

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

総合研究報告書

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：ワクチン等の生物学的製剤は特別の注意を要する医薬品として製造販売承認後もロット毎に国家検定を受けなければならない。国家検定は我が国独自の制度ではなく、国際的にも国が行うべき必須の制度と位置づけられている。我が国は長い間、専ら試験による国家検定を行ってきた。一方、世界の国家検定の軸足はWHOの主導により試験から書類審査に移っており、我が国はその流れの把握に遅れた。そのため厚生労働科学研究班<平成 21～23 年度（渡邊治雄代表）>による調査研究と研究班からの提言を経て法令改正が行われ、平成 24 年に「製造・試験記録等要約書（SLP）」という書類審査が予防用ワクチンの国家検定に加えられた。続く研究班<平成 24～26 年度（渡邊治雄代表）>では書類審査の意義を検証し、審査を根付かせるための検討が行われた。更に続く本研究班では、第一に世界の流れをつかみ損ねた過去の事例を教訓とし国家検定制度に係る国際的動向の把握に努め、そのうえでSLP審査未導入の生物学的製剤についての導入の道筋をつけ、国際標準に近づけるように進めた。一方、既にSLP審査を導入している製剤については審査から得られた情報を活用して製品の品質リスクを評価し、メーカーの品質向上努力を国家検定に反映させられるシステムの構築に現実性があるか否かを検討した。更に加えて、従来から国家検定で実施している試験についてはその精度向上を目指して、試験方法の改良あるいは代替法を開発し、ワクチン等の品質確保のための国家検定に関する研究を行った。

研究分担者

			感染制御部 部長
倉根一郎	国立感染症研究所	板村繁之	国立感染症研究所
	所長		インフルエンザウイルス研究センター 室長
西條政幸	国立感染症研究所	柗元 巖	国立感染症研究所
	ウイルス第一部 部長		病原体ゲノム解析研究センター 室長
浜口 功	国立感染症研究所	石井孝司	国立感染症研究所
	血液・安全性研究部 部長		ウイルス第二部 室長
阿戸 学	国立感染症研究所	森 茂太郎	国立感染症研究所

落合雅樹 細菌第二部 室長
国立感染症研究所
品質保証・管理部 室長

研究協力者

脇田隆字 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

堀谷まどか 国立感染症研究所
ウイルス第一部

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

小高千加子 国立感染症研究所
血液・安全性研究部

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

斎藤益満 国立感染症研究所
血液・安全性研究部

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

清原知子 国立感染症研究所
ウイルス第二部

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

近田俊文 国立感染症研究所
品質保証・管理部

竹田 誠 国立感染症研究所
ウイルス第三部 部長

花田賢太郎 国立感染症研究所
細胞化学部 部長

橋本光彦 国立感染症研究所
業務管理課

西塔 哲 国立感染症研究所
業務管理課

熊谷正仁 国立感染症研究所
業務管理課

A. 研究目的

国民の健康を維持するために必要な医薬品として多くの生物学的製剤が使われている。なかでも感染症の発生拡大及び症状の重篤化阻止等の予防目的、あるいは一部のがんの免疫療法目的のために使われるワクチン、並びに病氣や怪我の治療目的

に使われる血液製剤、及び特定の疾病あるいはヘビに咬まれた事故に使う抗毒素製剤、更に結核菌に対する免疫応答を測定するツベルクリン等の製剤は病原体そのもの、あるいはそれらに由来する生物由来原材料等を用いて製造されることなどから、医薬品医療機器等法により特別に注意を要する医薬品として、製造販売承認後も製造ロット毎に厚生労働大臣の指定する検定機関で実施する国家検定を受けて合格しないと市場に出すこと（以降、ロットリリース）ができない。ワクチン等の国家検定は我が国独自の制度でなく、WHOでも国の予防接種政策の立案・実施とともに各国が行うべき必須の役割であると定めている。

