き、小委員会は1回のみで開催であり、4株のワクチン株が同時に決定され、健康局長も4株同時に決定通知を发出する。しかし、実情は、WHO株選定会議の結果、前シーズンと変わらない（すなわち前シーズンと同じ）ワクチン株である亜型・系統があれば、健康局長による決定通知の发出前に、メーカーがリスク製造（前倒し製造）を開始している。これは、全世界的にすべてのメーカーが慣例として行っているものであり、インフルエンザの流行開始までに十分量のワクチンを供給するために必要な手順である。各国の規制当局や関係省庁も承知している取り組みであることから、この「リスク製造」の手順を公的に承認してほしい、という意見があった。実際、前シーズンと変わらない株については、国立感染症研究所でも2回目の会議で内定し、それ以上は検討

しない（小委員会が設置されるまでは、国立感染症研究所での検討会で、内示的な意見を出していたようである）。

以上を鑑み、例えば、「前シーズンと変わらない株については、国立感染症研究所による検討会議での内定後、小委員会を1回前倒し開催して決定し、健康局長の通知も先行して発出する」、すなわち、「小委員会は2回に分けて開催し、健康局長の通知も2回に分ける」といった手順の実行可能性について検討要望が複数あった。当該手順により、現行の製造スケジュールが早まるわけではないが、メーカーとしては「公的承認の上、製造を開始した」との安心感が得られる。なお、小委員会の2回開催については、「国立感染症研究所での検討会議とは立場が異なるため、国として審議会の頻繁開催を受け入れるかどうか」という意見もあったが、「変更がない株については前年にすでに詳しく検討しているので、持ち回り審議なども可能ではないか」という意見が多かった。

小委員会を2回に分けて開催する場合、望ましい開催時期として、具体的には「1回目：3月初旬（国立感染症研究所での2回目の会議終了後、変更がない株について決定）」「2回目：4月初旬」が挙げられた。また、第2回小委員会の開催は、力価試験用試薬の準備を考え、遅くとも「A型：4月20日頃まで（A(H1N1)pdmとA(H3N2)で差はない）」「B型：3月末～4月上旬頃まで（元々生産性が高くないこと、4価になったこと、B型は2系統が交差する場合があります試験方法の決定に時間を要することを勘案）」といった要望や、「2株以上変更になる場合は、早めの決定が望ましい」「特にA(H3N2)は候補株の入手が遅くなる傾向があり、小委員会用の評価データ取得・資料提出が非常にタイトとなるため、小委員会の開催時期を柔軟に変更してほしい」などの意見も寄せられた。

- ② 生産性（生産本数予測）のデータについて
小委員会では、各メーカーから、株選定のための参考情報として、生産本数の予測データも提出される。実際には「何万本」単位まで細かい数字が算出されているが、他国ではこのような予測はされていない。他国では日本のように繊細に「本数まで評価できない」ことに加え、市場原理から「予測する必要がない」ことも挙げられる（「C

－5－7）市場性、需給バランス」参照）。

- ③ 「特定の1株」の選定について

海外では、小委員会に相当する組織で「特定の1株」を選定することはなく、「類似株」までしか選定しない（「C－3. 海外での株選定過程等について」参照）。日本における株選定は、小委員会の設置でよりオープンになったとはいえ、「特定の1株」まで決める現行方式は、小委員会の負担が大きいのではないかという意見があった。例えば、国立感染症研究所の検討会議で、ある亜型・系統について同点1位の候補株が2株選出された場合、小委員会で判断できるのかという問題がある。その他にも、『「特定の1株は海外方式でメーカーが選ばばよいのではないか（「C－3. 海外での株選定過程等について」参照）』『供給が足りるかどうかが厚生労働省が決めればよいのではないか』『不足するのであれば輸入を考えればよいのではないか』といったことを、すべて包含して小委員会で議論できているのか』という疑問や、『株選定』を行う小委員会とはいえ、『生産本数などの複合的要素を加味しての株選定』になってしまっているのではないか』という意見も寄せられた。

3. 海外での株選定過程等について

GISRS や WHO 株選定会議を基軸とする株選定の一般的な流れは、「C－1. 株選定の一般的な流れ」ですでに述べた。その中で、外資系メーカーとしては、ステークホルダー（利害関係者）と密にコミュニケーションをとることを重視しているとのことであった。

外資系メーカーのうちグローバル企業では、北半球用だけではなく南半球用のワクチンも準備しなければならないため、リアソータント株の準備は年間を通じて常時行われている。ワクチン候補株は WHO-ERL やリアソータントラボから、開発されれば随時供給され、世界中で共有されている。メーカーでは、これらの候補株を用いて、WHO でワクチン株が選定される前にワーキングシードロットを作製し収率を評価している。なお、これらの準備は、メーカーが独自に行っているものであり、最終的に WHO 推奨株と合致するとは限らない。また、鶏卵培養ワクチンに使用する株については、「継代数をなるべく少なくして、遺伝子変異が起こらないように配慮する」などの工夫もしているようである。

WHO による推奨株が公表され次第、当該ウイルスが各国の状況に適しているかを確認するための会議を開催する。米国では、ワクチンならびに関連の生物製剤に関する諮問委員会 (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee ; VRBPAC) が協議する。欧州では、ヒト用医薬品委員会 (Committee for Medicinal Products for Human Use ; CHMP) 生物学的製剤部会 (Biologics Working Party ; BWP) の下に、加盟各国の専門家からなるインフルエンザ特別ワーキング・グループ (Ad-hoc Influenza WG) という組織がある。これは日本における国立感染症研究所での検討会議や小委員会に相当する。VRBPAC、BWP による会議はともに公開であり、議事録も公表されている^{9, 10}。議論の内容もおおむね似ているが、日本のように「各株 1 つ」を決定する方法ではない。

米国では、VRBPAC が WHO 株選定会議の 1 ~2 週間後に会議を開催する。前年のワクチンの有効性データ、グローバルに関する情報、米国のサーベイランス、候補株の抗原性、ワクチンメーカーからの製造プロセスに関する情報が検討され、公開公聴会 (事前登録した参加者は、誰でも議論を傍聴し、質問することができる) を経て、委員の投票により米国食品医薬品局 (FDA) に勧告する株を決定する。通常、類似株も含む「WHO の推奨株」がそのまま「米国での推奨株」として認定される。メーカーは、これらの認定リストから、増殖性などを考慮して自社ワクチン用の株を自由に選定する。

欧州の BWP による会議の開催時期は米国より遅く、通常 3 月上旬である。WHO 国際サーベイランス (WHO-CC ロンドンが説明)、WHO 推奨株、候補株の抗原性や増殖性の情報をもとに、株の選定及び年次一部変更申請の期限が議論される。株の選定は、WHO の候補株リストから「複数株を指定」する方式である (候補株にアップデートがある場合は必要に応じ指定も更新される)。メーカーは、これらの認定リストから自社ワクチン用の株を自由に選定する。なお、BWP の会議開催の前に、各メーカーには「データを持参して参加するよう」要請がある (増殖性データ、生産性データなど、どのような形でもよい)。すなわち、事前にメーカーから要望が提出され (通常は「最も増殖能の高いものは〇〇株であるため、これを選定してほしい」という要望)、その要望を支持するデータが提出されれば認定するという方式である。BWP が推奨をまとめた後に、CHMP が BWP の推奨を承認し、欧州医薬品庁 (EMA) が認定する。

