

2018/19シーズン向け インフルエンザワクチンの製造株について

1

【株選定プロセスの見直し】

2

季節性インフルエンザワクチン製造株決定の流れ（旧）

厚生労働省健康局長から国立感染症研究所長に、次シーズンインフルエンザワクチン製造株の検討を依頼



国立感染症研究所長は、所長の私的諮問機関である「インフルエンザワクチン株選定のための検討会議」の意見を踏まえて製造株を選定し、選定した製造株を健康局長に回答



国立感染症研究所長からの回答を踏まえ、次シーズンインフルエンザワクチン製造株決定の旨の健康局長通知を発出

3

季節性インフルエンザワクチン製造株決定の流れ（新）

国立感染症研究所において、次シーズンインフルエンザワクチン製造候補株の特性について検討し、推奨する株（複数可）について「季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会」へ提案



国立感染症研究所の提案をもとに、各候補株について、有効性及び生産可能性の観点から、小委員会において議論



小委員会として、「次シーズンインフルエンザワクチン製造株として選定することが適当と考える株」について意見集約



小委員会の意見を踏まえ、次シーズンインフルエンザワクチン製造株決定の旨の健康局長通知を発出

予防接種行政に関する審議会・審査会について

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

- 1. 予防接種及びワクチンに関する重要事項の調査審議
- 2. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項の処理

予防接種・基本方針部会

- 1. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項の処理（副反応検討部会に属するものを除く）
- 2. 予防接種及びワクチンに関する重要事項を調査審議

研究開発及び生産・流通部会

季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会

- 1. ワクチンの研究開発及び生産・流通に関する重要事項の調査審議

副反応検討部会

- 1. 予防接種法の規定により審議会の権限に属させられた事項の処理（副反応報告に係る事項に限る）
- 2. 予防接種による副反応に関する重要事項を調査審議

疾病・障害認定審査会

感染症・予防接種審査分科会

- 1. 予防接種と疾病、障害、死亡との因果関係に関する審議
- 2. 予防接種による健康被害（障害）の状態についての等級に関する審議

5

【第1回 季節性インフルエンザワクチンの 製造株について検討する小委員会】

6

第1回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会

研究開発及び生産・流通部会

季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会

平成30年4月11日(水)
16:00~18:00
専用 第15会議室

議事次第

1 開会

2 議題

- (1) 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会について

7

第1回小委員会の議事概要

- ① 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会について
➤ 小委員会設置要綱及び参加規定について説明
- ② インフルエンザワクチンについて
➤ 2017/18シーズン向けインフルエンザワクチンに関する経緯について説明
➤ 「埼玉株と香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討」について、参考人(「ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPDの疾病負荷に関する疫学研究」研究代表者)より報告
➤ 季節性インフルエンザワクチン製造株決定の流れを変更することについて説明
➤ 「インフルエンザHAワクチン 製造候補株の増殖性と生産性評価法について」、参考人(一般社団法人日本ワクチン産業協会)より報告
➤ 「2018/19シーズン向け季節性インフルエンザワクチン製造候補株の検討について」、平成30年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由を参考人(国立感染症研究所)より説明
➤ 「平成30年度インフルエンザHAワクチン製造候補株の検討成績」について、参考人(一般社団法人日本ワクチン産業協会)より説明
➤ 2018/19シーズン向けインフルエンザワクチンの製造候補株について、論点を整理し、参考人に対する質疑の後、委員により議論
➤ 小委員会としての意見とりまとめ

8

厚生科学審議会

予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会

第1回 季節性インフルエンザワクチンの製造株について検討する小委員会

埼玉株と香港株を用いたインフルエンザワクチンの免疫原性に関する比較検討

厚生労働行政推進調査事業費

新興再興感染症及び予防接種政策推進研究事業

ワクチンの有効性・安全性の臨床評価とVPD の疾病負荷に関する疫学研究

研究代表者：廣田良夫

2018/04/11

香港株に対する中和抗体

| | 幾何平均抗体値 [GMT] | | | 抗体応答割合 [%] (S1/S0≥4) | 抗体保有割合 [%] (S1≥1:40) |
|----------|---------------|----------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| | 接種前 (S0) | 接種後 (S1) | 上昇倍数 (S1/S0) | | |
| 香港株ワク接種群 | 99 | 546 | 5.5 | 50 | 96 |
| 埼玉株ワク接種群 | 57 | 260 | 4.5 | 40 | 92 |
| P値 | | <0.01 | 0.34 | 0.31 | 0.68 |

