Ⅲ．参考資料（有識者へのヒアリング　議事概要及び参考資料）

有識者：石井 健 先生（所属：東京大学医科学研究所）

【説明の概要】

有識者から、過去にプロトタイプワクチンのガイドライン策定に関わった経験、昨今の mRNA ワクチンの研究等の経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- 事前質問②インフルエンザに対する mRNA ワクチンの開発について
  - アメリカにおける政治的な状況を含めて 3～4 年前に比べると mRNA ワクチンの研究開発が滞っていること、Self-amplifying RNA では高い免疫原性を発揮するワクチンが期待できるものの一般的には他のワクチンの代替品の一つと考えられること、また、SNS 等で mRNA ワクチンに危惧を示す声がある実態も踏まえると、インフルエンザワクチンとして mRNA ワクチンが主流になることはないのではないか。
  - また、ターゲットとなる抗原が複数あるようなウイルスの場合は、免疫学的な評価が難しく、ガイドラインに記載できないと考えられるため、mRNA ワクチンありき・新型コロナの経験ありきのガイドラインにはしない方がよい。
  - mRNA ワクチンをガイドラインに含める場合は、mRNA のカテゴリを作り、ウイルスタンパクごと（HA、NP、NA、M2）に特化して、詳細をガイダンスにまとめる構成がよいのではないか。
- 事前質問③Cap 構造が外れた mRNA や dsRNA の混入率について、メチル化等の他の要素も影響するため混入率のみで免疫応答との関係を議論することはできず、また、既存のワクチンにおいてはロット間の差が大きかったことから、混入率の範囲を規定するのは困難ではないか。
- 事前質問④LNP の構造や表面電荷について、電顕や DLS といった限られた評価しかできない現状であることや、ゼータ電位はワクチンによって大きく異なり、ロット間の評価は可能だが、ガイドラインとして詳細な基準を設定することは難しい。
- 事前質問⑤細胞性免疫の誘導について、抗原特異的な細胞性免疫をワクチンの免疫原性や potency assay で示すことは現時点で不可能であり、また、correlates of protection と比例して示すことも難しいため、現状ではガイドラインに載せられるものはない。
- その他
  - mRNA を用いた粘膜免疫を標的とするワクチンは、現時点では臨床試験が実施される品目は把握していないことから、ガイドラインに記載する必要はないのではないか。
  - パンデミック時には非臨床、臨床（第Ⅰ～Ⅲ相）を同時並行に行う計画も許容されることをガイドラインに記載すべきである。
  - ワクチンの有効性評価として、アニマルルール、CHIM 試験の位置付けを規定するべきである。また、AI 解析によるワクチン株として用いた抗原のシーケンス情報の解釈について、どこまで有効性評価の根拠として重要視できるかについて、ガイドラインに記載するべきである。
  - インフルエンザではこれまでの経験を基にパンデミック時に備えてワクチン開発は可能である。一方で、他のウイルスにおいては評価系の確立の困難さから開発中止となるワクチンも存在することから、プロトタイプワクチンのガイドラインに mRNA ワクチンを

検討する際には、他のウイルスに対する mRNA ワクチンの開発状況も考慮すべきである。

- プロトタイプワクチンの表記について、ヨーロッパでも使用されているモックアップワクチンの表記が適当と考える。

※発表資料について、当日は時間の関係で一部スライドについて説明が行われた。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、研究班と以下の事項について意見交換が行われた。

- ワクチンのモダリティについて、研究班からは、季節性インフルエンザでは基礎免疫がある人が多い一方で、パンデミックウイルスには免疫の無い人がほとんどであること、免疫の獲得にアジュバントが不可欠であるワクチンの現状を踏まえると、mRNA ワクチンの開発も検討する必要はあるのではないかとの意見があった。一方で、新型コロナウイルスワクチン開発において、mRNA ワクチンは小児で発熱等の副作用が多く苦労した経験から、mRNA ワクチンの開発は困難となる可能性も高いとの意見もあった。
- ガイドラインの策定について、有識者からは、新型インフルエンザ行動計画に対応したプロトタイプワクチンのガイドラインであることは理解するが、将来的な備えとして他の感染症を含めたパンデミックワクチンのモックアップワクチンの考え方も含めてはどうかとの意見が示された。更に、mRNA ワクチンの評価系に関するしっかりとした基準を定めることにより国内で高水準のワクチンを平時から製造しておくことは、日本のワクチン産業の発展の観点からも有用であると説明された。研究班からは、国際整合性の観点も考慮しながら、ガイドラインのスコープや内容を検討していく必要があるとの意見があった。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（石井健先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプワクチンガイドラインに関して、改定・追記すべき点やご意見があればご教示ください。

② ガイドラインの対象範囲に mRNA ワクチンを含める場合、先生のご専門の見地からガイドラインにどのような内容を記載するべきと考えるか、ご意見があればご教示ください。

③ mRNA ワクチン中に含まれる Cap 構造が外れた mRNA や dsRNA などの混入率はあらかじめ測定出来ると思いますが、どの程度まで許容出来ると考えるか、ご意見があれば可能な範囲でご教示ください。

④ LNP の粒径や表面電荷は基準として設定出来ると考えるか、先生のご意見を可能な範囲でご教示ください。

⑤ 細胞性免疫の誘導について、プロトタイプワクチンに必要な機能と考えられるか、先生のご意見を可能な範囲でご教示ください。

以上

有識者：伊藤 澄信先生（所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院　臨床研究・治験センター長）

【説明の概要】

有識者から、プレパンデミックワクチンの臨床試験に携わった経験等について、以下のとおり説明があった。

- 沈降インフルエンザワクチン H5N1 に関する過去の臨床研究において、追加接種により高い中和抗体価及び異なる株間での交差免疫が確認されており、また、初回のワクチン接種から 2 回目接種までの接種間隔が長いほど強い中和抗体価の上昇が確認され交差免疫の成熟が示唆されている。
- アルミアジュバントを含む鶏卵培養 H7N9 インフルエンザワクチン及び oil-in water アジュバントを含む細胞培養 H7N9 インフルエンザワクチンに関する過去の臨床研究において、oil-in water アジュバントを添加したワクチンでは追加接種により高い HI 抗体価及び中和抗体価が確認され、アジュバント非含有の細胞培養 H7N9 インフルエンザワクチンでは効果（免疫応答）が低かった。なお、上述の臨床研究を踏まえると、H7 あるいは H5 亜型の違いにより有効性が異なることを考慮する必要がある。
- 細胞培養 H7N9 インフルエンザワクチンの更なる研究により、以下の点が明らかとなっている。
  - ワクチン株及び野生株に関する中和抗体の GMTR は、野生株と比較してワクチン株で総じて高い。
  - 中和抗体と HI 抗体では、同一の株に対して測定した場合に GMTR の結果に相違があり、中和抗体で高値となる。
- これまでの新型インフルエンザワクチン及び新型コロナウイルスワクチンの研究を踏まえ、抗体測定系の標準化、国内での抗体測定が可能な体制作り及び迅速なウイルス株の提供体制について改善が必要であると考えている。
- 今後、新型インフルエンザのプロトタイプワクチンのガイドラインを改訂するにあたり、至適接種間隔や免疫持続性、小児用量の決定等が課題と考える。特に、小児用量に関しては早期に検討するべきと考える。
- 事前質問に関する回答は別添のとおり。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、研究班と以下の事項について意見交換が行われた。

- アジュバント非含有の細胞培養 H7N9 インフルエンザワクチンでは効果が低かったことについて、有識者からは、HA 含量からは妥当な結果と思われた。第Ⅰ・Ⅱ相の鶏卵培養 H7N9 インフルエンザワクチンでの用量別の検討結果と H5N1 株に関する臨床研究での試験成績と比較した際にも、鶏卵培養 H7N9 インフルエンザワクチンで抗体価が低い値であったことが説明された。
- 免疫原性の評価指標について、有識者からは SRH 抗体価と中和抗体価あるいは HI 抗体価との相関係数は 0.8 程度で中和抗体価と HI 抗体価の相関係数に比べて低かった。また、最終的には抗体価だけでなく、発症予防を評価する必要性が言及された。加えて、抗体価の測定に