EMA/CHMP/BWP による認定リストには、WHO 類似株とメーカーが使用する特定の株の両方が記載されている。

米国と欧州の株選定プロセスのまとめを表 1 に示す。豪州 (オーストラリア) や香港も、基本的には米国式、すなわち「類似株指定」方式である (表 2)。また、WHO、米国、欧州、日本の推奨株発表時期について、2016~2018 年の実績を図 3 に示す。米国、欧州ともに、3 月には推奨株が発表されており、日本よりも早いことが分かる。

WHO の候補株リストには、生産性が低い株が含まれている可能性もあるため、実際の生産性については製造しないと分からない。なお、細胞培養ワクチンは、各社が保有している細胞によって増殖性がかなり異なる。

弱毒生ワクチンについては、欧州では、各株につき 1 つのリアソータント株を EMA が指定しているが⁹、これについてもメーカーが事前に希望を提出している。EMA が指定した株であっても、「会社としてこの株を選んだ」という薬事申請が必要になるため、その後に申請して承認を受ける。欧州では審査期間として 45 日 (追加データが必要な場合はさらに 10 日) 必要であり、申請期限も示されている。米国では、弱毒生ワクチン向けに株を指定することはなく、類似株の認定にとどまるが、メーカーではおそらく同じ株を選定することになる。米国でも、株選定後の薬事申請は必要である。

海外の株選定方式の下では、外資系メーカーは株を自社で選ぶことができる。WHO-ERL はメーカーに製造委託あるいは原材料の提供を受けて力価試験用試薬を作製し、その他の WHO-ERL に送付された後、精製ワクチン株の PLS (primary liquid standard) を用いて国際キャリブレーションが行われ、メーカーが使用できるようオフィシャルにリリースされる。実際には、メーカーが作ろうとしている株の試薬しか作製されず、試薬が存在しない株は製造株候補となりえない。また、欧州では、「力価試験用の試薬がタイミング良く使用できるか」なども考慮に入れて株を選定している。

なお、海外では、日本のように統一株を選定する制度はないものの、株の選定が完全に自由というわけではなく、適度な統制を導入している国もある。力価試験にかかる試薬の作製効率も考えてのことではないか、という意見があった。例えば欧州では、英国の NIBSC に力価試験用試薬の作製を委託しているが、あらかじめ 2 株ほど選定している (WHO 株選定会議の後、

翌週ぐらいに2株ほど選定してNIBSCに株を送付すると、WHO-ERLで国際キャリブレーションまで終了した結果が返される。「米国、オーストラリアでも、各社が完全に自由に選べるわけではなく、抗原性、生産性、流行予測、ワクチン候補株及び試薬の入手し易さなどを考慮すると、概ね2株ぐらいに絞り込まれるのではないか」という情報もあった。

米国・欧州を中心とした海外での株選定プロセス、および関連事項である力価試験用試薬の特徴をまとめると、下記ようになる。

- ① WHOによる株選定後速やかに、米国・欧州での選定株が通知される。選定株は「類似株」あるいは「類似株とその中から（メーカーによる事前情報を勘案して）複数株を指定」であり、各メーカーが当該通知の中から製造用ウイルス株を選定できるため、速やかに製造を開始できる。グローバル企業では100か国以上でインフルエンザワクチンを供給することもあるが、北半球と南半球でWHO推奨株が同じであれば、理論的には通年で同じ株をすべてのマーケットで使用することができる。
- ② 世界中のWHO-ERL（4か所）で相互にキャリブレーションされた力価試験用試薬を使用できる。その年に最も早く使用可能な力価試験用試薬を、どのWHO-ERLからでも入手できる（例えば、ある年はオーストラリアのTGA、次の年は英国のNIBSCや米国のCBERなど）。WHOのルールにより、これらの試薬は国際キャリブレーションされているので、どのWHO-ERLから入手した試薬を使用しても同じと考えられている。

上記の2点は、ワクチンの出荷開始時期が日本よりも1~2か月ほど早い（通常8月）ことこの理由にもなっている。

なお、2点目に関しては、「力価試験用試薬を“どのWHO-ERLからでも入手できる”とは必ずしも言えない」との意見もあった。近年、米国の試薬については、米国にワクチンを供給するメーカーのみが入手できるという事情があるとのことであった。これについては、他のWHO-ERLからは有償であるが、米国のCBERからは無償で試薬が提供されることからの対応とのことであった。

4. 上記2（国内の株選定過程等）および3（海外の株選定過程等）の長所・短所

長所・短所として出された意見等を下記に列

挙する。

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毎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（後述）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

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トを準備するので、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、各社で使用され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な」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（「C-5-5」力価試験の試薬」参照）。
- ・ 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

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。

5. その他、関連する課題について

1) 製造候補株、リアソータント株

最近の状況として、A(H3N2)の製造候補株が少ないという問題がある。例えば、2018年のWHOの南半球用株選定会議(9月開催)の結果

は、「元株1つ」「リアソータント株1つ」であり、選択肢がない状況であった。「生産効率ではなく、流行予測株との抗原性の一致度で決められたので、南半球での製造はかなり厳しかったのではないか」という意見が挙げられた。候補株が多いという状況に戻すため、WHO-CCである国立感染症研究所も、2年ほど前から、リアソータントラボに積極的に国内分離株を送っている(東京株、神奈川株など)。もちろん、海外のWHO-CCも、多くの分離株をリアソータントラボに送っているとのことであった。

リアソータントラボは、リアソータント株を作製しているが、いくつかは国際製薬団体連合会(IFPMA)から助成金を受けて作製している。また、国内分離株のうち、ワクチン株として使用したい株があれば、ラボに随時送付している。

インタビューの中で、「国内にリアソータントラボがあれば、株作製までの時間が短縮できるのでは」という意見が複数あった。当該構想に関する長所・短所として出された意見は以下の通りである。

(長所)

- ・ 2008年以降、国内分離株がワクチン株として選定されたことはない。名古屋議定書(後述)の問題からも、国内分離株を使って国内でワクチン製造株を作ることができれば、非常に安定するのではないか。欧州のいくつかの国では、名古屋議定書に関連した問題がすでに生じている。
- ・ 毎年の製造スケジュールを考えると、リアソータントラボに送って「順番待ち」をするのではなく、国内のリアソータントラボでワクチン株を作製したほうが早い可能性がある。鶏卵培養ワクチンの株は、良い抗体があれば作製できるので、技術的に不可能ではない。

(短所)

- ・ 現状、リアソータントラボも一定のスピード感をもって業務を行っている。国内にラボが設置されたとしても、劇的に時間が短縮されるとは考えにくい。
- ・ どのような体制で設置するかという問題がある。選択肢として、メーカーが共同出資して1つのラボを作り国立感染症研究所が委託する、国立感染症研究所インフルエンザウイルスセンターとしてラボを持つ、国立大学機関内に附属研究所を作る、などが考えられる。いずれも、IFPMAからの十分な出資を得られないので、財源の確保が課

題となる。また、国外に全てのリアソータント株を送付することが必要になる。

- ・ 候補株のレパトリーがあまりにも多い状況のため、どの株を選んでリアソータントを作っていくかという点が難しい。
- ・ リアソータント株の作製は確率論の問題である。難しい技術は必要ではないが、多くの人手が必要になる。