我が国は長い間、メーカーの提出する自家試験記録を参考にして専ら試験を中心とした国家検定を行ってきた。一方、WHOは各国の専門家と協議してメーカーが提出する製造及び試験の記録等を要約した書類（以後、SLP）の審査を国家検定の必須要件とするワクチンのロットリリースガイドラインを定め、WHOにワクチンを供給する我が国にもガイドラインの履行を求めてきた。当時、国家検定機関である国立感染症研究所（以後、感染研）は、WHOで行われている国際会議（生物学的製剤の標準化に係る専門家会議、ECBS）に代表を出しておらず、SLP審査主体の国家検定の流れを把握できずに国際的な流れに乗り遅れた。そこで、厚生労働科学研究、医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究（渡邊治雄 代表）」（平成21年度～平成23年度）において、ワクチンのSLP審査を開始するにあたって必要

な課題の克服と行程を示した。研究班から感染研所長への進言書をまとめ、それを基に感染研所長から厚生労働省医薬食品局長宛に提言書が提出され、その結果、法令改正が行われ、平成24年にSLP審査が予防目的で使用されるワクチンの国家検定に加えられた。

漸く開始されたSLP審査をより確かにしていくために、それに続く厚生労働科学研究、医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「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（渡邊治雄 代表）」（平成24年度～平成26年度）においては、諸外国で実施しているワクチンロットリリース手順の調査結果も踏まえ、審査制度を根付かせるための検討を行った。

更に続く本研究班では、世界の流れをつかみ損ねた過去の事例を教訓とし国家検定制度に係る国際的動向の把握に努め、WHO関連会議への参加、ならびにWHO関係者の招聘及び国際シンポジウムの開催を通じて国内関係者との情報共有及び意見交換の場を設けることを計画した。また、SLP審査を導入していない血液製剤、非予防目的のワクチン、抗毒素製剤等の生物学的製剤についても国際標準に近づけるためにSLP審査導入の障害になる事項の調査と調整を行い、実現可能なものから順に導入までの道筋をつけることを計画した。

一方、既にSLP審査を導入している製剤については国家検定試験の情報に加えて、製造と試験記録にかかるメーカー側の情報が審査から得られている。SLP審査導入前の国家検定の現場では書類審査で問題点があるロットはメーカー側の自家検査で落と

され国家検定に出される事は無いだろうと予想し、SLP審査の有効性を疑問視する考えもあったが、審査を開始してみると国家検定試験には適合しているが、SLP審査では不適合という事例も複数発生し、国家検定の現場でもSLP審査の有効性が認知されつつある。そこで、本研究班ではこれまでに蓄積された情報を活用してメーカーの品質向上努力を国家検定に反映させられるシステム、具体的には製品の品質リスクに応じて国家検定で実施する試験を全ロットから任意ロットに可変できるシステムの実現性について検討した。加えて、従来から国家検定で実施している試験について、その試験精度の向上を目指して、試験方法の改良あるいは代替法を検討し、結果的に動物愛護に貢献できるような研究を目的とした。

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、次の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調査及び研究を実施した。

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我が国の国家検定にSLP審査を加えてから5年余（平成24年10月開始）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責任として「Universal Health Coverage（全ての人が適切な予防、治療、リハビリ等の保健医療サー

ビスを、必要な時に支払い可能な費用で受けられる状態）」の履行を各国に求めようとしている。そこで、2年度目と最終年度にWHO地域事務局の専門家を招いてシンポジウムを開催（資料1及び2参照）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する場を設けた（加藤研究代表者）。また、WHOのECBSに毎年、アジア地域の試験検査機関ネットワークで開催されるワークショップに2年度目と最終年度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、阿戸研究分担者、落合研究分担者、終元研究分担者）。

2. SLP審査の拡大

生物学的製剤の国際状況に鑑みて、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2年度目に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（資料3参照）を提出し（加藤研究代表者、浜口研究分担者）、最終年度に感染研所長から厚生労働省医薬・生活衛生局長宛に提言書（資料4参照）を提出し、厚労省により業界向けSLP説明会が開催された。