ついては、測定手技によってばらつきが生じないようにバリデーションをとった標準的な測定方法を開発することの重要性について言及された。

- アジュバントについて、有識者から、特許戦略が課題ではあるものの、今後の開発においてはいくつかのアジュバントを用いてデータを取得する重要性が説明された。
- 接種間隔についてはパンデミック時に接種間隔を長くして中和抗体価を上昇させる戦略をとることは難しいものの、ワクチン株が流行株と異なった場合でも基礎免疫の獲得によって交差免疫による有効性は期待できる可能性が言及された。

以上

（参考資料 1）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（伊藤澄信先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプガイドラインに関する懸念点やご意見があればご教示ください。

② 現行のプロトタイプワクチン GL では、免疫原性の評価指標として EMA の 3 つの基準を参考としているが、プレパンデミックワクチンに関する臨床試験に携わられたご経験を踏まえ、臨床試験での評価項目の適切性や試験実施のフィージビリティ等について、ご意見があれば伺わせてください。

③ これまでに実施されたプレパンデミックワクチンに関する臨床試験のうち、ウイルスの亜型による有効性・安全性の傾向の違いがあればご教示ください。

④ 新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）にも対応したガイドライン策定において、臨床試験上、別途留意すべきと考えることがありましたらご教授ください。

⑤ プロトタイプワクチンの臨床試験において、新たなモダリティにおいて追加すべきとお考えの評価項目を教えてください。

⑥ 小児におけるプロトタイプワクチンの臨床試験の必要性と実現可能性についてどのようにお考えでしょうか。また、パンデミック発生時に小児へのワクチン接種を早期に実現するために平常時に準備しておくことを教えてください。

⑦ プロトタイプワクチン、パンデミックワクチンともに、複数のモダリティがあるほうがよいと思いますか、あるいは統一した方がよいと思いますか、その理由とともに教えてください。

厚生労働科学特別研究事業

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

ヒアリング

順天堂大学医学部附属順天堂医院
臨床研究・治験センター
伊藤澄信

2025/12/5

沈降インフルエンザワクチンH5N1における臨床研究

経緯：　平成20年度から厚生科学研究事業において、沈降インフルエンザワクチンH5N1の臨床研究を実施し、安全性、有効性、交叉免疫性等について検討してきた。（研究班：庵原俊昭（国立病院機構三重病院院長）

※新型インフルエンザ等政府行動計画において、「国は、新型インフルエンザ発生時のプレパンデミックワクチンの有効な接種方法等の検討に資するよう、最新の流行状況を踏まえ、製剤化済みワクチンの一部を用いて有効性・安全性についての臨床研究を推進する。」こととしている。

年度	研究内容	主な結果
H20-21	インドネシア株と安徽株の免疫原性とブースター効果の検討（初回接種における免疫原性と安全性）	インドネシア株接種者はインドネシア株に対する抗体上昇があり、安徽株接種者は安徽株に対する抗体上昇はあったが、接種しなかった株に対する抗体上昇はほとんど認めなかった。2年前にベトナム株を接種した人にインドネシア株又は安徽株を接種したところ、インドネシア株接種者ではベトナム株、インドネシア株だけでなく安徽株に対しても抗体が上昇。また安徽株接種者はベトナム株、安徽株だけでなくインドネシア株に対して抗体が上昇したことから、ブースター接種により幅広い交叉免疫が確認された。安全性は容認される範囲。
H22	チンハイ株の免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果の検討（ブースター効果、免疫原性）	インドネシア株接種者にチンハイ株を接種しても、安徽株接種者にチンハイ株を接種しても、インドネシア株、安徽株、チンハイ株、ベトナム株に対する抗体は上昇し幅広い交叉免疫を確認。
H23 H24	異種株の連続接種した場合における交叉免疫性の検討、1回接種による基礎免疫の誘導効果の検討	ベトナム株接種3週間後にインドネシア株を接種したところ、ベトナム株に対する抗体は上昇したが、インドネシア株や安徽株、チンハイ株に対して抗体は上昇しなかった。インドネシア株接種6か月後にインドネシア株またはベトナム株を接種すると、安徽株およびチンハイ株に対する抗体も上昇し、幅広い交叉免疫が認められたが、ベトナム株接種6ヶ月後にベトナム株またはインドネシア株を接種すると、ベトナム株に対する抗体上昇は優れていたが、他の3株に対する抗体上昇は低率、よって交叉免疫の誘導は弱い。
H25	新規株の有効性、安全性、至適接種間隔、異種株に対する交叉免疫性の検討	エジプト株の接種間隔を3週、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月とした臨床試験は実施済み。エジプト株、インドネシア株、アンフィ株、ベトナム株の抗体価を測定依頼中。

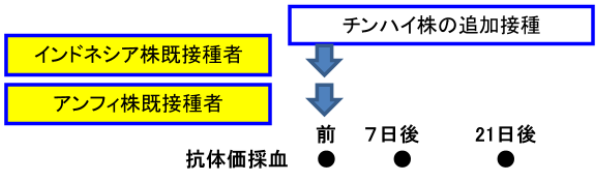
※　平成18-19年度に、臨床治験としてベトナム株の成人と小児に対する接種を実施。15μg/dose群の方が、抗体陽性率、平均抗体価が高　かった。安全性は容認される範囲であった。この結果を受け、平成19年1回接種量15μg/doseの2回接種で薬事承認された。小児では初回接種後の発熱率が高く、接種量を0.25mlから0.1mlに減少しても、発熱率には変化がなかった。2回接種後の発熱率は初回に比べ有意に減少していた。なお、発熱率は年齢が小さい子どもほど高く、発熱を認めた子どもの群の方が、発熱を認めなかった群よりも接種後の平均抗体価は高値。

【平成22年度研究の目的】

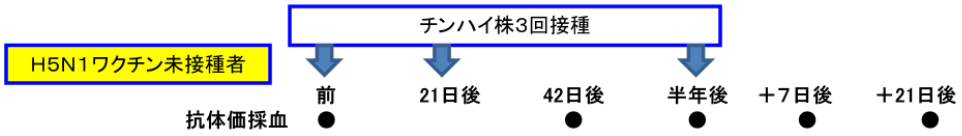
- インドネシア株、アンフィ株の既接種者における交叉免疫性の確認
- チンハイ株の基礎免疫誘導効果・追加免疫効果の確認
- 初回接種（2回）と追加接種に同じチンハイ株を用いた時の交叉免疫性の獲得の有無

【研究の概要】

A） 平成20年度にインドネシア株又はアンフィ株を2回接種した被験者（各100名）を対象にチンハイ株を1回追加接種し、有効性と安全性を確認する。



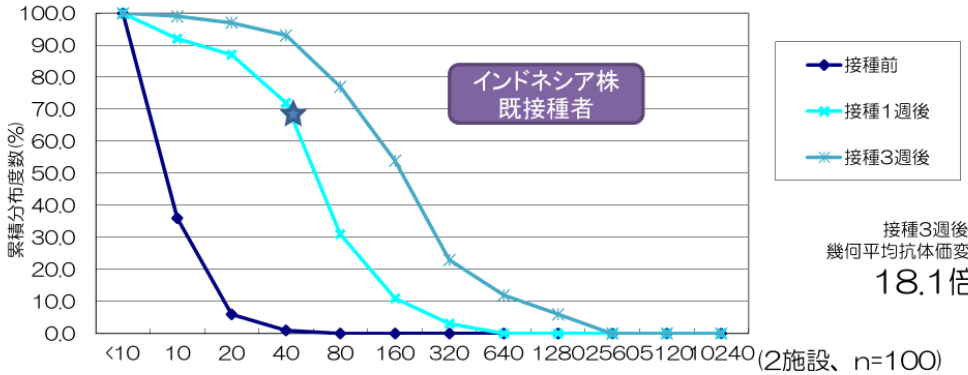
B） プレパンデミックワクチン（H5N1）未接種者（120名）を対象に、チンハイ株を3回接種し、有効性と安全性を確認する。



