

が観察された。また、TNF- α および IL-1 β の mRNA 量の上昇が感染 5 日後から観察された。JaTH160 株接種群において IL-6 の発現上昇は MMP-3 の発現上昇より前に認められたが、TNF- α と IL-1 β の発現上昇は MMP-3 の発現上昇とほぼ同時であった。したがって、JaTH160 株接種群においては IL-6 の発現上昇が MMP-3 の発現上昇に関与する可能性が考えられた。ところで Nakayama 株接種群では脳における炎症性サイトカインの発現量の有意な上昇は認められなかった。

D. 考察

JEV JaTH160 株は 1959 年に死亡患者から分離され、成熟マウスで継代された分離株であり、脳内接種および腹腔内接種のいずれの場合も強毒性を示すウイルス株である。また、Nakayama 株は 1935 年に死亡患者から分離され、乳のみマウス脳で継代されたウイルス株であり、ワクチン株である。Nakayama 株は神経毒性は高いが、神経侵襲性が野生株と比較して低下していることが知られている。本研究において我々は JEV の脳内への侵入過程を解明するために異なる神経侵襲性を有す 2 つの株を用いてそれぞれのウイルスのマウス腹腔内接種時の MMP-3 及び MMP-9 の発現と BBB の損傷および病原性を比較検討することにより JEV の脳への侵入機構における MMP-3 及び MMP-9 の役割を検討した。その結果 JaTH160 株感染群のマウスでは、脳内のウイルス増殖、MMP-3 の mRNA の発現上昇、および MMP-3 に関連する炎症性サイ

トカインの mRNA の発現上昇が観察されたが、神経侵襲性が低い Nakayama 株感染群のマウスでは脳内でのウイルス増殖に加えて MMP-3 および炎症性サイトカインの mRNA の発現上昇は観察されなかった。また、Nakayama 株接種群においては抹消血中のウイルス量も低く、炎症性サイトカインの mRNA の発現上昇も見られなかった。

以上の結果より、日本脳炎の発症には脳内での MMP-3 の発現上昇が関与し、神経侵襲性決定にはその上流にある炎症性サイトカイン IL-6 が関与する可能性が示唆された。

E. 結論

本研究において JEV JaTH160 株の腹腔内接種におけるウイルスの神経侵襲性過程においては脳内での MMP-3 の発現上昇が関与し、神経侵襲性決定にはその上流にある炎症性サイトカイン IL-6 が関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-7, 2014

2. 学会発表

1) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代,

- 垣内五月, 堀谷まどか, 田島茂, 高崎智彦, 倉根一郎, 渡邊治雄, 西條政幸. 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に関する炎症性サイトカインの解析. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014年11月10-12日.
- 2) Moi ML, 白石健二, 網康至, 宮田幸長, 林昌宏, 須崎百合子, 北浦孝一, 西條政幸, 鈴木隆二, 倉根一郎, 高崎智彦. Demonstration of common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for dengue vaccine development. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014年11月10-12日.
- 3) 齋藤悠香, Moi ML, 竹下望, 林昌宏, 司馬肇, 細野邦明, 西條政幸, 倉根一郎, 高崎智彦. Fc γ R 発現細胞を用いた新規中和アッセイにて日本脳炎ワクチン被接種者におけるデングウイルスに対する中和・感染増強能の検討. 第62回日本ウイルス学会学術集会. 横浜, 2014年11月10-12日.
3. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

分担研究課題：国家検定の意義「B型肝炎ワクチンの *in vivo* 試験から *in vitro* 試験への移行について」

研究分担者 脇田 隆宇 国立感染症研究所 ウイルス第二部
研究協力者 清原 知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室

研究要旨：日本の国家検定及びワクチンメーカーの自社検定はB型肝炎ワクチンの力価測定として *in vivo* 試験を実施しているが、海外では *in vitro* 試験も承認されている。*in vivo* 試験は多数のマウスを必要とし、動物の馴化期間・免疫期間を含めて6週間以上かかるが、全メーカー共通の参照ワクチンを用いて一律に力価を測定・評価できる。一方の *in vitro* 試験はワクチンに含まれる抗原量を測定する方法で、短期間で実施できる反面、抗原の特性（遺伝子型、製造法等）の影響が大きく、メーカー別の参照ワクチンを制定する必要がある。B型肝炎ワクチンの力価検定は、検定対象ワクチンと、臨床的に有効と評価された承認ワクチン（または参照ワクチン）との Consistency を保証するものである。参照ワクチンは Consistency の基準となるため、力価の指標となるパラメータ（*in vivo* 試験であれば抗体誘導能、*in vitro* 試験であれば抗原量）について前ロットからの値付けをされるとともに、そのパラメータに頑健性が有り長期使用できるものが望ましい。本研究では、*in vitro* 試験用参照ワクチン候補の頑健性を検討し、メーカー特異的な参照ワクチンの制定基準が必要であることを示した。

