有識者：第一三共株式会社

【説明の概要】

有識者から、これまでにプレパンデミックワクチン等の開発・製造に携わった経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- パンデミック時のワクチン開発においては、以下の課題がある。
  - ガイドラインの評価基準発出タイミングが開発後半になると、用量変更や海外開発技術の急遽導入など、治験スケジュール、予算への影響が発生。
  - 平時に使用しない原材料・資材（備蓄原材料、施設設備の維持）の確保
- 資材の確保について、パンデミック時には開発中の治験薬への原材料の供給の優先順位が低く、一部原材料の入手や評価用の試薬の確保に苦労した。社内で共有できるものを増やす、代替品を活用する等の対応が必要であった。
- 複数株の製造について、株決定や生物学的製剤基準や国家検定の対応が必要であり、また、国内・海外への提供想定含め、企業の意見も考慮の上で検討する必要がある。
- 新規モダリティに対応するガイドラインの策定について、ガイドライン策定時から、開発に関して柔軟に個別相談できる機会が必要と考える。また、株変更のための申請データパッケージの明確化や参考データとして他剤のデータの利用可能性を含め、許容される試験デザインが判断できるよう一定の評価軸が特定できるように考慮してほしい。
- 新規モダリティのプロトタイプワクチンの有効性に関する指標において、個社単位では推進に限界がある事項（mRNA モダリティで期待される細胞性免疫の臨床価値の確立など）についても、予め検討が必要である。
- ワクチンのモダリティについては、接種者が選択できるよう、また、全年齢が接種可能となるよう複数モダリティが必要と考える。

【意見交換の概要】

有識者からの説明を踏まえ、研究班と以下の意見交換が行われた。

- 小児に対するワクチンの開発について、有識者からは、被験者の集積が難しく、医師主導治験での開発も検討する必要性が説明された。研究班からは、医師主導治験の実施が難しい場合もあり、国民が対象の感染症に高い危機意識があるうちに進められるような開発のタイミングも重要であると考えることが補足された。

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（第一三共株式会社）

＜質問事項＞

① これまでのプロトタイプワクチンの製造実績を踏まえた、製造現場における課題や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 COVID-19 のパンデミック下での、製造に関する資材の確保等の実務面の対応について、工夫された点や問題となった点があればご教示ください。

③ 複数の製造株を検討された際に製造上課題となった点について、可能な範囲でご教授ください。

④ 新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）に対応するガイドライン策定において、特に留意すべきと考えることをご教授ください。

⑤ 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。

⑥ 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：武田薬品工業株式会社

【説明の概要】

有識者から、これまでにプレパンデミックワクチン及び新型コロナワクチンの開発・製造に携わった経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- パンデミック下のワクチン開発時の製造現場での課題は以下のとおり。
  - 平時には使用していない設備への対応
  - WHO ERL（Essential Regulatory Laboratory）間で異なる試薬の条件や基準について、迅速なキャリブレーション実施のため、国立感染症研究所のみでのキャリブレーション実施を許容する手順の検討
- COVID-19 のパンデミック下での、製造に関する資材の確保等の実務面の対応は以下のとおり。
  - 世界的な原材料・資材の需要のひっ迫、試験受託先のキャパシティ（シード・セルバンク試験）及び試験用の試薬の確保が課題であり、原材料・資材候補品の早期発注、政府から国外供給元への働きかけ､試験委託先への優先度の共有による試験スロットの確保、及び自社での試薬の製造が必要とされた。
- 複数株の製造について、同時に複数の株を製造する際にはクロスコンタミネーションを防ぐ必要があるため、パンデミック発生時の迅速なワクチンの供給を考えると、現実的には同時に複数株を製造することは困難である。
- パンデミック時のワクチンについて、原材料が手に入らず、同モダリティワクチンの製造が不能となるリスクを避けるため、複数モダリティの開発が必要と考える。
- 新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）に対応するプロトタイプワクチンのガイドライン策定においては、従前のガイドラインに従ってきた既存モダリティへの影響を検討する必要があると考える。
- また、現行のプロトタイプワクチンのガイドラインに対して、以下の項目を追加する必要性について意見があった。
  - ガイドラインの対象：新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）の記載の追加。
  - 臨床試験の対象：適応拡大の際の追加データの程度、ブリッジングの要件の記載。
  - 安全性の評価：高齢者と小児について限られた被験者数による評価を許容する記載。
  - 品質：最低限承認前までに必要な成績の記載。

【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。

- 海外ワクチンの導入を検討するにあたり、アジュバントの有無、供給のしやすさ、製造設備の導入のしやすさ、製造期間を踏まえ、どの製剤を導入するか検討したことが有識者から説明された。