なお、外資系メーカーからは、「日本でリアソータント株を作製できたとしても、『国内で作製したリアソータント株を使用すること』などが付記されれば、その株を一旦海外に輸出してもらう必要がある。そのため、製造スケジュールはむしろ遅れる」という意見があった。力価試験用試薬についても、「WHO-ERL で入手可能な試薬であれば、国内で入手できる試薬と同等と考えているが、『国内で作製した試薬を使用すること』などの条件が設けられれば、「日本用の試薬」と「日本以外の国・地域用試薬」の2種類を準備する必要があるため、製造スケジュールに影響するとのことであった。

株選定スケジュールを短縮するという観点からは、メーカーが候補株（リアソータント株）を入手する際、国立感染症研究所を介さずに、WHO から直接入手するという方法もあり得る。メーカーが株を自由に入手し、その質についてはメーカーで責任を負う、という方法であり、実際に外資系メーカーはそのような手順をとっている。日本でそのような方法をとっていないのは、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からである。当該記載は国内メーカーの希望に沿った結果という経緯はあるものの、今回のインタビューでは、「リアソータントラボから直接株を入手できれば、増殖性だけでも速い段階で検討できる」という意見もあった。現行では、ワクチン候補株の増殖性は、国立感染症研究所から各メーカーに配布される株を使用して検討されているが、配布時期が若干遅れることもある（「C-5-4）製造候補株の増殖性と生産性の評価」参照）。その前段階として、各社が株を独自に輸入し、どの株の増殖性が良いかという「検討のみ」行うことは可能とのことであった。しかし、最終的には、承認内容に従って、厚生労働省が指定した特定の株を使用しなければならないという制約がある。株選定スケジュールを短縮する目的で、国内メーカーが候補株（リアソータント株）を直接 WHO から入手するためには、製造承認書の記載を「WHO が推奨した株」に改

訂しなければならないことになる。

2) 名古屋議定書

名古屋議定書（正式名称：「生物の多様性に関する条約の遺伝資源の取得の機会及びその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分に関する名古屋議定書」）は、ABS（遺伝資源の取得の機会（Access）とその利用から生ずる利益の公正かつ衡平な配分（Benefit-Sharing））の着実な実施を確保するための手続を定める国際文書である。2010年10月に愛知県名古屋市で開催された、生物多様性条約第10回締約国会合（COP10）で採択された。ここでいう「遺伝資源」には生物製剤に関する事項も含まれるため、国外からワクチン候補株を入手する際にも適用される。

例えば、議定書を締結したフランスから分離株を入手しようとする、フランス政府の事前同意取得・個別契約が必要となる。スイスの分離株については、製造に使用する際は報告と対価の支払いが必要である。なお、オーストラリアや米国は議定書を締結していないので、分離株は特段の手続きなく入手できる。

名古屋議定書により、海外で分離された株の入手が困難になる事例が生じている。最近ではA(H3N2)の製造候補株が少ないという問題もあり（「C-5-1）製造候補株、リアソータント株」参照）、リアソータントラボに送付される分離株が増える一方、海外分離株の場合は使用にあたっての障壁が生じることになる。インフルエンザワクチンの候補株入手はグローバルな事項であるため、議定書の対象外にしてほしいという要望もなされているようである。なお、パンデミックインフルエンザについては、別の取り決めがあるとのことであった。

名古屋議定書による株入手問題を回避する1つの方法として、「国内分離株からワクチン候補株を速やかに作製する目的で、国内にリアソータントラボを設置する」などの体制づくりが挙げられる。この点にかかる課題等は、すでに述べた通りである（「C-5-1）製造候補株、リアソータント株」参照）。

3) ワクチン株用ウイルスサーベイランスの必要性と実現性、ネットワークシステムづくり、より良い流行予測モデル

次シーズンのワクチン株選定にあたり、流行株のサーベイランス情報は必須である。しかし、現状では、次シーズンの流行株は、「直前シーズンの代表的な流行分離株」の情報をもって予測することしかできないという限界がある。予測

精度を上げるためには、流行株のサーベイランスに財源を投入し、情報の入手をほぼリアルタイムに近づけることが有用かもしれない。しかし、ワクチンの製造に要する期間(概ね6ヵ月)を考えると、製造開始前(直近)のサーベイランス情報のみですべてが予測できるとは限らない。

新しい取り組みとして、WHOの株選定会議では、バイオインフォマティクスを駆使したprediction modellingによる参考情報を活用している。例えば、A(H3N2)のウイルスを遺伝子系統樹で見た場合、次シーズンはどのグループが主流になるかという予測である。モデルとしては開発段階であること、ウイルスの変化は、遺伝子の変化だけではなく、遺伝子の変化に伴う抗原性の変化もあわせて考える必要があることから、今後、より精度を高めた検討が望まれる。

4) 製造候補株の増殖性と生産性の評価

国立感染症研究所での検討会議や小委員会で議論される製造候補株の増殖性データは、国内メーカー4社がそれぞれ独立して評価し提出しているが、実際には、国立感染症研究所から各メーカーに株が配布され、その株を使用して増殖性を評価している。そのため、株の配布に時間を要する場合は、株選定の会議開催スケジュールに影響が生じる場合もある。

この点について、「国立感染症研究所で増殖性を評価してくれるのであればありがたい。作業は大変だが、技術的には難しくはない。必要とされる規模としては可能かと思う」「データをとる社所が多いほうが精度もあがるので、可能であれば国立感染症研究所も入っていただいたほうがよい」などの意見があった。ただし、「メーカーとしての評価が不要ということではない。どのような条件で実製造するかについても検討できるので、メーカーでの評価は必要」ということであった。

他の選択肢として、すでに述べたように、国立感染症研究所からメーカーに配布される候補株を使用した増殖性評価の前段階として、各社が株を独自に輸入し、どの株の増殖性が良いかという「検討のみ」行うことは可能である。しかし、最終的には、承認内容に従って、厚生労働省が指定した特定の株を使用しなければならないという制約がある(「C-5-1」製造候補株、リアソータント株参照)。

なお、増殖性、生産性ともに、前年から変わらない株については実績があるので評価は不要

である。変更された株が多い場合、生産性評価はメーカーで分担して実施することになっている。新たに株を入手する場合は3週間ぐらいかかることであった。なお、すでに述べた通り、他国では通常、生産性評価までは行っていない(「C-2-2」厚生科学審議会「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」(小委員会)での検討について参照)。

5) 力価試験の試薬

海外の株選定方式を取り入れると、国内メーカーの立場からは、「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ぬ状況の場合には、力価試験の試薬作製にかかる負担が現行より増える」ことはすでに述べた(「C-4-4」海外の選定方式の短所参照)。力価試験は、株に変更がない場合も毎年の実施が必要である。抗血清は、希釈できることもあり一定程度長期間使えるが、標準抗原は試験用に作製するため、何年も使い回せる量を作れない。また、標準抗原の作製には、試験用とはいえ、数千個程度の鶏卵の数とウイルスを高純度に精製する操作が必要になるため、原液製造の精製工程より精製ウイルスを採取して作製される。なお、現行の4価ワクチンにはB型ワクチン株が2系統入っているが、混ぜて測ると交差反応を起こすことが分かっている。過大評価を避けるために、「混ぜる前に正確に測る」など、力価試験にかかる検討期間を長くすることも必要である。