A. 研究目的

現在、我が国ではB型肝炎ワクチンの国家検定として力価試験とサマリーロットプロトコール (SLP) 審査が定められている。このうち力価試験は動物 (*in vivo*) 試験を行っている。これはマウスにワクチンを接種し、誘導された抗 HBs 抗体を ELISA 法などで測定する方法である。一方、欧米では *in vivo* 試験に替わって試験管内 (*in vitro*) 試験が採用、または併用されている。*in vitro* 試験はワクチンに含まれる HBs 抗原量を ELISA 法等で測定するものである。B

型肝炎ワクチンの需要増加に対応した検定の効率化、動物愛護の観点からも可及的速やかな *in vitro* 試験の導入が臨まれる。これまで国内流通ワクチンに適した *in vitro* 試験法について検討を重ね、*in-house* 試験法を確立した。*in vitro* 試験においては抗原や製造の特性が強く反映されるため、各メーカー固有の参照ワクチンの制定が必要である。具体的には現行の *in vivo* 試験で保証された製造ワクチンをそれぞれの参照ワクチンとして制定することになる。本研究では各メーカーのワクチンについて頑健性と

in vitro 試験用参照ワクチンとしての取扱いを検討した。*in vitro* 試験は各検体複数回繰り返し、その平均を最終的な相対力価とした。

B. 研究方法

メーカー別に保存年数（保存温度 4℃）の異なるロットの *in vitro* 相対力価を比較した。相対力価の測定方法は Binding ELISA（H24 年度既出）を採用した。

材料：

メーカーA

暫定参照ワクチン（保存期間 1 年以内）、保存ワクチン（保存期間 1 年、3 年、5 年、各 1 ロット、6 年、2 ロット）。

メーカーB

暫定参照ワクチン（保存期間 1 年以内）、保存ワクチン（保存期間 1 年、3 年、8 年、各 1 ロット、7 年、2 ロット、）。

C. 研究結果（図 1）

メーカーA のワクチンは保存 6 年でも *in vitro* 相対力価の変化は無かった。一方、メーカーB のワクチンは同じ保存期間 1 年のロット間で力価の巾があり、また、保存期間と力価が負の相関を示した。近似式から推定した 2 年後の力価はメーカーA、メーカーB の順に 0.98、0.79、8 年後はそれぞれ 0.92、0.35 であった。

D. 考察

in vitro 試験の導入にあたり、参照ワクチンの制定は重要である。今年度の研究結果からメーカーA に関しては参照ワクチンを一度制定すると長期間使用可能であることが推察された。メーカーB については同じ

保存期間 1 年のロット間（暫定参照ワクチンと試験ワクチン）で *in vitro* 相対力価の差が認められた。各ロットの繰り返し測定における差は無いことから測定誤差ではなくロット間差と考えられた。メーカーB のワクチンは有効期間の 2 年で相対力価が 0.79 に変化するが、これが正常値の許容範囲かどうかは今後さらに検討が必要である。以上の結果から、*in vitro* 試験の参照ワクチンのロット切り替えについて、メーカー別に規定するか、ワクチンの有効期間に合わせるか実用化において検討が求められる。

in vitro 試験への移行について、各メーカーの準備状況等のアンケートを採ったが、企業秘密にかかる案件もあり、公開しないことを条件とするメーカーもあった。力価試験のような重要な試験の変更において複数メーカーが関与する場合の実用化の進め方について課題が残った。