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（武田薬品工業株式会社）

＜質問事項＞

① これまでのプロトタイプワクチンの製造実績を踏まえた、製造現場における課題や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 COVID-19 のパンデミック下での、製造に関する資材の確保等の実務面の対応について、工夫された点や問題となった点があればご教示ください。

③ 複数の製造株を検討された際に製造上課題となった点について、可能な範囲でご教授ください。

④ 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。

⑤ 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。

⑥ 新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）に対応するガイドライン策定において、特に留意すべきと考えることをご教授ください。

以上

有識者：ファイザーR&D 合同会社

【説明の概要】

有識者は、COVID-19 パンデミック下でのコミナティ（コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン、以下「本剤」）の開発経験について、以下のとおり説明された。

- 本剤の開発では、海外第 1/2/3 相試験に加え、厚生労働省・PMDA との議論に基づき、海外第 2 相試験成績により決定したワクチン・用法用量において、国内臨床試験を実施した。海外試験成績のみで製造販売承認を取得した英国、米国、欧州から 2 カ月ほど遅れる形で、日本では国内臨床試験成績が得られてから製造販売承認を取得した。
- パンデミック下ではワクチン供給量が膨大となるため、以下の理由等から製造・出荷を行う製造所が最も混乱を極めていた。
  - GMP 調査で、短期間に各規制当局の要件を満たす必要があったこと。
  - 膨大な供給量に対応するため、製造所の追加、それに伴う製造業許可取得、添加剤の供給業者の追加に伴う薬事手続きに係る対応を短期間に複数回行う必要があったこと。
- 上記の状況を踏まえると、以下の対応について検討することで、パンデミックワクチンを迅速に開発・生産できる可能性がある。
  - 国際共同試験を感染割合が高い国で実施する前提で、承認申請時の国内治験の必要性
  - 審査資料の段階的な提出、英語の申請資料の受け入れ（情報公開は審査報告書で補う）
  - GCP 調査／GMP 調査における省略または外国規制当局の調査結果の受け入れ
  - 承認前検査の必要性（サンプル搬入、試験法移管）
  - 国のコホート調査に関する計画段階からの情報共有（実施有無、国のコホート調査と企業調査が連動する場合には早期相談開始、複数企業が同時開発する場合の方向性の指示等による国の関与等）
  - パンデミック用製品のための新規施設（GMP/GDP 準拠、業許可取得）、従業員の確保
  - 複数の原薬、製剤の製造所及び添加剤供給元について、管理、追加及び変更にかかわる薬事対応の効率化／簡素化（共同審査、審査結果共有の検討等）
  - 国家検定における仮申請の活用により検定申請から合格までの期間を短縮化、EU／US の検定合格証使用、予防接種課の供給スケジュールに合わせた検定スケジュールの調整
  - 日本の表示要件の一部を追加資材で補完、ワクチン接種シールの追加
  - 表示資材との同時配送、指定先への直接配送、その後の小分け配送を各自治体等で対応
  - シリンジ/針の確保と指定先への配送

【意見交換の概要】

パンデミック時の国家検定や承認前検査等の対応について、研究班のメンバーより以下の補足があった。

- 本剤は新規剤型のため対応が膨大になったが、プレパンデミックワクチンが承認済で生物学的製剤基準に収載済である場合には、同じ試験・判定基準が適用されるパンデミックワクチンの国家検定に関する手続きはおそらく簡便な対応になることが想定される。また、国家検定の方法も本剤の審査時より簡便化されており、より負担の少ない対応になると思われる。

本剤の開発計画について、研究班と以下の事項について意見交換が行われた。

- 小児開発の必要性について、コロナウイルス（SARS-CoV-2）については小児の感染率は低く重症化しないと想定されていたが、有識者からは開発当初から小児の適応を取得するための計画を立案していたことが説明された。
- インフルエンザのパンデミックワクチンでは、小児が主な接種対象となり得ることが考えられることを踏まえ、有識者からは、小児で高い発症が見込まれる感染症に対するワクチン開発では、成人での承認取得と同時もしくは成人での承認取得に遅れない形で開発することも検討していきたいことが説明された。
- なお、研究班から、2009 年のパンデミックインフルエンザワクチンの開発においては、当該ワクチンのメインターゲットは小児であったが、成人での臨床試験実施が先行し、成人より 1 カ月遅れる形で小児に投与を開始したことが補足された。
- 研究班から、本剤はマルチドーズからシングルドーズに移行したが保存剤について問題は生じなかったかと質問があり、後日、有識者から、本剤では保存期間を希釈後 6 時間以内とすることで保存剤の使用を不要としたことが説明された。