6) 国家検定

海外方式の株選定を導入する場合、国家検定に関する問題も避けられない。しかし、基本的には労力と財源の問題であり、技術的な問題ではないという意見であった。

国家検定のあり方については、厚生労働省研究班で検討中であり、結論が得られた事項から順次提言がなされている。近年はGMP準拠などで品質レベルが上昇していることもあり、SLPで判定しても良いのではないかという意見もあるが、性善説に基づく考えには限界があるため、「メーカーによる自家試験のダブルチェック」という位置づけとして意義がある。一方、ワクチン製剤の種類が増えているにもかかわらず、国家検定に携わることができる人員は減っている。技術の進歩もふまえて、安定した試験項目については減らす方向である。また、現状行っている全ロット検定については、何ロットか選定した上での検定の可能性も議論されている

が、直ちに全ロット検定を中止するには更なる検討が必要である。力価試験のみ全ロット検定とするかを含め、現在も検討が続けられている。

海外の状況を見ると、自国で力価試験を実施している国（カナダ、米国、欧州）では、力価試験はほぼ全ロット検定であるが、試験項目は削減の方向である。必要とされる検定項目は、国あるいは市場ごとに異なる。米国では、製造に使用予定のすべてのワーキングシードロットに対して、CBER が実施する検査に基づき certificate が発行されている。通常、当該試験期間は3週間未満である。

原液で検定可能かという点については、希釈したものが市販されるため、力価という点でも、トレースという点でも、最終小分けの段階で検定することに意義があるということであった。この考え方は海外でも同様であり、やむを得ない事情がある場合のみ、一部原液での検定となっている。米国での国家検定は、最終バルクから最終製品までのいずれの段階でも行われているが、製品次第ということであった。

現在、インフルエンザワクチンの国家検定を受けている国内メーカーからも、下記の意見が寄せられた。

- ・ 品質保証という上で非常に重要であると理解している。安心・安全の担保という点からも、国家検定の制度は残したほうが良い。
- ・ ただし、試験の内容は見直しが必要。力価試験以外は、メーカーのデータをもって判定しても良いのではないかと。例えば、生物学的製剤基準の異常毒性否定試験（モルモット）と白血球数減少試験（マウス）は、in vivo の試験なので2週間かかる。一度の試験で合格しないと、再検査が必要になるため、流通時期に影響する。
- ・ 異常毒性否定試験については、WHO の専門家会議でも「意味がないのではないかと」という結論になりつつあると聞いており、海外では削減する方向である。
- ・ 白血球数減少試験は、そもそもなぜ設定されているのかという点でも根拠が明確でない。世界的にもされていない。
- ・ 全ロット、全試験項目をするという手順も見直しが必要。海外では抽出して国家検定している。
- ・ 国家検定の頻度が、3～4週間毎と間隔が空いている（注：「最近では2週間毎に必ずしていただいている」という意見もあった）。スケジュールの改善はしていただいているが、可能であればもっと改善してほしい。

また、外資系メーカーからは以下の指摘があった。

- ・ 日本ワクチン産業協会の発行図書「ワクチンの基礎」¹¹⁾に記載の検定項目及び各試験必要日数を考慮すると、異常毒性否定試験に一番時間がかかると考えられる。異常毒性否定試験は、現在の GMP に従った製造プロセスを鑑みると必要ないと考えられ、Technical Report Series 等の WHO 文書から事実上全て削除される方針になっている¹²⁾。日本でも、日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、米国研究製薬工業協会（PhRMA）が合同で、業界団体代表として厚生労働省に「省いても良いのではないかと」という要望を提出している。
- ・ 現行のインフルエンザワクチンの標準事務処理期間は80日間とされているが、実際は30日間程度で処理されているようである。出荷までのタイムラインは非常に重要であるため、実情にあわせた記載（標準事務処理期間を短縮する、30日間を運用上の目安とする、など）としても良いのではないかと。

7) 市場性、需給バランス

毎シーズンのワクチン不足感について、マーケティング理論の観点から複数の意見があった。ワクチンの必要本数（ドーズ）は、基本的にマーケティングに依存する。日本では需要と供給が均衡している、すなわち、需要をぎりぎり満たすラインの生産となっているため、不足感は避けられないということであった。逆に、市場原理が働き、あるメーカーが多く生産して自社のシェアを獲得するような状況になれば、分量が市場に出回り、不足感も自然に消失する。現在の日本ではそのような競争原理が働いていないことに加え、人口減少のためメーカーも設備投資をしにくい状況であること、インフルエンザワクチンが3価から4価になったこと、最近の A(H3N2)株はウイルスの増殖能が徐々に低下していることなど、複合的な要因により常に不足感が生じているとのことであった。また、メーカーからは「不足するといけないので、あまりプロモーションできない」といった声も聞かれている。

マーケティング理論に則ると、日本でのワクチン不足感を解消する選択肢として考えられるのは、設備の拡大か、外資系ワクチンの導入である。外資系ワクチンを導入する場合は、海外方式の株選定を適用することになるため、本報

告書で述べている長所・短所を十分理解する必要がある。

また、日本では事前に厚生労働省がメーカーから生産本数を聞き取り、市場全体への供給量を確認しているが、このようなことは海外では行われていない。代わりに、例えば米国では、インフルエンザシーズン開始の半年以上前に、メーカーが各医療機関に「予約注文」を取りはじめる。接種されずに余ったワクチンはメーカー負担で返品されるという事情も影響していると思われるが、「メーカーが自社ワクチンの需要を予測し、その総和が国の需要になる」という考え方であり、「国としてこれぐらいの生産本数を確保する」という考えではない。生産本数(ドーズ)の実績はCDCが把握しているが、「今年はこれぐらい作りましょう」とスローガンを掲げることはなく、州レベルでも管理はしていないとのことであった。ただし、このような海外方式の流通システムの下では、ワクチンの「足りる・足りない」の責任がどこにあるのか(予約注文をした医療機関か、予約注文を受けたにもかかわらず供給できなかったメーカーか、あるいは全体を管理しなかった国か)は不明確になる。

海外方式の予約注文の実際であるが、「〇〇社に〇〇本」などの形式で、直接注文する。グループ医療機関による一括購入や、いくつかの医療機関の注文を発注機関(GPO, Group Purchasing Organization: グループ発注機関)がとりまとめて一括購入という形態もある。日本の「問屋」システムとは、「注文の集め方」という点で異なる。日本の問屋システムは、どのワクチンを選んでも一定の有効性があり、きちんと供給されるという条件の下で成り立っているのだろうとのことであった。なお、海外方式の予約注文では、「1種類1銘柄だけ購入」ということはほとんどないようである。製造・供給にトラブルが生じたときの混乱を避けるため、単独のメーカーに偏らないよう、複数メーカーに分割して発注しているとのことであった。このような実態は、米国予防接種諮問委員会(US-ACIP)による勧告で、「あるメーカーのワクチンを手にするまで待つのではなく、入手できたワクチンから接種すること」「メーカーで優先順位はつけない」と記載されていることとも整合する。

なお、海外の流通システムについては、予約注文形式の他、事前購入契約や、入札を行っているところもあるようであった。すなわち、国によってベストと考えられる対応が採用されて