E. 結論

1) *in vitro* 試験（Binding ELISA）を力価試験法として採用する場合、参照ワクチンの制定に関する規定について慎重に検討する必要がある。

2) Recommendation to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Hepatitis B Vaccines. (WHO, 2010)ではモニタリングパラメータとして *in vivo* 試験による力価試験が認められており、同時に、新しいB型肝炎ワクチンが承認された場合や製造工程の変更があった場合は *in vivo* 試験によるバリデーション実施が明記されている。*in vivo* 試験から *in vitro* 試験への移行に併せて両試験の併用条件、技術維持等も検討が必要であ

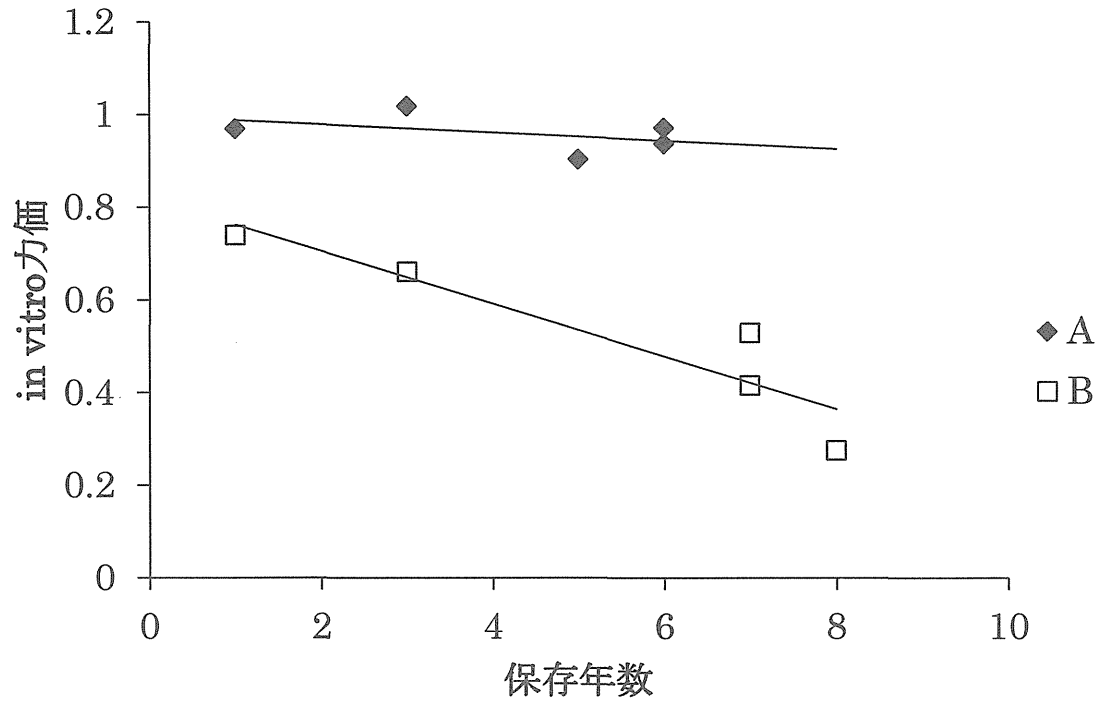
る。

F. 研究発表

1.なし

2.なし

図1. 力価と保存期間の相関



厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

欧州におけるワクチンの品質管理と国家検定について

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究協力者 水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

研究要旨：WHO の Guideline によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA による製造・試験記録等要約書の確認（通称 SLP 審査）に加え NCL による国家検定試験によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI) に訪問し、欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。ドイツではロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについては一切の省略は無い。欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク内の一機関が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。

SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

A. 研究目的

WHO の Guideline (Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, 2010)によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA (National Regulatory Agency)による製造・試験記録等要約書の確認 (通称: Summary Lot Protocol (SLP 審査)) に加え NCL (National Control Laboratory)による国家検定試験 (Testing)によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、全く同一ではなく、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。一般的に欧州のように SLP と国家検定試験の実施範囲を明確にし、例外を認めない国々がある一方、米国の様に基準等はあるが一般的に公開されているものの、実際にどのように運用されているかは、製剤毎に異なり、公開されていない場合も少なくない。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令(政令第 11 号, 昭和 36 年 1 月 26 日)に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得

られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。

そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

B. 研究方法

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI)に訪問し、血液製剤の担当部署である Division of Hematology/Transfusion, Batch release blood products, logistics の Dr. Uwe Unkelbach 博士をはじめ、Dr. Ingo Spreitzer, Dr. Volker Oppling と Dr. Andreas Merkle, そして Dr. Michael Pfledier と欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

