Ⅰ．総括研究報告

別添３

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）
総括研究報告書

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

研究代表者　中野　貴司　学校法人川崎学園　川崎医科大学　医学部　特任教授

研究要旨

2009 年の新型インフルエンザのパンデミック以降、多種多様な高病原性鳥インフルエンザウイルス等による新たな世界的大流行（パンデミック）発生の危険性が指摘されている。こうした状況を踏まえ、我が国ではパンデミック発生時に迅速に新型インフルエンザ等に対応したワクチンの供給を可能とするため、平時からの準備としてプロトタイプワクチンの開発が重要視されている。一方、現行の「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」は 2011 年の発出以降改訂されておらず、新型コロナウイルス感染症対応で得られた知見や、mRNA ワクチン等の新規モダリティの実用化を十分に反映できていない。

本研究では、諸外国（米国、欧州等）における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ガイドラインや規制動向、新規モダリティを活用したワクチンの開発状況、最新の製造・分析技術及び臨床評価手法について文献調査を行うとともに、本邦でのワクチン開発における有識者へのヒアリングや産業界との意見交換を通じて、プロトタイプワクチン開発において求められる非臨床評価、臨床評価、品質管理及び市販後安全対策の考え方について検討を行った。

これらの結果を踏まえ、現行ガイドラインの改訂に向けた留意事項について議論を行った。本研究で得られた知見は、今後のガイドライン改訂作業や、将来のパンデミックに備えたワクチン開発・薬事対応の円滑化に資することが期待される。

研究分担者

井上　貴雄　国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子医薬部　部長

板村　繁之　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所　国際協力部　非常勤職員

上村　夕香理　国立健康危機管理研究機構　臨床研究センターデータサイエンス部　生物統計研究室　室長

鹿野　真弓　東京理科大学　薬学部薬学科　嘱託教授

白戸　憲也　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所呼吸器系ウイルス研究部第 2 室　室長

内藤　俊夫　順天堂大学　大学院医学研究科　教授

深澤　征義　国立健康危機管理研究機構　国立感染症研究所細胞科学部　部長

吉田　智志　独立行政法人医薬品医療機器総合機構　新薬審査第三部　審査役

研究協力者

谷口　清州　独立行政法人国立病院機構　三重病院　名誉院長

星野　一樹　国立研究開発法人　日本医療研究開発機構　先進的研究開発戦略センター　ワクチン・新規モダリティ研究開発事業　プログラムオフィサー

Ａ．研究目的

2009 年の新型インフルエンザパンデミック以降、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト感染が散発的に報告されてきた。特に 2021 年以降は H5N1 の動物間での世界的流行が拡大し、ヒトへの感染拡大が強く懸念されている。ヒト感染は H5N1 に限らず、H7N9 による死亡例のほか、H9N2 や H1N2 など多様な亜型でも感染例の報告があり、多種多様な高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現が将来的なパンデミック発生の危険性を高めている。

こうした背景を踏まえ、本邦では 2013 年に「新型インフルエンザ等対策政府行動計画」（以下、「行動計画」）を策定し、平時の備えと発生時対応の枠組みを整備してきたが、新型コロナウイルス感染症対応で明らかとなった課題や法改正等を受け、2024 年 7 月 2 日に全面改定された。改定された行動計画は、国民の生命・健康を守り社会経済への影響を最小化するため、「準備期」から新型インフルエンザ等に対応したワクチンの迅速な開発・製造・必要量供給、円滑な接種実施に向けた準備を進めることが明記され、ウイルス株決定後 6 カ月以内に全国民分のパンデミックワクチン製造を目指すこととされている。加えて、パンデミックワクチンの承認では、プロトタイプ／季節性インフルエンザ／プレパンデミックワクチンのデータ活用や、必要に応じて緊急承認制度を適用することで、短期間で適切に審査・承認を進める考え方を示している。

