

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改善するべく、1. 国家検定制度に係る国際的動向、2. 国家検定に製造・試験記録等要約書 (SLP) 審査未導入の製剤への制度導入、3. 製剤・製品のリスク評価に基づく国家検定の効率化、4. 精度向上を目指した個別の検定試験方法の改良、開発と評価について調査及び研究を行った。世界保健機関 (WHO) は、ロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化を推進している。ワクチンの国家検定にSLPを審査する制度の導入が遅れた過去の事例を教訓とし、国際的動向を捉えるべく国際会議に参加し、WHO関係者にも訪日してもらった。諸外国の動向に鑑みワクチン以外の生物学的製剤についてもSLP審査を導入することを検討した。血液製剤については、血漿分画製剤メーカーとワーキンググループを作って、メーカー共通の枠組みとなるSLP基本様式案を作成し、非予防的細菌製剤及び抗毒素製剤についても協議を開始した。今や国家検定の試験合格率は99%を超えており、過去の試験実績等に応じて試験項目の削減を検討しているところである。我が国は、検定基準に定められたすべての試験をすべてのロットに対して実施しているが、試験項目の削減には自ずと限界があり、検定の効率化のためには新たなシステムの導入が必要である。米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国においては、製品毎の品質リスク評価を一定期間ごとに行い、リスクが低いと認められた製品に対しては、試験頻度をすべてのロットから任意のロットに1回の頻度に減らす方式、あるいは試験項目の一部を任意の頻度で免除する方式を導入し、メーカーの品質向上努力を国家検定に反映させることが可能なシステムを構築している。昨年度、諸外国のリスク評価項目を参考に製剤担当室の協力を得て国内で製造販売され、SLP審査を実施している製品の品質リスク評価を試行したが、担当者間の標準の考え方の違いが製品間の品質リスクの評価を難しくしていたため、改めて今年度は標準を定めて再評価を行った。その結果、ワクチンの品質等リスクは一律ではなく、リスクの低いものから高いものまでであることが客観的に明らかになり、このことから、一律に国家検定を行うのではなく、品質リスクに応じて試験実施頻度や試験項目を設定する考え方は妥当であると考えられた。国家検定の個別の試験項目として不活化狂犬病ワクチン、不活化ポリオワクチン、ヒトパピローマウイルスワクチン、インフルエンザHAワクチンの検討を行った。

## 研究分担者

倉根一郎 国立感染症研究所  
所長

西條政幸 国立感染症研究所  
ウイルス第一部 部長

浜口 功 国立感染症研究所  
血液・安全性研究部 部長

阿戸 学 国立感染症研究所  
感染制御部 部長

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

柗元 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

石井孝司 国立感染症研究所  
ウイルス第二部 室長

森 茂太郎 国立感染症研究所  
細菌第二部 室長

落合雅樹 国立感染症研究所  
品質保証・管理部 室長

## 研究協力者

脇田隆宇 国立感染症研究所  
副所長

林 昌宏 国立感染症研究所  
ウイルス第一部 室長

伊藤（高山）睦代 国立感染症研究所  
ウイルス第一部 室長

大隈 和 国立感染症研究所  
血液・安全性研究部 室長

野島清子 国立感染症研究所  
血液・安全性研究部

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  
血液・安全性研究部 室長

佐々木永太 国立感染症研究所  
血液・安全性研究部

高橋宜聖 国立感染症研究所  
免疫部 部長

松村隆之 国立感染症研究所  
免疫部

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

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

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

染谷雄一 国立感染症研究所  
ウイルス第二部

柴山恵吾 国立感染症研究所  
細菌第二部 部長

加藤はる 国立感染症研究所  
細菌第二部 室長

内藤誠之郎 国立感染症研究所  
品質保証・管理部

藤田賢太郎 国立感染症研究所  
品質保証・管理部

西塔 哲 国立感染症研究所  
業務管理課

## 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の予防目的に、血液製剤は、病気や怪我の治療目的に使用され、国民の健康を保持するために必要な医薬品である。これらは生物由来原材料を扱うことなどか

