

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

総括研究報告書

ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究

研究代表者 加藤 篤
国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究要旨：我が国の国家検定制度をより効果的かつ効率的な制度への改善に資するべく、1．国際状況の変化と将来の国家検定のあり方、2．国家検定の効率化と製剤・製品のリスク評価、3．個別の検定試験方法の見直し、について調査研究を行った。世界保健機関は、新たな15年計画ユニバーサル・ヘルス・カバレッジを掲げ、各国の医薬品及び医療機器の規制当局の状況を評価するためのグローバル・ベンチマークツールの利用を求めている。このような国際状況の変化に対応して、過去のワクチンに係る国際貢献を踏まえ国際的視点からの見直しが必要と考えられた。血液製剤については、試験によって見極められない部分を書類審査で強化し国際的土台の上に載せる観点からも、我が国の国家検定に「ロットごとの製造及び試験の記録等を要約した書類」(SLP)の審査を導入することが急務となっている。平成28年度は、すべての血液製剤メーカー(5社)とSLP審査制度導入について協議し、導入に向けた協力体制を構築し、研究班から感染研所長にSLP審査導入願いを提出した。ワクチンでは、SLP審査制度を導入してから4年余を経過し、SLP審査を通して多くの製品の製造と試験に関する情報の蓄積が進み、製品に対する理解も深まってきている。こうしたことからワクチンの品質リスクを評価する手法を確立し、品質リスクに基づいた製品毎の検定試験項目の設定、全ロット試験の見直しについて検討した。平成28年度は、諸外国のリスク評価項目を参考にリスク評価シートを作成して、製品別リスク評価を試行したところ、製品の性状と総合的リスクスコアの間には品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められ、こうした方法は、科学的に妥当な評価方法になり得ると考えられた。国家検定の個別の試験項目については、実験動物を使用する規格試験を中心に代替試験法の開発と評価を行った。その結果、不活化狂犬病ワクチンの力価試験への人道的エンドポイントの導入などの成果を得た。また、インフルエンザHAワクチンの力価試験(SRD試験)は事前に十分な試験条件、測定基準が確立された条件下では再現性がよい試験法であることが確認され、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられた。

研究分担者			血液・安全性研究部 室長
倉根一郎	国立感染症研究所 所長	齋藤益満	国立感染症研究所 血液・安全性研究部
西條政幸	国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長	佐々木永太	国立感染症研究所 血液・安全性研究部
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長	原田勇一	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
板村繁之	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター 室長	嶋崎典子	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
柊元 巖	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長	佐藤佳代子	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
石井孝司	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長	清原知子	国立感染症研究所 ウイルス第二部
落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長	内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
研究協力者		藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
脇田隆宇	国立感染症研究所 副所長	近田俊文	国立感染症研究所 品質保証・管理部
林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長
伊藤（高山）睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部	花田賢太郎	国立感染症研究所 細胞化学部 部長
堀谷まどか	国立感染症研究所 ウイルス第一部	森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	橋本光彦	国立感染症研究所 業務管理課
野島清子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	熊谷正仁	国立感染症研究所 業務管理課
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長		
百瀬暖佳	国立感染症研究所 血液・安全性研究部		
楠 英樹	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長		
水上拓郎	国立感染症研究所		

A . 研究目的

ワクチンは、感染症の発生拡大及び症状の重篤化を予防し、国民の健康を保持するために用いられる重要な医薬品であり、医薬品医療機器等法に基づき厚生労働大臣の指定する検定機関において国家検定が実施

されている。国家検定制度は、製造販売承認制度、GMP調査制度並びに製造販売後調査制度等とともに、我が国に流通するワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度である。近年、世界保健機関（WHO）で定めたワクチンのロットリリースガイドラインにしたがい、我が国においてもワクチンの国家検定にロットごとの製造及び試験の記録等を要約した書類（SLP）の審査が導入され、ワクチンの国家検定機関である国立感染症研究所（感染研）は、試験品を用いた試験の実施に加えて、製造販売業者から提出されるSLPに対する審査を行うことになった。SLP審査の導入により、ワクチンの品質保証における質的向上及び国家検定制度（ロットリリース制度）の国際的な調和が図られることになった。一方で、国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設が必要であり、ワクチンの迅速な供給とワクチン価格の低減化を妨げる要因ともなり得る。また、ワクチン製造技術の高度化やワクチン流通の国際化等にあわせた国家検定制度の見直しも必要である。以上の諸課題に鑑み、今後の我が国の国家検定制度のあり方及び関連する医薬品規制制度との連携について検討し、より効果的かつ効率的な国家検定制度への改善に資するべく、調査研究を実施した。

