別添４－２

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

FDA のガイドライン、新型インフルエンザ対策に関する調査

研究分担者　吉田　智志　医薬品医療機器総合機構　新薬審査第三部　審査役

研究要旨
FDA 等の現行のガイドラインを対象に、米国における新型インフルエンザ対策について調査した。新型インフルエンザのパンデミックが発生した 2009 年以降、新型インフルエンザワクチンの免疫原性の評価に関する考え方は更新されていないものの、プロトタイプワクチンを開発する際に予め検討が必要な事項等に関するガイドラインが CDC や HHS から発出されており、米国では新型インフルエンザのパンデミックに備えた検討が進められていることが明らかとなった。

Ａ．研究目的

FDA 等の現行のガイドラインを対象に、米国における新型インフルエンザ対策について調査し、プロトタイプワクチンに関する最新の規制や対策等を確認する。

Ｂ．研究方法

以下に示す FDA 等の現行の新型インフルエンザ対策に関するガイドラインを対象に、米国におけるプロトタイプワクチンに関する最新の規制や対策等を確認した。

- Allocating and Targeting Pandemic Influenza Vaccine During an Influenza Pandemic
- Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Pandemic-Influenza-Vaccines
- FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting
- Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines
- Morbidity and Mortality Weekly Report
- National Strategy for pandemic-influenza
- Pandemic Influenza Plan
- ROADMAP TO IMPLEMENTING PANDEMIC INFLUENZA VACCINATION OF CRITICAL WORKFORCE

（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

各ガイドラインが対象とするワクチンは以下のとおりであった。

- 全粒子不活化ワクチンを含む、アジュバント非添加及びアジュバント添加の HA ベースのパンデミックワクチン（組換え HA ベースのタンパクワクチン、HA を発現する DNA ワクチン）、弱毒生インフルエンザワクチン（HA 成分に対する免疫に頼らないインフルエンザワクチンは対象外）（Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, 2007）
- プロトタイプインフルエンザ A（H5）単味ワクチン（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024）
- パンデミックインフルエンザ（Pandemic Influenza Plan, 2017）
- パンデミックワクチン（ROADMAP TO IMPLEMENTING PANDEMIC INFLUENZA VACCINATION OF CRITICAL WORKFORCE, 2018）

プロトタイプワクチン及びパンデミックワクチンの製造及び品質について、以下の事項が示されていた。

- 高病原性鳥インフルエンザウイルスのパンデミックへの備えの一環として、プロトタイプインフルエンザ A（H5）単味ワクチンの開

発が必要である。

- WHO は、現在、H5、H7、H9、H10、H1v 及び H3v（豚インフルエンザ A）ウイルスのいくつかの株に対して利用可能な候補ワクチンウイルス（CVV）を有している。（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024）
- ワクチン製造プロセスを、鶏卵をベースにした技術から細胞・組換え型ワクチンへと変更し、ワクチンの製造方法を多様化させ、パンデミック対応に活用できるインフルエンザワクチンの生産能力を高める。（Pandemic Influenza Plan, 2017, p.23）

プロトタイプワクチンの非臨床試験について、以下の事項が示されていた。

- パンデミックが発生した場合、WHO 及び VRBPAC の勧告に従い、FDA 認可のプロトタイプワクチンの製造業者は、株変更を行うタイミングで、製品の品質と一貫性を保証するための製造、管理情報、及び更新されたワクチンの有効性を裏付ける非臨床データを含めて、規制当局による審査のために株変更一変申請を行う。臨床試験で得られた免疫原性及び安全性データを承認後に FDA に提出する必要がある。承認後に追加で得られた有効性・安全性のデータよりワクチンの免疫原性と臨床的有効性との関係をより深く理解できる可能性がある。（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024）

プロトタイプワクチンの臨床試験について、以下の事項が示されていた。

- プロトタイプワクチンの承認前の臨床試験において、有効性を実証するのに十分な季節性以外の A 型インフルエンザウイルス亜型の伝播が無い場合には、プロトタイプワクチンの安全性と免疫原性は、同じ製造工程で製造された既承認の季節性インフルエンザワクチンの臨床試験結果から推測される。パンデミック時には、季節性インフルエンザワクチンと同様の手順で株変更を行うことができる。（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024）