青海株に
対する中和抗体価

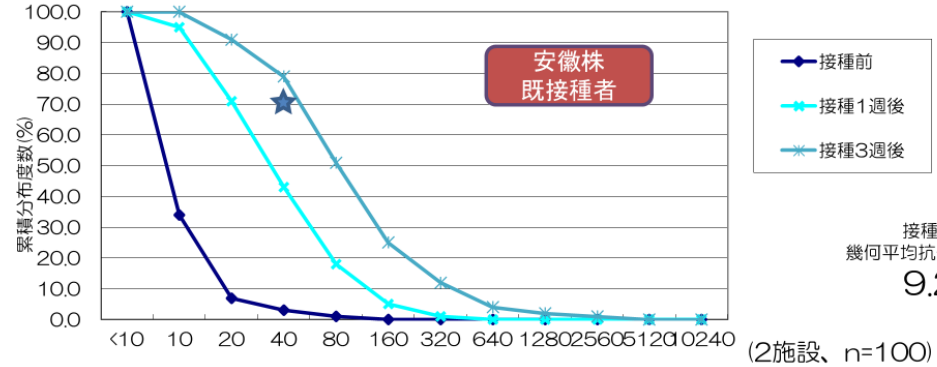
青海株追加1回接種

（PC=FAS解析）



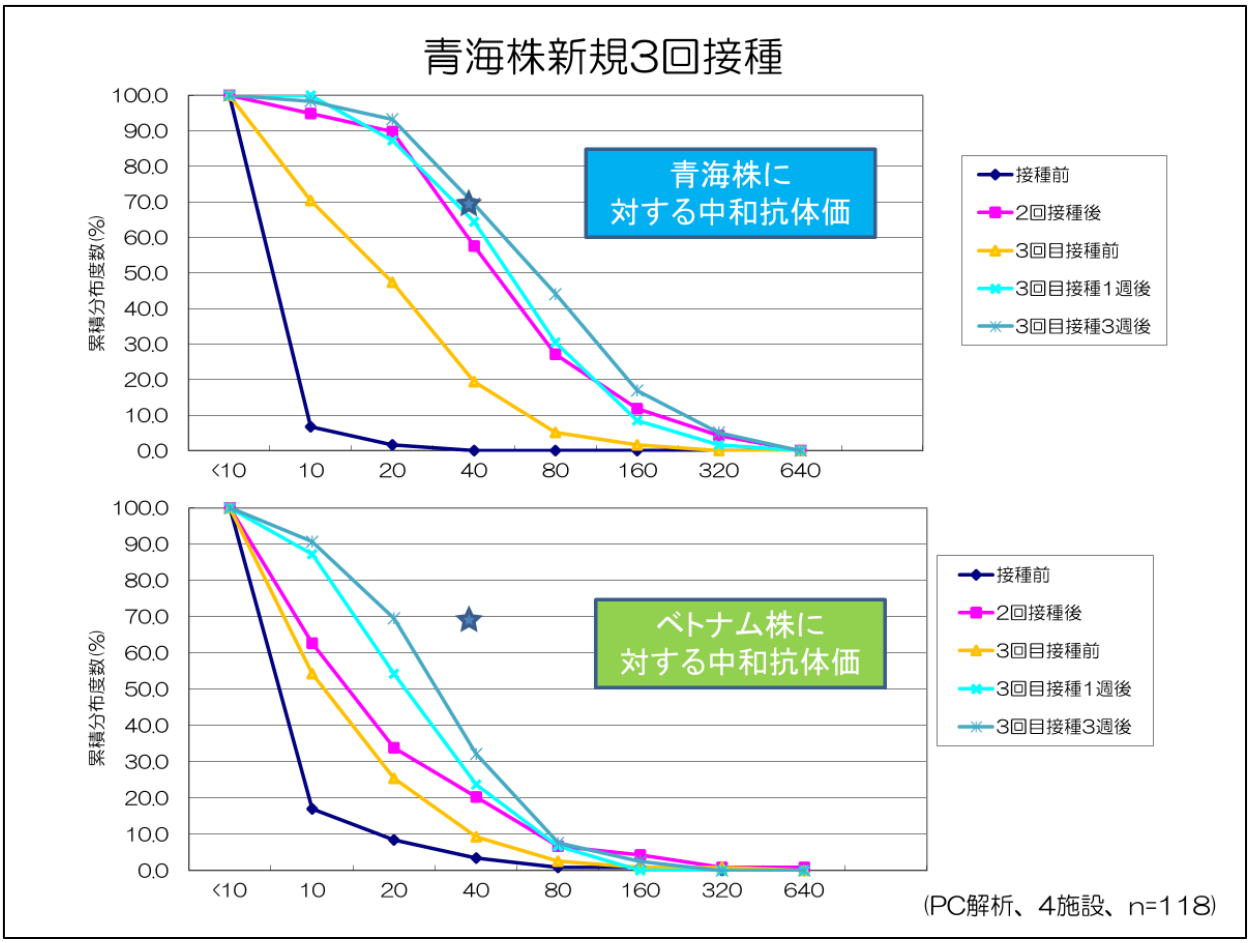
接種3週後
幾何平均抗体価変化倍率
18.1倍

（2施設、n=100）



接種3週後
幾何平均抗体価変化倍率
9.2倍

（2施設、n=100）



2013年度厚労科研

研究方法

ワクチン接種・抗体価採血スケジュール

エジプト株免疫原性確認試験と初期2回至適接種間隔検討試験をあわせてWEBによる無作為割付とした

1) エジプト株免疫原性確認試験

被験者数50名

H5N1ワクチン未接種者 → 1回目エジプト株 → 2回目エジプト株

0日 / 21日 / 42日後

抗体価採血 ● ●

ワクチン1回接種につき15μg(0.5mL)を筋肉内投与

各ワクチン接種後、健康観察日誌の記載

2) 初期2回至適接種間隔検討試験

被験者数90名(接種間隔60日群、90日群、180日群、各群30名)

H5N1ワクチン未接種者 → 1回目エジプト株 → 2回目エジプト株

0日 / 60日/90日/180日 / 81日後/111日後/201日後

抗体価採血 ● ●

3) 安全性確認試験

被験者数436名

H5N1ワクチン未接種者 → 1回目エジプト株 → 2回目エジプト株

0日 / 21日 / 42日後

安全性確認試験は抗体価採血は実施していない

2013年度厚労科研

結果：基礎免疫誘導効果・交差免疫性

エジプト株免疫原性確認試験・初期2回至適接種間隔検討試験
幾何平均抗体価増加倍率　接種前 VS 2回目接種後（95 %信頼区間）

試験名	接種間隔	n	測定株			
			ベトナム クレード1.0	インドネシア クレード2.1	エジプト クレード2.2	アンフィ クレード2.3
エジプト株免疫原性確認試験	3週間	50	2.5 (1.9-3.4)	1.5 (1.3-1.7)	16.7 (12.4-22.4)	1.6 (1.4-2.0)
初期2回至適接種間隔検討試験	60日	30	3.9 (2.7-5.6)	2.2 (1.6-2.9)	23.2 (14.5-37.0)	3.0 (2.3-4.1)
	90日	30	4.0 (2.8-5.8)	2.8 (2.1-3.6)	34.3 (21.4-55.0)	3.2 (2.4-4.5)
	180日	29	5.2 (3.6-7.6)	3.4 (2.4-4.8)	52.9 (35.3-79.2)	5.2 (3.7-7.4)

接種間隔180日後の被験者数は30名だが、うち1名は201日後の抗体価採血ができず、有効性評価対象者は29名となった

（参考） ワクチン有効性の国際的評価基準であるEMEA基準では、以下の3つのうち1つでも満たせば有効と評価する。
①抗体変化率＞2．5倍、②抗体保有率＞70%、③抗体陽転率＞40%

H5N1トリインフルエンザワクチン開発でわかっていること

- 既感染あるいはワクチン接種をしていると、1週間で抗体価が急上昇する。
- 短期間に2つの異なる株を接種しても効果はない
- 2回目接種1か月より3か月、6か月と時間がたつほど抗体価の上昇が強くなる。
- 異種株に対する交差免疫は時間がたつほど熟成する。

