Ⅱ．分担研究報告

別添４－１

令和７年度厚生労働行政推進調査事業費（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

新型インフルエンザのプロトタイプワクチンの開発等に関する ガイドライン策定に向けた調査研究 -EMA のガイドライン、新型インフルエンザ対策に関する調査-

研究代表者：中野貴司（川崎医科大学）、研究分担者：鹿野真弓（東京理科大学）

【研究要旨】

重点感染症に位置付けられる新型インフルエンザに対しては、平時からのプロトタイプワクチン開発が検討される。しかし、わが国の現行ガイドラインはRNAワクチン等新規モダリティワクチンに対応できるものとなっていない。本分担研究では、海外特に欧州における開発動向について調査検討した。具体的にはEMAによるインフルエンザワクチンの開発に関連したガイドラインの変更経緯と現行ガイドラインの構成について調査した。2007年と2008年にEMAが発出したパンデミックインフルエンザワクチンに関するガイドラインは、わが国の現行ガイドラインの参考とされた。その後、ガイドライン改訂までの暫定措置（安全性監視計画、品質データ等の要求事項）が示され、2016年～2023年には季節性及びプレパンデミック、パンデミックワクチンを含む一体型のインフルエンザワクチンガイドラインが作成され、提出及び手続に関する要求事項、非臨床及び臨床モジュール、品質モジュールの文書が発出された。また、mRNAワクチン等の新規プラットフォームを利用したインフルエンザワクチンを対象に加える必要性を含め、改訂のためのコンセプトペーパーが作成されたが、ガイドライン改訂には至っていない。わが国の現行ガイドライン改訂にあたっては、新しいモダリティのワクチンについて言及する必要がある。EMA ガイドラインなど海外の動向を注視しつつ、ワクチンの開発状況、最新の製造・分析技術や臨床評価手法などを踏まえて、プロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン改訂に向けた検討を引き続き行う必要がある。

A. 研究目的

新型インフルエンザは厚生労働省により、重点感染症（公衆衛生危機管理において、救命、流行の抑制、社会活動の維持等、危機への医療的な対抗手段となる重要性の高い医薬品や医療機器等（MCM）の利用可能性を確保することが必要な感染症）に位置付けられている。そして、新型インフルエンザ等対策政府行動計画は、2024年7月2日に全面改定され、平時に、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・開発されるプロトタイプワクチン（パンデミックワクチンの迅速な開発・製造のため、ウイルスに応じて製造株の変更を想定した模擬ワクチン）の活用が言及されている。一方、厚生労働省が発出している「パンデミックインフルエンザに備えたプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン」（平成23年10月31日付け薬食審査発1031第1号）は、発出以降改定されておらず、新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経験し、新たに実用化されるようになったRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン等の新規モダリティワクチンに対応できるものとなっていない。そこで本研究では、新型コロナワクチンの承認事例、新規モダリティワクチンの開発状況、最新の製造・分析技術や臨床評価手法などを踏まえ、プロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン改訂に向けた検討を行う。特に本分担研究では、プロトタイプワクチンの開発に必要なデータについて、新型コロナウイルス感染症対策を踏まえた欧州の最新の新型インフルエンザ対策、新規モダリティワクチンの開発状況、最新

のワクチン製造技術や分析方法等を踏まえ、国内外のプロトタイプワクチン開発動向について文献調査研究を行った。

B. 研究方法

欧州医薬品庁(European Medicines Agency, EMA)は、欧州連合の専門機関のひとつであり、米国食品医薬品局(FDA)と同様、日本の薬事制度と同等の水準の制度を有すると位置付けられる規制当局である。わが国の現行ガイドライン策定に際して、EMA のガイドラインは参考とされた資料であった。本分担研究では、EMA によるプロトタイプワクチン開発に関するものも含めて、インフルエンザワクチンの開発に関連したガイドラインの変更経緯と現行ガイドラインの構成について調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(フォルタレザ修正版、2013 年)の精神に基づき、文部科学省・厚生労働省・経済産業省「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年 6 月 30 日施行)および研究計画書を遵守して実施する。なお、本分担研究は個人情報を含まない既存データを利用するため倫理審査は不要である。

C. 研究結果

EMAは、2007 年と 2008 年にパンデミックインフルエンザワクチンに関するガイドラインを発出し[1, 2]、これらはわが国の現行のプロトタイプワクチン開発に関するガイドラインの参考とされた。