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（ファイザー株式会社）

＜質問事項＞

① パンデミックワクチンを迅速に開発・生産するためには、どのようなアプローチが有効と考えるかご教授ください。また、プロトタイプワクチンのスキームの活用は貴社にとって有効なアプローチとなると考えるかご教授ください。

② COVID-19 パンデミックの経験や新規モダリティ（mRNA ワクチン等）の登場を踏まえ、現行のプロトタイプワクチンガイドラインの改訂に当たって追加すべき評価項目など、特に留意すべきと考えることをご教授ください。

③ COVID-19 のパンデミック下での製造に関する資材の確保等の実務面の対応について、海外との調整や対応で工夫した点、問題となった点をご教授ください。

以上

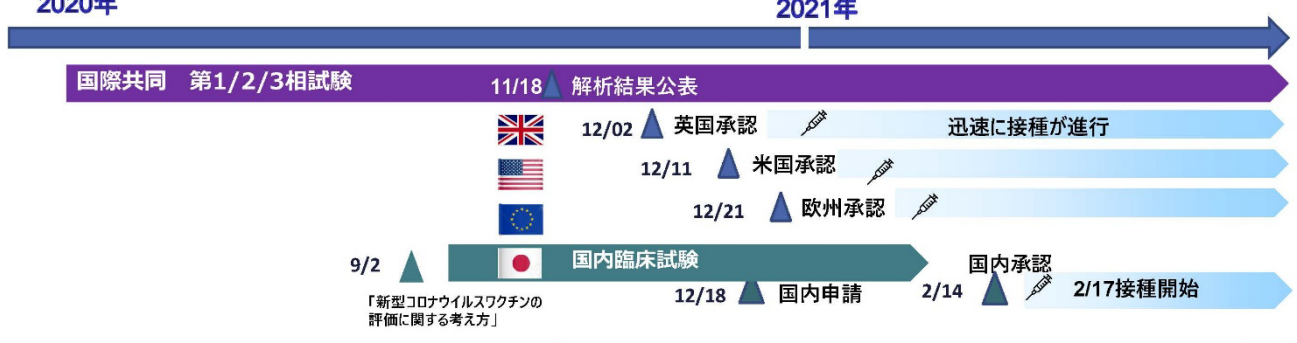
厚生労働科学特別研究事業
「新型インフルエンザのプロトタイプワクチンの開発等に関するガイドライン策定に向けた調査研究」

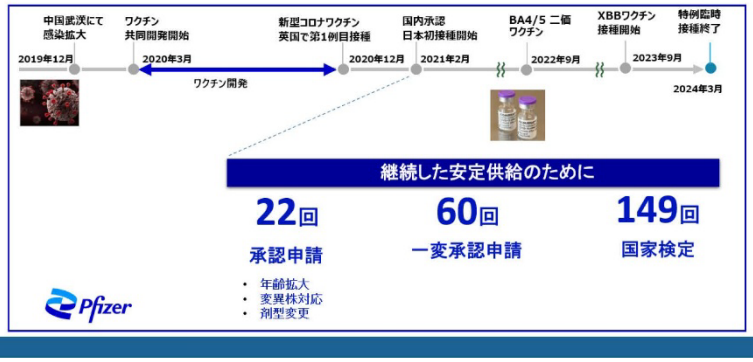
ヒアリング
2025年12月5日

Pfizer

1

コミナティのグローバル開発の概要





Pfizer

パンデミックワクチンを迅速に開発・生産するためのアプローチ
研究・開発・薬事申請・製造販売後

〈研究・開発〉

- 国際共同試験（感染割合が高い国での治験実施）の重要性
- 承認申請時の国内治験の必要性

〈薬事承認まで〉

- Rolling submissionの活用
- 英語の申請資料の受け入れ（この場合、情報公開は審査報告書でカバーする等）
- GCP調査/GMP調査：省略または外国規制当局の調査結果の受け入れの検討
- 外国製造所認定の効率化/簡素化
- 承認前検査の必要性（サンプル搬入、試験法移管）

〈製造販売後調査〉

- 国のコホート調査に関する情報共有：実施有無の決定を含め、できるだけ早期に（計画段階から）
- 国のコホート調査と企業調査が連動する場合の早期相談開始
- 複数企業が同時開発する場合の国の関与：方向性の指示等があると企業間協業が円滑に進む