新型コロナウイルス感染症の流行以降、mRNA やウイルスベクターなど新規モダリティを活用したワクチンが実用化され、感染症ワクチンの研究開発が加速した。インフルエンザの領域においても、mRNA ワクチン（レプリコンワクチンや細胞性免疫の誘導を目的としたワクチンを含む）に加え、HA だけでなく NA を主要抗原とするワクチン、経鼻投与や貼付型など注射剤以外の剤形開発が進められている。プロトタイプワクチンにもこれら新技術の活用が期待される一方、2011 年に発出された現行ガイドラインには示されておらず、新規モダリティを活用したワクチンの実用化等を踏まえた指針の更新が求められている。

本研究では、新型コロナウイルス感染症に対するワクチンの承認事例、新規モダリティを活用した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等を踏まえ、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った。

Ｂ．研究方法

以下の 2 つの課題について研究を進めた。

１．プロトタイプワクチンのストラテジーに関する調査

２．プロトタイプワクチンガイドラインの改訂に関する検討

１．プロトタイプワクチンのストラテジーに関する調査

① 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諸外国（米国、イギリス、ドイツ、フランス等）の最新の新型インフルエンザ対策、新規モダリティを活用した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。

② プロトタイプワクチンからパンデミックワクチンを製造する際に必要なデータ、パンデミックワクチンに関する市販後の安全性情報収集に対する考え方について、WHOや欧米規制当局のガイドライン、最新の検討状況を調査した。

２．プロトタイプワクチンガイドラインの改訂に関する検討

① 「１．プロトタイプワクチンのストラテジーに関する調査」の結果に加え、本邦の新型コロナウイルス感染症における薬事対応等での知見を踏まえて、プロトタイプワクチンに求められる非臨床評価、臨床評価、品質

管理、市販後の安全対策等について議論した。

② 議論した結果を踏まえ、プロトタイプワクチンの開発に関するガイドライン改訂に向けた留意事項をとりまとめた。

③ 本邦のワクチン開発における産官学の有識者14名にヒアリングを実施した。

④ ヒアリングを踏まえて、研究班で議論し、ガイドライン改訂に向けた留意事項を取りまとめた。

C．研究結果

1．プロトタイプワクチンのストラテジーに関する調査

- 諸外国（米国、欧州等）におけるガイドライン等
  - 欧州では、2007年及び2008年にパンデミックインフルエンザワクチンのガイドラインが発出された。その後、改訂までの暫定措置として安全性監視計画や品質データ等の要求事項が提示され、2016～2023年には季節性・プレパンデミック・パンデミックワクチンを包含する一体型のガイドラインが整備され、提出資料及び手続の要件について、非臨床・臨床、品質の各モジュール文書が発出されている。mRNAワクチン等の新規モダリティを含めたガイドラインの改訂に向けたコンセプトペーパーも作成されているが、ガイドラインの改訂には至っていない。
  - 米国では、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。
  - パンデミックインフルエンザワクチン開発に直接対応するWHOの現行ガイドラインは、TRS No.1016 Annex 3（2019）で、それ以降の改訂や関連informal consultationの開催は確認されていない。一方、同文書は、mRNA・ウイルスベクター・組換えタンパク質など新規モダリティを活用したワクチンへの対応が不十分なものとなっている。mRNAワクチンのガイドラインとして、TRS No.1039 Annex 3（2022）が参考となるが、細胞性免疫評価については補助的な指針にとどまり、ウイルスベクターワクチンは、RSV・エボラウイルスワクチンのTRSが参考となるものの、概括的な記載となっている。
- 国内外のプロトタイプワクチンの開発状況
  - 国内外で承認されているH5ワクチンの臨床試験は、十分な免疫を確保するため、複数回接種とアジュバント併用が概ね行われており、また、発症予防効果を直接評価できないため、抗体陽転率・抗体価上昇倍率・抗体保有率などの免疫原性の指標を用いて有効性が評価されていた。開発は、初期に小規模で免疫原性を確認し、承認申請を見据えた後期段階では、免疫原性に加え安全性データ集積の大規模試験へ移行する段階的な開発戦略が認められた。
- 新規モダリティを活用したワクチン（mRNAワクチン及びウイルスベクターワクチン）の臨床開発動向