ワクチンでSLP審査を導入してからの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、血液製剤に続いて、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、業界の意見集約を行った（阿戸研究分担者、森研究分担者）。

3. 国家検定システムの見直し

現在の国家検定は全てのロットに対して検定基準に規定されている全ての試験項目を一様に実施している。平成24年10月からSLP審査を実施しているワクチンについては、この5年間余りの間、書類審査も加わり、メーカーの製造と試験記録に係る多くの情報が得られ、感染研で国家検定として行う試験との照合が進み、製品の品質に関する理解が進んだ。そこで、製剤・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）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、メーカー側の製品品質改善努力を国家検定の現場に反映しつつ、検定試験の現場で注力する必要がある製品により集中できるようなシステムの導入が現実的かどうかを検討した。

2年度目に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剤担当部にアンケート形式で品質リスク調査を実施し、その結果を評価した。ところが、この調査の結果は評価者毎に標準と考える重み付けのレベル（重要度設定）が異なっていて、評価のばらつきが大きく、品質リスクの製品間比較が困難であった。そこで、最終年度に基準値を製剤担当部に周知した上で、再アンケートを実施し、再評価を行った（落合研究分担者）。

4. 国家検定試験の見直しについて

国家検定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く、特に時間や労力を要する要因となる。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て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）。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、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等法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。我が国はそれまで試験中心であった国家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を通じて発信さ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。

国際情報を共有し、日本からも情報を発信するため、2年度目はWHO西太平洋地域事務局及びWHO東南アジア地域事務局の専門家を招き、本研究班とJICAと共催、日本ワクチン産業協会の協力という形で半日間の国際ミニシンポジウムを開催した（資料1参照）。シンポジウムではWHO事前認定（prequalified）ワクチンの要件、ワクチン等の医薬品の安全性情報、副作用情報の収集と活用についての講演に加えて、研究班の活動内容、JICA及び日本のワクチン産業界の国際貢献例を示した。

最終年度はWHO西太平洋地域事務局のRegulatory Systems Strengthening専門家を招き、再び本研究班とJICAと共催、日本ワクチン産業協会の協力という形で半日間の国

際ミニシンポジウムを開催した（資料2参照）。シンポジウムではWHOの考える今後の医薬品全般に関する信頼性保証のあり方、進め方が講師から述べられた。研究班からは国家検定の現状及び今後の取り組みについての講演を行った。JICA並びに日本ワクチン産業協会からは業界の国際貢献例を示した。国際ミニシンポジウムの開催により、今後の国際的動向を国内関係者で共有し、WHO関係者と意見交換の場を設けることができた。

1.2 The 1st and 2nd Western Pacific Lab-Net Workshop（韓国 NIFDS 主催）への参加

WHO西太平洋地域に属する国々のワクチン及び血液製剤等の品質管理に係る研究と地域内の連携を推進するために2016（平成28）年から韓国で始まった新しい取り組みとしてWestern Pacific Lab-Net Workshopがある。韓国の国家検定機関（医薬食品安全省、National Institute of Food and Drug Safety Evaluation）に招かれた地域内の国立検定機関の関係者によって域内共通の疾病等に対するワクチン及び標準品の状況等について検討を行うため、研究班からも専門家を派遣し、情報の収集と発信を行った。2年度目の1st Lab-Net Workshopでは日中韓共同で制定したまむし抗毒素地域標準品のロット更新が提案された。加えて、ワクチン製造に用いられる細胞基材としてのVero細胞のゲノム解析の結果とそのゲノム情報の品質管理への応用に関する紹介、ならびに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た。

最終年度の2nd Lab-Net Workshopでは参

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。特に 2016 年に韓国で導入したリスクベースのロットリリース制度について、その制度の現状と更なる最適化の必要性について紹介された。WHO 西太平洋地域事務局の専門家から、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、各国と意見交換、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、抗毒素等の品質管理に係る共同研究プロジェクトを Lab-Net Workshop 参加国で提案し、推進していくことが確認された。