製造・検定・表示・流通

〈国内製造所（保管）/流通拠点の準備〉

- パンデミック用製品のための新規施設（GMP/GDP準拠、業許可取得），従業員の確保

〈原材料/製品の確保〉

- 複数の原薬・製剤製造所/添加剤供給元の管理，追加/変更にかかわる薬事対応
- 頻回な一変申請/承認　共同審査の検討

〈国家検定〉

- 仮申請の活用により検定申請～合格までの期間を短縮化．EU/USの検定合格証使用の検討
- 予防接種課の供給スケジュールに合わせた検定スケジュールの調整

〈製品の表示〉

- 日本の表示要件の一部を追加資材で補完
- ワクチン接種シールの追加

〈流通〉

- 表示資材との同時配送．指定先への直接配送．その後の小分け配送（各自治体等で対応）
- シリンジ/針の確保と指定先への配送

有識者：Meiji Seika ファルマ株式会社・KM バイオロジクス株式会社

【説明の概要】

有識者から、プレパンデミック用ワクチンである乳濁細胞培養インフルエンザ HA ワクチンの製造実績を踏まえ、以下の事項が説明された。

- 製造現場における課題、現行のプロトタイプワクチン GL の懸念点について、特にワクチン製造株の入手に係る法的手続き（感染症法、家畜伝染予防法、カルタヘナ法等）の煩雑さや国家検定の在り方が課題と考える。
- パンデミック時の資材の調達について、原材料の一部には納品までに長い時間を要するものがあるため入手できない原材料が発生してしまう可能性がある。また、パンデミック発生に備えるための原材料の一部備蓄についても、使用せずに有効期間を過ぎたものの廃棄に係る経済的負担が課題である。
- プレパンデミックワクチン製造においては、まだ人が感染したことのないような亜型に対する十分な免疫誘導や抗原節減を目的に、ワクチンにアジュバントを添加することは必要と考える。抗原節減により、製造設備のコンパクト化、製造期間の短縮も可能となる。一方で、新規アジュバントについては用量設定試験や安全性の評価が求められる。
- 複数の製造株を検討した際に製造上課題となった点として、製造株入手の手続きの煩雑さ、株により生産性が異なることで製造パラメータの見直しが必要になったことがあげられる。
- 対象範囲に新規のモダリティのワクチンの含まれることを踏まえ、現行のガイドラインで定めている免疫原性の評価項目について、過不足がないか検討していただきたい。
- プロトタイプワクチンのモダリティについては、未知の感染症への有効性がモダリティによって異なると推測される点や接種者の選択肢を広げるという観点では複数のモダリティがある方が良いと考える。一方で、新型インフルエンザにのみ言及するのであれば、細胞培養法において迅速に供給できる体制が整っていることを踏まえ、有効性向上や製造期間短縮等の大きなメリットがない限り、モダリティを追加する必要性は低いと考える。
- 新型インフルエンザの場合はウイルスの特徴、及び HA に対する免疫原性の評価基準があることから、プロトタイプワクチンの考え方が適用されるが、他の感染症に適用できるかについては大きな課題がある。100 Days Mission を可能とするためには、モックアップワクチンの考え方は必須であるが、何のどのようなデータをもってモックアップワクチンを承認するのかが明確になっていない。モックアップワクチンの承認取得に必要なデータ、特に臨床データについて、新型インフルエンザの場合は抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率といった免疫原性のクライテリアがあったため、免疫原性試験が行えたが、流行がない中でどのようにワクチンの有効性（VE）を評価するのかも大きな課題である。

【意見交換の概要】

有識者からの説明を踏まえ、以下の事項について、研究班との意見交換が行われた。

- 国家検定の在り方について製造販売業者として懸念されていることについて、有識者からは、パンデミック時に迅速にワクチンを供給できるように国家検定の省略の可能性について意見

が出された。また、国家検定における力価試験の設定の遅延等が開発に影響を及ぼす可能性についても言及があり、制度及び試験方法の両方に課題があるとされた。

- 平常時のプロトタイプのワクチンの製造について議論がなされ、有識者からは、平時からパンデミックに備えた製造を続けるための製造設備のデュアルユースの重要性、及び現行のプレパンデミックワクチンにおける制度は製造技術の維持や継承の観点からは非常に有用なものであるとの考えが示された。
- インフルエンザ以外の感染症においてもプロトタイプワクチンとして製造の考え方を適用可能か議論がなされ、研究班からは、基本的に標準作業手順書（SOP）が共通である規格試験においては承認前検査を簡略化することが可能であるため迅速な承認につながる可能性が回答された。
- ワクチン株の変更によって変更が必要になった具体的な製造パラメータについて、有識者からは、これまでの製造経験を基に、培養条件のパラメータ等の変更が必要になった事例が紹介された。

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に対する回答
（Meiji Seika ファルマ株式会社・KM バイオロジクス株式会社）

＜質問事項＞

① これまでのプロトタイプワクチンの製造実績を踏まえた、製造現場における課題や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。

（回答）

プロトタイプワクチンというワクチンはないので、プレパンデミックワクチンの製造実績について説明する。細胞培養新型インフルエンザワクチンには、H5N1 ワクチンとプロトタイプワクチンという二つのライセンスがある。