B．研究方法

ワクチンの検定機関である感染研の職員（研究代表者及び研究分担者）を中心に、今後の我が国の国家検定制度のあり方及び関連する医薬品規制制度との連携並びに国家検定に用いられる試験方法の改良、開発について検討した。製造販売承認制度、GMP

調査制度及び製造販売後調査制度等との連携に関しては、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の協力を得ながら研究を進めた。本研究では、主に下記の3課題について取り組み、効果的かつ効率的な国家検定制度への改善を目指して研究を実施した。

1．国際状況の変化と将来の国家検定のあり方

WHOのガイドラインにしたがって、平成24年10月から我が国の国家検定にSLP審査を加えてから4年余が経過し、それ以前の国家試験と自家試験記録からだけでは得られなかった製造と試験に関する情報が蓄積でき、その重要性が認識されつつある。今またWHOは、医薬品、医療機器全般に渡る国が負うべき新たな国際標準としての責任の履行を各国に求めようとしている。そこで、WHO地域事務局の専門家を招いてシンポジウムを開催し、今後の国際的動向について理解を深めつつ国内関係者間で共有し、将来の国家検定と生物学的製剤の品質保証のあり方について議論した（加藤研究代表者）。

以上に加えて、WHO及びアジア地域の試験検査機関ネットワークで開催されたワークショップ等に参加して、情報収集と意見交換を行った（加藤研究代表者、落合研究分担者、柊元研究分担者）。

また、国際的な状況に鑑みて、ワクチンに続いて血液製剤の国家検定においてもSLP審査を導入することが適当であると考えられたことから、導入に向けて業界並びに規制当局の意見集約を行った（浜口研究分担者）。この結果を受けて研究班として

感染研所長に血液製剤へのSLP審査導入願いを提出した（資料1参照）。

2. 国家検定の効率化と製剤・製品のリスク評価

現行の国家検定制度では、全てのロットに対して検定基準に規定されている試験を実施しているが、科学的に妥当性のある製剤・製品の品質リスク評価基準を設けることにより、その評価結果に従って国家検定の試験項目、試験実施頻度を変えるなど、効率的な品質管理のしくみを導入することが可能かどうか検討した。平成28年度は、SLP審査を実施しているワクチンについて、諸外国のリスク評価項目を参考に製品ごとに品質、安全性、有効性等に係るリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度を軽減するしくみを導入するための前段階として、ワクチンに対するリスク評価項目及びリスク評価基準試案を作成し、感染研で判る範囲について製品ごとのリスク評価を実施した（落合研究分担者）。

3. 個別の検定試験方法の見直し

国家検定に用いられる動物試験は、特に時間や労力を要する要因となり、また一般的に試験結果のばらつきが大きい。そのため、試験精度及び再現性等の改善に向けた試験法の改良、開発が必要である。加えて、主に欧州で3Rs対応（Reduction：使用動物数の削減、Refinement：動物が受ける苦痛の軽減、Replacement：動物を使用しない代替法への置き換え）の観点から代替試験の導入が進んでいる。そこで、このような国際的潮流を踏まえ、他国、他地域における動物試験代替法の導入状況も参考にしながら、

試験法の改良を進めた（倉根研究分担者、西條研究分担者、石井研究分担者）。

また、品質管理試験として製造販売業者と感染研が独立して試験を実施する有益性を考察するために、インフルエンザHAワクチンの国家検定試験である力価試験（一元放射免疫拡散試験法[SRD試験法]）の再現性について解析を行った（板村研究分担者）。

C. 研究結果及び考察

1. 国際状況の変化と将来の国家検定のあり方

1.1 ミニシンポジウム Vaccine, Its Quality, Safety, Efficacy and International Cooperation の開催

WHOはロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化がワクチン価格の抑制とワクチンの品質確保並びに、ワクチンの迅速供給に重要と考えて推進している。我が国は平成24年10月からSLP審査を運用し、4年余が経過した。この間、SLP審査による不合格判定事例も経験し、製品の品質に対する理解が増えてきている。この一方でWHOは新たな15年計画ユニバーサル・ヘルス・カバレッジを掲げ、各国の医薬品及び医療機器の規制当局の状況の評価するためのグローバル・ベンチマークツールの利用を求めている。過去のワクチンに係る国際貢献を踏まえ、我が国の国家検定制度の国際的視点による見直しが必要である。