- 国内外において、感染症予防mRNAワクチンは、既承認が6品目、臨床試験段階が111品目であった。ウイルスベクターワクチンは、既承認が9品目で、臨床試験段階が5品目であり、調査時点では、新規モダリティを活用したワクチンの臨床開発は、mRNAが圧倒的に多い状況であった。

２．プロトタイプワクチンガイドラインの改訂に関する検討

「１．プロトタイプワクチンのストラテジーに関する調査」の結果及び有識者からのヒアリングを基に、「「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」の改訂に向けた留意事項」を作成した（別紙）。

検討対象は、現行のガイドラインの適応対象である不活化ワクチンや組換えDNA技術を応用したHAワクチンだけでなく、mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチン等も含めることとした。

プロトタイプワクチンの製造及び品質管理について、既承認の感染症予防ワクチン等の製造プラットフォームの活用について言及した。また、パンデミック時の状況によって、接種対象者や接種形態が異なることから、それらに応じた剤形の開発が重要であることを示した。パンデミック時は、速やかにかつ大量に製造することが求められることから、製造に必要な原材料や資材の準備、迅速な試験方法の検討、パンデミック時の製造の切替え手順の整備、定期的な設備メンテナンス等を行っておくことが重要であることを示した。

非臨床試験について、モダリティごとに追加で検討すべき試験を考慮する必要があること、既承認の製造プラットフォームで製造されたワクチンの非臨床試験成績については、利活用できる可能性があることを示した。

臨床試験に関しては、現行のガイドラインが発出されて以降、有力な代替指標等は示されておらず、引き続き現行ガイドラインに示されている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）も含めた評価が考えられるものの、細胞性免疫や皮下・筋肉内接種以外の投与経路における代替指標の検討、海外規制当局の動向も注視する必要があることを示した。

パンデミック時の対応については、適切な情報提供、情報発信の工夫が重要であることを明記した。安全性情報の収集には、データベースを活用した調査が有用と考えられることを示した。また、プロトタイプワクチンの開発を含めたパンデミックへの対応は、官民の協力体制の構築、標準品や試験試薬の配布体制の整備、開発段階からの国による支援が重要であることも言及した。

D．考察

分担研究での調査結果より、新規モダリティを活用したワクチンの臨床開発品目はmRNAが突出して多く、対象感染症も幅広いことから、今後インフルエンザを含む多様な感染症への応用が見込まれると考えられる。一方、新規モダリティを活用したワクチンでは、細胞性免疫への寄与が重要であり、T細胞応答を含む評価体系の整備や、免疫原性指標が臨床的有効性の代替指標として妥当かの検証が重要課題である。さらに、欧州では、インフルエンザワクチンのガイドラインについてmRNAワクチン等を対象に含める改訂のためのコンセプトペーパーが作成されたものの、ガイドラインの改訂には至っておらず、本邦においても諸外国の動向や最新の製造・分析・臨床評価を踏まえたガイドラインの改訂が必要である。

E．結論

本研究では、諸外国（米国、欧州等）における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ガイドラインや規制動向、新規モダリティを活用したワクチンの開発状況、最新の製造・分析技術及び臨床評価手法について文献調査を行うとともに、ワクチン開発における有識者へのヒアリングや産業界との意見交換を通じて、プロトタ

イプワクチン開発において求められる非臨床評価、臨床評価、品質管理及び市販後安全対策の考え方について検討を行った。

本研究事業で作成した留意事項は、現行ガイドラインの改訂に先立ち、新型コロナウイルス感染症のパンデミックでの経験、現時点における最新の科学的知見、国際的な動向等を踏まえ、今後プロトタイプワクチン及びパンデミックワクチンの開発を検討する際に留意が必要と考えられる点をとりまとめた。