H5N1 亜型の場合、以前は H5N1 ワクチンのライセンスで H5N1 亜型であればどの株であっても製造できることになっていたが、承認書の記載整備で、製造実績のある株とウイルスシード番号を記載したため、海外と同じく承認書に記載された株のみが製造可能ということになった。

H5N1 以外の亜型に関しては、プロトタイプワクチン承認内容と同様の製法及び規格で新規申請を行い、迅速に承認を取得するとの理解である。

（海外では、実際に臨床試験を行った株のみの承認（プレパンデミックワクチン）であり、異なる亜型は元より、同じ亜型でも株が異なれば、モックアップライセンスに従って新たに申請し、パンデミックワクチンとして承認を得ることになっている。）

新型インフルエンザワクチン開発・生産体制整備事業に採択され、プロトタイプワクチン製造株として H5N1/インドネシア株を用いて非臨床試験、臨床試験を実施、プロトタイプワクチン製造株と同じ亜型内の異なるウイルスとしてベトナム株、アンヒ株、チンハイ株に対する交差免疫を確認、ベトナム株での CMC データも取得、2014 年 3 月に H5N1 ワクチンとして承認取得。

H5N1 ワクチンの承認申請時のデータに加え、パンデミック時に流行ウイルス株が変異する可能性を考慮しプロトタイプワクチン製造株と同じ亜型内の異なるウイルスとしてベトナム株でのヘテロ攻撃試験（フェレット）を実施、さらにワクチン株がプロトタイプワクチン製造株と異なる場合も想定し、異なる亜型として H7N9/アンヒ株を用いて CMC データ、免疫原性試験（マウス）、攻撃試験（マウス）を実施、2014 年 3 月にプロトタイプワクチンとして承認取得

【プレパンデミックワクチン備蓄製造実績】

2015 年度：H5N1 ワクチンの承認に基づき、H5N1/インドネシア株（500 万人分）、H5N1/チンハイ株（300 万人分）を製造

2016 年度、2017 年度：熊本地震で生産設備が被災、復旧工事により製造不可、武田薬品が H5N1/チンハイ株を 900 万人分、100 万人分製造

2019 年度：プロトタイプワクチンの承認に基づき、治験薬として H7N9/ガンドン株（500 万人分）を製造
2020 年度：H7N9/ガンドン株（500 万人分）を製造
2022 年度：H7N9/ガンドン株（500 万人分）を製造
2023 年度：プロトタイプワクチンの承認に基づき、治験薬として H5N8/アストラカン株（500 万人分）を製造
2024 年度：プロトタイプワクチンの承認に基づき、H5N1/NIID-002 株（500 万人分）を製造
2025 年度：H5N1/NIID-002 株（500 万人分）を製造
※H7N9 ワクチンや H5N8 ワクチンという承認はないため、原薬はプロトタイプワクチンの承認書に基づいて製造・備蓄、この原薬を製剤化して出荷することはないが（H7N9、H5N8 がパンデミックを引き起こしたときには、速やかにパンデミックワクチンとしての申請を行い、承認取得後に製剤化して出荷する前提）、医師主導型治験のため、一部を製剤化して治験薬として出荷した。
【製造現場における課題】
ワクチン製造株入手にかかる法的手続きに時間がかかる。
【現行のプロトタイプガイドラインに関する懸念点】
パンデミックワクチンの承認審査期間（実際に短期間に迅速に承認可能か）
パンデミック時に迅速にワクチン供給できるように、国家検定の在り方についても記載できないか

② COVID-19 のパンデミック下での、製造に関する資材の確保等の実務面の対応について、工夫された点や問題となった点があればご教示ください。
（回答）
COVID-19 のパンデミック下で、新型インフルエンザワクチン（パンデミックワクチン）の製造があったとしたら入手できない原材料があったと思われる。
実際、2021 年度の季節性インフルエンザワクチン製造において、無菌ろ過フィルターや無菌バッグが手に入らず、各社とも生産が遅れ生産量も低下した。KMB では原材料の事前確保と無菌バッグをステンレスタンクに置き換える等の対応により、通常通りの生産が行えたが、翌年の原材料確保に苦労した。このため、一部国産品への切り替えを行っているが、国産品は開発途上でありラインナップが少ないこと、価格が高い等の課題がある。
パンデミックワクチンの原材料の一部については、発注後納品までに長期間を有するものがある。パンデミック発生後の発注ではワクチン生産に間に合わない原材料については一定量を備蓄しているが、（有効期限が数年と短いため）有効期限切れにより毎年数億円程度の廃棄が発生しており、大きな負担となっている。