1. PEI における血液製剤ロットリリース

ドイツでは原料血漿に関し、すべてのロットについて核酸増幅試験 (NAT) や抗体検査を実施しており、感染症対策に関し、一切の省略は無い。これはドイツが過去に発生した血液製剤による HIV 感染の問題を最重要視し、PEI が血液製剤のロットリリースとりわけ、血液製剤による感染症対策

について大きな責任を担う事としたからである。本邦では国家検定機関である国立感染症研究所研究所では生物学的製剤基準に基づいた試験は行っているが、原料血漿の抗体検査・NATは一切行っていない。

一方、ロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについても以下に示す様に一切の省略は無い。

2. OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の遵守

欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク (OMCL: network of official medicines control laboratories) 内の一機関(例えばドイツであれば PEI) が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。OMCL で実施する試験項目や SLP の書式については、OCABR の Guideline (www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html) に示されており、OCABR の Guideline はどこの国でも遵守されている。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。それゆえに、一定の基準を満たした製剤のみが流通しているという安心感と共に、製剤のブランド力を維持している。欧州においては個別の製剤の歴史的背景や使用実績を元にした試験の省略等の特例を認めておらず、常に OMCL ネットワークによる情報交換と EDQM による指導に基づいて OCABR の Guideline が遵守

されている。基準の変更等は必ず EDQM での承認等が必要で、また同時に公開されている。このように欧州では SLP 審査に加え、OCABR の Guideline に従い、全ての国家検定試験が実施されている。

D. 考察

欧州での生物学的製剤のロットリリースは OCABR の Guideline に従い OMCL ネットワークの試験機関で審査・試験が実施されている。仮に SLP 審査によって製造工程の内容が明らかになったとしても、試験機関によるダブルチェックは必ず行うという強い規制意志が感じられる。しかしだからといって欧州が保守的であるとは言えない。OCABR の Guideline は OMCL のメンバーによって常に議論され、変更されている。Web ページ(<https://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html>)を見れば一目瞭然の様に、常に更新され、最新の科学的知見に基づいたフィードバックがなされていると言える。その議論の過程で廃止された試験項目も少なくないが、それらの議論と科学的妥当性についての合意が公開され、一般の人でもみる事が出来ることは傾聴に値する。

一方で EDQM における Interview で興味を持ったのは、OMCL が出来た背景を聞いたときである。その最も大きな目的が Human resources の有効利用という事であったという。欧州には世界をリードする先導的な NRA/NCL がある一方で、欧州内の多くの小国では、同様の規模の NRA/NCL を維持することは人材的・予算的にも難しい。OMCL ネットワークと EDQM の指導によってその認定機関は増

加傾向にあるが、このようなシステムを利用する事で、科学的知見の共有、人材の共有がなされ、効率的・合理的な審査が可能となっている。

翻って本邦において国立感染症研究所(NIID)は PEI と同様に世界をリードする NRA/ NCL の一機関であるといっても過言ではない。しかし一方で欧州の様に多様な人材の流動性や最先端の科学技術力を維持し、機関のレベルを世界の先端レベルで維持する事は簡単ではない。また、欧州の様に生物学的製剤を海外に輸入することも大きな国家戦略に入れている国とは違い、国内規模での品質・有効性・安全性を担保する事に重点をおいている事を鑑みると、国際標準に囚われずに独自のロットリリースの方向性を作り出していく事も可能である。SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。

欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

E. 結論

SLP 審査が導入され、製造工程に関する詳細な知見が集まりつつ有るが、今後はこれらの情報と国家検定試験結果を相互補完的に位置づけ、品質・有効性及び安全性を

担保するロットリリースシステムの構築がなされる事が望ましい。その中で、将来的に国家検定試験の実施を再検討する事も可能であるが、どのような製剤に関しても国家検定試験による結果を以て解析する方向性は必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 587-596.
2. Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhashi K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One.* 2014; 9: e101835.
3. Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuochi T, Tsukiyama-Kohara K. B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- κ B signalling. *PLoS One.* 2014; 9: e91373.