実際のガイドライン改訂に当たっては、本留意事項を踏まえた上で、最新の科学的知見、国際的な動向等の調査・分析を積み重ねて検討を進めることが期待される。

Ｆ．健康危険情報

特になし

Ｇ．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

なし

Ｈ．知的財産の出願・登録状況

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

（別紙）

「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」の改訂に向けた 留意事項

1. はじめに

- 2009 年の新型インフルエンザの世界的大流行（以下、「パンデミック」）以降、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトでの感染例が散発的に報告され、特に 2021 年以降、動物間での高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1 ウイルス）の世界的な感染拡大が報告され、ヒトへの感染拡大が危惧されている。ヒトへの感染事例として、H5N1 ウイルスだけでなく、H7N9 ウイルスの感染による死亡例、H9N2 ウイルスや H1N2 ウイルス等も報告されており、多種多様な高病原性鳥インフルエンザウイルスの出現により、ヒトでパンデミックを引き起こすことが懸念されている。
- 2009 年の新型インフルエンザのパンデミックを踏まえ、平時の準備や感染症発生時の対策を示すものとして 2013 年に新型インフルエンザ等対策政府行動計画（以下、「行動計画」）が制定された。その後、新型コロナウイルス感染症への対応で明らかとなった課題やこれまでの関連する法改正等も踏まえ、2024 年 7 月 2 日に全面改定が行われた。
- 改定された行動計画では、「準備期」において「新型インフルエンザ等の発生時に、国民の生命及び健康を保護し、国民生活及び国民経済に及ぼす影響が最小となるようにするため、新型インフルエンザ等に対応したワクチンを速やかに開発・製造し、必要量を迅速に供給の上、円滑な接種が実施できるよう、平時から着実に準備を進める」こととされており、また、これまでの行動計画と同様に、パンデミックに対応するために「新型インフルエンザ発生後、ワクチン製造用のウイルス株が決定されてから 6 カ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」こととされている。さらに、「特に新型インフルエンザに係るパンデミックワクチンの承認については、プロトタイプワクチン、季節性インフルエンザワクチン、プレパンデミックワクチンに関するデータを活用しつつ、必要に応じて緊急承認等の制度を適用し、短期間に適切に審査・承認のプロセスを進める」ことについても言及されている。
- 新型コロナウイルス感染症の流行以降、mRNA ワクチン、組換えウイルスベクターワクチン等の新規モダリティの新型コロナウイルスワクチンが実用化され、ワクチンの研究開発が活発化している。特に mRNA ワクチンについては、新型コロナウイルス感染症以外にも様々な感染症をターゲットに開発が行われている。
- インフルエンザワクチンについては、mRNA ワクチン（レプリコンワクチン、細胞性免疫を標的としたワクチンを含む）の開発に加え、HA（ヘマグルチニン）だけでなく NA（ノイラミニダーゼ）を主要な抗原として含むワクチンや、注射剤以外の剤形（経鼻投与ワクチンや貼付型ワクチン等）の開発も進められている。
- プロトタイプワクチンの開発においては、これらの新たなモダリティや技術の活用も期待されているが、現行の「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」（2011 年 10 月 31 日、薬食審査発 1031 第 1 号、以下、「現行ガイドライン」）は、発出以降改訂されておらず、上記のような新たなモダリティや技術を活用したワクチンについても開発の指針を示すべく改訂が求められている。

2. 目的

- 本留意事項は、新型コロナウイルス感染症のパンデミックでの経験、現時点における科学的知見、国際的な動向等を踏まえ、今後プロトタイプワクチン[1]及びパンデミックワクチン[2]の開発を検討する際に留意が必要と考えられる点をとりまとめることを目的としている。
- また、今後、現行ガイドラインが改訂される際に直接記載すべき事項に限定せず、プロトタイプワクチンの開発等において留意が必要と考えられる関連事項を含めて幅広に検討を行った。それら関連事項については主に「9.その他の検討事項」にまとめた。
- 現行ガイドラインの改訂に当たっては、本留意事項を踏まえた上で、最新の科学的知見、国際的な動向等の調査・分析を積み重ねて検討を進めることが期待される。