<u>免疫応答の評価について</u>

- 赤血球凝集抑制（HI）抗体測定法は、免疫原性の評価に用いられており、新型インフルエンザワクチンの有効性の評価に適している。
- 適切な評価項目としては、①HI 抗体価≧1:40 を達成した被験者の割合、②セロコンバージョン率（ワクチン接種前の HI 価＜1:10 かつワクチン接種後の HI 価＞1:40、又はワクチン接種前の HI 価＞1:10 かつワクチン接種後の HI 抗体価の最低 4 倍の上昇のいずれかを有する被験者の割合と定義）が考えられる。
- その他のエンドポイントや微量中和法などの免疫学的測定法も用いられることがある。
- 弱毒生インフルエンザワクチンは、HI 抗体以外の免疫学的機序を介して疾患に対する防御を誘導する可能性があることから、代替エンドポイントの設定も検討される。（Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, 2007）

<u>安全性の評価</u>

- 局所及び全身性の有害事象については、承認を取得する全ての年齢層において十分に検討されるべきである。
- 治験実施計画書は、有害事象の重症度を評価するための適切な評価尺度を含めること。
- 重篤な有害事象は、全試験期間を通じて全被験者についてモニターし収集しなければならない。
- 治験実施計画書には、追加の重篤な有害事象及び中間期に発現した可能性のある慢性疾患の新たな発現を確認するため、ワクチン接種後少なくとも6カ月間の来院又は電話連絡を含める。
- 生ワクチンは、さらに排泄によるリスクを考慮する必要がある（接触予防策）。（Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, 2007）
- 多様な集団に対応できるよう、臨床試験においては、備蓄されているアジュバントとワクチンの様々な組合せの安全性と免疫原性を評価する。（Pandemic Influenza Plan, 2017, p.23）

プロトタイプワクチン及びパンデミックワクチンに関するその他の検討事項として、製造販売後に関する以下の項目が示されていた。

＜プロトタイプワクチン＞

- FDA、EMA で認可されている現在入手可能なプロトタイプワクチン
  - ✓ 現在、FDA では clade 1 又は clade 2.2.1 のいずれかに由来するプロトタイプインフルエンザ株を含む 3 種類の A/H5N1 ウイルスワクチンが認可されている。EMA では clade 1 又は clade 2.2.1 のいず

れかのプロトタイプインフルエンザ株を含む 6 種類の A/H5N1 ワクチン、並びに clade 2.3.4.4b のプロトタイプインフルエンザ株である 1 種類の A/H5N8 ワクチンが認可されている（別添 表 1）。（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024, p.6）

＜パンデミックワクチン＞

- パンデミック間期における新型インフルエンザワクチンの更新に向けたプロセス（FDA Briefing Document Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 2024）
  - ✓ パンデミック間期時の、パンデミックワクチンを更新するためのプロセスには、以下が含まれる。
    - VRBPAC において、既承認のプロトタイプワクチン組成を変更する必要があるかどうか、また認可されたプロトタイプワクチンへの更新に適したワクチンウイルス候補が入手可能かどうか議論される。
    - 規制当局の審査にあたり、既承認のパンデミックワクチンを有する製造業者が、最新のパンデミックワクチンに更新する際のデータパッケージには、以下の項目が含まれる。
      - ◆ 製品の品質と一貫性を保証するために更新されたワクチンの化学、製造及び管理データ
      - ◆ 更新されたワクチンの臨床免疫原性及び安全性データ
- 最新のパンデミックワクチンがどの程度機能しているかを明らかにするためには、強力な科学的基盤（独自の研究所、データシステム、研究者、及び米国厚生省（以下、「HHS」）の資金提供を受ける米国内外の研究機関）が必要である。（Pandemic Influenza Plan, 2017, p,32）
- パンデミック・インターバル・フレームワーク（PIF）、インフルエンザ・リスク評価ツール（IRAT）、パンデミック重症度評価フレームワーク（PSAF）の 3 つのツールを開発・改良し、パンデミック時の重症度や伝播性、ウイルスを評価する。（Pandemic Influenza Plan, 2017,p.12）
- 臨床ロットの一貫性、アジュバント、用量、剤型、代替投与経路、投与スケジュール、小児への投与を検討する。（Guidance for Industry Clinical Data Needed to Support the Licensure of Pandemic Influenza Vaccines, 2007, p.9-15）
- パンデミックワクチンの投与を優先する対象は、パンデミックの対応において重要な役割を果たし、社会の本質的な機能を維持するために不可欠な人々及び（一般集団では）年齢や基礎疾患のために重篤な疾患リスクが高い人々とする。
- 生後 6 カ月以上の小児には、パンデミックワクチンを 21 日間隔で 2 回接種することが推奨される。これは毎年一回の接種しか必要としない典型的な季節性インフルエンザワクチン接種とは異なる。
- HHS は、パンデミックの可能性があると予測される A 型インフルエンザウイルスに対するワクチンを限られた量ではあるが備蓄している。インフルエンザのパンデミック時の初期対応には、この備蓄ワクチンが有用と判断され、配布される可能性がある。
- ワクチン接種データを追跡するために、予防接種情報システム（IIS）にタイムリーに情報を更新することが重要である。ワクチン接種施設の調整のため、自治体はワクチン接種データをタイムリーに（ワクチン接種から 7 日以内に）IIS に報告するための計画を策定すべきである。
- パンデミックワクチン接種後の有害事象は、ワクチン有害事象報告システムである VAERS で監視されることが望まれている。（VAERS は CDC と FDA が管理する国家プログラム）
- インフルエンザウイルスのパンデミックに対する行政の準備と対応の検討が必要である。（Morbidity and Mortality Weekly Report, 2014, Vol.63, No.6, p.12-20）