③ 承認を取得済みのプロトタイプワクチンではアジュバントが用いられています。アジュバントを用いることとした理由、アジュバントが入っているワクチンが入っているワクチンを開発する上で注意した点があればご教授ください。
（回答）
H5N1 や H7N9 等、ヒトが感染したことがない亜型に関して、強力なアジュバントを添加しないと十分な抗体誘導ができないということが複数の論文等で報告されていたので、開発当

初から AS03 を添加する方針であった。免疫増強だけでなく抗原節減（抗原製造設備のコンパクト化と製造期間短縮）の点でもアジュバントは必須であった。
新規のアジュバントの場合、アジュバント単独での毒性評価、アジュバントの用量設定、長期的な安全性の確認が求められる。

④ 複数の製造株を検討された際に製造上課題となった点について、可能な範囲でご教授ください。

（回答）
製造株入手のための手続きが煩雑で時間がかかる。株によって生産性が異なる。製造方法、規格値、有効期限等の変更が必要な場合もある。プロトタイプワクチン開発の GL では「プロトタイプワクチンの製造方法、規格値等から変更する必要がある場合は、その内容及び変更理由を速やかに機構に提出すること」と記載されている。実際に、H7N9/ガンドン株をプレパンデミックワクチンとして製造した際に、PMDA 事前相談を行い、条件変更したことがある。

⑤ 新規モダリティワクチン（mRNA ワクチン等）に対応するガイドライン策定において、特に留意すべきと考えることをご教授ください。

（回答）
プロトタイプワクチン製造株以外に必要なデータをどうするか？
KMB の細胞培養新型インフルエンザワクチンの場合、プロトタイプワクチン製造株として H5N1/インドネシア株で臨床試験を行い、H5N1 ワクチンとして承認取得後に、プロトタイプワクチン承認申請に必要な以下のデータを取得してプロトタイプワクチンの承認を取得した。
・ウイルス株によって不活化条件や精製効率等が異なる可能性を考慮し、プロトタイプワクチン製造株とは異なる亜型及び同一の亜型でも異なるウイルス株等、複数のウイルス株での検討（CMC データ：製造方法、品質試験方法、規格、安定性試験、等々）：H5N1/ベトナム株、アンヒ株、チンハイ株、H7N9/アンヒ株
・プロトタイプワクチン製造株と同じ亜型内の異なるウイルス株に対する交差免疫の検討（交差免疫原性及びヘテロチャレンジ試験）：交差免疫（H5N1/ベトナム株、アンヒ株、チンハイ株）、ヘテロチャレンジ（H5N1/ベトナム株）
・ワクチン株の亜型がプロトタイプワクチン製造株と異なる場合も想定し、異なる亜型を用いて製造したワクチンでの免疫原性評価及び攻撃試験による発症予防効果の評価：H7N9/アンヒ株

⑥ 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。

（回答）
プロトタイプワクチン製造株以外に必要なデータをどうするか？（同上）

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。

（回答）
感染症によって最適のモダリティがあるかもしれないし、接種者の選択が広がる意味では複数のモダリティがあった方が良いと思う。

新型インフルエンザに関しては、細胞培養法で、パンデミック発生後半年で全国民分を生産・供給する体制が整備できているため、有効性向上や製造期間短縮などの大きなメリットがない限り、モダリティの追加は必要ないと思う。
mRNA やベクターワクチンは、感染防御抗原の遺伝子配列がわかれば、迅速に開発・製造できるため、プレパンデミックワクチンは不要という意見も聞くが、プレパンデミックワクチンの製造は、製造設備や製造要員の維持・管理に欠かせないものである。毎年、一定量を製造することで製造技術の維持や継承が可能となるもので、パンデミック時にいきなり製造できるものではない。
新型インフルエンザの場合は、全て A 型インフルエンザであり、リバース・ジェネティクス（RG）法で HA と NA のみを組み替えたリアソータント株である（バックボーンはほぼ同じ）というウイルスの特徴、及び、HA に対する免疫原性の評価基準があることから、プロトタイプワクチン（＝モックアップワクチン）の考え方が適用されるが、他の感染症に適用できるかについては大きな課題がある。
100DM を可能とするためには、モックアップワクチンの考え方は必須であるが、何のどのようなデータをもってモックアップワクチンを承認するのかが全く明確になっていない。
Covid-19 ワクチンをモックアップワクチンとし、変異ではない新たなコロナワクチンが出てきた際にモックアップワクチンの製法でワクチンを製造できるのか、SARS や MERS にも適用できるのか、等、議論が必要である。新型コロナ以外については、何をもってモックアップとするのかすら全く分かっていない状況である。
モックアップワクチンの承認取得に必要なデータ、特に臨床データについて、新型インフルエンザの場合は抗体陽転率、抗体保有率、抗体変化率といった免疫原性のクライテリアがあったため、免疫原性試験が行えたが、流行がない中でどのようにワクチンの有効性（VE）を評価するのかも大きな課題である。