免疫は熟成する

H7N9インフルエンザワクチン　医師主導治験概要

第Ⅱ相部分（健康成人20歳以上を対象）

単施設非盲検 安全性確認試験

HA含量30μg アジュバント非含有

被験者5名

1回目接種翌日 観察終了後

効果安全性 検討委員会

三重中央医療センター
九州医療センター
金沢医療センター
別府医療センター
千葉東病院　で実施

多施設共同被験者・評価者盲検 無作為化比較試験

被験者・評価者盲検 無作為化（3群）

HA含量15μg アジュバント含有	HA含量30μg アジュバント含有	HA含量30μg アジュバント非含有
被験者45名	被験者45名	被験者45名

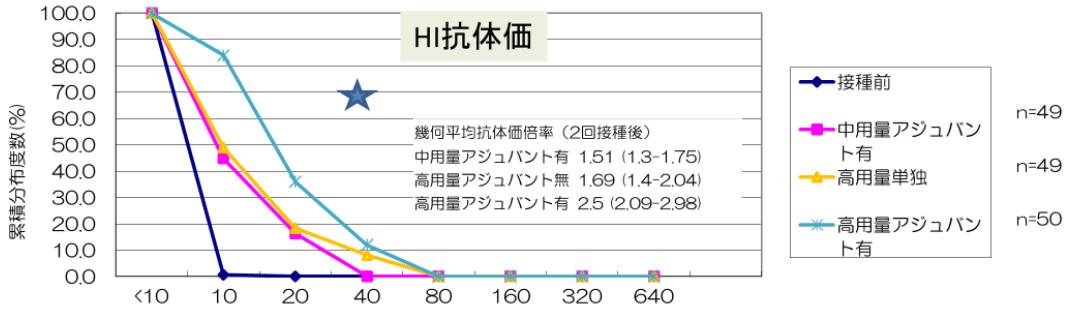
効果安全性 検討委員会

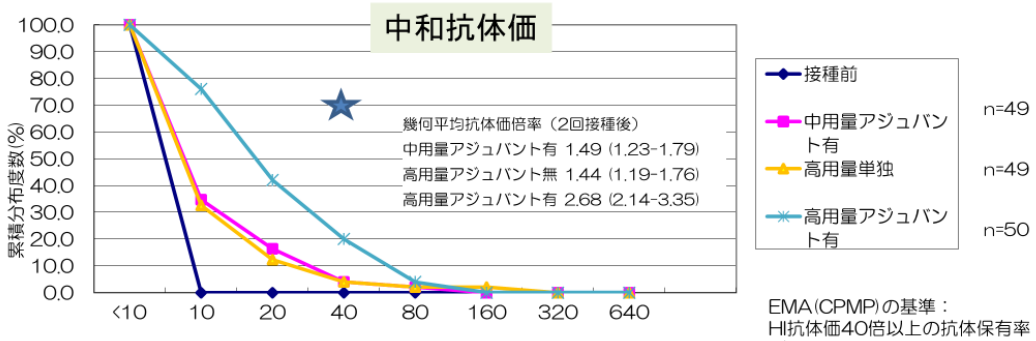
・多施設共同被験者・評価者盲検無作為化比較試験の登録被験者数が45例を超えた時点で開催
・治験担当医師が臨床上問題があると判断される有害事象が発現した場合に開催

（被験者数50名、有効率70%とすると95%信頼区間は55.4-82.1%となる）

鶏卵培養インフルエンザワクチンA/H7N9 第Ⅰ相+第Ⅱ相試験HI/NT抗体価結果

★ 接種前に1:10未満で接種後1:40となった被験者が70%





EMA(CPMP)の基準：
HI抗体価40倍以上の抗体保有率が70%より大きい

測定：阪大微研

H7N9細胞培養インフルエンザワクチン　医師主導治験概要

KD-295-H7N9

英国のWHO Essential Regulatory Laboratory が開発したワクチン製造候補株（ NIBRG -268 ）をEB66細胞（アヒル胚性幹細胞由来株化細胞）を用いて培養し、アジュバント（AS03）を添加したワクチン。
　2014年3月にH5N1不活化HAワクチン（AS03添加）は承認。
プロトタイプワクチンは2015年3月承認。

横浜医療センター
名古屋医療センター　で実施
モニタリング：モニタリングハブ
監査：仙台医療センター
効果安全性評価委員会：三重病院

試験の概要
- H7N9亜型用ワクチンのヒトへの投与経験はない。
- AS03は2009年のアレパンリックス（H1N1）筋注での投与経験はある。
- 「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」（薬食審査発1031第1号 平成23年10月31日）に規定する最低例数の50例の単群オープン試験。
- 主要評価項目はHI抗体価
- 3週間隔2回接種後、観察期間は接種後6か月、潜在的免疫介在性疾患（pIMDs）を捕捉
- H7亜型流行時の発症率等調査

KD-295-H7N9

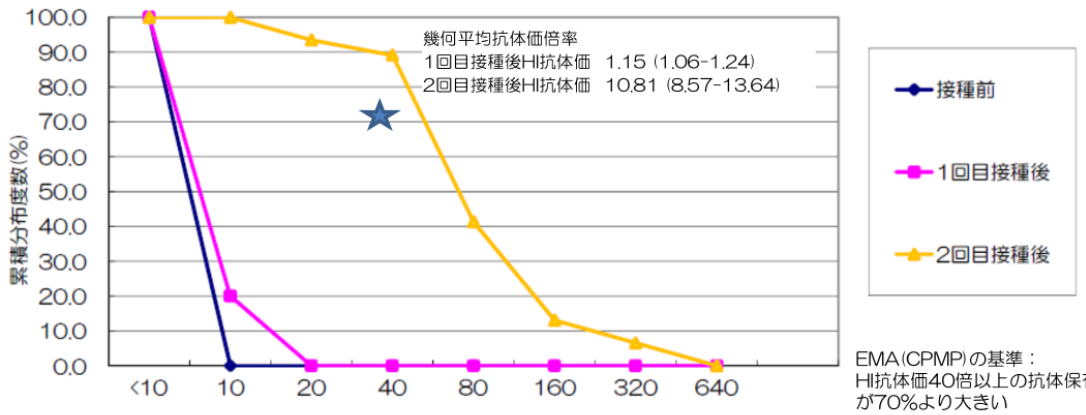
H7N9型インフルエンザウイルスに対する
HI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図

1）：（ ）内は対数変換値(Log10)

項目	回数	例数	抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640
HI抗体価	接種前	50	50	0	0	0	0	0	0	0
	1回目接種後	50	40	10	0	0	0	0	0	0
	2回目接種後	46	0	3	2	22	13	3	3	0

		抗体価 1) <10 (0.70)	10 (1.00)	20 (1.30)	40 (1.60)	80 (1.90)	160 (2.20)	320 (2.51)	640 (2.81)	(3.11)
HI抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0	
	1回目接種後	100	20	0	0	0	0	0	0	
	2回目接種後	100	100	93	89	41	13	7	0	

★ 接種前に1:10未満で接種後1:40となった被験者が70%



EMA（CPMP）の基準：
HI抗体価40倍以上の抗体保有率が70%より大きい

測定：化血研

H7N9細胞培養インフルエンザワクチン　医師主導治験概要

TAK-750

TAK-750はBaxterの技術移管を受けて国内で製造したものである。インフルエンザウイルス株（A/Anhui/1/2013(H7N9株)）の野生株をアフリカミドリザルの腎臓上皮細胞由来のVero細胞を用いて培養している。アジュバントは添加されていない。
　2013年4月にプロトタイプワクチンの製造販売承認、2013年6月に細胞培養インフルエンザワクチンH5N1が承認されている。

試験の概要
- H7N9亜型用ワクチンのヒトへの投与経験はない。
- 「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」（薬食審査発1031第1号 平成23年10月31日）に規定する最低例数の50例の単群オープン試験。
- 主要評価項目はSRH抗体価
- 3週間隔2回接種後、観察期間は接種後28日
- H7亜型流行時の発症率等調査

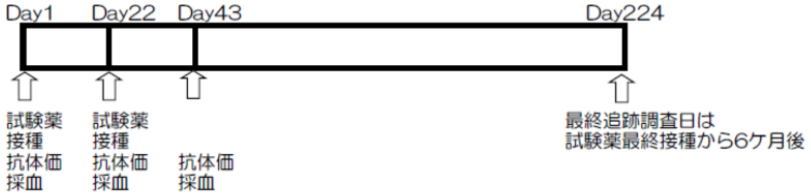
三重中央医療センター
近畿中央胸部疾患センター
で実施
モニタリング：モニタリングハブ
監査：九州医療センター
効果安全性委員会：三重病院

H7N9型細胞培養インフルエンザワクチン　特定臨床研究

製剤化した国家備蓄H7N9亜型細胞培養ワクチン
〔A/Guangdong/17SF003/2016（IDCDC-RG56N）〕株
製造用細胞　：EB66細胞
アジュバント：AS03
被験者数：70名

- 認定臨床研究審査委員会で審議
- 救急医療体制の整った医療機関

で実施



試験の目的
①細胞培養インフルエンザワクチンについての安全性および有効性の知見を集積すること。
②国家備蓄されているH7N9株〔A/Guangdong/17SF003/2016（IDCDC-RG56N）〕株の有効性を検証する。
③将来H7N9型インフルエンザが流行した際に、本備蓄ワクチンの有効可能性を推察するための血清検体を国立感染症研究所に保存すること。