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

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。この時に SLP 審査が開始されたのは、予防用目的のワクチンに限られ、国家検定の約半分（年間約 500 ロット）を占める血液製剤及び非予防目的のワクチン、抗毒素製剤等の生物学的製剤には導入されなかった。導入されなかった最も大きな理由は、WHO のガイドラインが予防目的のワクチンに特化して記載されたものであったことであるが、今や世界のロットリリースの軸足は予防用ワクチンに限らず試験ではなく、SLP 審査となっている。実際、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 審査を導入しているのが現状である。国家検定の約半数が血液製剤であること、並びに我が国が血液製剤の品質や規格について国際社会を先導し活躍するためには血液製剤への SLP 審査制度導入は最優先課題と考えた。

そこで初年度は SLP 審査制度の導入を目指して研究班内にワーキンググループを作って検討を開始した。その結果、(1) 我が国においても血液製剤の国家検定に SLP 審査を導入して、製造記録をロット毎に確認する必要があるとの結論に達した。加えて、(2) 血液製剤への SLP 審査導入は血液製剤の中で最もロット数及び製剤数が多いグロブリン製剤（年間約 200 ロット）から段階的に導入し、順次対象を拡大する行程が示され、研究班でも合意された。

そこで、2 年度目は血液製剤メーカー 5 社とワーキンググループとで SLP 審査導入に向けた話し合いを始め、(1) と (2) の方針についての合意を得た。また、合意を軸に協力体制を築き、血液製剤特有の製造方法についての感染研ワーキンググループ側の理解を深めた。具体的には血液製剤はワクチンに比べて複雑な製造工程、すなわち 1 つの原料プールから複数の製剤の連産があることである。ロット毎の原材料を記録しておく観点から血液製剤特有の連産状況を踏まえた SLP 様式を作成する必要があ

ることが分かった。これらの状況を踏まえ、研究班として次の段階に進めるために感染研所長に血液製剤へのSLP審査導入願(資料3参照)を提出した。

最終年度は、血漿分画製剤メーカーとの複数回に渡る会合を経て構築された協力体制を基に、原料血漿プールから順次精製して複数の製剤を連産するという血液製剤特有の複雑な状況をロット毎に記録として確認できるようなSLP基本様式案を感染研とメーカーが協力して作成していくことが確認された。研究班から感染研所長に提出されたSLP審査導入願を受け、感染研所長から厚生労働省医薬・生活衛生局長宛に提言書(資料4参照)が提出された。それにより、厚労省と感染研による業界向けSLP説明会が開催され、そこで、各メーカーの工場毎に優先グロブリン製剤7品目が定められ、SLP様式案の作成のために、7品目の製造販売承認書の写しを感染研に提出することなどが合意され、SLP審査開始に向けて大きく前進した。

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

国家検定は行っているがSLP審査未導入の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。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が先行するワクチンにより実証されたことから、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、最終年度から新た

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. 国家検定システムの見直し

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、平成24年10月よりSLP審査がワクチンに国家検定に加わり、メーカーの製造と品質試験に関する理解が進んだ。開始してからの5年余の間に試験には適合しているのに、SLP審査で不適合といった事例が複数発生している。これらの事例は、国家検定で行う試験の意味について考えさせられることになった。従来、国家検定はすべてのロットに対してあまねく実施され、SLP審査開始後は試験と書類審査が同時に行われている。しかし、メーカーのワクチン製造技術が向上し、国家検定の試験合格率が99%を超えていること、試験に合格してもSLP審査で不適合となる事例があることを考えると、全ての製品の全てのロットに均等に注力して国家検定を実施するよりも、SLP審査は全てのロットで行うが、国家検定で実施する試験頻度は製品の品質リスクに応じて柔軟に設定し、注力すべき製品に集中するほうが合理的であると考えられる。