3. 適用範囲

- パンデミック時には、プロトタイプワクチンを基にパンデミックワクチンの製造が行われることを踏まえると、プロトタイプワクチンには、迅速に製造できるモダリティが適していると考えられる。一方で、ワクチンのモダリティごとに安全性や有効性のバランス、免疫誘導の作用機序や持続性等が異なり、また、新型コロナウイルス感染症における経験を踏まえると、パンデミックの最初期と拡大期、終焉期では、求められるワクチンの製造速度、有効性・安全性、効果の持続性等が異なると考えられる。したがって、パンデミック時のあらゆる局面に対応できるよう、様々なモダリティのプロトタイプワクチンの開発を可能としておくことがパンデミック対策として有用と考えられる。
- インフルエンザワクチンについては、従来型の不活化ワクチン、組換え DNA 技術を応用した HA を主要な抗原として含むワクチンや HA に加えて NA を主要な抗原として含むワクチン、複製能を欠如させた又は複製能を有するウイルスベクターに HA 等を挿入した組換えウイルスワクチン、mRNA ワクチン等のワクチンや、注射剤以外の剤形（経鼻投与ワクチンや貼付型ワクチン等）の開発等、多様なモダリティのワクチンの開発が進められている。
- 本留意事項では、このような開発状況を踏まえ、モダリティや用いる抗原等を問わず、新型インフルエンザの発症予防や重症化予防を目的として開発されるワクチンを対象とする。

4. プロトタイプワクチンの開発等の基本的考え方

- 開発における基本的な考え方は、現行ガイドラインと同様であり、ヒトの間で繰り返し流行していない新規ウイルス株を用いて開発する必要がある。2009 年のパンデミック以降、様々

[1] プロトタイプワクチンとは、パンデミックインフルエンザの流行時に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である。

[2] パンデミックワクチンとは、実際にパンデミックを引き起こしたインフルエンザウイルス（又はそれを弱毒化したもの）を用いて、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である。

な亜型の高病原性インフルエンザウイルスが動物から検出されているが、ウイルス株によっては、免疫誘導効果が異なることも想定される。様々なウイルス株でも有効性及び安全性が期待できるよう、開発段階においては、免疫原性が低いと考えられるウイルス株、病原性が高いウイルス株等、特性の異なる複数の株を用いて検討を行うことが望ましい。

- また、有効性及び安全性の観点だけでなく、品質の観点からも様々なウイルス株に対応できるよう、製造工程及び品質管理についても特性の異なる複数の株を用いて検討することが望ましい。
- パンデミック時には、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、できる限り早く必要な免疫が賦与されることが求められる。本邦で製造販売されている季節性インフルエンザワクチンではアジュバントが用いられていないが、プロトタイプワクチンでは上記の観点からアジュバントの添加が有用となる場合も考えられる。アジュバントを用いる場合は、安全性を担保しつつ、アジュバントの種類及び添加量、並びに有効成分量を開発初期段階から検討する必要がある。
- プレパンデミックワクチン [3]やパンデミックワクチンは、ワクチン抗原に対してナイーブなヒトに接種されることから、プロトタイプワクチンの開発時には、接種回数や接種間隔を事前に検討しておくことは有用である。また、パンデミックが長期間にわたる場合は、追加接種（複数回の追加接種、異なるウイルス株を用いたワクチンでの追加接種を含む）が必要となる可能性がある。追加接種時の有効性及び安全性、免疫原性の持続性、交叉反応性等を検討することも有用である。
- パンデミック時には短期間に大量のワクチンを製造することが求められる。パンデミック時には、プロトタイプワクチンを基にしたパンデミックワクチンを迅速に製造できるよう、平時より製造体制を整えておく必要がある。

5. プロトタイプワクチンの製造及び品質管理

- これまでに様々な亜型の鳥インフルエンザウイルスがヒトに感染することが報告されており、亜型によってはワクチンの製造効率が低い、不活化が難しい、又は免疫誘導効果が弱い抗原株も想定される。そのようなウイルス株に対しても有効で安全なワクチンを製造できることを事前に確認しておくことが重要である。
- プロトタイプワクチンの開発に用いるウイルス株については、開発時点におけるそれまでの動物における新型インフルエンザウイルスの流行、免疫誘導能や病原性等の特性等を踏まえて、選択した妥当性について説明する必要がある。
- 既承認の感染症予防ワクチン等の製造プラットフォームは、それらのワクチンでの開発や製造で蓄積された成績や知識及び技術をプロトタイプワクチンの開発に活用できると考えられる。
- 品質管理において重要となる有効成分の含量、力価の管理方法については、モダリティによって管理方法が異なる。HA 抗原や NA 抗原を有効成分とするワクチンはそれらの含量によ