ら、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調査制度及び製造販売後調査制度等と共に、我が国に流通するワクチンや血液製剤等の生物学的製剤の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。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・試験記録等要約書（SLP）の審査が導入され、国立感染症研究所（感染研）では、試験品に対する試験に加えて書面によるSLP審査を実施している。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。SLP審査を開始して5年余が経過し、国家検定試験と自家試験記録だけでは得られない、原材料に係る記録、製造の安定性、自家試験の再現性等、ワクチン品質に関わる多くの有益な情報が得られ、品質管理に有効な手段であることが判明した。これらの事から次の段階としてSLP審査未導入の血液製剤、非予防目的の細菌製剤及び抗毒素製剤についてもSLP審査を拡大して品質管理を充実させ、国際的なレベルに向かって進める必要がある。

国家検定は製造所に加えて国も試験を行うという点で二重の安全をかけているわけだが、その実施には、時間、経費、人員、設備（以下、リソース）が必要であり、それ故、国家検定の実施は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なっていると指摘されることもある。近

年、ワクチン製造技術の高度化にあわせて製剤の品質が向上しており、それにあわせて国家検定制度の見直しを行い、企業の製品向上努力を助長する必要がある。そこで、本研究班では、各国で行われている国家検定の仕組みを学び、WHOの動きを捉えつつ、SLP審査未導入の生物学的製剤に導入の道筋をつけること、製品の品質リスクに応じて必要なところに、必要なリソースを振り分けられるシステムの導入に現実性があるか否かを検討すること、試験の精度が試験管内法に比べて低く、再試験率が多い動物試験等の試験法の改良を目指した検討を行った。

## 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4課題について取り組み、国家検定制度の改善を目指して研究を実施した。

### 1. 国際的動向と我が国の国家検定制度

昨年度に引き続きWHO西太平洋地域事務局（WPRO）の専門家を招き、今までの日本のワクチンに係る国際貢献を示しつつ、今後の国際的動向を国内で共有する目的で国際ミニシンポジウムを開催した。（加藤研究代表者）。加えて、西太平洋地域の試

験検査機関ネットワークで開催されたワークショップに参加して、情報収集と意見交換を行った（阿戸研究分担者、落合研究分担者）。

## 2. SLP審査の拡大

ワクチンでSLP審査を導入し、この5年間で製造と試験にかかる重要な情報が蓄積でき、SLP審査は品質管理の重要な項目であるという認識が感染研内に根付いた。そこで、ワクチンに続いて血液製剤、非予防的細菌製剤並びに抗毒素製剤の国家検定においてもSLP審査を導入することを先行しているワクチンのSLP様式とその導入手順を参考に検討し、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、阿戸研究分担者、森研究分担者）。

## 3. 製品のリスク評価

我が国の国家検定では、検定機関において検定基準に定められたすべての試験をすべてのロットに対して実施しているが、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国においては、製品毎の品質、安全性、有効性等に係るリスク（以下、品質リスク）評価を一定期間ごとに行い、品質リスクが低いと認められた製品に対しては、試験頻度をすべてのロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式や一部の試験項目を免除する方式を導入し、検定に必要なリソースを品質リスクに応じて最適化するシステムを構築している。我が国に於いてもこのようなシステムを導入するための前提として、そもそも明確な品質リスク差が製品間に存在するのかを確かめる目的で諸外国のリスク評価項目を参考に昨年、感染研の製剤担当部による製品リスク評価を試行した。しか

し、評価者ごとに標準と考える重み付けのレベル（重要度設定）が異なっており、重み付けレベルの補正を行わないと製品間の比較が困難であった。レベルの補正が適正であるか否かの問題を回避するため、今年度は評価担当者に重要度の標準を「3」と周知したうえで、再評価を行った（落合研究分担者）。

## 4. 個別の検定試験方法の改良、開発と評価

国家検定試験に用いられる動物試験は、ヒトでは実施できない試験を代替する有益な試験ではあるが、生き物を使うが故に準備ならびに実施に時間を要し、また一般的に個体差による試験結果のばらつきも大きい。そのため、どうしても多くの個体を使って統計処理を必要とすることになる。試験法の改良、開発による試験精度及び再現性等の改善が求められている。加えて、主に欧州で動物愛護に根ざした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）の観点から動物代替試験の導入が進んでいる。そこで、実現可能性の高いものから順に試験法の改良、開発を進めた（倉根研究分担者、西條研究分担者、石井研究分担者）。