その後、2009-2010 年に起こったインフルエンザ A(H1N1)pdm09 ウイルスによるパンデミックの経験も踏まえて、季節性インフルエンザワクチンの株変更前に実施されてきた小規模の臨床試験はエビデンスレベルが限られること、長年の経験から毎年の抗原性変異がワクチンの免疫原性プロファイルに重大な影響を与える可能性は低いことから、株変更前の臨床試験は不要とされ、ガイドライン改訂までの暫定措置(安全性監視計画、品質データ等の要求事項)が示された[3]。

2016 年～2023 年には季節性及びプレパンデミック(人獣共通感染症)、パンデミックワクチン(ワクチンの呼称は文書[4]を参照)を含む一体型のインフルエンザワクチンガイドラインが作成された。対象となるインフルエンザワクチンは、不活化非アジュバントワクチン、不活化アジュバント添加ワクチン、生ワクチン(live attenuated influenza vaccine, LAIV)である。文書としては、提出及び手続に関する要求事項[4]、非臨床及び臨床モジュール[5]、品質モジュール[6]として発出された。非臨床及び臨床については mRNA ワクチン等の新規プラットフォームを利用したインフルエンザワクチンを対象に加える必要性を含め、改訂のためのコンセプトペーパー[7]が作成されたが、ガイドライン改訂には至っていない。

提出及び手続に関する要求事項の初版[4]は 2015 年発出、現行版は 2023 年 10 月のものである。対象として、中央審査品を想定している(注:中央承認されると欧州全域で販売可。限定国販売品は該当国の当局が審査し EMA 審査対象外)。季節性インフルエンザワクチンの株変更手続きに関して、まず、製造販売承認取得者/製造販売業者(Marketing Authorization Holder, MAH)は必要な品質文書を提出する。EMA のヒト医薬品委員会(The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)は 45 日以内に承認、却下、追加データ要求を判断する。次の段階として、追加データ要求があれば MAH は 12 日以内に提出し、CHMP は 10 日以内に判断する。このプロセスでは株変更以外の変更は認められない。

プレパンデミック(人獣共通感染症)インフルエンザワクチンについては、パンデミックの可能性がある人獣共通感染症インフルエンザウイルスの流行時、または同一・類似の株によるパンデミックの可能性が予測される場合の予防接種を目的とする。新規品は新薬承認申請資料様式(Common Technical Document, CTD)を提出。CHMP が認めれば迅速審査となる。株変更は、タイプ II B.I.a.5 変更申請(注:type Ⅱは品質、安全性、有効性に大きな影響を及ぼす可能性が高い変更で事前承認が必要)で、CTD を提出する。

パンデミックインフルエンザワクチンについては、パンデミック発生前(パンデミック準備ワクチン、pandemic preparedness vaccine)の販売承認として文書[4]に記載されており、かつての「モックアップ」に該当する。パンデミックに備え、パンデミック発生の可能性のある株を含むパンデミックワクチンであり、「パンデミック準備ワクチン(pandemic preparedness vaccine)」と呼称する。将来のパンデミックインフルエンザワクチンと、製造品質管理、構造(特に抗原含有量、賦形剤、アジュバントシステム)が同一とする。必要なデータは各モジュールを参照する必要があり、原

則、通常審査される。パンデミック発生時、MAH は、パンデミック株をパンデミックワクチンに含めるための変更申請(「パンデミック株更新」)を提出する。パンデミック株に関する一部の非臨床・臨床データが不足しても、一時的に許容される場合があるが、MAH は定められた期間内にこのデータを提出しなくてはならない。迅速審査で承認されれば潜在的なパンデミック株に対する予防接種の適応となる。

文書 [4]にはパンデミック状況下での販売承認についても、記載されている。パンデミック下で新たなパンデミックワクチンの承認が必要な場合、販売承認申請(Marketing Authorisation Application, MAA)の時点で包括的な申請書類を作成することは困難と予想される。申請者がパンデミック宣言後に包括的な臨床データを提供できる見込みがあり、その他の要件(求める規制上の措置、不足データの種類と当該データの作成可能性の説明を含む)が満たされる場合、条件付き販売承認申請が検討される。特定の「パンデミック準備ワクチン」が承認されていない場合、パンデミック発生時に、緊急性に応じて規制上および科学的な観点から可能であれば、関連する季節性インフルエンザワクチンまたはプレパンデミックインフルエンザワクチンの変更が検討される場合がある。