[3] プレパンデミックワクチンとは、新型インフルエンザとしてヒトで流行する可能性のある鳥インフルエンザウイルス株を用いて、平時に製造・備蓄されるワクチンであり、パンデミック時に、パンデミックワクチンが開発されるまでに用いられることが想定される。

る管理、mRNA ワクチンの場合は mRNA 含量及び純度による管理に加えて比活性や in vitro 力価による管理等も考えられる。組換えウイルスベクターワクチン等の生ワクチンは、感染価による管理が考えられる。それらの試験は、様々な抗原株に対して頑健な試験方法、つまり、抗原株の変更によりその試験品質が損なわれない蓋然性が高い試験方法であることを確認しておくことに加えて、パンデミックワクチンを試験するにあたって、プロトタイプワクチンの試験方法の妥当性を再確認・検討するときの手順や基準を予め検討しておくことが重要である。また、力価試験や含量試験は、信頼性・再現性の確保の観点から標準試薬・標準物質の作成や試験方法等の標準化がされることが望ましい。

- 新しいモダリティを活用したワクチンの品質評価の考え方については、平時に用いるワクチンも含めてガイドライン等により考え方を示すことが、プロトタイプワクチンの開発にも資すると期待される。
- パンデミックの状況により、接種対象者（医療従事者、小児等）や接種形態（集団接種、医療機関での個別接種等）が異なると考えられ、求められる剤形（マルチドーズ、シングルドーズ等）も異なると考えられる。開発するワクチンがパンデミック時にどのように使用されるかを想定して、開発する製剤を検討する必要がある。また、剤形により、臨床現場で使用する際の外来性感染性因子の汚染リスクや安定性を考慮し、保存剤を使用することの必要性や使用する保存剤の種類を検討する必要がある。
- パンデミック時には、可能な限り早く出荷することが求められることから、規格試験、工程内管理試験等で時間を要する外来性ウイルス試験、無菌試験、力価試験等については、PCR 法や次世代シークエンシング法、迅速試験法等の利用可能性についても検討しておくことが重要である。
- パンデミック時には、短期間に大量のワクチンの製造が求められることから、製造に必要な原材料や資材等が速やかに入手できるようあらかじめ供給業者等と調整を行っておくことが重要となる。また、入手が困難な場合に代替品で対応できるよう、候補となる代替品を予め選定し、同等性等を確認しておくことも有用である。
- パンデミック時に速やかに製造が開始できるよう、生産ラインを他品目と共有している場合は切替えの手順等を予め定め、実際にパンデミックが発生した際にも迅速に対応できるよう製造体制を整えておくことが重要である。また、専用の製造設備を用いる場合は、パンデミック時に速やかに製造できるよう、定期的な製造設備のメンテナンス、バリデーション等を必要に応じて行っておくことが重要である。
- パンデミック時に速やかに実生産スケールでの製造を開始できるよう、株を変更した際に影響を受ける工程パラメータ（培養条件、不活化条件等）を事前に理解し、製造に用いる抗原株の特性に応じた工程パラメータの調整方法を予め検討しておくことが重要である。
- パンデミック時には長期保存試験結果が得られる前であっても、流通に必要な有効期間を付与し、可能な限り早く出荷することが求められる可能性がある。複数の抗原株を用いた原薬及び製剤の安定性に関する成績等から株変更が及ぼす安定性への影響について事前に評価し、パンデミックワクチンに対して適切な貯蔵方法及び有効期間を設定できるように事前の知識を蓄積しておくことが重要である。