加えて、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの*in vitro*力価試験は、専ら製造販売業者が準備して感染研に提供する標準品に依存しているため、独自に精度管理が出来るよう、手始めに独自に標準品をモニターすることを目的に、ウイルス様粒子（VLP）内部標準品の作製を試みた（終元研

究分担者)。

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（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い、シーズン毎に株が変動するという特殊性のある製剤であったとしても、製造業者と感染研で一定回数、二重に独立して試験を実施すると、試験成績の一致率が高く保てるか否かについて考察した（板村研究分担者）。

## C. 研究結果及び考察

### 1. 国際的動向と我が国の国家検定制度

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

ワクチン、血液製剤等の生物学的製剤は医薬品医療機器法等に定める特別な医薬品として、製造販売承認がされた後でもロット毎に国家検定に合格しなければ市場に出すことができない。これは我が国だけの規制ではなく、国際的にも国が行うべき必須行為とされている。我が国は、それまでずっと試験中心であった検定の在り方を改め、平成24年10月よりWHOのガイドラインに従ってSLP審査をワクチンの国家検定に加えた。我が国のSLP審査の開始は他の主要国に対して遅れた。これはWHOを通じて行われている世界の流れを十分に把握できていなかったからである。世界から遅れて導入したSLP審査も開始から5年余が経過し、我が国も国家試験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、この分野での国際貢献を果たせる様になった。昨年度に引き続きWHO西太平洋地域事務局の専門家を招き、今までの日本のワク

チンに係る国際貢献を示しつつ、今後の国際的動向を国内で共有する目的で国際ミニシンポジウムを開催した。

#### 1.2 The 2<sup>nd</sup> Western Pacific Lab-Net Workshop (韓国 NIFDS 主催) への参加

参加各国のロットリリース制度、血液製剤の品質管理、静注用人免疫グロブリン製剤関連の有害事象（血栓症）等が報告された。韓国では2016年にリスクベースのロットリリース制度を導入したが、更なる最適化を目指して各国におけるリスクベースのロットリリースの導入状況、今後の計画、評価手法等について議論された。WHO 西太平洋地域事務局 (WPRO) の専門家から、WHOアセスメントツールに設定されているリスクアセスメントの観点及び、医薬品規制における成熟度に関する基本的な考え方が概説され、各国のロットリリース制度を改善するために、意見交換、情報共有を継続していくことが確認された。また、ワクチン、血液製剤等の品質管理に係る共同研究プロジェクトが提案された（資料参照）。

## 2. SLP審査の拡大

### 2.1 血液製剤の国家検定へのSLP審査の導入

感染研では、年間約500ロットの血漿分画製剤（血液製剤）の国家検定試験を実施している。欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいてSLP審査を実施しているが、我が国はまだ未導入である。WHO Blood Regulators Network (BRN)は、2011年に各国の行政機関に対してアセスメントクライテリアを発出し血液製剤のロットリリースにおいてSLP審査の実施を求め

ている。本研究班では、血漿分画製剤メーカーとの複数回に渡る会合を経て協力体制を構築し、まずグロブリン製剤（年間出検数約 200 ロット）について先行して SLP 審査制度を導入し、他の血液製剤についても順次導入する方向を定めた。

血液製剤は原料血漿プールから順次精製して複数の製剤を連産し、製造工程がワクチンよりも複雑であるため、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 様式を作成する必要がある。今年度は、昨年度作成した全製剤共通の枠組みとなる SLP 基本様式案を基に各社と議論を繰り返して様式案を更新した。さらに、各社の工場毎に優先 7 品目を定め、製造販売承認書の内容を精読後に要審査項目を絞り込み、基本 SLP 様式案を更新する方針を定めた。

## 2.2 非予防的細菌製剤並びに抗毒素製剤の国家検定へのSLP審査の導入

ワクチンと同じく生物学的製剤として非予防的細菌製剤、たとえばBCG膀胱内用、ツベルクリン並びに抗毒素製剤として、マムシ抗毒素、ハブ抗毒素、ジフテリア抗毒素、ボツリヌス抗毒素、ガスエソ抗毒素がある。これらには、現在、SLP審査制度は導入されていない。SLP審査により試験だけでは得られない製剤の品質の理解が進むことから、本研究班では、非予防的細菌製剤並びに抗毒素製剤へのSLP審査導入について検討を行うため、今年度から新たな分担研究者を加え、製剤メーカーと協議を重ねた。メーカー側もワクチンのSLP作成の経験があり、導入についての障害が大きくないこ