非臨床及び臨床モジュール [5]と、品質モジュール [6]については詳細な内容となるので、それぞれ表 1 と表 2 にまとめた。

また、非臨床及び臨床については改訂のためのコンセプトペーパー[7]が作成されており、その概要を表 3 に示した。

D. 考察

現行ガイドラインが発出された平成 23 年以降、私たちは新型コロナウイルス感染症のパンデミックを経験し、RNA ワクチンやウイルスベクターワクチンなど新しいモダリティのワクチンを使用することを経験した。現行ガイドラインの改訂にあたっては、新しいモダリティのワクチンについて言及する必要がある。ただし、インフルエンザワクチンとしてはまだ国内外で上市されていないモダリティであり、引き続き知見の収集に努める必要がある。

E. 結論

わが国の薬事制度と同等の水準の制度を有すると位置付けられる EMA のガイドラインを参照しつつ、新規モダリティワクチンの開発状況、最新の製造・分析技術や臨床評価手法などを踏まえ、プロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン改訂に向けた検討を引き続き行う。

参考文献

1) EMA. Guideline on influenza vaccines prepared from viruses with the potential to cause a pandemic and intended for use outside of the core dossier context . (2007/1/24 発出) . EMEA/CHMP/VWP/263499/2006 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-prepared-viruses-potential-cause-pandemic-and-intended-use-outside-core-dossier-context_en.pdf
2) EMA. Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (revision) - Superseded. (2008/12/1 発出) . EMEA/CPMP/VEG/4717/2003- Rev.1 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-dossier-structure-and-content-pandemic-influenza-vaccine-marketing-authorisation-application-revision-superseded_en.pdf
3) EMA. Explanatory note on the withdrawal of the Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza Vaccines and of the core SmPC/PL for inactivated seasonal influenza vaccines . (2014/1/23 発出) . EMA/CHMP/VWP/40560/2014 . https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/explanatory-note-withdrawal-note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines-and-core-smpcpl-inactivated-seasonal-influenza-vaccines_en.pdf
4) EMA . Guideline on influenza vaccines - submission and procedural requirements (Rev.2). (2023/3/30 発出). EMA/56793/2014 Rev. 2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-and-procedural-requirements-rev2_en.pdf

5) EMA. Influenza vaccines – non-clinical and clinical module. (2016/7/21 発出). EMA/CHMP/VWP/457259/2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-and-clinical-module_en.pdf
6) EMA. Guideline on Influenza vaccines - Quality module Revision 1. (2017/7/20 発出). EMA/CHMP/BWP/310834/2012 Rev.1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-quality-module-revision-1_en.pdf
7) EMA. Concept paper on the revision of the Non-clinical and Clinical Module of the influenza vaccines guideline. (2023/10/12 発出). EMA/CHMP/453561/202. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-non-clinical-clinical-module-influenza-vaccines-guideline_en.pdf

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1　EMA　インフルエンザワクチンガイドライン
非臨床・臨床モジュールに示されたおもな要件

2016年7月21日公表　　文書番号　EMA/CHMP/VWP/457259/2014		
適用範囲		• 不活化ワクチン（split, subunit, whole virion） • アジュバント添加ワクチン • 生ワクチン（LAIV） • 組換え抗原、DNA、RNA、VLP などの新規プラットフォームにも原則適用
対象の申請		• 新規ワクチンの初回承認（MAA） • 季節性ワクチンの株変更申請 • パンデミック・動物由来ワクチンの開発・変更
非臨床要件		
全てのワクチン	免疫原性	• 小動物（マウス、フェレット等）での抗体・細胞性免疫の評価 • 用量反応性、投与経路の妥当性 • パンデミック・動物由来株では交差反応性の評価が重要
	チャレンジ試験	• 特に新規メカニズムのワクチンやパンデミック株で必須 • フェレットが推奨モデル（ヒトの病態に近い） • 体重、体温、症状、ウイルス排出量などを評価
	安全性薬理	• 原則不要だが、アジュバントや LAIV では必要に応じて評価
	薬物動態（PK）	• 抗原の血中濃度測定は不要 • LAIV では局所分布・ウイルス排出の評価が必要
	毒性	• 反復投与毒性、局所刺激性、生殖発生毒性（1種） • アジュバントの免疫毒性にも注意
生弱毒ワクチン（LAIV）特有		• ワクチンウイルスの排出・伝播