埼玉株に対する中和抗体

| | 幾何平均抗体値 [GMT] | | | 抗体応答割合 [%] (S1/S0≥4) | 抗体保有割合 [%] (S1≥1:40) |
|----------|---------------|----------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| | 接種前 (S0) | 接種後 (S1) | 上昇倍数 (S1/S0) | | |
| 香港株ワク接種群 | 22 | 116 | 5.3 | 50 | 86 |
| 埼玉株ワク接種群 | 15 | 61 | 4.2 | 46 | 68 |
| P値 | | 0.01 | 0.60 | 0.69 | 0.03 |

A/大阪/188/2017に対する中和抗体

| | 幾何平均抗体値 [GMT] | | | 抗体応答割合 [%] (S1/S0≥4) | 抗体保有割合 [%] | |
|----------|---------------|----------|--------------|-------------------------|------------|-----------|
| | 接種前 (S0) | 接種後 (S1) | 上昇倍数 (S1/S0) | | (S1≥1:20) | (S1≥1:40) |
| 香港株ワク接種群 | 6 | 17 | 2.7 | 32 | 36 | 28 |
| 埼玉株ワク接種群 | 6 | 9 | 1.3 | 4 | 10 | 6 |
| P値 | | 0.20 | 0.16 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

結論と考察

- 無作為割り付けの結果、香港株ワクチン接種群と埼玉株ワクチン接種群の比較性は良好であった。
- 両ワクチン間で接種後副反応の発現頻度に差を認めなかつた。
- 香港株ワクチンは、ホモである香港株に対してのみならず、ヘテロである埼玉株に対しても良好な免疫原性を示した。
- 香港株ワクチンは、流行野生株である A/大阪 /188/2017 に対し、埼玉株ワクチンより良好な免疫原性を示した。
- 流行予測株とワクチン株との抗原性の合致度は、必ずしもワクチン有効性と相關する指標ではない。
- 一般薬剤と同様に、ワクチンの有効性や安全性は、ヒトデータに基づいて判断しなければならない。

【一部抜粋】

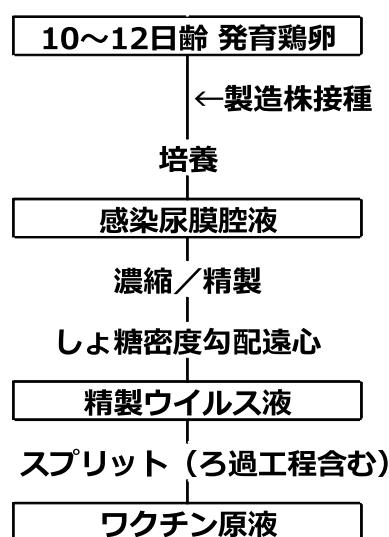
インフルエンザHAワクチン 製造候補株の増殖性と生産性評価法について

平成30年4月11日

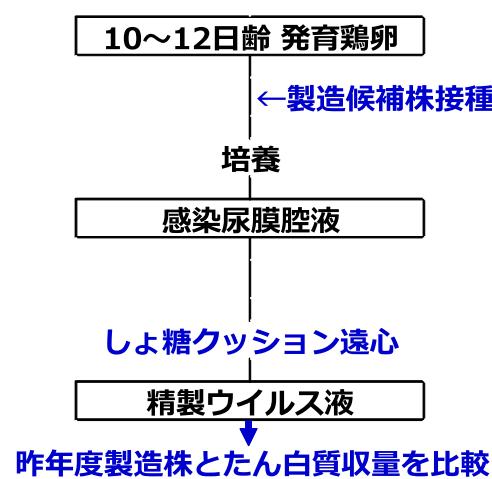
日本ワクチン産業協会

従来の製造候補株の増殖性評価方法 (しょ糖クッショニン法)