1.2 The 1st Western Pacific Lab-Net Workshop（韓国 NIFDS 主催）への参加

参加各国におけるワクチン及び血液製剤等の品質管理に係る研究並びに国内標準品の管理等について議論された。また、本会

議では日中韓共同で制定したまむし抗毒素地域標準品が韓国で枯渇しつつあることから、本地域標準品のロット更新が提案された。地域内で共通の標準品を整備することは、国際的な共通単位の利用、単位のトレーサビリティ確保等の観点においてメリットがあるため、検討を継続することになった。その他、ワクチン製造に用いられる細胞基材（Vero細胞）のゲノム解析とゲノム情報の品質管理への応用に関する紹介、細胞培養季節性インフルエンザワクチンに対する国際標準品の必要性等について議論され、ワクチン及び血液製剤等の品質管理について各国が協調し、情報交換しつつ取り組んでいくことが合意された（資料2参照）。

1.3 Second WHO Workshop on Implementation of Recommendations to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papilloma Virus-like Particle Vaccinesへの参加

ヒトパピローマウイルスに対する遺伝子組換えワクチン（HPVワクチン）の、品質・安全性・効果についての改訂版WHOガイドラインを世界で普及させるための国際ワークショップにおいて、アジア各国のワクチン規制当局、製造販売業者及びWHOから派遣されたHPV専門家と、HPVワクチンの品質管理及びロットリリースの現状と課題について討議した。議論の結果、*in vitro*力価試験の妥当性・重要性が認識されたが、WHOが制定する国際標準品が存在しないことから、標準化された試験方法の確立が難しいことが指摘された。製剤特異的な*in vitro*力価試験を製造販売業者ごとに National Control Laboratoryに導入する必要

があり、技術移転する際のトレーニングの必要性が提唱された。今後、アジア各国間で綿密に情報交換を行いながら、HPVワクチンのロットリリースの国際協調を進める必要がある。

1.4 血液製剤の国家検定へのSLP審査の導入

血液製剤や体外診断薬等のレギュレーションを国際的に先導する組織として、WHOに米国FDA、フランスANSM、ドイツPEI、スイス Swissmedic、カナダ Health Canada、オーストラリアTGA、日本 厚労省の7カ国の規制当局から成る Blood Regulators Network (BRN) が組織され、我が国もこの組織の中で国際的な品質イニシアチブの一翼を担うことを期待されているが、BRN参加7カ国は我が国を残して既に血液製剤の国家検定にSLP審査を導入しており、国際的にも血液製剤へのSLP審査制度導入は急務である。平成28年度は、血液製剤メーカー5社にSLP審査導入の必要性を説明して各社の意向を確認し、SLP審査導入にご理解を頂き、合意を得て、導入に向けた協力体制を築いた。血液製剤は1つの原料プールから複数の製剤を連産するため製造工程がワクチンよりも複雑であり、製造のトレーサビリティ確保の観点からも、血液製剤特有の状況を踏まえてSLP様式案を作成する必要があることが分かった。更に次の段階に進めるため、研究班から所に血液製剤の国家検定にSLP審査を導入するようお願いする事を決めた。

2. 国家検定の効率化と製剤・製品のリスク評価

諸外国のリスク評価項目を参考にワクチ

ンに対するリスク評価項目及びリスク評価基準試案をリスク評価シートとして作成し、SLP審査導入以降に感染研に国家検定の申請が行われているワクチンについて、各製剤担当部署に製品リスク評価の実施を依頼した。リスク評価項目は、ワクチンの「適用」、「本質」、「製造実績」、「試験実績」、「その他の状況」の5つの大項目から構成した。スコアリング方法については引き続き検討の余地を残しているが、本研究で実施したリスク評価では、製品の性状と総合的リスクスコアの間には品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められ、科学的に妥当な透明性の高い評価方法になり得ると考えられた。一方で、リスクを評価する上で重要と考えられるものの、現時点では感染研が入手することが困難な製造及び品質の恒常性に係る情報や国内外での製造及び使用実績等の情報については、GMP調査担当機関との連携、あるいは製造販売業者からの年間報告書として提出させるなどの方法で感染研に集約し、そのうえで定期的にリスクを評価していくようなしくみが必要と考えられた。