とが判ったため、非予防的細菌製剤や抗毒素製剤においても順次SLP審査の導入に向けて準備を進めることとなった。

## 3. 国家検定の効率化と製品のリスク評価

医薬品の製造技術の向上による品質の安定化により国家試験による不適合がほとんど見られなくなった。この一方で定期接種ワクチン品目の増加、多価ワクチンの導入等国家検定に注力しなければならない状況はますます増加している。すべてのワクチンの国家検定に対して均等に注力していく段階から、ワクチンの品質リスクに応じて国家検定で実施する試験頻度を設定するなど、国家検定に係るリソースの有効活用を検討する段階に移行していく必要がある。しかし、そもそも、我が国で承認され国家検定に出されるワクチンに品質リスクの差があるのか、あるとすれば、どのくらいのリスク差があるのかを調べる目的で、他国の状況を参考に評価項目を定め、ワクチン製剤担当室へのアンケート形式によるリスク評価を実施した。しかしながら、昨年度は評価者の重要度設定の標準が必ずしも一様でなく、評価者間に偏りがあり、補正操作を行わないと品目間の比較が困難であった。補正の設定の適切性を検討するよりも、評価者間の認識を揃えて再調査するほうが、信頼性が高いと判断し、今年度は重要度の標準を「3」として担当者に周知し、改めて評価を行った。その結果、評価者間の偏りが解消され、重要度の補正を行うことなく総合的リスクスコアを比較することが可能となった。また、ワクチン製品のタイプ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、ワクチンの品質リスクは一様では

なく、製品ごとにリスクの低いものから高いものまでであることが客観的に明らかになった。このことから、一律に国家検定を行うのではなく、我が国に於いても品質リスクに応じて試験実施頻度や試験項目を設定する考え方は妥当であると考えられた。

#### 4. 個別の検定試験方法の改良、開発と評価

ワクチン、血液製剤、抗毒素製剤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、試験法の改良、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における動物の苦痛軽減の措置として、力価試験の判定に人道的エンドポイントを導入し、動物の苦痛軽減効果だけではなく、労力の軽減および時間の短縮にも役立つことを確認した。また、同ワクチンの安全性を確認するための不活化試験において動物を使用しない*in vitro*試験法の開発を行ってきたが、今回本試験法の検出法について、より簡便で客観的である酵素免疫測定法(ELISA法)に変更するための検討を行った。その結果、検出感度は現行の蛍光抗体法と比較して同等であることが分かった。さらに、培養方法についても、より簡便な方法に変更可能であることが示唆された。

セービン株由来不活化ポリオワクチンの力価試験をラット免疫原性試験から*in vitro*試験であるD抗原含量試験へ移行させるために、D抗原含量試験法を検討し、確立した。

ワクチンメーカーは2012年の導入以来最初のロットから両試験を行っており、5年分のデータが蓄積している。感染研でも2017年9月以降のロットからD抗原含量試験を実施しており、セービン株由来不活化ポリオワクチンの生物学的製剤基準にD抗原含量試験が収載されれば、速やかな試験法移行が可能と思われる。

HPVワクチンの*in vitro*力価試験に用いるVLP内部標準品を感染研で独自に調製することを試み、8種類のHPV(HPV16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 58)のVLPを作成することに成功した。HPV16/18 VLPは、それぞれのHPV型の国際標準血清と特異的に反応した。調製したVLPは、HPVワクチン検定における*in vitro*力価試験の*in house*内部標準品として有用であると考えられた。

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の再現性について解析を行った。その結果、シーズン毎に株が変動するという特殊性のある製剤であったとしても、製造業者と感染研で一定回数、二重に独立して試験を実施すると、かなり再現性の良い試験法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：**世界の流れからは遅れたが、平成23年7月4日には薬事法施行規則の改正により国家検定として従来の試験にSLP審査が加えられた。SLP審査の本格導入直前の平成24年度は7.9%（検定件数98/1,240件）が“単純”に標準的業務処理