<インフルエンザHAワクチンの製造方法>



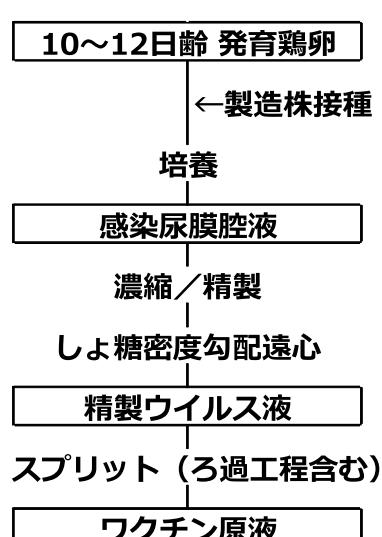
<製造候補株の増殖性評価方法>
しょ糖クッショニン法



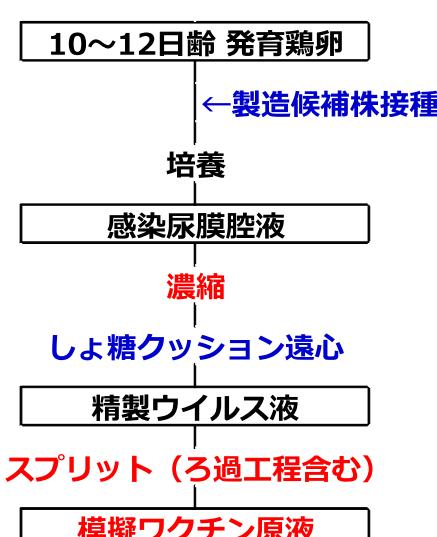
13

製造候補株の生産性評価方法

<インフルエンザHAワクチンの製造方法>



<製造候補株の生産性評価方法>
生産性評価法



生産性評価法：

しょ糖クッショニン法に、ろ過・スプリット（エーテル処理）等を組み合わせ、
製造候補株の生産性が予測できる方法へと改良。

14

埼玉株における生産性評価結果と実生産スケールの比較

| 株名 | しょ糖クッショニ法 (増殖性評価) | 実生産スケール 精製ウイルス たん白質量 | 生産性評価法 | 実生産スケール 原液 たん白質量 |
|--|----------------------|----------------------------|--------|------------------------|
| A/Hong Kong/4801/2014 (X-263) (平成28/29年度 製造株) | 100% | 100% | 100% | 100% |
| A/Saitama/103/2014 (CEXP002) (平成29年度 製造候補株) | 84% | 56% | 34% | 33% |

- ・ 生産性評価法により、香港株に対する埼玉株の実製造の生産性を再現した。
 - ・ 本法により、製造候補株の生産性をより正確に予測することが可能と考えられる。
- A型の野生株又は低増殖の製造候補株は、生産性評価法で生産性を評価する。

15

2018/19シーズン向け
インフルエンザワクチンの製造候補株について

<基本的考え方>

- 製造株の選定にあたっては、原則として世界保健機関(WHO)が推奨する株の中から、期待される有効性及びワクチンの供給可能量を踏まえた上で、双方を考慮した有益性(4種類の製造株に係る有益性の総和)が最大となるよう検討を行う。

17

2018/19シーズン向けインフルエンザワクチン製造候補株①

| 型/亜型 | 製造候補株 |
|-------------|---|
| A型H1N1pdm09 | ① A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) (#) |
| A型H3N2 | ① A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (NIB-104) |
| B型ビクトリア系統 | ① B/コロラド/06/2017 B/メリーランド/15/2016 B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69) ② B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) |
| B型山形系統 | ① B/プーケット/3073/2013 (#) |

①②: 国立感染症研究所による推奨順位
 (#) 2017/18シーズンと同一株

18

2018/19シーズン向けインフルエンザワクチン製造候補株②

「基本的考え方」に則り、B型ピクトリア系統について、2つの製造候補株のうちどちらを選択すべきか。

【基本的考え方】

- 製造株の選定にあたっては、原則として世界保健機関(WHO)が推奨する株の中から、期待される有効性及びワクチンの供給可能量を踏まえた上で、双方を考慮した有益性(4種類の製造株に係る有益性の総和)が最大となるよう検討を行う。

| | | |
|-----------------------|----------------|-------------------------------|
| 候補株名称 | B/コロラド/06/2017 | B/メリーランド/15/2016(NYMC BX-69A) |
| 感染研推奨順位 | 1位 | 2位 |
| 抗原相同意(※1) (動物試験結果) | 97%(米国データ) | 65%(米国データ) |
| 推定最大生産量(※2) | 約2602万本 | 約2779万本 |