3. 個別の検定試験方法の見直し

ワクチン、血液製剤、抗毒素等は生物学的製剤であるが故に、品質規格試験の多くに細胞、動物を用いた試験が設定されている。なかでも動物試験は、特に試験に要する時間や労力が多く、一般的に試験結果のばらつきも大きい。本研究班では、国家検定で実施されている規格試験を中心に、代替試験の開発、評価を行った。

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの検定試験のうち、有効性を確認する力価試験では動物に大きな苦痛を与えることが問題

となっている。そこで、我々は動物の苦痛の軽減を目的として、人道的エンドポイントの国家検定試験及び自家試験への導入について検討を行った。さらに、動物数削減を目的として、群数の削減についての検討を行った。その結果、狂犬病ワクチンの検定試験及び自家試験について、科学的な解析に基づき、動物福祉倫理を考慮した改善を行うことができた。

狂犬病ウイルスのNタンパク質はウイルス粒子形成においてウイルスゲノムと相互作用することが知られており、また防御免疫応答を惹起する抗原の1つであることが報告されている。一方、Mタンパク質はウイルスエンベロープの形成及びNタンパク質とGタンパク質との相互作用により粒子形成において重要な働きを示し、Nタンパク質の安定性に関与することが示唆されている。したがって、これらのタンパク質は重要な免疫抗原となりうると考えられ、本研究において作出されたこれらのタンパク質の発現系を用いることにより、それぞれのタンパク質の性状解析が可能になると共に、目的タンパク質を大量調製することにより、新規ワクチン開発の検討が可能になることが示唆された。

肝炎ワクチンの検定において、力価評価は*in vivo*試験で行われている。これを短期間、低コストの*in vitro*試験に移行するため、試験法の決定、バリデーション、in-house ELISA kitの作製、規定の改正準備等を行っている。平成28年度は複数ロットのB型肝炎ワクチンについて*in vitro*試験でワクチンの抗原含量を相対的に測定し、製品の一貫性が示されているか、合格基準はどのように設定すればよいかを検討した。その結果、

同一製品であっても原液が異なると相対力価がばらつく可能性が示唆された。原液の差を含めた合格範囲の設定、あるいは試験法の改良について更に検討が必要である。WHO主催のB型肝炎ワクチンに関する国際会議にも出席し、WHO並びに他国の状況を参考にしながら進める事にした。

また、インフルエンザHAワクチンの国家検定試験である力価試験（SRD試験）の再現性について解析を行った。その結果、ワクチン株の変更、試験に使用する標準抗原ロット、参照抗血清ロットの変更、さらには、平成26年度から平成27年度の間に3価ワクチンから4価ワクチンへの変更があったにもかかわらず、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、製造販売業者と感染研の間でかなり相関性の高い再現性の良い結果が得られる試験法であることが分かった。従って、このような条件下では、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられた。

以下に、各研究分担者が実施した研究の概要を示す。

加藤研究分担者：SLP審査を開始してから4年余が経過した。この間、SLP審査導入直後の平成25年度には事務処理期限の超過率の一過性の上昇が見られたが、その後は導入前と同一水準で推移しており、SLP審査は感染研と業界双方で比較的スムーズに進められるようになったと解釈された。平成23年度から28年度（平成29年1月までの時点）までの検定不合格7件のうち、4件はSLP審査で不適と判定されたものである。この様に、SLP審査は既に試験だけでは見抜け

ないロットに存在する品質的問題点を検定の場に提供している。この点で、SLP審査は従来からの検定試験とともに有用な検定手段であると判断された。

2015年の国連総会で、次の15年計画として持続可能な（sustainable）開発目標が採択され、WHOはユニバーサル・ヘルス・カバレッジを新たな目標に掲げた。この活動のなかで、従来ワクチンに特化していたアセスメントツールが医薬品、医療機器にまで拡大され、医薬品安全監視（Pharmacovigilance）の観点から評価項目が変更されることになった。従来「Functional」か否かで評価されていたツールが、「Maturity level（成熟度）」として評価されることになった。この点についてWHO西太平洋地域事務局の専門官を招いてシンポジウム場で議論し、今回の改訂の基本はリスクベースの考え方であり、この考え方に沿った体系を導入しているか否を段階的に成熟度として評価するシステムであることが紹介された。医薬品全般に拡大されたWHOのユニバーサル・ヘルス・カバレッジに対応するには、ワクチン、血液製剤等に特化した感染研の所掌範囲を超えており、今後、厚生労働省を中心にして他の機関と連携してWHOに対応していく必要がある。