期間を超過していた。一方、本格導入された一年目の平成 25 年度では 10.7%、平成 26 年度は 6.8%、平成 27 年度は 6.7%、平成 28 年度は 8.7%が期間を超過していた。平成 28 年度の上昇は、この年度内に発生した 3 件のSLP審査不合格及び、一時的にロットが集中して出検され作業が追いつかなかった例があったものと推察される。今後も引き続き、SLP審査の導入と事務処理期間の関係を観察していく必要がある。

検定結果に目を向けると、平成 23 年度から 29 年度(平成 30 年 1 月までの時点)で 8 件の不合格がある。このうち 5 件は試験結果では適合であったものの、SLP審査で不適と判定されたものである。このようにSLP審査開始以来、明らかに品質上問題があるとされるロットが 5 件も発生しており、製造販売承認業者のQCチェックの目をすり抜けて国家検定に提出されてくる事が判った。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。

2016 年から国連の新たな 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・カバレッジを保健分野の新目標に据えた。従来ワクチンに特化したWHO評価ツールは、グローバル・ベンチマーキングツール (GBT) として生まれ変わり、対象が医薬品全般、医療機器にまで拡大され、評価項目も変更された。今後、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、厚生労働省を中心にして感染研、国立医薬品食品衛生研究所、PMDA等の他の機関が連携してWHOに対応していく必要がある。

我が国はJICAを介して、様々な国際協力を行っている。ワクチンは疾病対策として非常に有効であることから、日本ワクチン産業協会の会員である一般財団法人阪大微生物病研究会のインドネシアワクチン製造施設建設プロジェクト、北里第一三共ワクチン株式会社によるベトナムワクチン製造施設建設プロジェクトが永年に渡って続けられており、施設完成後の製造のノウハウ、GMP対応等も技術支援していることが紹介された。また、JICAからは国際予防接種アクションプランとJICAの取り組みについても紹介された。

**倉根研究分担者：**狂犬病ワクチンの力価試験は、マウスを試験ワクチンにより免疫した後に致死量のウイルスを脳内接種し、その防御能をマウスの生死により確認する試験である。この試験では狂犬病を発症したマウスは麻痺症状を呈したまま数日間生存する。麻痺症状が発現したマウスは全て死亡することから、人道的エンドポイントとして麻痺を指標とすることによって 試験結果に影響を与えることなく、動物の苦痛を軽減できることが分かった。今年度 2 回の検定試験において実際に人道的エンドポイントを導入したところ、予想されていたように 3-4 日の苦痛軽減効果を得ることができた。また、試験結果への影響もみられなかった。このことから、設定した指標が適切であったことが確認された。人道的エンドポイントの導入は、動物の苦痛軽減だけではなく、労力の軽減および時間の短縮にも役立った。

**西條研究分担者：**狂犬病ワクチンの不活化



試験では、ワクチン中の残存ウイルスを検出するために哺乳マウスが使用されている。我々はこれまでに代替法として培養細胞を使用した *in vitro* 試験法の開発を行ってきた。本 *in vitro* 試験法は、現行の哺乳マウス試験法に比べ、約 5 倍の感度を持ち、試験の安定性、試験期間及び簡便性においても従来法より優れていることが示された。本研究では実用化に向けた取り組みの一つとして、本 *in vitro* 試験法の検出方法を蛍光抗体法から細胞を抗原とした ELISA 法に変更するための検討を行った。その結果、ELISA 法を用いた場合でも十分な検出感度があることが示された。また、培養条件についてもより簡便な培養ボトルを使用した方法に転換できることが示唆された。

**浜口研究分担者：**欧米、アジア等の多くの国では、血漿分画製剤（血液製剤）のロットリリースにおいて SLP 審査を実施しているが、我が国はまだ未導入である。そこで、SLP 審査制度導入に向けてメーカーとの協力体制を構築し、血液製剤に特有の連産状況を把握し、共通の枠組みとなる SLP 基本様式案を作成した。また、連産品であること、人血漿を原料とすること、被投与者が患者であることなどワクチンとは異なる点について検討した。特に、感染研ではすべての血液製剤の検定を一つの部（血液・安全性研究部）が担っていることから、業務集中に対応するために電子データによる SLP の提出について検討した。SLP 様式の作成について、まずグロブリン製剤 7 品目を優先し、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ順次拡大させる方針を立て、導入スケジュール案を作成し、メーカーに提示し