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開発において、必要な非臨床試験、特に発症予防効果及び免疫原性の評価に関する試験の考え方については、基本的に現行ガイドラインと同様であり、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）（2024 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 第 1 号）に準じて実施する必要がある。
- 安全性評価やその他の非臨床試験については、モダリティに応じて追加で実施すべき試験が想定される。一般的には、mRNA ワクチンは、脂質ナノ粒子（以下、「LNP」）に用いられる脂質の遺伝毒性に関する評価や生体内での分布が評価されている。また、組換えウイルスワクチンでは生殖細胞への組込みリスクに関する評価、生体内での分布及び排出に関する評価、生ウイルスワクチンでは感染性ウイルスの排出の評価がされている。
- 既承認の季節性インフルエンザワクチン等と同じ製造プラットフォームを用いて製造されるプロトタイプワクチンについては、それらのワクチンで実施された非臨床試験成績が利用できる可能性がある。利用可能性については、これまでに蓄積された知見等に応じて変わりうる。mRNA-LNP ワクチンのプラットフォームアプローチについては、「感染症予防を目的とした mRNA-LNP ワクチンの非臨床安全性評価におけるプラットフォームアプローチ利用の考え方について（2026 年 2 月 6 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構ワクチン等審査部事務連絡）（Early Consideration）」が参考になる。

7. プロトタイプワクチンの臨床試験

- 本邦において、感染症予防ワクチンの臨床試験に関するガイドラインとして、現行ガイドラインの他に、臨床試験の計画、実施、評価方法等の標準的方法を概説した「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（2024 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 第 4 号）等が発出されている。
- 本邦において、季節性インフルエンザワクチンの開発に特化したガイドラインは発出されておらず、季節性インフルエンザの開発については、上記のガイドラインに沿って、一般的に、発症予防効果を指標とした有効性の評価が行われている。
- インフルエンザワクチンの免疫原性の評価方法については、2009 年の新型インフルエンザのパンデミック以降、各規制当局における評価基準等に更新等は見られず（2026 年 3 月時点）、また、有力な代替指標等も示されていないことから、HA に対する免疫原性を期待して開発されるワクチンについては、現時点では、引き続き現行ガイドラインに示されている 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）も含めた評価が考えられる。なお、海外規制当局において、関連するガイドライン等を見直す動きも見られていることから、引き続きその動向を注視する必要がある。
- 一方で、mRNA ワクチンや組換えウイルスワクチン等については、抗体の誘導だけではなく、細胞性免疫の誘導もワクチンの有効性に重要な役割を果たしていると考えられることから、これらの免疫能を評価することも有用と考えられる。また、HA 抗原以外の抗原を主要な有効成分とするインフルエンザワクチンや皮下・筋肉内接種とは投与経路が異なる経鼻接種等のインフルエンザワクチンにおいては、発症予防効果以外の有効性評価は確立していない。そ

れらのワクチンについては、代替となる指標について検討する必要がある。

- 海外では、季節性インフルエンザに対する mRNA ワクチンが既に承認されている。新規モダリティのインフルエンザワクチンの開発が海外で先行する場合には、海外で用いられた評価指標等の情報が、本邦における開発計画の検討の参考になる可能性がある。
- インフルエンザワクチンの安全性評価の基本的な考え方については、各規制当局における評価基準等に更新等（2026 年 3 月時点）は見られないものの、モダリティごとに追加で評価が必要となる有害事象の有無について、他の疾患を対象とする同じモダリティのワクチンでの安全性情報、ワクチンの製造に用いるウイルスの特性等を踏まえ、検討することも重要である。また、安全性評価を行う被験者数については、特に評価が必要な有害事象（これまでのインフルエンザワクチンで報告されている重症度の高い有害事象、因果関係が認められている有害事象（副反応）、潜在的に発現が危惧される有害事象等）や同じモダリティのワクチンにおける情報等を考慮して検討することが重要である。
- 試験の対象者及び用量設定に関する基本的な考え方は、現行ガイドラインと同様であるものの、開発対象とする疾病による負荷が特定の集団（小児等）で高いことが想定される場合には、当該集団に対する開発の優先度を踏まえて試験対象を選択することも考慮が必要である。
- 小児、妊婦や高齢者においては、免疫原性や有害事象の発現リスクが異なる可能性がある。各年齢層において、適切な用法及び用量を検討することが有用となる。
- 季節性インフルエンザワクチンと同様の製造プラットフォームを用いる場合は、当該ワクチンの用法及び用量を検討した試験成績、発症予防効果の試験成績等が活用できる可能性がある。