以上

有識者：モデルナ・ジャパン株式会社

【説明の概要】

有識者からは、COVID-19 ワクチンの製造・供給の経験を踏まえ、以下の事項が説明された。

- ①パンデミック時にワクチンを迅速に開発・生産するために、プロトタイプワクチンのスキームの活用は有用と考えている。また、パンデミック時にパンデミックワクチンへ切り換える際の薬事手続きとしては、欧米の規制と同様に、製造販売承認事項一部変更承認申請で株変更が可能であることをガイドラインにおいて明記してほしい。
- ②現在のプロトタイプ GL の 5 項では力価の評価として SRD 法が規定されているものの、mRNA ワクチンでは SRD 法による HA 含量は測定できないことから、ガイドライン改訂の検討にあたり、力価の評価は SRD 法に限定せず、新規モダリティワクチンについても評価が可能な規格を採用してほしい。
- ③製造方法が確立したワクチンの評価については、「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方（補遺 5）製法が十分に確立したワクチンの株変更の承認審査に必要な品質資料について（Early consideration）」（令和 6 年 5 月 29 日付け事務連絡）のように、承認申請に必要な品質データや考え方をガイドライン等において示してほしい。
- ④ワクチンの不純物管理（不純物の混入度具合）については、既承認の mRNA ワクチンと同程度の品質管理基準が妥当と考えている。既承認の製剤で蓄積された品質情報は重要な情報であり、新たなワクチン（プロトタイプワクチン又はパンデミックワクチン）における製造及び品質管理を確立する際にも活用可能と考えている。
- ⑤製剤の管理基準について、既承認の mRNA ワクチンで設定されている項目については、mRNA をモダリティとするプロトタイプワクチンを開発した際にも同様に設定が可能と考える。現在の既承認製剤での状況としては、粒子径は通常のロット製造及び出荷判定の一環として試験され、品質規格が設定されている。表面電荷および電荷分布については、開発段階において特性解析が実施されている。一方で、パンデミック発生時には、免疫原性及び安全性が担保されたワクチンを迅速に開発・製造・供給することが求められるため、緊急性及び必要性を鑑み、規制当局が、パンデミック時に限定して適用される最小限の要件、例えば、非パンデミック時に適用される管理限度よりも柔軟な管理幅を認めるといった考え方を提示することが有用であると考えられる。
- ⑥製造及び品質の観点からは、mRNA ワクチンプラットフォーム技術は幅広いワクチンに適用可能であり、予期せぬウイルスによるパンデミックが発生した場合であっても、迅速な開発、製造及び供給を可能にすることが期待される。一方で、このような予測不能なウイルスに対しては、パンデミック発生後に用量設定（臨床試験の実施を含む）について慎重な検討が必要となる可能性がある。
- ⑦COVID-19 のパンデミックに備えて、実務面で工夫している点は主に 3 点である。1 点目は、共通の mRNA プラットフォームを活用することにより、複数製品にわたって共通の製造プロセス及びサプライチェーンの展開を可能にしたこと。2 点目は、グローバルな製造ネットワークの分散化により、有事においても国境を越えた輸出規制等の影響の低減が期待され、将来の公衆衛生上の緊急事態でも各国が重要なワクチンへ主権的にアクセスできる体制を確

保していること。3 点目は、常在性又は季節性病原体を対象としたワクチンの定常的な製造により、製造ラインの稼働、人材の熟練度の維持、並びにサプライヤーネットワークの継続的な関与を確保している点である。

- ⑧将来のパンデミック又はエンデミックの状況において、複数の製造株を同時に評価することが想定される場合であっても、製造の観点から本質的に新たな課題が生じることは想定していない。一方、将来のパンデミック移行期において生じ得る運用上の課題としては、現在当社ワクチンのグローバルな主流剤形であるプレフィルドシリンジから、マルチドーズバイアル製剤への切り替えが挙げられる。
- ⑨ワクチン開発における日本の規制要件への対応として、以下の点が課題と考える。
  - 製剤の製造所が海外にあり、その国と MRA 締結がなされていない場合、製造されたワクチンを日本に導入するためには国内での追加の試験が必要となり、実質的な有効期間が短くなること。
  - 製剤の製造所が海外にあり、医薬品等外国製造業者認定・登録がなされていない場合、当該製造所の認定・登録に時間、リソース、コストが必要となること。
  - 承認申請書において設定される各製造パラメータについて、変更時の薬事手続き（軽微変更又は一部変更承認申請）の設定が日本特有であるため、海外本社との議論に時間を要すること。
  - 海外関係先への説明や資料の共有等において、翻訳が必要となるが、特に海外で作成された文書の日本語への翻訳に時間とリソースを要すること。
- ⑩プロトタイプワクチンの臨床的有効性を推定するために、HAI 抗体価等の代替エンドポイントの利用が不可欠であるため、今後ガイドラインが改訂される場合でも、免疫原的な指標による評価の考え方は維持することが必要と考える。