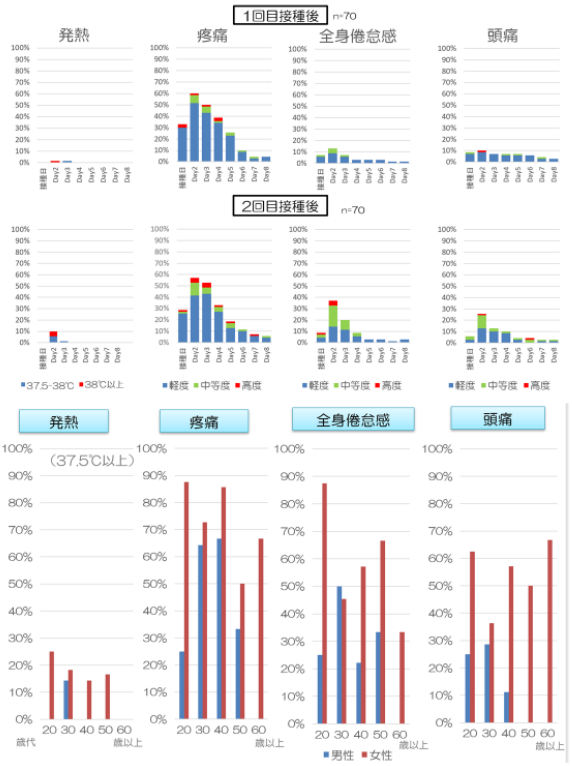
試験の概要
- 3週間隔2回接種後、観察期間は接種後6か月、潜在的免疫介在性疾患（pIMDs）を補足
- 主要評価項目は国立感染症研究所でHI抗体価測定

国家備蓄新型インフルエンザワクチン　有効性・安全性確認試験

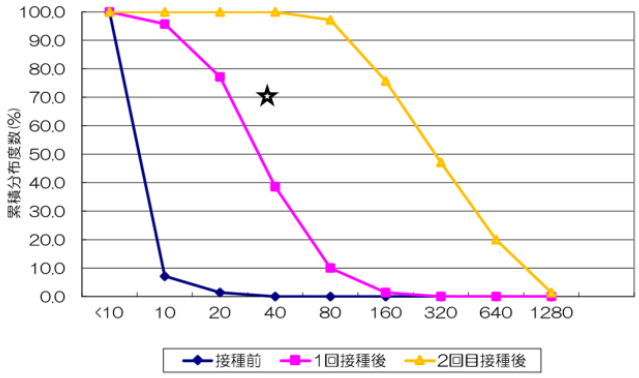
２０２０年９月～

H7N9型細胞培養インフルエンザワクチン　特定臨床研究

感染研　信澤班
分担研究者　伊藤澄信



ワクチン株に対する逆累積度数分布（中和抗体）



幾何平均抗体価（GMT）倍率

中和抗体		GMT倍率	95%信頼区間
ワクチン株IDCDC-RG56N株	1回接種後	4.42	(3.71 - 5.26)
	2回接種後	40.18	(33.09 - 48.81)
野生株 A/Guangdong/17SF003/2016株	1回接種後	1.31	(1.17 - 1.45)
	2回接種後	8.92	(7.47 - 10.65)
野生株 (A/Anhui/1/2013)	1回接種後	1.22	(1.11 - 1.34)
	2回接種後	5.77	(4.73 - 7.04)
ワクチン株 (IDCDC-RG64A) 株	1回接種後	1.18	(1.09 - 1.28)
	2回接種後	1.94	(1.74 - 2.16)

幾何平均抗体価（GMT）倍率

中和抗体		GMT倍率	95%信頼区間
ワクチン株IDCDC-RG56N株	1回接種後	4.42	(3.71 - 5.26)
	2回接種後	40.18	(33.09 - 48.81)
野生株 A/Guangdong/17SF003/2016株	1回接種後	1.31	(1.17 - 1.45)
	2回接種後	8.92	(7.47 - 10.65)
野生株 (A/Anhui/1/2013)	1回接種後	1.22	(1.11 - 1.34)
	2回接種後	5.77	(4.73 - 7.04)
ワクチン株 (IDCDC-RG64A) 株	1回接種後	1.18	(1.09 - 1.28)
	2回接種後	1.94	(1.74 - 2.16)

HI抗体		GMT倍率	95%信頼区間
ワクチン株IDCDC-RG56N株	1回接種後	1.32	(1.16 - 1.50)
	2回接種後	15.38	(12.87 - 18.37)
野生株 A/Guangdong/17SF003/2016株	1回接種後	1.10	(1.03 - 1.18)
	2回接種後	8.16	(6.37 - 10.44)
野生株 (A/Anhui/1/2013)	1回接種後	1.14	(1.05 - 1.23)
	2回接種後	6.37	(5.14 - 7.89)
ワクチン株 (IDCDC-RG64A) 株	1回接種後	1.01	(0.99 - 1.03)
	2回接種後	1.07	(1.01 - 1.14)

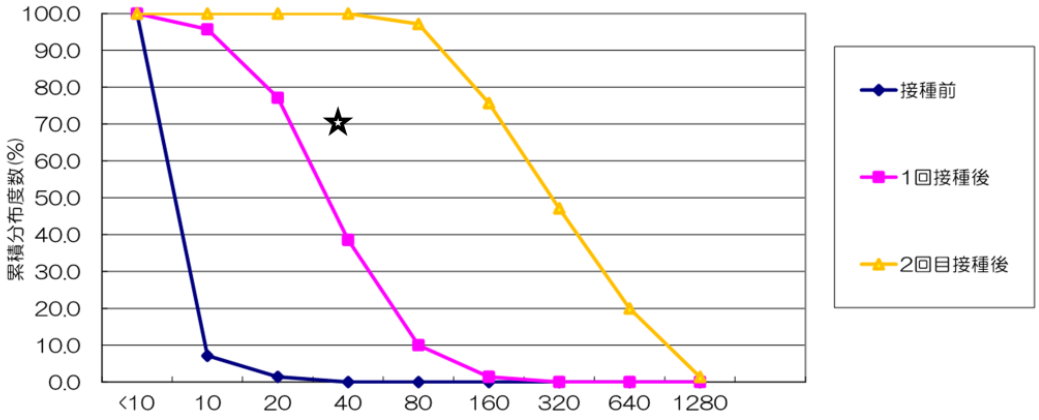
ワクチン株に対する中和抗体価

IDCDC-RG56N (A/Guangdong/17SF003/2016)
Lineage A/Anhui/1/2013 (H7N9)
Type Reverse genetics
Institution CDC

H7N9型インフルエンザワクチンCH7-GD接種前後の中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
IDCDC-RG56N株に対する中和抗体価

項目	回数	例数	抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640	1280
NT抗体価	接種前		65	4	1	0	0	0	0	0	0
	1回接種後		3	13	27	20	6	1	0	0	
	2回目接種後		0	0	0	2	15	20	19	13	1

		抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640	1280
	累積分布度数									
NT抗体価	接種前	100	7	1	0	0	0	0	0	0
	1回接種後	100	96	77	39	10	1	0	0	0
	2回目接種後	100	100	100	100	97	76	47	20	1



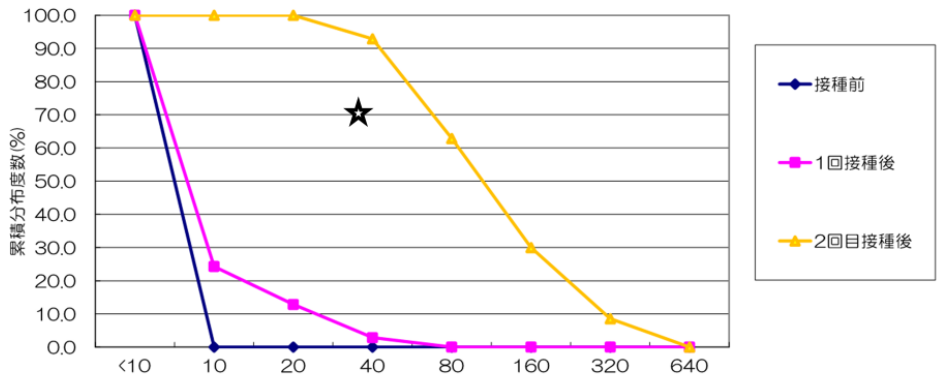
ワクチン株に対するHI抗体価

IDCDC-RG56N (A/Guangdong/17SF003/2016)
Lineage A/Anhui/1/2013 (H7N9)
Type Reverse genetics
Institution CDC