た。

**阿戸研究分担者：**はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討するため、抗毒素製造所（化血研）、細菌に関する抗毒素製剤担当室である感染研細菌第二部との間で協議が行われ、SLP 様式を整備し、2018 年度末に出検予定のまむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進めることになった。また、2008 年に日中韓で共同作製したまむし標準抗毒素が韓国で枯渇したことから、韓国が独自で国内標準品を作製し、その品質確認を日本、中国がサポートすることで合意した。

**板村研究分担者：**ワクチンの品質は製造販売承認、GMP 調査、国家検定などの制度によって維持されている。近年、製造・試験 SLP 審査が国家検定の一部として運用され始めた。また、ワクチン製造技術の向上や GMP に基づく品質管理能力の向上などから国家検定試験の試験項目や国家検定として二重に品質管理試験を実施していく必要性についての見直しが必要となっている。本研究では、昨年度に引き続きインフルエンザ HA ワクチンの国家検定試験である力価試験の再現性について解析を行った。その結果、ワクチンの力価試験として実施されている SRD 試験では、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、かなり再現性の良い試験法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。

**終元研究分担者：**HPVワクチンは、遺伝子組換え技術を使って作成したVLPをワクチン抗原として用いている。その製造の品質管理では、各メーカーが開発したELISA法による*in vitro*力価試験が用いられており、国家検定においてもメーカーから試験方法と試薬を導入して試験を実施している。その際、VLPの内部標準品もメーカーから提供を受けていることから、試験の成立を独自にモニターすることを目的に、感染研で独自のVLP内部標準品を作成することを試みた。その結果、8種類のHPV（HPV16, 18, 31, 33, 35, 51, 52, 58）のVLPを調製することに成功した。作成したHPV16/18 VLPはELISAにて、それぞれのHPV型の国際標準血清と特異的に反応した。得られたVLPは、HPVワクチン検定における*in vitro*力価試験の*in house*内部標準品として有用であると考えられた。

**石井研究分担者：**セービン株由来不活化ポリオワクチンの国家検定では、力価試験としてラット免疫原性試験が行われている。実験動物の削減、試験期間の短縮などの観点から、*in vitro*試験であるD抗原含量試験への移行を検討した。阪大微研会と化血研はそれぞれ2012年の承認以来、最初のロットからラット免疫原性試験とD抗原含量試験を行い、5年分のデータが蓄積している。両試験成績を比較すると、大きな齟齬がないことが認められた。2017年9月以降に出検されるロットについて、それぞれのメーカーより検体の提供を受けて、ウイルス第二部でも阪大微研製抗ポリオウイルス抗体を用いたD抗原含量試験を実施している。阪大微研会製抗体の有用性を示すために、

ソークワクチン2製剤（サノフィ「イモバックスポリオ」、GSK「Poliorix」）、ソークワクチンを含む4種混合ワクチン2製剤（北里第一三共「スクエアキッズ」、GSK「Infanrix DTPa-IPV」）のD抗原含量を、阪大微研会製抗体、あるいは、サノフィ社製抗体を用いて測定したところ、いずれの製剤においても抗体による測定値の違いは認められなかった。

**森研究分担者：**製剤メーカーと製剤担当室が協議を重ねた結果、細菌製剤や抗毒素製剤においてもSLP審査の導入を進めることとなった。さらに、細菌製剤である乾燥BCG膀胱内用（日本株）については、製剤メーカーよりSLP様式案が提出された。

**落合研究分担者：**昨年度のリスク評価では、重要度の評価に対する認識が評価者毎に異なり、1を基準に重み付けをした評価者と、中間の3を基準に上げたり下げたりした評価者がいたことから、重要度の標準を「3」にすることを明確にした上で、リスク評価を再度実施した。その結果、各評価者の評価項目に対する重要度の平均値は、最大で1.4倍の違い（2.4～3.5）となり、昨年度の最大で3倍の違い（1.5～4.5）から半減し、評価者による評価基準は概ね平準化されたと判断された。製品毎の総合的リスクスコアは、107～283と製品間の違いは最大で約2.6倍であり、150-240未満（相対的に低リスクグループ）及び240-283（相対的に高リスクグループ）の二峰性のピークを示すスコア分布となった。概して製造実績、使用実績が長い歴史のある単味ワクチンや組換え技術により安定的な製造が見込まれる製