2. 学会発表

1. 水上拓郎, 百瀬暖佳, 倉光球, 滝澤和也,

齋藤益満, 古畑啓子, 荒木久美子, 石井健,
浜口功. トキシコゲノミクスを応用した新
規ワクチンアジュバント添加・インフルエ
ンザワクチンの 安全性試験法の開発. 第
41 回 日本毒性学会 2014 年 7 月 2 日 神
戸

2. Takuo Mizukami. System Vaccinology
Enables to Evaluate the Safety of the
Influenza Vaccine and the Adjuvant with a
Multiplex Gene Detection System of Novel
Biomarkers in the Pre-Clinical Study and
Lot Release Test. *Keystone symposia*, The
Modes of Action of Vaccine Adjuvants (S1),
Workshop 4: Adjuvant Profiling. October
8—13, 2014, Seattle.

G.知的所有権の出願・登録状況（予定を含
む）

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

国家検定と製造販売後調査の連携

研究分担者 西條 政幸 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長
研究協力者 伊藤（高山）睦代 国立感染症研究所 ウイルス第一部 主任研究官
林 昌宏 国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長

研究要旨：平成 15 年に「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」として、医療品による副作用、感染症及び医療機器の不具合の情報を医療関係者等が直接厚生労働大臣に報告する制度が法制化された。これにより、ワクチンによる有害事象の報告は一元化して厚生労働省に行うこととなった。これに伴い感染症研究所疫学センターでは副反応サーベイランスが始まっている。一方、米国では CDC の Immunization Safety Office が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) , Vaccine Safety Datalink (VSD) , Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) という複数のプロジェクトを連携させて安全性サーベイランスを行っている。市販後調査によってワクチンの安全性について監視、対応していくためには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

A.研究目的

2013年4月より予防接種法の一部改正によって「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」が始まった。これにより、副反応報告が医療関係者に義務づけられ、また、これまで予防接種法および薬事法の2つあった報告ルートは厚生労働省あてに一元化されることとなった。この改正に伴い、感染症研究所(感染研)は必要に応じて PMDA とともに副反応報告の解析や調査に関与する事となり、感染症疫学センターにて副反応サーベイランスが行われている。

感染研では、サマリーロットプロトコル (SLP) 審査制度の実施に伴い、ワクチン

の製造に関する詳細が蓄積されている。また、感染研には感染症研究に関する知識や技術があることから、ワクチンの製造販売後調査において感染研としての特性を生かした協力・連携が出来る可能性がある。

米国では疾病管理予防センター(CDC)が食品医薬品局(FDA)と共同でワクチン有害事象報告システム(VAERS)を運営しており、これまでに多くの成果を上げている。VAERSをはじめとした市販後安全性モニタリングにおけるFDAとCDCの連携の方法は参考となると思われる。そこで、今後我が国のシステム構築の参考とするために、米国CDCのワクチンの安全性モニタリ

ングのシステムについての文献研究を行った。

B.研究方法

CDC ウェブサイトおよび関連文献を通じて CDC の行っているワクチン安全性サーベイランス事業について調査した。

C.研究結果

(1) CDC の安全性サーベイランス事業

安全性サーベイランスおよび研究は CDC の Immunization Safety Office (ISO) が主導して行っている(ウェブサイト：http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About_ISO.html)。ISO の行うプロジェクトには次の3つがある。A. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) B. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project C. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network である。また、これら3つに加え、ISO は Epidemiologic and statistical methods for vaccine safety として統計解析手法の研究や Genomics and vaccine safety として副反応と遺伝学的背景の解析等も行っている。主要な3つのプロジェクトについて以下に詳しく説明する。

(A) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

市販後安全性監視プログラムとして、CDC と FDA により運営されているワクチン有害事象報告システム。年間約 30,000 件の報告が医療関係者、企業および個人から寄せられている。報告はオンライン、郵送、ファックスにより行われる。このうち

ファックスを含む紙による報告は 80% を占めている。報告元は販売会社 36%、製造者 34%、患者 15%、その他 15% となっている。VAERS はワクチンに関連した問題を早期に警告するシステムである。これらの報告はワクチン接種後に起こった有害事象についての情報を収集しており、これら事象が真にワクチンによるものかそうでないかについては不明である。このシステムは非常にまれな副反応、例えば Guillain-Barré Syndrome (GBS) などの検出に優れている。

(B) Vaccine Safety Datalink (VSD)