H7N9型インフルエンザワクチンCH7-GD接種前後のHI抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
IDCDC-RG56N株に対するHI抗体価

項目	回数	例数	抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640
HI抗体価	接種前		70	0	0	0	0	0	0	0
	1回接種後		53	8	7	2	0	0	0	0
	2回目接種後		0	0	5	21	23	15	6	

		抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640
	累積分布度数								
HI抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0
	1回接種後	100	24	13	3	0	0	0	0
	2回目接種後	100	100	100	93	63	30	9	0



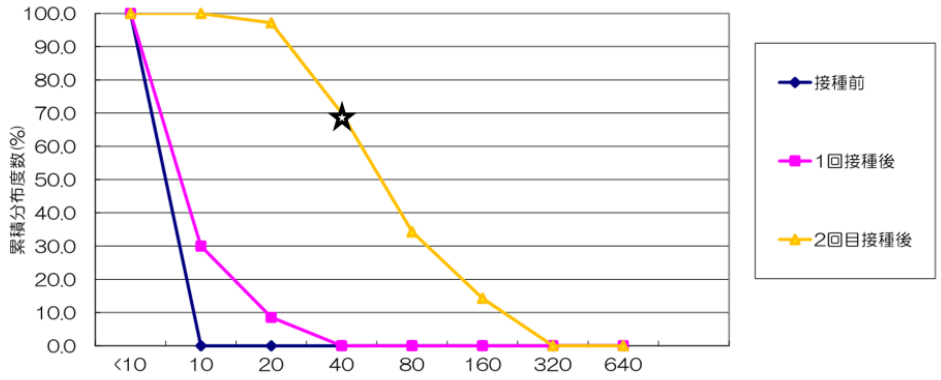
ワクチン株の元になった野生株に対する中和抗体価

A/Guangdong/17SF003/2016野生株

H7N9型インフルエンザワクチンCH7-GD接種前後の中和抗体価の頻度分布と逆累積度数分布図
A/Guangdong/17SF003/2016株に対する中和抗体価

項目	回数	例数	抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前		70	0	0	0	0	0	0	0
	1回接種後		49	15	6	0	0	0	0	0
	2回目接種後		0	2	19	25	14	10	0	0

	累積分布度数	抗体価 <10	10	20	40	80	160	320	640
NT抗体価	接種前	100	0	0	0	0	0	0	0
	1回接種後	100	30	9	0	0	0	0	0
	2回目接種後	100	100	97	70	34	14	0	0



感染研（JIHS）へのお願い

- 抗体測定系の標準化を行ってほしい。
- 国内で抗体測定できるようにしてほしい。
- iCROWNリポジトリポータル(旧REBIND）からのウイルス株の提供が著しく遅かったのを改善してほしい。

残る問題点

- 至適接種間隔
- 免疫持続性
- 抗体依存性増強
- 免疫刷り込み現象 immune imprinting
- 小児用量の決定

有識者：大曲 貴夫 先生（所属：国立健康危機管理研究機構 国立国際医療研究センター 国際感染症センター）

【説明の概要】

有識者からは、プレパンデミックワクチンの臨床試験に携わった経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- 事前質問①現行のプロトタイプガイドラインについて
  - プロトタイプワクチン等のワクチンは、現時点で流行していない感染症に対するワクチンであるため、ヒトでの発症予防効果の評価は困難であり、パンデミック時には動物モデルを使った攻撃試験での評価から補完することは必須ではあるが、最近の動物を利用した試験の考え方の変化も考慮する必要があるかもしれない。
  - ヒトにおける免疫原性の評価については､今後も抗体価を用いた評価で充足しているか､または細胞性免疫応答等の新たな評価指標が必要かについて、現行のプロトタイプワクチンのガイドライン策定以降に得られた知見を踏まえて検討するべきである。
- 事前質問②mRNA ワクチンについて
  - mRNA や LNP 等の品質管理及び非臨床試験での安全性評価に関して、どのようなデータを事前に取得するべきか、検討する必要がある。
  - 臨床試験での細胞性免疫等の中和抗体以外の指標での評価の必要性について明確にする必要がある。
  - 臨床試験における長期的な安全性の評価は難しい問題ではあるものの、評価期間や評価事象等について社会的に説明可能な範囲で決定する必要がある。
- その他
  - ヒトチャレンジ試験について、有識者から、以下の事項が説明された。
    - 臨床試験での被験者数の削減や大規模臨床試験の実施可否の早期判断が可能という点で有用であると考えるが、臨床評価における位置付けは確立していない。
    - ヒトチャレンジ試験による有効性の評価について検討を進める必要性はあると考えるものの、本邦においてヒトチャレンジ試験の実施希望の相談はこれまでに受けたことがなく、すぐにヒトチャレンジ試験を実施する場合には海外で実施することになるのではないか。
    - ヒトチャレンジ試験の実施については、一般の方には難しい概念であり、不安を招くおそれもあるため、どのようにコミュニケーションを進めるかが課題である。
    - チャレンジ試験に使用するウイルスについて、一定程度の安全性が検討されていることや治療薬が存在するウイルスであることが試験の実施を正当化するためには必要であるため、プロトタイプワクチンの開発時に病原性や死亡率が高いウイルスは使用して実施することは困難である。また、試験に使用するウイルスの製造について、現状では海外に依存することになると思われるが、有事を考えると国内で製造できる製造所等を確保していくことが望ましい。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、以下の事項について研究班と意見交換が行われた。

- インフルエンザワクチンの有効性の評価指標について、有識者からは、現行のガイドライン策定以降に得られた知見も含め、発症予防効果や重症化予防効果などと相関のある指標が確立されているのであれば、当該指標を用いることが、分かりやすさの観点からも望ましい旨が説明された。
- 細胞性免疫をサロゲートマーカーとして利用することについて、研究班から、個々の企業での検証は困難である状況を踏まえ、臨床医間のネットワーク等を活用できる可能性の有無について質問があり、有識者から、現時点では該当するネットワークはないものの、今後その必要性が認識されてくれば、検討が進む可能性はある旨が説明された。
- mRNA ワクチンと細胞培養ワクチンの臨床的な使い分けや期待する効果の違い等について、有識者から、パンデミック時に迅速な導入が可能との点からは mRNA ワクチンがより利点があるものの、有害事象の発現率等を踏まえると安全性についてよく知られた細胞培養ワクチンの方が広く受け入れられやすい可能性があると説明された。
- 市販後の安全性評価等からの副反応の低減の可能性について、有識者から、DX を活用することについて言及された。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（大曲貴夫先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見やワクチンの臨床試験に携わられているご経験を踏まえ、現行のプロトタイプガイドラインに関して、改定・追記すべき点やご意見があればご教示ください。

② ガイドラインの対象範囲に mRNA ワクチンを含める場合、先生のご専門の見地からガイドラインにどのような内容を記載するべきと考えるか、ご意見があればご教示ください。

以上

有識者：國澤 純 先生（所属：国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所）

【説明の概要】

有識者から、これまでのアジュバント等の研究の経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- 事前質問①アジュバントについて
  - 品質管理：アジュバントの分解産物はアンタゴニストとしてはたらく可能性があることから、アジュバントの分解産物が抗原の作用する受容体にどのような影響を及ぼす可能性があるか考慮する必要がある。
  - 用量設定：アジュバント単体の安全域とアジュバントと抗原を混合した際の安全域は異なることが想定されることから、ワクチンの開発時は両方の安全域を検討する必要がある。
  - 安全性：経鼻投与型及び経口投与型等の粘膜ワクチンを接種した際の味覚・嗅覚への影響の評価も重要ではないか。
- 事前質問②mRNA ワクチンについて
  - 多くの人が懸念する副反応（発熱、痛み、かゆみ等）に対応した安全性の評価が必要である。
  - 迅速に製造できることから有用なモダリティのワクチンであると考えるが、パンデミック時の評価事項については、事前に検討しておくべきである。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、以下の事項について研究班と意見交換が行われた。