※1 動物試験(フェレット感染血清を用いた抗原性解析)による流行株との反応性

※2 2017/18シーズンと同様に最大限製造した場合の、現時点における粗々の推定値(1mL換算)

【論点】

- 有効性について
 - 動物試験(フェレット感染血清を用いた抗原性解析)の結果
 - ヒトにおける情報(疫学、臨床研究)
- ワクチンの供給可能量について
 - シーズン通算の需給状況予測
 - 12月中旬時点における需給状況予測

19

2018/19シーズン向けインフルエンザワクチン製造候補株③

●期待される有効性について

- 2つの候補株とも、ヒトで一定の有効性が期待できると考えられる。

| シーズン | 亜型 | ワクチン株 | 流行割合 | 抗原相同意# | ヒトでの有効性※ |
|---------------------|------|-------------------------------|--------|--------|----------|
| 今回候補株 | B-Vi | B/コロラド/06/2017 | - | 97%* | - |
| | B-Vi | B/メリーランド/15/2016(NYMC BX-69A) | - | 65%* | - |
| 2016/17 (平成28年度) | H1 | A/カリ福ニア/7/2009(X-179A) | 4% | 98% | NA |
| | H3 | A/香港/4801(X-263) | 78% | 13% | 38% |
| | B-Ya | B/プーケット/3073/2013 | 7% | 100% | NA |
| | B-Vi | B/テキサス/2/2013 | 9% | 92% | NA |
| 2015/16 (平成27年度) | H1 | A/カリ福ニア/7/2009(X-179A) | 48% | 87% | 65% |
| | H3 | A/イス/9715293(NIB-88) | 8% | 11% | NA |
| | B-Ya | B/プーケット/3073/2013 | 23% | 100% | 77% |
| | B-Vi | B/テキサス/2/2013 | 18% | 100% | 59% |
| 2014/15 (平成26年度) | H1 | A/カリ福ニア/7/2009(X-179A) | 1% | 100% | NA |
| | H3 | A/ニューヨーク/39/2012(X-233A) | 85% | 22% | 50% |
| | B-Ya | B/マサチューセッツ/02/2012(BX-51B) | Y: 12% | 100% | NA |
| | | | V: 1% | | NA |
| 2013/14 (平成25年度) | H1 | A/カリ福ニア/7/2009(X-179A) | 43% | 96% | 56% |
| | H3 | A/テキサス/50/2012(X-223) | 21% | 11% | n.s. |
| | B-Ya | B/マサチューセッツ/02/2012(BX-51B) | Y: 23% | 84% | n.s. |
| | | | V: 9% | | 72% |

| ワクチン株 | 流行株 | 抗原相同意 | ヒトでの有効性 |
|--------------|----------------|-------|----------|
| A/香港/68 | A/イングランド/42/72 | 50% | 発病防止 15% |
| A/愛知/68 | A/イングランド/42/72 | 50% | 発病防止 60% |
| A/香港/68 | A/イングランド/42/72 | 50% | 発病防止 69% |
| A/スコットランド/74 | A/ピクトリア/3/7 | - | 重篤疾患減少 |
| A/ピクトリア/3/75 | A/テキサス/1/77 | 13% | 発病防止 80% |
| A/チリ/1/83 | A/台湾/86 | 9% | 感染防止 38% |

↑ Plotkin SA and Orenstein WA eds., Vaccines, 3rd ed., pp531–551, W.B. Saunders Co., 1999.