いる。

8) 外資系ワクチン参入によるその他の影響

外資系ワクチンが国内で販売されることになると、8月頃からワクチンが流通する。国際的には、北半球でワクチンが最も売れる時期は8月～9月であり、その時期にあわせて製造するためである。一方、国内メーカーは、現行の株選定スケジュールでは最短でも10月からの販売になるので、販売戦略という点での影響は避けられない。しかしながら、国内の株選定スケジュールを今以上に早めることは、根拠となるデータが十分でない段階で株を選定することにつながりかねないという難しさもある。

なお、国内メーカーからは、「外資系ワクチンが入ると、接種率が全体的に上がるというメリットはある」「外資の脅威は大きいけど、『絶対に入ってきてほしくない』というわけではないし、メーカーとしてそのような姿勢は望ましくない」「現状、鶏卵培養ワクチンが前提という上で製造しているが、他の製剤が入ることになれば当然状況は変わる」といった意見が寄せられた。そのような中にも、「国民の混乱を招かないために、枠組みについてきちんと話し合っておくことが必要」「少なくとも国家検定は受けてほしい」「理想的には統一株で製造してほしい」といった意見もあった。

9) メーカーの独自性

国内メーカーからは、「1社ですべて供給できるのであればよいが、現状、4社でなんとか供給している状況である。製造スケジュールもタイトなので、独自性を打ち出すというのを考える余裕がない」という意見が寄せられた。

対して、外資系メーカーからは、「日本で承認されているインフルエンザワクチンは1種類(鶏卵培養の4価不活化スプリットワクチン)のみである。一方、海外では多様な製剤が承認されていることを広く知ってほしい」という意見が寄せられた。参考として、米国で承認されている製剤の一覧を図4と表3¹³⁾に示す。また、CDCのホームページで公表されている情報によると、米国ではインフルエンザワクチンの総供給量が多い(1億6300万～1億6800万ドーズ)ものの、人口当たり供給量は日本と同じとのことであった。供給量のうち80%は4価ワクチン、20%は3価ワクチンであるが、3価はアジュバント含有ワクチンや高齢者向けの高用量ワクチンであり、メーカーの独自性(差別化)を打ち出せているので、3価ワクチンのシェア

も一定程度保たれている。細胞培養ワクチン、遺伝子組換えワクチンなどの新たな製剤が承認されても、鶏卵培養ワクチンは変わらず主流である。このような多様な製剤が流通することの利点として、以下が挙げられるとのことであった。

- ・ 米国で流通している製剤のうち、米国内で製造しているワクチンは一部のみである。すなわち、いろんな国からいろんな製剤を入れると、各メーカーがプロモーションできるので、接種率も上がる。
- ・ 競争原理が働き、差別化されるので健全な市場になる。消費者（医師）も製剤を選ぶことができる。
- ・ 供給元が分散されているので、不測の事態が生じた時のリスクも分散される。

これらの点については、「もちろん、国内メーカーで十分供給できるのであれば良いのだが、毎年、インフルエンザワクチンの不足感が生じるのは、国内産に限っていることも一因である」「日本は災害大国であるため、リスクマネジメントが必要」「現状、十分に供給できていない、あるいは、十分な人に接種できていないかもしれない。韓国では、高齢者のインフルエンザワクチン接種率が 90%を超えていると聞いている」「日本も、1 種類の株を国が指定するよりも、メーカーごとに違う株を選ぶ流れを組み込むのが自然ではないか」との意見も寄せられた。

10) 生物学的製剤基準など

インフルエンザワクチンに限らず、外資系ワクチンを導入しようとする際、生物学的製剤基準や生物由来原料基準が大きな障壁になるとのことであった。もちろん、インフルエンザワクチンなどは以前から国内数社で製造していることもあり、生物学的製剤基準等はメーカー間で品質を合わせるための「最低基準の規格」として重要である。一方、日本独自の項目もあるため、「そもそも生物学的製剤基準とは何か、意図が分かりかねる」という意見も寄せられた。このため、欧州製薬団体連合会（EFPIA）は、「生物学的製剤基準が本当に意味あるものであれば、日本薬局方にあわせるなど、海外の基準とのハーモナイズが必要ではないか」と当局への申し入れを行っているとのことであった。ただし、生物学的製剤基準の変更が必要かについては、外資系メーカーでも意見が分かれる現状のようであった。

現行の生物学的製剤基準にはワクチンごとの各条がある。新たなワクチンを上市しようとす

る場合、「新たな各条を立てる」か「今ある各条にあわせる」ことになるが、その基準は明確でないこと、また後者の場合、現在流通しているワクチンとの「互換性」を評価するなど、様々な試験を行う必要があることから、日本への導入を断念したワクチンはたくさんあるとのことであった。一方、すでに上市済みの他メーカーワクチンとの互換性データを求められなかったケースもあるとのこと、その理由が曖昧で分かりにくいとの意見があった。

関連して、GMP の相互承認協定（MRA）に関する情報も寄せられた。以前より、外資系メーカーから、「海外で作った製品の品質試験を『海外で行い』、『日本でも行い』、最後に『日本の国家検定を受ける』という 3 ステップを改善できないか」という申し入れがなされており、昨年 GMP-MRA が合意され、国内での品質試験は免除された。申し入れから実質 10 年弱を要したが、日欧 EPA（経済連携協定）という大きな動きがあったから合意できた、とのことであった。過去の事例を振り返っても、「2009 年のインフルエンザパンデミックの際、外資系のパンデミックワクチンを国内で使用するために、特例承認したという経緯がある。そのような大きな動きがない限り、外資系ワクチンを上市するのは難しいのではないか」という意見が寄せられた。

11) 抗原性のヒトでの検討、臨床的有効性の確認

すでに述べた通り、現状では、「次シーズンの流行予測株」は、直前シーズンの代表的な流行分離株の情報に基づいている（「C-5-3」ワクチン株用ウイルスサーベイランスの必要性と実現性、ネットワークシステムづくり、より良い流行予測モデル」参照）。また、「次シーズンの流行予測株」と次シーズン用のワクチン候補株との抗原性の合致度は、「フェレット」血清を用いて評価されている。しかしながら、「ヒト」は過去の感染やワクチン接種により既存免疫を有しているため、「フェレット」とは異なる抗体応答を示すことに注意が必要である。この点は、特に複数のワクチン候補株から一株を選定するときに重要となる。即ち、「次シーズンの流行予測株」に対する抗体誘導を「ワクチン候補株 A」と「ワクチン候補株 B」で比較する場合、「フェレット」では「A 株」の方が良好でも、「ヒト」では「B 株」の方が良好、といったことが生じ得るからである。この場合、ワクチン株としては、「B 株」を選定するという方針が導かれる。

従って、本研究班で過去に実施した「埼玉株と香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討」（以下、埼玉株研究¹⁴⁾のように、ヒト血清を用いて免疫原性を評価することが重要である。また、候補株を比較する際に“B株”ワクチンを接種した被験者の残余血清（ヒト血清）を用いて、実際の流行株に対する抗体を測定することにより、流行初期に当該ワクチン株選定の妥当性を評価できるし、それが主流株の時は当該シーズンワクチンの臨床的有効性（clinical effectiveness）をある程度予測することが可能となる。ただし、埼玉株研究のように、単価ワクチンを作製し、無作為化比較試験（RCT）を実施するには、少なからぬ費用と労力を要することとなる。