倉根研究分担者：狂犬病は世界150カ国以上の国と地域で年間55,000人以上発生している。我が国では狂犬病ワクチンは流行地域への渡航者用曝露前ワクチン、あるいは狂犬病ウイルス（RV）暴露者の狂犬病発症抑制のための曝露後ワクチンとして重要である。RVのNタンパク質（RV-N）はウイルス粒子形成においてウイルスゲノムと相互

作用することが知られており、また防御免疫応答を惹起する抗原の1つであることが報告されている。RVのMタンパク質(RV-M)はウイルスエンベロープの形成及びRV-NとRVのGタンパク質(RV-G)との相互作用により粒子形成において重要な働きを示し、RV-Nタンパク質の安定性に関与することが示唆される。したがってRV-N及びRV-Mは重要な免疫抗原となりうる。そこで本研究においてはバキュロウイルス発現系を用いて組換えRV-N及びRV-Mタンパク質を作出した。その結果約56 kDa付近にRV-Nが、約25 kDa付近にRV-Mの発現がそれぞれ観察された。さらにRV-Mの発現においては約50kDa付近に二量体も観察された。本タンパク質発現系を用いることにより、それぞれのタンパク質の性状解析が可能となると共に、目的タンパク質を大量調製することにより、新規ワクチン開発の検討が可能となることが示唆された。

西條研究分担者：狂犬病ワクチンの力価試験における人道的エンドポイントの指標について、症状及び体重を指標として解析したところ、症状スコア2(麻痺)または15%以上の体重減少を用いた場合、従来の死亡を指標とする方法と比較して、試験結果に齟齬を生じることなく、大きな苦痛軽減効果を得られることが分かった。指標に体重を用いる場合には試験に用いる180匹のマウスを個体識別し、毎日体重を記録するという作業が必要となることから、現実的ではないと判断した。また、スコア2についての判断は比較的容易であるとの共通認識も得られた。そこで、スコア2を指標の候補として、製造販売業者とのワーキンググ

ループで検討したところ、試験の結果が現行法と一致することが示された。そこで、生物学的製剤基準の通則35項(生物学的な試験法の規定は、試験の本質に影響のない限り試験方法の細部については変更することができる。)を適用し、生物学的製剤基準の改正を待たずに導入する方向で進めることとした。希釈数削減については、4段階を用いた場合にも現行法と差が認められなかったことから、今後SOPを改定し、希釈段階を5段階から4段階に減らすこととした。

浜口研究分担者：本年度は、血液製剤メーカーの担当者と感染研ワーキンググループとで2回の会合を持つことができ(平成28年度内に3回目の会合を予定している)血液製剤へのSLP審査制度導入が国際的にも求められていることを理解して頂き、協力体制を構築して導入に向けて準備を開始することができた。ワクチン製剤では、当局からの通知をもとに製造販売承認書と照らし合わせながら製剤ごとにメーカーと感染研との間でSLP様式を定めて行くことが可能であったが、血液製剤には、製造工程が複雑であることから起因する特有の状況があるため、各社との個別の協議を開始する前に、血液製剤メーカー全社と感染研ワーキンググループとで予め協議する必要があると考えられた。各社の製造フローを確認したところ、製造工程の上流部分の多くは共通しているため、SLP審査において記載の省略が可能である箇所が多く含まれることが分かった。各社の記載内容のレベルを一定に保ちつつ、SLP様式にどのように反映させるかが課題となると考えられた。製

造フロー、製造プロセス管理、重要試験項目、最終小分け試験項目等のうち、重要な項目を盛り込んだ仮の様式案を元に意見交換を行った。年間 500 ロットの血液製剤の SLP 審査が血液・安全性研究部に集中するため、SLP 様式の簡略化及び人員確保が必須になると考えられた。

終元研究分担者：各国の規制当局の参加者（中国、インド、インドネシア、マレーシア、タイ、ベトナム、ネパール、バングラデシュ、日本、韓国）から、HPVワクチンの導入状況とロットリリースの現状が報告された。ほとんどの国で、4 価HPVワクチン及び 2 価HPVワクチンが承認されている一方で、ロットリリースの要求事項には違いが認められた。ロットリリースの条件として、protocol reviewのみ、及びprotocol reviewと幾つかのtestingを組み合わせる方法が報告された。ロットリリースtestingとして、National Control Laboratory (NCL) が*in vitro*力価試験を行うことの重要性が提唱されたが、WHO が制定する国際標準品（Virus-like particleやHPV抗体）が存在しないことから、標準化された試験方法の確立が難しいことが、各国から指摘された。必然的にそのワクチンのために開発された特異的な*in vitro*力価試験を、メーカーごとにNCLに導入する必要があり、NCLに技術移転する際のメーカーとのやり取りの難しさと、トレーニングの必要性が指摘された。