			• 神経毒性（必要に応じて） • 鼻粘膜への影響
臨床要件　—　申請資料内容			
季節性ワクチン	新規申請	不活化非アジュバントワクチン	• 成人・高齢者：免疫原性の非劣性を示す • 小児： 　○ 6–36 か月：臨床的有効性（発症予防）試験が必須 　○ 3–9 歳：有効性が実証された低年齢小児と免疫原性でブリッジング 　○ 9–18 歳：若年成人か有効性が実証された年齢層との免疫原性比較で可
		不活化アジュバント添加ワクチン	• 非アジュバント製剤に対する免疫応答の優越性（superiority）が必要 • 小児 ≤36 か月では有効性データが必要
		LAIV	臨床的有効性評価が必須（免疫応答と有効性の相関が確認されていない）
		その他	既承認の比較対象ワクチンが無い場合は臨床的有効性を示す。
	株変更		原則、臨床データ不要、品質データ提出。承認後対策（承認後要件参照）。
パンデミックワクチン	パンデミック前		• いわゆる「モックアップ」→「パンデミック準備ワクチン」 • 免疫原性・安全性データを H5N1 など免疫原性の低い株で取得 • 小児・高齢者など複数集団でのデータが望ましい • 妊婦のデータは可能なら取得
	パンデミック発生後		• パンデミック株への変更申請を緊急手続きで評価 • 品質データ提出 • 免疫原性の臨床データ提出が望ましいが難しい場合は期限内提出が義務 • 有効性推定の計画を承認後実施。 • 新規モダリティワクチンはより多くのデータが必要
人獣共通感染症ワクチ	新規申請		• 以前のプレパンデミックワクチン • H5N1 など、動物由来株によるアウトブレイクを想定

ン			• 臨床的有効性は通常得られないため、免疫原性が中心 • 年齢層ごとに免疫原性を十分に評価 • ブースター反応や抗体持続性データが重要
	株変更		• 同一亜型の別株に変更（例： H5N1 株⇒別の H5N1 系統）は製造・品質データ提出 • HA/NA サブタイプの変更（例：H5N1 株⇒H7N7 株）は免疫原性および安全性試験が必要。
臨床要件　—　科学的側面			
臨床的免疫原性	免疫学的検査および評価パラメーター		• 赤血球凝集抑制試験（HI）と単一放射状溶血試験（SRH）は標準化されておらず、限られた数の適切な検査機関で同一方法で検査。 • ウイルス中和（VN）アッセイは機能性抗体の定量。標準化されていないため、臨床開発を通して適切な検査機関で同一方法で検査。 • 細胞性免疫（CMI）は高齢者で有益。T 細胞応答の量と質のモニタリング。 • 抗ノイラミニダーゼ NA 抗体の評価。 • 抗体動態は過去のプライミングや免疫応答成熟の指標。 • 人獣共通感染症ワクチンおよびパンデミックワクチン接種者から得られたヒト血清は、交叉反応性、交叉プライミング、交叉防御を評価。
	免疫学的データの解析	全てのインフルエンザワクチン	• 幾何平均抗体価と接種前後の抗体価比（幾何平均比） • 逆累積分布曲線。カットオフ値を超える抗体価を示した被接種者の割合を log スケールで示した表（例：1:10、1:100、1:1000 を超える抗体価）。 • 血清陽転率
		パンデミックワクチン、人獣共通感染症ワクチン	• HI および/または SRH、VN データについて、適切な閾値を超える割合 • 血清転換率、幾何平均比（GMR）、HI および/または SRH、VN データを比較
	必須の免疫原性評価		• 用量設定試験

		• 免疫持続性と再接種の必要性 • 防御との相関
承認後の医薬品安全性監視の要件		
全てのインフルエンザワクチン		• 必要に応じ、免疫不全患者に免疫原性試験、有効性試験 • 高齢者、フレイル集団のモニタリング
季節性インフルエンザワクチン		安全性監視。特に幼児の異なる年齢層の局所、全身性有害反応
人獣共通感染症インフルエンザワクチン		• 観察研究による安全性および免疫原性のデータベース拡充 • パンデミックの可能性がある株に曝露したブレークスルー症例の情報収集。 • パンデミック警戒期間中に投与されたワクチンの有効性をモニタリング
パンデミックインフルエンザワクチン		• 妊婦（最初の接種対象グループの可能性）での有効性と安全性を継続的に監視 • ワクチンや接種スケジュール等の変更判断のため、迅速なデータ共有とレビュー • 安全性データに関しては、接種直後の局所および全身反応、より長期的でまれな有害事象（ナルコレプシーやギラン・バレー症候群など）も含め大規模な安全性データ取得