VSD は ISO と 9 つの健康管理機構が共同で行っているプログラムで、1990 年に始まり現在も続いている。このプログラムは VAERS のパッシブサーベイランスを補うために始まったもので、目的は主に 4 つある。1. 大規模集団におけるワクチン安全性に対する疑義の研究。2. 医学文献や VAERS 等の安全性監視システムからの懸念事項についての解析。3. 新規ワクチン導入や接種推奨方針の変更が行われた際の副反応についてのモニタリング。4. ワクチン接種の推奨を行う委員会への情報提供。である。

VDR は当初 4 つの健康管理機構の管理下にある約 6 万人の小児 (6 歳以下) のデータから始まり、その後 18 歳以下の子供および 18 歳上の大人に対象が拡大された。2001 年には 4 つが新たに加わり、現在は 9 つの健康管理機構が参加している。

VSD では 1,000 万人近く (米国の人口の約 3%) の患者データが毎年登録されている。これらのデータは年齢、性別、ワクチン接種歴、外来などの医療データを含んでいる。

ただし、名前、社会保障番号等の情報は含まない。

2006年には毎年のデータ更新に加え毎週のデータ更新のシステムが始まった。このデータに基づいて Rapid Cycle Analysis (RCA) と呼ばれるアクティブサーベイランスが行われている。これは、新規ワクチンの認可の際などにいち早く安全性について確認を行いたい場合などに実施されている。

(C) Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)

2001年に確立された未解決のワクチン安全性に関する問題を調査するためのプログラムである。ISOと7つの臨床研究センターおよび協力機関からなるネットワークである。ジョーンズホプキンス大学、コロンビア大学等の研究機関が参加している。コロンビア大学はCISAの資源バンクを備えており、ここに患者のサンプル（血液、血清、PBMC、尿、組織サンプル、口腔スワブ、脳脊髄液など）が貯蔵されている。ISOには実験室はないため、実験研究が必要な事案については、CISAネットワークを利用してCDC、NIH、およびCISA参加臨床研究センターと共同して実験研究を行っている。現在優先的に研究している分野はインフルエンザワクチンの安全性、自己免疫疾患患者におけるワクチンの安全性および妊婦におけるワクチンの安全性である。CISAプロジェクトではこれまでに約50報の学術論文および多くのテクニカルレポートを発表している。

(2) 副作用情報検討の例

ISOにおいて行われた市販後安全性調

査の例として髄膜炎菌コンジュゲートワクチンとGBS発生の関連性に関する事例について述べる。髄膜炎菌は流行性髄膜炎の起因菌であり、菌血症や髄膜炎をおこし、抗菌薬の投与など適切な治療を施さない場合には死亡率はほぼ100%に達する。日本では発生率は低く、ワクチンは認可されていないが、米国では1981年より4群混合の精製莢膜多糖体ワクチン(MPSV4)がハイリスク群およびアウトブレイク時に限定的に使用されてきた。そして、2005年にはMPSV4に比べ効果が高く、免疫の持続性も良い4種混合結合型ワクチン(MCV4)が認可され、10～18歳のティーンエイジャーに接種が推奨されてきた。ところが、2005年にVAERSによりGBSとMCV4の関連についてのアラートが出された。そこで、ISOは髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後にGBSが確認された18の症例について詳細な検討を行いMMWRに報告をしている(文献1-2)。これらの報告では、各症例について年齢、性別、ワクチン接種後発症までの日数、症状の経過、各種検査の結果、治療の経過、予後等について調査するとともに、GBSの自然発生数との比較やGBS発症の引き金となるカンピロバクターの発生数の増減等も考慮している。さらに、VAERSデータベースによる解析と合わせて、患者のより詳細なプロファイルが入手可能であるVSDデータベースによる解析が行われた(文献3)。そして、髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後のGBS発症数にはわずかな増加がみられるものの、ワクチン接種との関連性については確定的ではなく、ワクチン接種中止によるリスク等を考え併せ、接種は継続されるべきとの見解

を出し、接種は継続されている。この問題については現在も VAERS および VSD による解析が継続されるとともに、CISA によって発症と遺伝学的背景の関連を調べるために患者のホールゲノム解析が行われている(文献 4)。

D. 考察

近年、副反応報告制度の見直し等により、副作用報告の一元化や総合機構による情報の整理・調査が行われることになった。また、今後患者からの報告制度も導入され、米国の VAERS に似たシステムになりつつある。しかし、米国の市販後安全性サーベイランスは VAERS の欠点である報告漏れやコントロール群の欠如等を補うシステムである VSD が大きく貢献している。