石井研究分担者：B 型肝炎ワクチンの 1 メーカーの 8 ロットを対象として *in vitro* 力価試験を実施した。任意の 1 ロットを参照検体として他のロットの相対力価を計算した

ところ、すべてロットが平均値 $\pm 2SD$ （標準偏差）内に収束したが、原液が異なる 1 ロットは他のロットと比べて低値となった。一方、組換えHBs抗原を参照検体とすると、原液の同じ 7 ロットは平均 $\pm 2SD$ の範囲内に入った。原液の異なる 1 ロットも含めた場合は、平均 $\pm 2.5SD$ の範囲内に収束した。このように原液が異なるロットは相対力価が低く、この原因として、原液が異なることによる抗原量やアジュバント除去・回収効率の差などが考えられた。今後、異なる原液由来のワクチンを揃えてその差を検証し、一貫性や合格範囲の設定に寄与するデータを蓄積する必要がある。

落合研究分担者：諸外国のリスク評価項目を参考に、ワクチンに対するリスク評価項目及びリスク評価基準試案をリスク評価シートとして作成した。リスク評価項目は、ワクチンの「適用」、「本質」、「製造実績」、「試験実績」、「その他の状況」の 5 つの大項目から構成した。リスク評価シートは、PC 上で入力できるようにツール化し、評価項目及び各評価項目に対する評価基準の指標とその配点を明記し、リスクスコアをプルダウンメニューから選択する方式とした。ワクチンごとの製剤担当部署に依頼して製品リスク評価を実施したところ、全体的にはワクチン製品の性状と総合的リスクスコアの間には、品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められた。各評価項目のリスクの和により製品の総合的リスクスコアを算出する方法は科学的に妥当な透明性の高い評価方法になり得ると考えられた。一方で、本研究は現時点において感染研で評価可能と考えられる項目に限定し

てリスク評価を行ったものである。リスクを評価する上で重要と考えられるものの、現在は感染研では入手することが困難な製造及び品質の恒常性に係る情報や国内外での製造及び使用実績等の情報については、GMP調査担当機関との連携、あるいは製造販売業者に年間報告書として提出させるなど、リスク評価に必要な情報を検定機関に集約し、そのうえで定期的にリスクを評価していくしくみが必要と考えられた。

板村研究分担者：平成 26 年度から 28 年度までに本邦で販売されたインフルエンザ HA ワクチンの力価試験（SRD 試験法）の製造所での試験成績と感染研での検定成績について解析を行った。その結果、ワクチン株が毎年のように更新され、試験に使用する標準抗原等もロット変更があるにもかかわらず、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、全般的に SRD 試験の実験室間再現性は高いものであることが分かった。従って、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられる。

D．結論

- 1 .WHOは新たな 15 年計画ユニバーサル・ヘルス・カバレッジを掲げ、各国の医薬品及び医療機器の規制当局の状況の評価するためのグローバル・ベンチマークツールの利用を求めている。過去のワクチンに係る国際貢献を踏まえ、我が国の国家検定制度の国際的視点による見直しが必要である。
- 2 .国際的にも血液製剤へのSLP審査制度導入は急務である。血液製剤メーカー5 社にSLP審査導入の必要性について理解を得て、

導入に向けた協力体制を築いた。

3 . 諸外国のリスク評価項目を参考にワクチンに対するリスク評価シートを作成して製品リスク評価を試行した。その結果、製品の性状と総合的リスクスコアの間には品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められ、こうした方法は、科学的に妥当な透明性の高い評価方法になり得ると考えられた。一方で、リスクを評価する上で重要と考えられるものの、現時点では感染研が入手することが困難な製造及び品質の恒常性に係る情報や国内外での製造及び使用実績等の情報については、そうした情報を感染研に集約するための新たなしくみが必要と考えられた。

4 . 実験動物を使用する国家検定試験を中心に代替試験の開発と評価を行った。その結果、不活化狂犬病ワクチンの力価試験への人道的エンドポイントの導入などの成果を得た。

5 . インフルエンザHAワクチンの力価試験として実施されているSRD試験は、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、製造販売業者と感染研でかなり再現性の良い結果が得られる試験法であることから、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられた。