表2　EMA　インフルエンザワクチンガイドライン
品質モジュールに示されたおもな要件

（季節性ワクチンのみの生弱毒インフルエンザワクチンは省略）

不活化インフルエンザワクチン				
季節性インフルエンザワクチン	新規申請	製造	ウイルス株選定とシードロット	● WHO/CHMP の推奨株からシードロット確立 ● 再集合体の場合、抗原特異性、遺伝子配列等を確認 ● 外来物質の検査、シードロット履歴、継代レベル等を示す。欧州薬局方参照。
			原材料管理	鶏卵、鶏卵由来細胞、ほ乳類細胞を使用。細胞基質の管理、外来物質の管理、等。
			製造工程	● 株特性に応じて調整、不活化工程を含むプロセスバリデーション ● 抗原性保持の確認 ● スプリット／サブユニットワクチンでは スプリット効率の確認
		品質管理	特性解析と規格設定	● HA の生物学的・免疫学的・物理化学的特性の評価 ● HA 定量は SRD 法が標準だが必要に応じて代替法活用。15μg/株が一般的 ● NA 抗原確認、他に免疫原性を有する可能性がある抗原も可能な限り定量 ● 分析技術の進歩を考慮して定期的に更新 ● 凝集体の直径、組成、含有量、溶解プロファイル、安全性および免疫原性を評価。工程由来の純物も同定・定量、出荷規格を設定。
			アジュバント使用時	● CHMP のアジュバントガイドライン参照 ● 原材料の起源、製造工程、物理化学的特性、品質管理、安定性試験、ワクチン抗原との相互作用　等を評価 ● 用時混合の場合は混合時間や条件、混合後の使用期限のバリデーション評価
		安定性		ICH Q5C に従う。
	株更新	製造	ウイルス株選定とシー	新規申請と同様の情報

			ドロット	
			製造工程	最初の商用バルク 3 ロットによるプロセスバリデーション
		品質管理		● 株変更で影響を受ける可能性がある分析法（例：力価）のバリデーション ● 単価バルク・三価バルク、製剤の評価
		安定性		● 製剤の前シーズン安定性データ、承認後安定性試験のコミットメント提出 ● 加速安定性傾向により安定性が同様なことを示すことも可能
人獣共通感染症インフルエンザワクチン	新規申請	製造	ウイルス株選定とシードロット	● 季節性ワクチンと同じ要件 ● 高病原性 H5/H7 の場合:リバースジェネティクスによる高病原性除去を in vitro / in vivo（鶏・フェレット）で確認 ● 低病原性株の場合：季節性と同様の抗原性評価＋安全性試験を追加 ● CVV の例：H5N1（リバースジェネティクス）、H7N1/H7N7、H7N9、H9N2、H2N2 等 ● リバースジェネティクス由来 CVV では、欧州薬局方や TSE ガイダンスへの適合 ● シードロット要件は季節性と同じ。 H5/H7 の高病原性除去を行った場合：HA cleavage site の配列確認、ポリベーシック配列がないことを検証。最終製品に相当する継代レベルでも確認（3 バッチ）。WHO/ERL や OMCL との共同評価を推奨。
			原材料管理	季節性と同じ要件
			製造工程	● 季節性と同じ要件 ● 複数の zoonotic / seasonal 株の経験、知識のデータベース化を推奨。
		品質管理	特性解析と規格設定	季節性と同じ要件
			剤形	● 単回投与・多回投与（multi-dose）どちらも可。 ● 多回投与の場合、防腐剤の必要性、試験への干渉、チメロサール使用時の正当化を説明 ● 小児用など特定集団向けの剤形は、別途品質データが必要。