国際製薬団体連合会（IFPMA）の下部組織であるインフルエンザワクチン供給国際タスクフォース（IVS-ITF）でも、フェレット血清ではなくヒト血清で評価すべきという議論が高まっている。なお、最近では、WHO株選定会議でも、フェレット血清データだけではなく、ヒト血清データも考慮されている⁴⁾。「フェレット血清による免疫原性データが十分ではない場合、ヒトでの評価データは重要であり、WHO-CCはその評価の責任を負っている」との情報が寄せられた。

シーズン後の評価という点では、「ヒト」におけるインフルエンザワクチンの有効性を継続的に評価できる仕組みを、日本として持つべきであるという意見が複数あった。WHOのワクチン株選定会議でも、GIVE（Global Influenza Vaccine Effectiveness）Collaboration（WHOが主導する研究者ネットワーク）により、直近シーズンのワクチン有効率が世界各国から集約され、部外秘の会議資料として提示されている⁴⁾。ここで集約されている有効率データは、test-negative design（症例・対照研究の一種）を用いて、real-time RT-PCR法によるインフルエンザ病原診断を行った研究結果に限られている。日本からは、本研究班で実施しているワクチン有効性モニタリング調査の結果が唯一提出されている（2017年9月の株選定会議資料から参加）。しかしながら、厚生労働省研究班の一分担研究であることから、対象年齢層は小児のみと極めて限られた集団での評価にとどまっている。現状では国内速報値として活用する枠組みもできていないが、調査スキームはほぼ確立している。今後は、「国レベルの調査事業」のような位置付けで、全年齢層における継続的なワクチン有効性評価に拡大するとともに、わが国の株選定

会議の参考情報としてタイムリーに提示できるシステムの検討が望まれる。

12) メーカーにおける技術の継承

「C-5-1) 製造候補株、リアソータント株」で述べたような、国内でリアソータント株を作製できるラボを設置する場合、技術者の確保だけでなく、その技術を「継承」することも重要になる。この点について、国内メーカーからは、「技術の継承という面で、国内での成果物ができる」「メーカーとしても協力したい」といった前向きな意見が寄せられた。加えて、「以前はメーカーで卵分離高増殖株を作製していた。もう一度チャレンジしてみても良いという思いはある」「少し前まで技術者がおり、若手にも技術伝承はできている」といった意見もあった。

D. おわりに

インフルエンザワクチン株を選定するためには、製造株の影響がワクチン供給までの全プロセスに及ぶことを理解する必要がある。従って、本報告書では、株選定システム自体の課題のみならず、選定後の課題も丁寧に抽出し網羅的にまとめた。特に製造過程に携わる方々が抱いておられる課題については、従来、株選定の段階であり考慮されなかったものが多いようである。

ここに記載した以外にも、まだまだ多くの課題が潜在していると思われるが、ひとまず、この報告書にまとめた情報が関係者間で共有されることを期待したい。今後のワクチン株選定において、有用な基礎情報となるであろう。また、「インフルエンザワクチン株選定の在り方」については、何年かごとに検討を繰り返すことを提案したい。今後、改善を通じて変化していく課題の全般を、総ての関係者が共有し、各々の分野でそのような知識が継承されることになれば、よりの確なワクチン株選定が可能となり、効果的な予防接種政策の樹立に向かうであろう。

厚生労働省全体の構造的な課題かもしれないが、特に予防接種政策の要となる予防接種室においては、知識・情報を適切に継承することについて、より関心を払っていただきたい。例えば、インフルエンザワクチンの有効性研究の考え方については、これまで重要なターニングポイントが複数あった。過去の担当者意識を共有した経緯があるにもかかわらず、人事異動が頻繁に生じることから、議論が突然数十年前に戻るようなことがあり、徒労感に襲われること

がこれまでにあった。

インフルエンザワクチンの株選定は、研究分野のみならず、サーベイランス、製造、管理など多分野の関係者の共同作業であり、何よりも“調和”が必要である。そのバランスの支点となる予防接種室においては、知識・情報を適切に蓄積継承して、関係機関、関係団体、関係者間の理解のズレを調整しながら、中心となって共同作業をリードしていただきたい。

E. 参考文献

(注：2019/20 シーズン向けインフルエンザワクチン株の選定は、A(H3N2)株が通常開催のWHO株選定会議で決まらず、継続審議の上、2回目の会議で決定したという異例のシーズンであった。そのため、海外当局の報告書は、2018/19 シーズン向けインフルエンザワクチン株の選定にかかる文書を引用している)

1. 厚生労働省. 2017/18 シーズン向けインフルエンザワクチンに関する経緯について. 第1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 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, 資料 2-1. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203184.pdf> (2019年11月20日アクセス)
2. 小田切孝人. WHOのインフルエンザワクチン株の選び方. *インフルエンザ* 2012;13(2):111-117.
3. 渡邊真治. インフルエンザワクチン: ウイルス株の選ばれ方. *外来小児科* 2018;21(3):391-396.
4. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018-2019 northern hemisphere influenza season. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/201802_recommendation.pdf?ua=1 (2019年11月20日アクセス)
5. 厚生労働省. 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 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設置要綱. 第1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 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, 資料 1-1. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203182.pdf> (2019年11月20日アクセス)
6. 国立感染症研究所. 2018/19 シーズン向け季節性インフルエンザワクチンの製造候補株の検討について. 第1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 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, 資料 3-1. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203188.pdf> (2019年11月20日アクセス)
7. 日本ワクチン産業協会. 2018/19 シーズンインフルエンザ HA ワクチン製造候補株の検討成績. 第1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 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, 資料 3-2. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203189.pdf> (2019年11月20日アクセス)
8. 日本ワクチン産業協会. インフルエンザ HA ワクチン製造候補株の増殖性と生産性評価法について. 第1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 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, 資料 2-4. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000203187.pdf> (2019年11月20日アクセス)
9. Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. SUMMARY MINUTES 151st VACCINES AND RELATED BIOLOGICAL PRODUCTS ADVISORY COMMITTEE. March 1, 2018. <https://www.fda.gov/media/112088/download> (2019年11月20日アクセス)
10. European Medical Agency. Amended EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2018/2019. 26 April 2018.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/biologics-working-party-bwp-ad-hoc-influenza-working-group-amended-european-union-recommendations/2019_en.pdf(2019年11月20日アクセス)

11. 一般社団法人日本ワクチン産業協会. ワクチンの基礎 2018年版. <http://www.wakutin.or.jp/public/> (2019年11月20日アクセス)
12. World Health Organization. Main outcomes of the meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization held from 29 October to 2 November 2018. https://www.who.int/biologicals/expert_committee/ECBS_Executive_Summary_final_20_NOV_2018.IK.pdf?ua=1 (2019年11月20日アクセス)
13. 監修：廣田良夫，編集：入江伸，福島若葉，大藤さとこ，伊藤一弥. 2018年版インフルエンザの予防と対策. 日本公衆衛生協会，東京，2019.
14. 福島若葉，入江伸，都留智己，井上恵，石橋元規，神代弘子，森川佐依子，廣井聡，中田恵子，加瀬哲男，大藤さとこ，伊藤一弥，前田章子，廣田良夫. A/埼玉/103/2014 (CEXP002) 株と A/香港/4801/2014 (X-263) 株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討. 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）ワクチンの有効性・安全性の臨床評価と VPD の疾病負荷に関する疫学研究. 平成 30 年度総括・分担研究報告書, pp 40-48, 2019.