E．健康危害情報

なし

F．研究発表

1．論文発表

- 1) Takayama-Ito M, Lim CK, Nakamichi K, Kakiuchi S, Horiya M, Posadas-Herrera G, Kurane I, Saijo M. Reduction of animal

- suffering in rabies vaccine potency testing by introduction of humane endpoints. *Biologicals*.2016:S1045-1056(16)30167-1.
- 2) Dahanayaka NJ, Kiyohara T, Agampodi SB, Samaraweera PK, Kulasoorya GK, Ranasinghe JC, Semage SN, Yoshizaki S, Wakita T, Ishii K. Clinical Features and Transmission Pattern of Hepatitis A: An Experience from a Hepatitis A Outbreak Caused by Two Cocirculating Genotypes in Sri Lanka. *Am J Trop Med Hyg*. 2016 Jul 5. pii: 16-0221. [Epub ahead of print]
- 3) Oh H, Shin J, Ato M, Ma X, Williams D, Han K, Kim YJ, Kang H, Jung K, Hanada K, Ochiai M, Hung PV, Park S, Ahn C., The First Meeting of the National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific in 2016. *Osong Public Health Res Perspect*. 8 (1): 91-103, 2017
- 4) Nojima K, Okuma K, Ochiai M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ishii M, Ueda S, Miyamoto T, Kamimura K, Kou E, Uchida S, Watanabe Y, Okada Y, Hamaguchi I, Establishment of a reference material for standardization of the anti-complementary activity test in intravenous immunoglobulin products used in Japan: a collaborative study. *Biologicals*. in press
- 2) 法月正太郎, 木多村知美, 溝上雅史, 清原知子, 脇田隆字, 蜂矢正彦. ラオスにおける B 型肝炎ワクチン接種歴と HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体の陽性率についての検討. 第 20 回日本ワクチン学会学術集会 . 2016/10/22,23. 東京
- 3) 福島慎二, 清原知子, 石井孝司, 中野貴司, 濱田篤郎. A 型肝炎ワクチン接種後の抗体価維持期間と追加接種の効果 (第一報). 第 20 回日本ワクチン学会学術集会 . 2016/10/22,23. 東京
- 4) 佐藤佳代子, 浅沼秀樹, 小田切孝人, 田代真人, 板村繁之. ヒト由来マクロファージ様細胞の活性化能に基づくインフルエンザワクチンの免疫原性定量法の構築. 第 20 回日本ワクチン学会学術集会 2016/10/22,23. 東京
- 5) 嶋崎典子, 小田切孝人, 板村繁之. 4 価インフルエンザワクチン B 型 2 株の HA 抗原量の定量を目的とした系統特異的な新規モノクローナル抗体. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会 2016/10/23-25. 札幌

G . 知的財産権の出願・登録状況

なし

2 . 学会発表

- 1) 清原知子, 石井孝司, 砂川富正, 加納和彦, 木下一美, 大石和徳, 脇田隆字. A 型肝炎と海外渡航 . 第 20 回日本渡航医学会 , 2016/7/23,24. 岡山 (倉敷),

資料 1

願

国立感染症研究所
所長 倉根一郎 殿

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に関する研究」の研究班では、ワクチン、抗毒素および血液製剤等の国家検定制度のあり方について班内外の専門家を集めて検討をおこなっております。

国家検定は、国際的にも各国が行わなければならない基本的な行為とされており、我が国は、平成 24 年 10 月より、ワクチンについてはそれまで試験中心であった検定の在り方を改め、WHO のガイドラインに従って製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)の審査をワクチンの国家検定に加えました。これにより、試験と書類審査の二つで検定の結果判定を実施することになりました。SLP 審査をワクチンの国家検定に導入して 4 年余が経過し、それまで国家試験結果と自家試験記録だけでは得られなかった製造に関する情報が蓄積でき、その重要性を研究班でも認識しているところです。

当研究班では、自家試験記録を参照してはいるものの試験結果のみで判定を続けている血液製剤についても、ワクチンと同様の品質確保の観点、並びに国際的な品質管理の枠組みに参加するべきとの観点から、SLP 審査を導入すべきであると考えています。

研究分担者として参加している血液製剤検定担当部の SLP 審査制度の導入に係る備えは整っているとの判断から、研究班としてここに「血液製剤への SLP 審査制度導入」を倉根所長にお願いすることに致しました。