- アジュバントのデータベースについて、有識者から、肝毒性の懸念等のオフターゲット毒性、免疫毒性、長期の毒性等、化合物としての安全性評価を活用することで、アジュバント自体の安全性評価ツールとして期待できると説明された。
- 免疫応答や安全性について、有識者から、腸内細菌、食事の影響等、免疫メタボリズムによってワクチンの反応性は大きく変わり得ることから、接種者を層別化・均質化することで、結果のばらつきを抑制できる可能性があると説明された。
- 副反応の評価として、有識者から、LNP に関しては、局所の反応及びプロスタグランジンの産生等の評価の研究が進んでおり、非臨床での評価も期待できると説明された。
- アジュバントの必要性について、有識者から、サブユニットワクチンは mRNA と比較して発熱が出にくく、平時のワクチンとしては引き続き正攻法であり、その場合は、アジュバントは必要であると説明された。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（國澤純先生）

＜質問事項＞

① 現行のプロトタイプワクチンガイドラインでは、アジュバントについて品質管理、用量設定、安全性評価等に関する事項が言及されております。この点を含め、先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプガイドラインに関して、改定・追記すべき点やご意見があればご教示ください。

② ガイドラインの対象範囲に mRNA ワクチンを含める場合、先生のご専門の見地からガイドラインにどのような内容を記載するべきと考えるか、ご意見があればご教示ください。

以上

有識者：長谷川 秀樹 先生（所属：国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所）

【説明の概要】

有識者から、インフルエンザウイルスに関する研究や知見を踏まえ、以下の事項が説明された。

- 事前質問①現行のプロトタイプワクチンガイドラインについて、【3.本ガイドラインの対象範囲】、【5.プロトタイプワクチンの製造及び品質】、【6.プロトタイプワクチンの非臨床試験】は、新型コロナウイルス感染症の流行以降に登場した最新の科学技術を踏まえた記載となっていない可能性があるため、改訂又は修正が必要と考える。

  各項目に関する有識者の考え

  - 【3.本ガイドラインの対象範囲】
    - mRNA ワクチンを対象と含めることやモダリティの名称について、組換え DNA 技術を応用したワクチンではなく、広く知られている名称である組換えタンパクワクチンに変更すべきではないか。
  - 【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製造に使用するウイルス株について、新規ウイルス株が具体的に指し示すものが不明瞭であるため、亜型の違いを指すのか同じ亜型で株が違うものを指すのか、明確な記載への修正が必要ではないかと思う。また、HA 含有量の測定に関して、最新の科学技術を踏まえた分析技術の記載も検討する必要があると考える。
  - 【6.プロトタイプワクチンの非臨床試験】
    - 発症予防効果の評価に関して、組換え DNA 技術を応用したワクチンに関しては現行のガイドライン策定時には使用実績が乏しかったものの、現在では広く使用されているモダリティであるため、現在の使用実績に基づいた記載に修正を検討する必要があると考える。
- 事前質問②プロトタイプワクチンの製造・開発において留意が必要な点として、製造株の違いによって免疫原性が異なることが挙げられる。パンデミックワクチンの製造株によっては、プロトタイプワクチン製造時の製造株よりも免疫原性が低くなることも想定されるため免疫原性の評価方法については検討する必要があると考える。
- 事前質問③、④経鼻ワクチンの免疫原性の評価指標については、粘膜免疫が考慮される指標が確立されることが望ましい。これまでに実施された経鼻ワクチンの治験成績を踏まえ、抗体価の推移が安定して確認できることから、鼻腔洗浄液中の IgA 量測定などの方法が有用である。一方で、粘膜由来の抗体誘導能の評価に関しては、交差反応性が関与して感染予防と免疫原性の相関関係の確認が難しくなることが懸念される。
- 事前質問⑤経鼻ワクチンは接種する際の手技が簡便であり、パンデミック時に接種可能な医療従事者等を多く確保可能となる点はメリットとして挙げられる。また、感染後に粘膜中の IgA によって、他者への感染を抑えることができる点もメリットと考える。一方で、これまでの経鼻ワクチンに関する研究結果を踏まえると、ナイーブな状態から感染を防御できるほどの抗体を誘導するには、複数回のワクチン接種が必要となる可能性が有るため、パンデミック時には考慮が必要となる可能性がある。

- 事前質問⑥ガイドラインの対象範囲に mRNA を含める場合の留意点について、遺伝子の配列だけでなく抗原性についても承認前の確認が必要になる可能性がある。
- 事前質問⑦中和抗体測定法の標準化に関しては、国立感染症研究所から病原体検出マニュアル（第 6 版）が発出されており、血清学的診断法である中和抗体測定法、HI 試験はマニュアルに沿って試験を行うことが推奨される。標準抗血清を感染研が作製することは技術的には可能であるが、それによって期待されることが不明確である。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、研究班と以下の事項について意見交換が行われた。

- インフルエンザの予防を目的としたワクチンの主要評価項目について、有識者からは、ワクチン接種により誘導された抗体価と感染防御能は相関があるものの、現状では、感染防御に必要である抗体価の閾値を設定することは難しいとの意見が示された。また、ヒトチャレンジ試験の結果の解釈について、ワクチン株と野外株の差異が生じるものに関しては、ワクチン株のヒトチャレンジ試験での結果が野外株を用いたワクチンの有効性の指標とならない可能性があるとの懸念が示された。
- 経鼻ワクチンの主要評価項目について、有識者からは、防御免疫相関因子として具体的に示すことができる主要評価項目は現在確立されていないが、パンデミック時には、試験方法の簡便さも重視されるため IgA の測定が良いのではないかとの見解が示された。また、モダリティ特有の主要評価項目が明確に示せない場合は、少数例での有効性評価が可能であるヒトチャレンジ試験の結果を用いることの可能性にも言及された。
- 新規モダリティの登場を踏まえたプレパンデミックワクチンの備蓄の必要性について、有識者からは、mRNA ワクチンの開発・製造が確実に短期間で可能となるまでは、有事に備えたプレパンデミックワクチンの備蓄は従来通り行われるべきではないかとの見解が示された。
- mRNA ワクチンにおける抗原性の確認方法について、有識者からは、ワクチン被接種動物の血清を用いた手法で確認を行うことが望ましいとの見解が示された。
- ガイドラインの改訂において記載が期待されることについて、有識者からは、プロトタイプワクチンの承認で確認したワクチン株と実際のパンデミック時の株の免疫原性が異なる場合の評価方法については、ガイドラインに記載することが望ましいとの意見が述べられた。また、主要評価項目に関して、欧州医薬品庁（EMA）の 3 基準を使用するだけではなく、本邦独自の基準を設けることも検討してはどうかの意見が述べられた。
- 海外におけるインフルエンザ対策の最新の動向に関し、有識者からは、季節性インフルエンザワクチンについて、本邦ではスプリットワクチンが利用されているものの、海外では対象者ごと（年齢別）に推奨されるワクチンが国により示されており、本邦においても対象者ごとのワクチンの使い分けや、アジュバントの活用の検討を踏まえたワクチンの開発が望まれる旨の見解が示された。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（長谷川秀樹先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプワクチンガイドラインに関して、改定・追記すべき点やご意見があればご教示ください。

② インフルエンザ研究センターでのこれまでの新型インフルエンザワクチンやプレパンデミックワクチンの製造株の開発及び評価のご経験・ご知見を踏まえ、プロトタイプワクチンの製造・開発において留意が必要な点があればご教示ください。

③ 経鼻投与型ワクチンをプロトタイプワクチンとして開発する場合、免疫原性はどのような基準を設定することが望ましいでしょうか。有効性の評価として現行の基準（抗体陽転率、抗体価の増加倍率、及び抗体保有率）の他、評価が必要と考えられる項目があればお考えをご教示ください。

④ インフルエンザは株によって、抗体誘導能が異なると思いますが、株によって鼻腔内での IgA の誘導が強く出る、この株では鼻腔内の免疫が感染予防に重要等、株と IgA や IgG の誘導プロファイルや発症予防との関係性についてご知見があればご教授ください。

⑤ 経鼻ワクチンはプロトタイプワクチン、パンデミックワクチンとしてその製造プロセスや時間などを含めて合理的と考えられるか、ご意見があればご教示ください。

⑥ ガイドラインの対象範囲に mRNA ワクチンを含める場合、先生のご専門の見地からガイドラインにどのような内容を記載するべきと考えるか、ご意見があればご教示ください。

⑦ 本班のヒアリングにおいて、他の先生から「ワクチン開発推進のために、インフルエンザの中和抗体価測定法の標準化(プロトコル化)、標準抗血清の作製と配布を感染研が行うべきだ」というご意見が出ております。このご意見について、感染研の担当センター長としてのご見解をご教示ください。