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

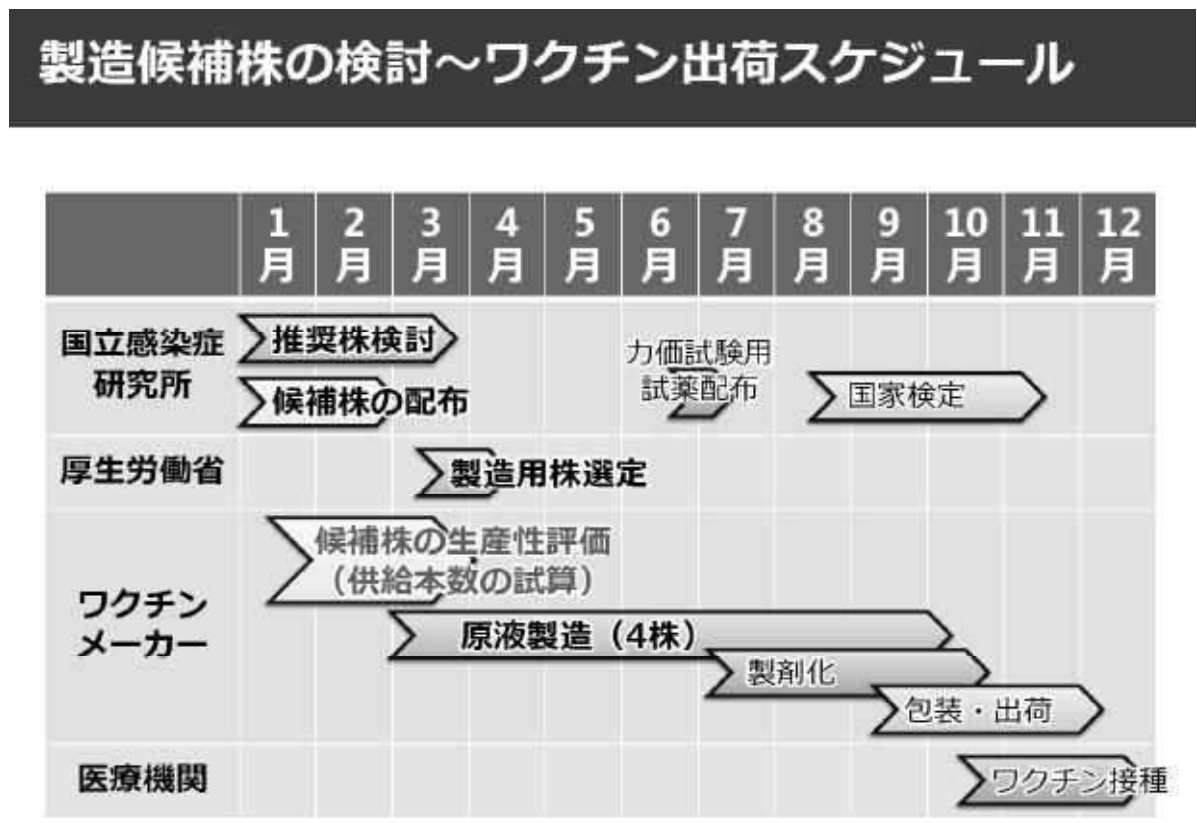
1. 特許取得
なし

図1. ウイルス分離～製造用株の選定



一般社団法人日本ワクチン産業協会 技術委員会 インフルエンザ専門委員会・保澤崇夫氏提供
 (2018年12月9日 第22回日本ワクチン学会学術集会「シンポジウム4: 現行インフルエンザワクチンの課題とその解決への展望」発表スライド)

図 2. 製造候補株の検討～ワクチン出荷スケジュール（国内）



一般社団法人日本ワクチン産業協会 技術委員会 インフルエンザ専門委員会・保澤崇夫氏提供
 (2018年12月9日 第22回日本ワクチン学会学術集会「シンポジウム4：現行インフルエンザワクチンの課題とその解決への展望」発表スライド)

表 1. 米国と欧州の株選定プロセス

	米国	欧州
委員会	ワクチンならびに関連の生物製剤に関する諮問委員会 (VRBPAC) で、以下の情報を基に株の選定が議論される。 <ul style="list-style-type: none"> ・前年のワクチンの有効性データ ・グローバルに関する情報 ・米国のサーベイランス ・候補株の抗原性 ・ワクチンメーカーからの製造プロセスに関する情報 公開公聴会を経て、委員の投票により FDA に勧告する株を決定する。	ヒト用医薬品委員会(CHMP) 生物学的製剤部会(BWP)で加盟各国の専門家からなるインフルエンザ特別ワーキング・グループ(Ad-hoc Influenza WG)が招集され、以下の情報をもとに株の選定及び年次一変申請の期限が議論される。 <ul style="list-style-type: none"> ・WHO国際サーベイランス (WHO CCロンドンが説明) ・WHO推奨株 ・候補株抗原性・増殖性 (候補株にアップデートがある場合は必要に応じ指定も更新される)
株決定	FDA	EMA
-like株指定	○	—
製造株指定	—	複数株指定

VRBPAC : Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee
 CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use / BWP: Biologics Working Party
 BWP : Biologics Working Party

(メーカー提供、内容は公的情報に基づく)

表 2. 豪州 (オーストラリア) と香港の株選定プロセス

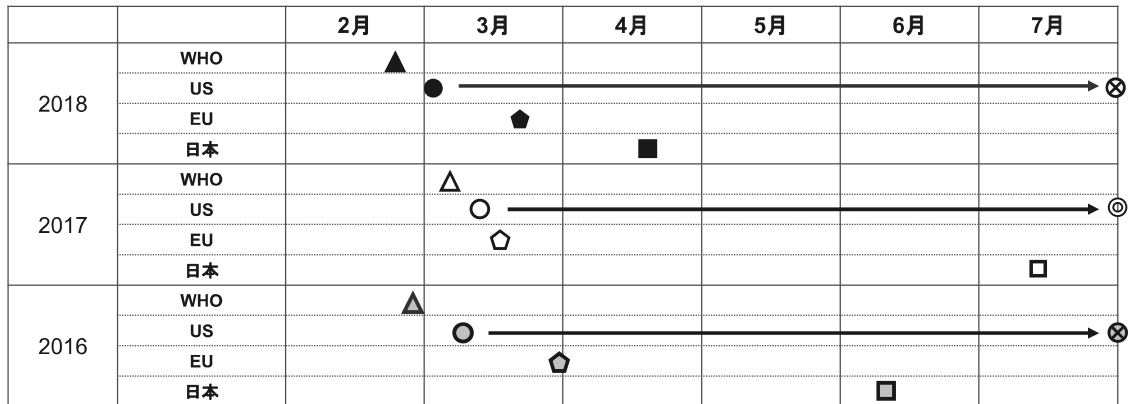
	豪州	香港
委員会	豪州インフルエンザワクチン委員会(AIVC)で、以下の情報をもとに株の選定が議論される。 <ul style="list-style-type: none"> ・豪州及び南半球における <ul style="list-style-type: none"> – 流行状況 – 分離株抗原性・遺伝子解析 ・前年度ワクチンの血清学的評価 ・候補株及び力価試験試薬の入手可能性 AIVCの勧告をTGAが承認し、決定となる。	ワクチンで予防可能な疾病に関する科学委員会 (SCVPD) で、以下の情報をもとに株の選定、並びに接種上の注意及び優先接種対象者が議論される。 <ul style="list-style-type: none"> ・前年度流行状況 (世界/香港) ・流通ワクチン剤形 ・ワクチン有効性・副反応 ・WHO推奨株
株決定	TGA	衛生署 衛生防護センター
-like株指定	○	○
製造株指定	—	—