品は低リスク側のピーク、混合ワクチンや生ワクチンあるいは国家検定で不合格が発生していた製品は高リスク側のピークに位置する傾向が認められた。ワクチンの品質リスクは一樣ではなく、リスクの低いものから高いものまでであることが客観的に明らかになった。一律に国家検定を行うのではなく、品質リスクに応じて試験実施頻度や試験項目を設定する考え方は妥当であると考えられた。

#### D. 結論

1. 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。ワクチンの品質管理に関するWHO等世界の動きを捉え損ねSLP審査導入が遅れた過去の事例を教訓とし、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. ワクチン以外の生物学的製剤についても、国家検定にSLP審査を導入することを検討した。血液製剤については、血漿分画製剤メーカーと協力体制を築き、共通の枠組みとなるSLP基本様式案を作成した。細菌製剤及び抗毒素製剤についても、製剤メーカーと感染研が協議を開始した。

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、ワクチン製品のタイプと総合的リスクスコアの間に品質等の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。ワクチンの品質等リスクは一樣ではなく、リスクの低いものから高いものまでであることが客観的に明らかになった。一律に国家検定を行

うのではなく、品質等リスクに応じて試験実施頻度や試験項目を設定する考え方は妥当であると考えられた。

4. 実験動物を使用する国家検定試験を中心に試験法の改良、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が得られた。

#### E. 健康危害情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Oh H, Shin J, Ato M, Ma X, Williams D, Han K, Kim JY, Kang H, Jung K, Hanada K, Ochiai M, Van Hung PV, Parka S, Ahna 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.
- 2) 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.* 46:68-73, 2017.
- 3) Nakatsu N, Igarashi Y, Aoshi T, Hamaguchi I, Saito M, Mizukami T, Ishii K-J, Yamada H. Isoflurane is a suitable alternative to ether for anesthetizing rats

- prior to euthanasia for gene expression analysis, *J. Toxicol. Sci.* 42(4):491-497, 2017.
- 4) Sasaki E, Momose H, Kuramitsu M, Hiradate Y, Furuhashi K, Takai M, Kamachi K, Asanuma H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I. Evaluation of marker gene expression as a potential predictive marker of leukopenic toxicity for inactivated influenza vaccine *Biologicals*. 50:100-108, 2017.
  - 5) Fujita K, Naito S, Ochiai M, Konda T, Kato A. A Comparative Study on the Lot Release Systems for Vaccines as of 2016. *Jpn. J. Infect. Dis.* 70(5):565-570, 2017.
  - 6) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Takai M, Asanuma H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I. Modeling for influenza vaccines and adjuvants profile for safety prediction system using gene expression profiling and statistical tools. *PLoS One*. 13(2):e0191896, 2018.
  - 7) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I. *In vitro* Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans. *J. Immunotoxicol.* 15(1):53-62, 2018.
  - 8) Sato K, Kodama A, Hirakawa S, Ato M. Development of a simple permeability assay method for snake venom-induced vascular damage. *Anal. Sci.* 34(3):323-327, 2018.
  - 9) Yuichi S, Yasushi A, Takai-Todaka R, Fujimoto A., Haga K., Murakami K., Fujii Y, Shirato H, Oka T, Shimoike T, Katayama K, Wakita T. Evaluation of the use of various rat strains for immunogenic potency tests of Sabin-derived inactivated polio vaccines. *Biologicals*. 52:12-17, 2018.
  - 10) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget*. *In press*.
- ## 2. 学会発表
- 1) 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開発. 第31回インフルエンザウイルス研究者交流の会シンポジウム 6/8-10.静岡,2017
  - 2) 佐藤佳代子、浅沼秀樹、阿戸学、田代真人、小田切孝人、板村繁之. TLRアゴニストは抗体の avidity の増強またはADCC抗体の産生誘導によりインフルエンザスプリットワクチンの防御効果を増強する. 第21回日本ワクチン学会学術集会 12/2-3.福岡,2017
- ## G. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