8. パンデミックワクチンの検討事項

- パンデミック時のパンデミックワクチンの安全性情報の収集については、今後整備される予防接種データベースやその他の医療情報データベースにおける調査等の活用も有用と考えられる。また、パンデミックワクチンの有効性の評価については、プロトタイプワクチンの開発時は代替ウイルスを用いた免疫原性等の限定的な評価となることから、製造販売後における情報収集及び評価が重要であり、それらの評価方法について今後検討が必要である。
- パンデミック時には情報が錯綜し人々が混乱する可能性が想定されるため、パンデミック時に適切な情報提供を行うための資材についても平時から検討が必要である。具体的な取組みとして、例えば、国民の声を定期的に確認するための社会調査等を実施し、情報発信の工夫についてあらかじめ検討を行うことが挙げられる。

9. その他の検討事項

- これまでのプレパンデミックワクチンの製造開発において認められた課題や新型コロナウイルス感染症への対応で明らかとなった課題を踏まえ、今後は以下の点についても考慮が必要である。現時点においては十分な検討がされていない項目も含まれるが、今後、関連研究の進捗等も踏まえ、ガイドラインの改訂やその他の機会において検討を進めることが可能な場合も想定される。
  - 平時からプレパンデミックワクチン及びパンデミックワクチンの開発におけるウイルス

シードの標準品や抗体の測定に用いる標準血清の配布体制を整備することがパンデミック時における迅速な対応に有用と考えられる。

- パンデミック時にワクチンを迅速に製造できるよう、以下の点が重要である。
  - 求められる期間内に必要な量のワクチンを供給できるよう、製造スケジュールや製造スケールを予め検討しておくことが重要である。
  - 製造に用いるウイルス株の迅速な提供、病原体入手等に係る仕組みの整備等を進めておくことが重要である。また、プロトタイプワクチン等の承認前検査及び国家検定の取扱い並びに実施する試験項目について整理が必要である。
  - 平時から、ワクチンの製造に使用する材料（部材、附属物を含む）の確保、製造の前段階（製造施設の確保や職員のトレーニング）を含めた社内体制の構築や、パンデミック時の製造キャパシティの拡大に備えた事前の検討等が重要と考えられる。また、その観点から、開発段階から承認後の製造体制維持も含めて国による支援体制が重要となる。
- アジュバントについて、最新の研究成果等を利用し、抗原成分との事前の組合せの検討や期待する免疫原性の効果の検討を効率化できる可能性がある。
- Controlled Human Infection Model（CHIM）試験について、これまでに本邦での利用事例はないことから、利用可能性を検討する際には、倫理上の課題に加えて、実施体制上の課題（試験に用いるウイルスの種類、実施施設の整備等）を整理した上で、ワクチン開発における位置付けを検討する必要がある。

- また、行動計画では、「製薬関連企業が開発に乗り出しやすくするため長期かつ継続的な研究支援体制の構築及び研究開発や治験に係る専門人材の育成を含め、支援策について整理するとともに、研究開発や臨床試験（治験等）の意義について国民への啓発を行う」とされており、国内における基礎研究の開発力の向上を目指し、資金的な支援の他、官民の協力体制の構築等のサポート体制の検討は重要な課題の一つと考える。
- パンデミックワクチンについては、新型コロナウイルス感染症のパンデミックの経験より、ワクチンの安全性及び有効性等について接種を受ける人及び国民に正確な情報を伝えることは重要であり、パンデミック時のワクチンのリスクコミュニケーションのあり方について平時から検討することが重要である。
- 遺伝子組換えウイルスベクターワクチンの開発には、「「感染症の予防を目的とした組換えウイルスワクチンの開発に関するガイドライン」について」（2024 年 3 月 27 日付け医薬薬審発 0327 第 7 号）が参考にできるほか、ベクターに使用するウイルスに係る規制については個別に対応の検討が必要な場合がある。

以上