以上

有識者：平林容子先生（所属：国立医薬品食品衛生研究所　安全性生物試験研究センター）

【説明の概要】

有識者からは、非臨床安全性の立場からプロトタイプワクチンガイドライン作成時の留意点について説明された。

- 現行のプロトタイプワクチンガイドラインについて特段懸念はなく、ガイドラインの改訂において既存のワクチンの非臨床試験結果をプラットフォームアプローチによって利用できることを言及するという本研究の方針に賛同された。
- mRNA ワクチンを含む新たなモダリティの非臨床試験については、現時点で示されている感染予防ワクチンの非臨床ガイドラインを参照することで概ね評価可能と考えられるが、開発された薬剤の特性に応じて、生体内への分布や体内への残存率等、追加の検討が必要になる場合もあるとの見解を示された。
- モダリティについては、プロトタイプワクチン・パンデミックワクチンともに、複数存在することが望ましいとの見解を示された。一方で、プロトタイプワクチンにおいては備蓄することが前提であることから、経済的観点において、複数のモダリティを開発することが必ずしも有用とは限らないとの懸念も示された。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、研究班のメンバー（以下、「研究班」）との意見交換が行われた。

- 研究班から mRNA と組み換えタンパクワクチンの特性を比較し、組み換えタンパクワクチンにおいてもプラットフォームアプローチが利用可能と考えられるか質問があった。
  有識者は、これまでに知見が集まっており、安全性について予測可能と考えられる場合にはプラットフォームアプローチが利用可能ではないかとの見解を示された。
- 研究班から mRNA ワクチンの生体内分布や体内への残存率について、承認取得前にどの程度評価することが求められるのか質問があった。
  有識者は、プロトタイプワクチンがパンデミック時に限定的な接種を想定して作られるワクチンであることを踏まえると、体内への残存率を評価することで十分ではないかとの見解を示された。また、非臨床試験結果のヒトへの外挿性についても言及され、非臨床試験結果が必ずしもヒトへ外挿できるとは限らないとした。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（平林容子先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプガイドラインに関する懸念点やご意見があればご教示ください。

② これまでに本邦で承認された mRNA ワクチンの毒性評価では、抗原となる mRNA が異なっても共通する LNP を利用している場合には、その非臨床毒性試験の結果も利用している事例があります。プロトタイプワクチンとして mRNA ワクチンを評価する際にも同様に利用可能か、課題等があるか、お考えを伺わせてください。そのほか、プロトタイプワクチンの非臨床評価に関し、効率化できることや、逆に追加的に検討が必要なことについて、ご意見がございましたらご教示ください。

③ プロトタイプワクチンの非臨床試験において、新たなモダリティにおいて追加すべきとお考えの評価項目を教えてください。

④ プロトタイプワクチン、パンデミックワクチンともに、複数のモダリティがあるほうがよいと思いますか、あるいは統一した方がよいと思いますか、その理由とともに教えてください。

以上

有識者：福島若葉先生（所属：大阪公立大学大学院医学研究科）

【説明の概要】

有識者より、感染症の疫学に関する専門的見地から、プロトタイプワクチンのガイドラインに関連する事項について、以下のとおり説明された。

- 現行のガイドラインについて、全体として記載内容が少ないという印象を受けたが、ガイドラインの性質上、あまり多くの事項は書き込めなかったということかもしれない。今般の改訂で記載を加えるのであれば、新型コロナワクチンでの経験をふまえ、ワクチンの有効性評価における抗体価の意義や解釈上の注意点について補足することも一案と考える。例えば、多くの人が既存免疫を持たない状況下では接種後抗体価と発症予防効果はよく相関すること、一方で、流行が進むと、ワクチン接種者だけでなく非接種者も何らかの既存免疫を有することにより相関が低下すると考えられること、などの記載が考えられる。
- プロトタイプワクチンやパンデミックワクチンのモダリティについて、統一した場合は一般の方が「どのワクチンを接種すればよいのか」と混乱することを回避できる。一方で、新型コロナワクチンでは、あるモダリティについて、発症予防効果が他のモダリティよりもやや低く、接種後の重篤な有害事象がワクチン接種と因果関係があると判断されたことにより広範な流通がされなかった事例があるため、リスク回避の面でも複数のモダリティを開発するべきと考える。
- プロトタイプワクチンの臨床試験について、開発段階の臨床試験は十分厳格に実施されていると考える。市販後に、特に安全性に関して様々な見解が発生するため、臨床試験の段階で一定程度評価することができれば望ましい。
- 小児における臨床試験について、必要性はあるが、実現可能性は非常に厳しいと考える。令和 6 年度の厚生労働科学特別研究事業「国内での COVID-19 ワクチン臨床試験実施状況等調査」（研究代表者：廣田良夫）では、治験への抵抗感やワクチン接種の必要性の認識低下などから小児の被験者の集積が難渋したこと等が挙げられている。平時の準備として、一般の方々、特に保護者の理解の醸成が必要と考える。
- 製造販売後の有効性・安全性の調査においては、予防接種データベース等の既存データベースを利活用すべきである。特に安全性については、非常に稀な有害事象は大規模データベースでしか評価できないことも考えられる。必要なサンプルサイズは、有害事象の頻度にもよるため、一概には判断できない。一方で、既存データベースは研究用に整備されたデータベースではないことから、潜在するバイアスや限界点について一層の注意を払う必要がある。既存データベースを活用した評価は、業績重視の研究者でなく、ワクチン研究における考え方の基本を知っている研究者が携わるべきと強く要望する。
- 有効性については、既存データベースによる評価では、現時点では病原診断の結果が利用できないという限界がある。病原診断を伴う継続的評価という点では、test-negative design（TND）が有効な手法の一つと考える。必要なサンプルサイズは、予想される接種率とワクチン有効率（VE）の大きさによるため、一概には判断できず、必要サンプルサイズが大きい場合、単一の研究では結果が得られない可能性がある。例えば、国の事業と連動した全国規模の研究枠組み案として、感染症発生動向調査の病原体定点から提出される検体を使用し、地方衛生

研究所に病原診断の協力を仰ぎながらの TND も一案と考える。急性呼吸器感染症（ARI）サーベイランスの枠組みを活用する場合、インフルエンザだけでなく、COVID-19、RSV も評価可能である。各地方をリードする地方衛生研究所とその近隣の研究所・大学が連携し、当該地域の検体・データ収集とデータクリーニング・粗解析を担当し、適宜統合解析して VE を推定するような枠組みをパイロットで構築することも一案である。

【意見交換の概要】

有識者の説明を踏まえ、研究班と以下の事項について意見交換が行われた。

- 製造販売後の有効性・安全性の評価に既存データベースを使う場合のガイドラインでの言及方法について、有識者からは、厚生労働省から開示済みの事項、一般的に想定される研究デザインや評価指標等を記載することが提案された。また、全般的な注意事項として、研究用に整備されたデータベースではないことから、各データベースに特有の制限があること、適切な扱いや解釈が求められることの記載についても言及があった。

以上

（参考資料）

厚生労働科学特別研究事業
「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」における有識者への事前質問事項（福島若葉先生）

＜質問事項＞

① 先生の専門分野における最新の知見を踏まえ、現行のプロトタイプガイドラインに関する懸念点やご意見があればご教示ください。

② 製造販売後の有効性・安全性の調査に関し、これまでの班会議では、本邦におけるデータベースの活用における課題（利用できるデータベースを新たに構築する必要性やパンデミック下の利用可能性）等が議論されました。予防接種データベースのパンデミック下における利用可能性を含め、製造販売後の有効性・安全性の調査に関し、懸念点やご意見があればご教示ください。

③ プロトタイプワクチン、パンデミックワクチンともに、複数のモダリティがあるほうがよいと思いますか､あるいは統一した方がよいと思いますか､その理由とともに教えてください。

④ プロトタイプワクチンの臨床試験において、新たなモダリティにおいて追加すべきとお考えの評価項目を教えてください。

⑤ 小児におけるプロトタイプワクチンの臨床試験の必要性と実現可能性についてどのようにお考えでしょうか。また、パンデミック発生時に小児へのワクチン接種を早期に実現するために平常時に準備しておくことを教えてください。

⑥ パンデミックワクチンとなった場合に、その安全性と効果を迅速に、そして持続的に評価するために必要なデザインとサンプルサイズにてついてご意見を頂ければ幸いです。

以上