# 1 Agenda

## DAY 1

09:30 - 10:00	<b>Opening Remarks</b> Sunhee Lee, Director General, NIFDS
<b>Self-Introduction &amp; Group Photo</b>	
10:00 - 10:20	<b>Objectives and Expected Outcomes</b> Chungkeel Lee, MFDS
<b>Session A : Vaccines</b>	
(Chair: Sangja Ban)	
10:20 - 10:35	<b>Current Risk-Based Approach for the Lot Release System in Canada</b> Irene Lisovsky, Health Canada
10:35 - 10:50	<b>National Lot Release System in Korea</b> Chulhyun Lee, NIFDS
10:50 - 11:05	<b>Lot Release system in China</b> Qiang Ye, NIFDC
11:05 - 11:20	<b>Coffee Break</b>
(Chair: Qiang Ye)	
11:20 - 11:35	<b>Lot Release System in Japan</b> Masaki Ochiai, NIID
11:35 - 11:50	<b>Introduction of Vaccine and Biological Products Lot Release System in NRA/NCL of Vietnam</b> Pham Van Hung, NICVB
11:50 - 12:05	<b>Lot Release System in Malaysia</b> Noorul Akmar Mohd Nur, NPRA
12:05 - 12:20	<b>Vaccine Research in the Philippines</b> Noel G. Macalalad, RITM
12:20 - 12:40	<b>Quality Control Test Methods for Japanese Encephalitis Vaccines</b> Chang Kweng Lim, NIID
12:40 - 13:00	<b>Necessity about Improvement of Potency Test Methods for Cell-Derived Japanese Encephalitis Vaccines</b> Jiyoung Hong, NIFDS
13:00 - 14:30	<b>Luncheon</b>
<b>Session B : Blood Products (Chair: Jayoung Jeong)</b>	
14:30 - 14:50	<b>Blood Coagulation FVIII Products: Quality(Batch Release) Control &amp; Research</b> Sanj Raut, NIBSC
14:50 - 15:10	<b>Introduction to the Measurement of Procoagulant Activity in Immunoglobulin Products</b> Stella Williams, NIBSC



15:10 - 15:30	<b>Standardization of the Anti-Complement Activity of MIG in Japan</b> Kiyoko Nojima, NIID
15:30 - 15:50	<b>Study on the Standardization and Establishment of the Test Method for Thrombin Generation</b> Hokyung Oh, NIFDS
15:50 - 16:10	<b>Coffee Break</b>
16:10 - 16:30	<b>Thrombus and Immunoglobulin - A Clinician's View</b> Dongyeop Shin, Seoul National University Hospital
16:30 - 16:50	<b>Global Hemostatis Assays to Evaluate Different Procoagulant Activity of FVIII and FIX</b> Kiyoung Yoo, Korea Hemophilia Foundation
16:50 - 17:10	<b>Dose Finding Using CAT Parameters with a Principal Component Regression</b> Yangjin Kim, Sookmyung Women's University

## DAY 2

### Session C : (Presentation & Discussion) Proposal for Collaborative Study on Blood Products (Chair: Manabu Ato)

09:30 - 10:00	<b>Exploring Items for Collaborative Study (The Contentious Issues in Blood Products)</b> Sanj Raut, NIBSC
10:00 - 10:30	<b>GWG Collaborative Study on Procoagulant Activity in Immunoglobulin Products</b> Stella Williams, NIBSC
10:30 - 10:50	<b>Collaborative Study on Testing for Freedom from Aggregated Immunoglobulin</b> Kiyoko Nojima, NIID
10:50 - 11:10	<b>Proposed Collaborative Study for Establishment of the First Korean Gloydus Anti-Venom NRS</b> Kiwon Han, NIFDS
11:10 - 11:30	<b>Coffee Break</b>
11:30 - 12:30	<b>Q &amp; A</b>
12:30 - 14:00	<b>Luncheon</b>

### Session D : Discussion: Vaccines (Chair: Sangja Ban)

14:00 - 14:50	<b>Discussion about Risk-Based Quality Management Lot Release System for Public Health</b>
14:50 - 15:40	<b>Discussion about Improvement of Potency Test Methods for Cell-Derived Japanese Encephalitis Vaccines</b>
15:40 - 16:00	<b>Coffee Break</b>

### Session E : The Path Forward : Western Pacific Laboratory Network

16:00 - 17:00	<b>NCL Collaboration Agenda - for discussion</b> Jinho Shin, WPRO
17:00 - 17:10	<b>Closing Remarks</b> Jayoung Jeong, NIFDS