VAERS によるアラートが真の副反応であるのか、感染症のリスクと副反応のリスクはそれぞれどの程度なのか等については VSD による解析が不可欠であろう。VSD では有害事象が起こった場合にその頻度について、適当な非接種群との比較が可能である。また、VSD のアクティブサーベイランスである RCA は、新規ワクチンの導入時に非常に有効な手段となる。VSD のシステムの運営には米国最大の Health maintenance organization (HMO) であるカイザーパーマネンテが大きく貢献している。9 つの健康管理機構のうち 4 か所はカイザーパーマネンテに属する機関である。HMO は国民皆保険のない米国で発達した健康保険制度であり、HMO と契約した人は提携の医療機関でしか保険が使えないなどの制約があるため、患者情報を一元管理しやすい状況にあるのであろう。日本で

う場合にはカルテの統一等のシステムの大規模変更が必要であり、実現は難しいと考えられる。

さらに、CDC では有害事象が起こった場合の臨床的かつ科学的な原因究明のためのネットワーク CISA が大きな役割を担っている。このプログラムでは通常臨床試験に参加しないようなハイリスクグループの副反応についての研究も行っている。また、CISA では患者検体の保管を行っており、これを用いた副反応の科学的な原因究明のための実験が行われている。日本では有害事象が起こった場合の患者検体のバンクは存在しないが、この様な検体のバンクが構築されれば、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析も可能となると期待される。

今後、総合機構および厚生労働省と協議しながら、感染研のワクチン安全性サーベイランスにおける適当な連携のありかたを検討していく必要があると考えられる。

E. 結論

ワクチンの安全性サーベイランスには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

参考文献：

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, October 2005-February 2006. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Apr 7; 55(13):364-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005–September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Oct 20; 55(41):1120-4.
 3. Yih WK, Weintraub E, Kulldorff M. No risk of Guillain-Barré syndrome found after meningococcal conjugate vaccination in two large cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(12):1359-1360.
 4. Centers for Disease Control and Prevention’s Immunization Safety Office Scientific Agenda Immunization Safety Office, Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, February 2011
- F. 研究発表
- 1) 論文発表
なし
 - 2) 学会発表
なし

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

国家検定の見直し - ウイルス製剤の観点から

研究分担者	竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部
研究協力者	駒瀬 勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部

研究要旨：平成 24 年 10 月 1 日から SLP を審査する制度が、わが国のワクチン製剤の国家検定制度に導入された。従来の全ロットに対する国家検定試験に加えて、本 SLP 審査制度が導入されたことによって、ワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、近年、新規ワクチンの承認が進んでおり、限られたヒューマンリソース下において SLP 審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の開発など合理的且つ抜本的な試験項目の見直しが必要であると考えられた。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。本分担研究では、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験に関して全ロット試験制度の見直しや、必須試験項目などについて検討した。(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)については、国家検定の試験項目からの削除が妥当と考えられた。平成 27 年 1 月、医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等(昭和 28 年厚生省告示第 279 号)が改正され、(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)が、国家検定の試験項目から削除された。今後も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験ならびに SLP の精査で十分に品質が保証され则认为、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目を削減することは、十分な時間をかけて慎重且つ徹底的に検討しなければならない重要度の特に高い検討事項の評価の向上につながり、結果として、品質管理の質を一層高めると考えられた。

A. 研究目的

国家検定は、薬事法第43条に基づき実施され、わが国のワクチン製剤の品質を管理する上で、極めて重要な制度のひとつである。平成23年7月4日薬事法施行規則改正等が公布され（平成24年10月1日施行）、国際的には広く実施されている Summary Lot Protocol (以下、SLP) (製造・試験記録等要約書) を審査する制度が、わが国のワクチン製剤の国家検定制度に導入された。各ワクチン製剤の製造販売承認書とともに、各ロットの原材料や製造工程に関する詳細な情報、ならびに製造試験記録の情報が、National Control Laboratory (医薬品の規制に関わる試験等を行う国立の又はそれに相当する機関) としての機能を持つ国立感染症研究所 (以下、感染研) に集積されることになった。従来全ロットに対する国家検定試験の実施に加えて、SLP審査制度が導入されることによって、わが国のワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、わが国は現在、欧米先進国と比べて、定期接種とされたワクチンが少ないというワクチンギャップを抱えていたが、近年、このギャップの解消に向けて、新規ワクチンの承認が進んでいる。それとともに、National Control Laboratory としての感染研の業務が大幅に増大している。限られたヒューマンリソース下において、SLP審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、SLP審査導入下における、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の