AIVC: Australian Influenza Vaccine Committee
 SCVPD: Scientific Committee on Vaccine Preventable Diseases

(メーカー提供、内容は公的情報に基づく)

図 3. 株選定の発表時期 (WHO、米国、欧州、日本)、2016~2018 年実績

株選定の発表時期



- WHO (株選定発表)
 - ▲ 2018年2月22日
 - △ 2017年3月 2日
 - ▲ 2016年2月25日

- US (VRBPAC会議)
 - 2018年3月1日
 - 2017年3月9日
 - 2016年3月4日

- EU (CHMP発表)
 - ◆ 2018年3月22日*
 - ◇ 2017年3月15日*
 - ◇ 2016年3月31日

- 日本 (健康局長通知)
 - 2018年4月19日
 - 2017年7月12日
 - 2016年6月 7日

- US (出荷)
 - ⊗ 例年、7-8月には各製造業者が米国での出荷を開始する

* 生ワクチン株は2018年4月26日と2017年4月6日に更新された

参照: 厚生労働省、WHO、FDA、EMA

(メーカー提供、内容は公的情報に基づく)

図 4. 米国で認可されているインフルエンザワクチン

2019年4月現在



(メーカー提供、内容は公的情報に基づく。スライド中のメーカー名は 2019 年 4 月現在)

表 3. インフルエンザワクチン—米国、2018/19 シーズン—

商品名 メーカー	形態	対象年齢	接種1回分の HA (IIVおよび RIV4) またはウ イルス (LAIV4) の量 (各ワクチ ンウイルス株)	鶏卵由来 ウイルス [†] 、 細胞培養 由来ウイル ス、または 遺伝子組 み換えHA	アジュバ ント添加 (有/無)	ラテック ス(有/ 無)	投与法	チメロサル (有/無) 有の場合の 水銀量、 µg/0.5 mL
4価IIV (IIV4) – 標準用量 – 不活化ウイルスを含有								
Afluria Quadrivalent (Seqirus)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 5歳	15 µg/0.5 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無
	5.0 mL 複数 回用バイアル	≥ 5歳 (針/ シリンジを使用) 18~64歳 (ジェット式 注射器の使用 可)						有 (24.5)
Fluarix Quadrivalent (GlaxoSmithKline)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 6ヵ月	15 µg/0.5 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無
Flulaval Quadrivalent (ID Biomedical Corp. of Quebec)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 6ヵ月	15 µg/0.5 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無
	5.0 mL 複数 回用バイアル							有 (< 25)
Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	0.25 mL 充て ん済みシリンジ	6~35ヵ月	7.5 µg/0.25 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無
	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 3歳	15 µg/0.5 mL					無
	0.5 mL 単回 用バイアル	≥ 3歳						無
	5.0 mL 複数 回用バイアル	≥ 6ヵ月						有 (25)
Flucelvax Quadrivalent (Seqirus)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 4歳	15 µg/0.5 mL	細胞培養	無	無	IM ^B	無
	5.0 mL 複数 回用バイアル							有 (25)
3価IIV (IIV3) – 標準用量 – 不活化ウイルスを含有								
Afluria (Seqirus)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 5歳	15 µg/0.5 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無
	5.0 mL 複数 回用バイアル	≥ 5歳 (針/ シリンジを使用) 18~64歳 (ジェット式 注射器の使用 可)						有 (24.5)
3価IIV3 – 高用量 – 不活化ウイルスを含有								
Fluzone High-Dose (Sanofi Pasteur)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 65歳	60 µg/0.5 mL	鶏卵	無	無	IM ^B	無

表 3 (続き) . インフルエンザワクチン—米国、2018/19 シーズン—

商品名 メーカー	形態	対象年齢	接種1回分の HA (IIVおよび RIV4) またはウ イルス (LAIV4) の量 (各ワクチ ンウイルス株)	鶏卵由来 ウイルス†、 細胞培養 由来ウイルス 、または 遺伝子組 み換えHA	アジュバ ント添加 (有/無)	ラテック ス(有/ 無)	投与方法	チメロサル (有/無) 有の場合の 水銀量、 µg/0.5 mL
3価IIV3—アジュバント添加—不活化ウイルスを含有								
Fluad (Seqirus)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 65歳	15 µg/0.5 mL	鶏卵	有 (MF59)	無	IM [§]	無
4価RIV (RIV4) —遺伝子組み換えHAを含有								
Flublok Quadrivalent (Sanofi Pasteur)	0.5 mL 充てん 済みシリンジ	≥ 18歳	45 µg/0.5 mL	遺伝子組 み換え	無	無	IM [§]	無
4価LAIV (LAIV4) —弱毒化かつ低温馴化された生ウイルスを含有								
FluMist Quadrivalent (AstraZeneca)	0.2 mL 単回 用 充てん 済み 鼻腔内スプレー	2~49歳	10 ^{6.5-7.5} 蛍光フォー カス形成単位/0. 2 mL	鶏卵	無	無	NAS	無

略語：ACIP=米国予防接種諮問委員会；HA=ヘマグルチニン；IIV=不活化インフルエンザワクチン；IM=筋肉内；
LAIV=弱毒生インフルエンザワクチン；NAS=鼻腔内；RIV=遺伝子組み換えインフルエンザワクチン。

- * 予防接種実施者は、米国食品医薬品局 (FDA) が承認した2018/19シーズン用インフルエンザワクチンの適応、禁忌、警告、慎重投与（およびそれ以外についても）などの処方情報について、最も完全かつ最新の情報を確認すること。米国で承認されているワクチンの添付文書は、<https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm093833.htm>から入手できる。個別製品の入手可能性や形態は、本レポートの本表および本文の記載内容から変更されていることや、異なることがある。
- † 卵アレルギーの既往がある者には、その健康状態からみて適切であれば、本勧告が推奨する年齢に合った承認済みインフルエンザワクチン (IIV、RIV4、またはLAIV4) のいずれを使用してもよい。卵への曝露後に、血管浮腫、呼吸困難、めまい（浮遊感）、再発性嘔吐といった、蕁麻疹以外の反応を起こしたことがある人、またはエビネフリン投与やその他の救急医療処置が必要になったことがある人には、入院または外来診療の体制下で接種する（病院、クリニック、保健施設、医院などが含まれるが、これらに限らない）。ワクチン接種は、重篤なアレルギー反応を評価し対処できる保健医療従事者の管理下で実施する。
- § インフルエンザワクチンの筋肉内投与の部位として、成人と年長児では三角筋を推奨する。乳幼児や若年小児では大腿前外側への接種が望ましい。筋肉内投与を行う際の部位や針の長さに関するより詳細な指針は、ACIPの予防接種の一般かつ最良の実務ガイドラインに記載されており、それらは<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>から入手できる。

(出典：文献 13. 翻訳元の文献は以下の通り：Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2018;67(3):1-20.)