← *米国データ

動物試験(フェレット感染血清を用いた抗原性解析)による流行株との反応性(9月～1月頃に収集された株の成績データ)

※平成29年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業「ワクチンの有効性・安全性評価とVaccine preventable diseases)対策への適用に関する分析疫学研究(研究代表者:廣田良夫(保健医療経営大学))

20

● ワクチンの供給可能量について

- 過去4年間の実績に照らした場合、コロラド株では、推定使用量及び12月2週時点の医療機関納入量を充足できない場合がある一方、メリーランド株では、いずれも充足できることが期待できる。

| シーズン | 12月2週時点 医療機関納入量 | 12月中旬時点 推定供給量見込み | | 推定使用量 | 推定最大生産量 見込み | |
|------------------|--------------------|---------------------|---------|---------|----------------|---------|
| | | コロラド株 | メリーランド株 | | コロラド株 | メリーランド株 |
| | | 2497万本 | 2659万本 | | 2602万本 | 2779万本 |
| 2017/18 (平成29年度) | 2271万本(12/8) | ○ | ○ | 2491万本 | ○ | ○ |
| 2016/17 (平成28年度) | 2620万本(12/9) | × | ○ | 2642万本 | × | ○ |
| 2015/16 (平成27年度) | 2558万本(12/11) | × | ○ | 2565万本 | ○ | ○ |
| 2014/15 (平成26年度) | 2620万本(12/12) | × | ○ | ※2649万本 | × | ○ |

※ 平成8年度以降の最大値

・供給量に係る数値は、いずれも1mL換算

・コロラド株及びメリーランド株に係る見込みは、いずれも現時点における粗々の推定値であり、今後変動がありうる

21

第1回小委員会における議論

- コロラド株(B/コロラド/06/2017株)又はメリーランド株(B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A)株)から、B型ピクトリア系統製造株を選択するにあたっては、以下のような意見が委員の大勢を占めた。

※供給に関する主な意見

- 自治体や医療機関等の現場において、国民は抗原性の一致動向よりも、供給量に关心があると感じる。
- 国民の方に安心を届けるというところで、やはり供給が問題。

※動物試験(フェレット感染血清を用いた抗原性解析)の結果に関する主な意見

- 従来の、動物試験による抗原性の一致動向のみでは、判断できない部分がある。
- 抗原性の獲得と有効性には十分な相関関係が無いことを考慮すべきである。

※候補株の選択に関する主な意見

- 「基本的な考え方」が一番大事であり、「4種類の製造株に係る有益性の総和」を考慮すると、コロラド株でなくてよいのではないか。
- (公衆衛生学的には、)総合してネットでのベネフィットを考えた時に、メリーランド株に1票を入れたいと考える。
- 可能な限り収量を予測して、最大の収量を確保するという点では、メリーランド株を選ぶべき。

- このほか、今後の検討課題に関して、主に以下のような意見が出された。

- 小児の年齢における接種回数を検討すべきではないか。
- 幅広い年齢にわたる有効性の疫学研究(例えば、Test-Negative Designの有効性の研究が全年齢層で出来る仕組み)を、どのように充実させていくか。
- 国として、ワクチン生産量の安全域を示すような仕組みを構築すべきではないか。
- 昨シーズンの経験も踏まえ、正しい情報を正しく発信できるよう、リスクコミュニケーションが重要である。

22

平成30年度のインフルエンザHAワクチン製造株は、下記のとおり選定することが適当と考える。

| 型/亜型 | 製造候補株 |
|-------------|--|
| A型H1N1pdm09 | A/シンガポール/GP1908/2015 (IVR-180) |
| A型H3N2 | A/シンガポール/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186) |
| B型ビクトリア系統 | B/メリーランド/15/2016 (NYMC BX-69A) |
| B型山形系統 | B/プーケット/3073/2013 |

〔付記事項〕

13歳以上の者が接種を受ける場合には、医師が特に必要と認める場合を除き、1回注射であることを周知徹底すること等の安定供給対策についても、継続して実施していくべきである。

23

【2018/19シーズン向け
インフルエンザワクチン製造株の決定】

24

健康局長通知発出（平成30年4月19日付け）

平成30年度インフルエンザHAワクチン製造株の決定について(通知)

生物学的製剤基準(平成16年3月30日厚生労働省告示第155号)の規定に係る平成30年度のインフルエンザHAワクチン製造株を下記のとおり決定したので通知する。
なお、ワクチンの安定供給について、今後ともご配慮願いたい。

記

A型株

A／シンガポール／GP1908／2015(IVR-180)(H1N1)pdm09
A／シンガポール／INFIMH-16-0019／2016(IVR-186)(H3N2)

B型株

B／プーケット／3073／2013(山形系統)
B／メリーランド／15／2016(NYMC BX-69A)(ビクトリア系統)