			アジュバント使用時	季節性と同じ要件
		安定性		● ICH Q5C に従う。 ● **申請時に最低 6 か月の実時間データ**が必要。 ● 抗原とアジュバントを別保管する場合は、**混合後の in-use 安定性**も評価。 ● 多回投与バイアルでは、**複数回穿刺を模した in-use 試験**が必須。
	株更新			● 同一サブタイプ内の変更（例：H5N1→別の H5N1）→季節性に類似したデータ要求 ● サブタイプ変更（例：H5N1→H7N9）→当局と事前相談（非臨床・臨床データ追加の可能性）
パンデミックインフルエンザワクチン	パンデミック準備ワクチン	製造	ウイルス株選定とシードロット	季節性、人獣共通感染症ワクチンと同様
			原材料管理	季節性と同様
			製造工程	人獣共通感染症ワクチンと同様
		品質管理	特性解析と規格設定	季節性と同様
			剤形	人獣共通感染症ワクチンと同様
			アジュバント使用時	季節性と同様
		安定性		人獣共通感染症ワクチンと同様
	パンデミック株へ	基本事項		● 基本的な品質要件はパンデミック準備ワクチンと同じ ● WHO/EU のパンデミック宣言後、パンデミック株に変更申請

	の更新			● 時間的制約のため、外来因子試験に代替アプローチが必要な場合がある
		製造	ウイルス株選定とシードロット	● CVV の完全情報が揃わない場合がある → 可能な限り早期に追加提出 ● 抗原性確認試薬（HI 抗血清）が未入手の場合 → PCR など代替法で同定 ● シードロット変更時は、identity、HA 遺伝子配列、NA の確認、収量、安定性などのデータが必要
			原材料管理	パンデミック準備ワクチンと同様
			製造工程	製造工程の変更（スケールアップ、収量改善）は正当化とバリデーションが必要
		品質管理	特性解析と規格設定	● 免疫原性データが未入手の場合 → 動物データで暫定対応 ● 力価測定：SRD 試薬がない間は代替法を使用
			剤形	パンデミック準備ワクチンと同様
			アジュバント使用時	パンデミック準備ワクチンと同様
		安定性		開発バッチや小スケールデータで補完可能
	パンデミック宣言後の新規申請	基本的事項		● 基本的には 4.1.3.1（備蓄ワクチン）と同じ要件 ● データは 実際のパンデミック株に基づく。

表３　EMA インフルエンザワクチンガイドライン
非臨床・臨床モジュールの改訂に関するコンセプトペーパーの概要

2023 年 10 月 12 日公表　文書番号 EMA/CHMP/453561/2023

背景

- COVID-19 以降の mRNA ワクチンの普及
- 新規プラットフォームの登場
- 小児データや免疫学的評価法の変化
- 季節性・パンデミック・動物由来インフルエンザワクチンの開発状況の変化

問題点

- **技術・科学的な変化**
  - mRNA ワクチンがインフルエンザにも応用され始めたが、現行 GL では未対応。
  - 新規ワクチンプラットフォーム（例：遺伝子ベース、組換え技術など）の対応不十分。
- **ワクチン株・製品特性の変化**
  - 三価（TIV）から四価（QIV）への移行に伴い、適切な比較ワクチン、年齢層別データ などの要件を見直す必要がある。
- **免疫学的評価の進展**
  - 血清学的アッセイ（特に HI 試験）の扱いを再検討する必要性。
  - ノイラミニダーゼ（NA）抗原の役割に関する科学的議論の増加。
- **小児データの課題**

  2016 年以降の臨床試験で、小児サブグループの有効性データに課題が見られ、小児開発計画の要件を再検討する必要がある。
- **ヒトチャレンジ試験の増加**

  初期開発での**ヒトチャレンジ試験**の利用が増えているが、現行 GL では扱われていない。
- **有効性データの収集の困難さ**

  季節ごとのブランド別ワクチン有効性データの収集が難しく、現行の推奨の実現可能性を再検討する必要がある。

改訂で追加・修正される主な項目

- mRNA を含む新規ワクチンプラットフォームの具体的な指針
- 動物由来（zoonotic）インフルエンザワクチンの株更新要件
- ノイラミニダーゼ抗原の役割と、NA 量を管理するワクチンの開発指針
- 季節ごとのワクチン有効性データの扱い
- ヒトチャレンジ試験の位置づけ
- 小児開発要件の見直し
- 血清学的評価の主要評価項目の再検討
- 文書構造の改善（読みやすさ向上）

タイムテーブル

2024 年パブリックコンサルテーション、2025 年改訂予定（注；いずれも実行されていない）

改訂の意義
• 新しい科学的知見（mRNA、NA 抗原、チャレンジ試験など）を反映 • 季節性・パンデミック・動物由来インフルエンザワクチンの開発をより明確に支援 • 申請者が最新の規制要件に沿って開発を進めやすくなる