D．考察

- 品質・製造
  - 鶏卵を用いない方法で製造することにより、パンデミックワクチンの生産能力の向上が検討されていた。
  - 新型コロナウイルス感染症については、新規モダリティ（mRNA 及びウイルスベクター）のワクチンが開発されたことから、新型インフルエンザについても新規モダリティのワクチン開発を含めて生産能力の向上を検討する必要があると考えられる。

- 非臨床試験
  - プロトタイプワクチンの株変更で得られた非臨床試験成績が、パンデミックワクチンの承認申請に利用されていた。
  - モダリティごとにデータの蓄積状況が異なることから、プロトタイプワクチンの開発において非臨床データを利活用できる可能性については、モダリティや個々のワクチンごとに検討が必要である。
- 臨床試験
  - プロトタイプワクチンの有効性及び安全性は、同じ製造工程で製造された既承認の季節性ワクチンの臨床試験成績を基に推測可能であることが示されており、免疫原性の評価に関する考え方に更新はなかった。
  - 平時に検討が可能な事項を基に、有事の際に迅速な対応が可能となる体制の構築が重要であることが示唆された。
  - ワクチンのモダリティの特性を踏まえた検討事項を設定する必要性が言及されており、新型コロナウイルス感染症対策での経験が、新型インフルエンザ対策においても、有用な安全性情報となることが考えられる。
- その他の検討事項（製造販売後）
  - ワクチンの評価においては、開発する製造販売業者のみではなく、関連する研究機関との連携やデータシステムの利活用の必要性が示されていた。
  - 本邦においては、令和 8 年度から予防接種データベースの運用開始が見込まれていることから、製造販売後におけるワクチンの有効性及び安全性の評価における利用可能性や利用に際しての課題を事前に検討することが有用である。

E．結論

本調査により、新型インフルエンザのパンデミックが発生した2009年以降、新型インフルエンザワクチンの免疫原性の評価に関する考え方は更新されていないものの、プロトタイプワクチンを開発する際に予め検討が必要な事項等に関するガイドラインがCDCやHHSから発出されており、米国では新型インフルエンザのパンデミックに備えた検討が行われていることが明らかとなった。

F．研究発表

該当なし。

G．知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

【別添】

表 1

Manufacturer	**Proprietary Name**	**Strain Description**	**Adjuvant**	**Manufacturing Substrate**	**Regulatory Authority** (Approval year)
Sanofi Pasteur	-	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1, clade 1)	-	Egg	FDA (2007)
GSK	Q-Pan	A/Indonesia/05/2005	AS03	Egg	FDA (2013)
Seqirus	Audenz	A/turkey/Turkey/1/2005 (NIBRG-23)	MF59C.1	MDCK cells	FDA (2020)
Seqirus	Celldemic	A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-like strain (NIBRG-23) (clade 2.2.1)	MF59C.1	MDCK cells	EMA (2024)
Seqirus	Incellipan	A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-like strain (NIBRG-23)	MF59C.1	MDCK cells	EMA (CMA* 2024)
Seqirus	Zoonotic	A/Astrakhan/3212/2020 (H5N8)-like strain (CBER-RG8A) (clade 2.3.4.4b)	MF59C.1	Egg	EMA (2023)
Seqirus	Aflunov	A/turkey/Turkey/1/2005 (H5N1)-like strain (NIBRG-23) (clade 2.2.1)	MF59C.1	Egg	EMA (2010)
Seqirus	Foclivia	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)	MF59C.1	Egg	EMA (2009)
GSK	Adjupanrix	A/Vietnam/1194/2004 (H5N1)-like strain (NIBRG-14)	AS03	Egg	EMA (2009)
AstraZeneca	-	A/Vietnam/1203/2004 (H5N1)	-	Egg	EMA (2016)