つきましては、厚生労働省監視指導麻薬対策課宛に「血液製剤への SLP 審査制度導入」についての実施願いを倉根所長からご提出いただきますようお願い致します。

平成 29 年 3 月 22 日

研究代表者
品質保証・管理部 部長 加藤 篤

研究分担者
血液・安全性研究部 部長 浜口 功

<h1>The 1st Western Pacific Lab-Net Workshop</h1> <p>Date Sep.1(Thu)~2(Fri) Venue Hotel President, Seoul</p>	
<h2>Day 1 Thursday, September 1, 2016</h2>	
09:20 – 09:40	Opening Remarks Dr. Yeo-won Sohn, Director General, NIFDS, Korea Introduction & Group photo
09:40 – 10:00	Objectives and Expected Outcomes Dr. Jinho Shin, WPRO
Session A : Sharing Research Information (Chair: Dr. Sang Ja Ban)	
10:00 – 10:20	Current Status of Research for QC of Vaccine Products in NIFDS Dr. Chulhyun Lee, NIFDS, Korea
10:20 – 10:40	Current Status of Research for QC of Blood Products in NIFDS Dr. Kikyung Jung, NIFDS, Korea
10:40 – 11:00	National Standards for Biologics in Korea Jaeok Kim, NIFDS, Korea
11:00 – 11:20	Coffee break
11:20 – 11:40	Quality Control of Vaccine in China Prof. Xiao Ma, NIFDC, China
11:40 – 12:00	Current Status of Research for QC of Biologicals in NIID Dr. Masaki Ochiai, NIID, Japan
12:00 – 12:20	Vietnam Regulatory System and NICVB/NCL Lot Release and Laboratory Access of Vaccine and Biological Products Dr. Pham Van Hung, NICVB, Viet Nam
12:20 – 13:00	Q&A
13:00 – 14:30	Luncheon
Session B : Snake venom & Anti-venom (Chair: Dr. Chiyoung Ahn)	
14:30 – 15:00	Anti-venoms Guideline and Website for NCL Meeting Prof. David Williams, University of Melbourne, Australia
15:00 – 15:20	Current Trends of Snakebite Management in Korea MD. Hyung Goo Kang, Hanyang University College of Medicine, Korea
15:20 – 15:40	Current Status of Research for QC of Biologicals in RITM Ms. Chari Jane Rosales, RITM, Philippines
15:40 – 16:00	Lot Release Testing on Anti-venom in NIID Dr. Manabu Ato, NIID, Japan
16:00 – 16:20	Coffee break

16:20 – 16:40	Manufacturing Process for Korea National Standard Candidate Byung Hwa Lee, Korea Vaccine co. Ltd., Korea
16:40 – 17:00	Overview of the International Collaborative Study for Establishment of Venom 1 TD Potency Dr. Kiwon Han, NIFDS, Korea
17:00 – 17:20	Statistical Analysis of Dilution Assay Prof. Yang Jin Kim, Sookmyung Women's University, Korea
17:20 – 18:00	Q&A

Day 2 Friday, September 2, 2016

Session C : Proposal for Collaborative Study on Anti-venom (Chair: Dr. Manabu Ato)	
09:30 – 09:50	Proposed Replacement of Regional Reference for Anti-venom Dr. Hokyung Oh, NIFDS, Korea
09:50 – 10:30	Discussion About Proposal for Regional Reference for Anti-venom
10:30 – 10:50	Coffee break
10:50 – 11:10	Proposed Anti-venom Potency Test Method and Statistical Analysis Dr. Kiwon Han, NIFDS, Korea
11:10 – 11:40	Discussion About Proposal for Test Method and Statistical Analysis
11:40 – 12:00	Key Considerations for the Preparation, Characterization and Establishment of Biological Reference Standards Dr. Jinho Shin, WPRO
12:00 – 13:30	Luncheon
Session D : Proposal for Cell Substrate Characterization (Chair: Kentaro Hanada)	
13:30 – 13:50	Vero Cells: Determination of the Genome Landscape and Its Application to QC Dr. Kentaro Hanada, NIID, Japan
13:50 – 14:30	Discussion About Proposal for Collaborative Study
14:30 – 15:00	What is Next International Collaborative Study?
Session E : The Path Forward : Western Pacific Laboratory Network (Chair: Dr. Jinho Shin)	
15:00 – 16:00	Network's Objective What is Possible and Practical? What are the Next Steps?
16:00 – 16:10	Closing Remarks Dr. Chiyoung Ahn, NIFDS, Korea