開発など合理的且つ抜本的な見直しが必要であると考えられる。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。本分担研究では、生ワクチン製剤である、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験の現状を分析し、これらワクチン製剤が開発された数十年前より画一的に実施されてきた全製剤・全ロット試験の制度の見直しや、必須試験項目等について検討を行った。

B. 研究方法

(1) 製剤の性質 (有効成分、未知の成分の混入の可能性等)、(2) 過去の状況 (成績の安定性、長期間の試験成績等)、(3) 試験結果の再現性 (自家試験と国家検定試験との相関性、合格率等)、(4) 結果の安定性 (試験間のばらつき、シード更新の影響等)、(5) 海外の状況や他製剤との整合性などを検討事項として、現在、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤に実施されている試験項目の削除の妥当性について検討する。特に動物を用いる試験においては、自家試験で充分であると考えられる場合には、国家検定の試験項目から削減することが、国際的な動物愛護の観点からも重要であると考えられる。

C. 研究結果

1. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン (中間段階) の同定試験の国家検定からの削除につ

いての検討

「同定試験」は「試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗麻しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない」等と生物学的製剤基準に記載され、原液に含まれるワクチン成分が、名称と同一のウイルスであることを確認するために行われる。

下記の事項を検討した結果、「同定試験」を国家検定で2重チェックしなくともその製品の品質を担保することができると考えた。

- (1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験で不合格になったことがない。
- (2) ワクチンを中和して実施する試験項目（外来性ウイルス否定試験：ヒト培養細胞接種試験、ニワトリ胚初代培養細胞接種試験、ニワトリ腎初代培養細胞接種試験、卵接種試験等）が複数の製造工程ならびに国家検定（中間段階）にある。
- (3) 製品のラベル表示とワクチン成分が同一のウイルスであることを示す表示確認試験が最終製品で行われる。
- (4) 安定した試験結果が得られている。
- (5) 近年、製造所におけるGMPの向上から、ワクチン製造用株を他のワクチン製造用株と取り違える可能性は極めて考えにくい。

2. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間段階）の動物接種試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験）の国家検定

からの削除についての検討

「動物接種試験」は「主にワクチン原液中の不特定のウイルスを検出する」ことを目的として実施されているが、下記の事項を検討した結果、国家検定項目から「動物接種試験、成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験」を削除しても製品の品質への影響はないと考えた。

- (1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験の自家試験並びに国家検定で不合格になったことがない。

(2) 海外の状況

1. WHOでは1987年TRS No.760

Requirements for mumps vaccine (Live) において、原液での当該試験を削除（製造用種ウイルスの試験として残す）し、1994年のWHO TRS No.840 Requirements for measles, mumps and rubella vaccine and combined vaccine (live) からは製造用種ウイルスの試験からも削除している。

2. 欧州局方では製造用種ウイルスの試験として実施を求めているが、製造工程の試験としては求めている。また検定項目にない。

1. 製造所が使用する製造用種ウイルスは当該試験に適合している。

2. 原液の試験として当該試験が実施されている。

3. 製造用細胞はSPF動物から作製されている。

4. げっ歯類由来の生物由来原料は使用されていない。

5. GMPの導入によりこれらが開発された1970-90年と比べ製造環境が改善されている。

加えて、動物愛護の観点から動物を用いた試験を減少させることが国際的に求められている。

(予定を含む。)

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

D、E. 考察と結論

平成27年1月、医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第43条第1項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和28年厚生省告示第279号）が改正され、（1）乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間原液）の同定試験、（2）ならびに動物接種試験（成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験）が、国家検定の試験項目から削除された。今後、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験ならびにSLPの精査で十分に品質が保証されると考えられ、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目を削減することは、十分な時間をかけて慎重且つ徹底的に検討しなければならない重要度の特に高い検討事項の評価の向上につながり、結果として、品質管理の質を一層高めると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

1. なし

G. 知的財産権の出願・登録状況