【意見交換の概要】

- mRNA ワクチンを平時から使用する場合の制約について研究班から質問があり、有識者からは、分配（供給）や医療機関での製剤の保存方法についての課題があるものの、改善を図っていることが回答された。
- 有識者からの「力価の評価は SRD 法に限定せず、新規モダリティワクチンについても評価が可能な規定を採用してほしい」との質問事項に関する説明に対して、研究班より、mRNA ワクチンの力価試験としてどのような規定が適切と考えているか質問があった。有識者からは、mRNA ワクチンは品質上の様々な特性が力価に関連していることを踏まえ、製造の一貫性や製剤の安定性等を含めた総合的な管理が適切である旨が説明された。
- mRNA ワクチンの副反応の低減のために不純物管理の適正化等の対策を行っているかについて研究班から質問があり、有識者からは、不純物について、製造スケールが異なる場合でも品質管理として一貫した基準となるよう制御していることが回答された。
- 臨床評価における免疫原性の指標に対する考え、また、抗体価を指標とする際の閾値について研究班から質問があり、有識者からは、mRNA ワクチンの場合でも、これまでインフルエンザワクチンの評価に利用されてきた HAI 抗体価を指標とすることは、有効性との相関性の観点から有用である旨の考えが回答された。また、有識者から、中和試験法による評価につ

いても検討しており、これまでの開発においてHAI抗体価と中和抗体価の関係性についても評価を試みているものの、現時点で有効性と関連した閾値は確立していないことが説明された。

- mRNAワクチンでは一般的に細胞性免疫の誘導も期待されているが、mRNAをモダリティとするインフルエンザワクチンでも代替指標としてHAI抗体価が適切と考えているのか研究班から質問があり、有識者からは、HAを標的とするワクチンにおいてはHAI抗体価が指標の1つになるものの、細胞性免疫の評価が含まれないため、それを補う観点からも中和抗体の評価を行い、ワクチンの免疫原性を総合的に理解することが重要である旨が回答された。
- 2009年の新型インフルエンザやCOVID-19のパンデミック時にはマルチドーズ製剤が利用されたが、医療安全や医療現場での利便性の観点からパンデミック発生当初からプレフィルドシリンジを集団接種に利用することは想定しているかについて研究班から質問があり、有識者からは、製造ラインの維持や技術移管を踏まえた移行期間、また、マルチドーズ製剤とプレフィルド製剤の経済的な有益性を考慮した上で検討が必要であることが回答された。

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
（モデルナ・ジャパン株式会社）

＜質問事項＞

① パンデミック時にワクチンを迅速に開発・生産するためにはどのようなアプローチが有効と考えるかについて、海外における対応状況の趨勢も踏まえ、可能な範囲でご教示ください。また、プロトタイプワクチンのスキームの活用は貴社にとって有効なアプローチとなると考えるかご教授ください。

② COVID-19 パンデミックの経験や新規モダリティ（mRNA ワクチン等）の登場を踏まえ、現行のプロトタイプワクチンガイドラインの改訂に当たって追加すべき評価項目など、特に留意すべきと考えることをご教授ください。

③ mRNA 等の新規モダリティをガイドラインに含める場合、どのようなことをガイドラインに記載する必要があると考えるか、これまでの mRNA 製剤の製造実績を踏まえて可能な範囲でご教示ください。

④ mRNA の純度により、パンデミック当初から副反応が減少したとの意見が存在するが、mRNA ワクチンにおいて、不純物の混入度合いはどの程度まで管理される必要があると考えるかご教示ください。

⑤ LNP の粒径や表面電荷は、製剤の管理基準として設定出来ると考えるかご教示ください。

⑥ mRNA ワクチンについて、想定外のウイルスがパンデミックを起こした際にもプラットフォーム技術として応用出来ると考えるかご教示ください。

⑦ COVID-19 のパンデミック下での、製造に関する資材の確保等の実務面の対応について、工夫された点や問題となった点があればご教示ください。

⑧ 複数の製造株を検討された際に製造上課題となった点について、可能な範囲でご教授ください。

⑨ ワクチンの開発過程（承認審査過程も含めて）において、海外とのやり取りで問題になった点があればご教示ください。

⑩ 海外のガイドラインとの兼ね合いで、本邦のガイドラインに要望する点があれば具体的にお知らせください。

以上