国家検定における試験の実施は、時間、施設、経費、人手を要し、安価なワクチンの迅速な市場供給の妨げになっているとの指摘をする声もある。メーカーの製品の品質向上努力を、検定試験の免除という形で反映させることができれば、更なる品質向

上を促進し、より安価なワクチンをもっと迅速に市場供給できる利点を生むものと思われる。加えて、国家検定の現場では国家検定に係るリソースを有効的に活用できる利点があると思われる。

そこで2年度目に研究班では、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。調査の結果、品目毎の総合的リスクスコアに大きな差が認められた。しかしながら、評価を実施した担当者間で重要度設定に偏りがあり、補正操作を行わないと品目毎の品質リスク差なのか、評価者間の重要度設定差なのかの判断がつかず、比較が困難な状況であった。補正操作を行った検討も行って見たが、補正の設定が適切であるか否かの検証に時間を費やす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た。

最終年度は重要度の標準を「3」として担当者に周知した後に再評価を行った結果、評価者間の偏りが解消され、補正を行うことなく品質リスクを総合的リスクスコアとして比較することが可能となった。ワクチン製品毎の品質リスクを反映したと考えられる特徴的な総合的リスクスコアが得られ、ワクチンの品質リスクは一様ではなく、製品毎に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システムの導入を検

討することは妥当であることが裏付けられた。

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。そのため本研究班では、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乳のみマウスを用いた試験の代替法として培養細胞を用いた*in vitro*試験法の開発を行ってきた。初年度は*in vitro*試験法は現行の乳のみマウス法に比べて約5倍の感度を持ち、コスト面でも利点があることを明らかにした。また、試験に使用する細胞のシードストックの作成と検出感度の確認を行った結果、新たにセルバンク化した細胞でも従来から実験室で維持している細胞ストックと形態も感度も同等であることが確認された。最終年度は試験の検出法について検討を行い、倒立型蛍光顕微鏡を必要とする蛍光抗体法より簡便な方法として、発色により測定できる酵素免疫測定法（ELISA法）に変更するための検討を行い、検出感度が現行の蛍光抗体法と同等なELISA法の確立に成

功した。

B型肝炎ワクチンの力価試験法について、従来の*in vivo*試験法(マウスにワクチンを接種し、産生される抗HBs抗体をELISA法等で測定)の代替試験法として*in vitro*試験法(ワクチンに含まれるHBs抗原量をELISA法等で測定)を検討した。B型肝炎ワクチンは平成28年10月からの定期接種化に合わせて大幅に増産されている。そのため、検定の効率化並びに動物愛護の観点からも*in vitro*試験法の導入が望まれる。初年度はメーカー別に無処理の市販ワクチンと加温処理した変性ワクチンについて*in vivo*試験法と*in vitro*試験法で測定し、両試験法間の相関性を検討し、試験法の相関性はメーカーにより異なることを見いだした。2年度目は複数のロットのB型肝炎ワクチンについて*in vivo*試験法と*in vitro*試験法で測定し、製品の一貫性が両者の相対関係に於いて示されているかを検討した。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。加えて、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今後の検討を進める事にした。

セービン株由来不活化ポリオワクチンについて、現在は力価試験をラット免疫原性試験で実施しているが、ポリオウイルスの根絶計画に従い、生きたポリオウイルスの使用が厳しく制限されることにことから、生きたポリオウイルスを使わない*in vitro*のD抗原含量試験へ移行させるための検討を行った。不活化ポリオワクチンメーカーは平成24年のワクチン導入以来、最初のロットからラット免疫原性試験に加えてD抗原含量試験を行っており、5年分のデータが

蓄積している。感染研でも平成28年9月以降のロットからD抗原含量試験をラット免疫原性試験に加えて実施し、妥当性を確認してきた。

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を作製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。

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、世界の動向に注意して、WHOを含む海外からの情報収集ならびに我が国からの情報発信を積極的に行い、国家検定を取り巻く環境の変化に対応した検討が必要である(資料1及び2参照)。

2. ワクチン以外の生物学的製剤の国家検

定についても SLP 審査を導入することを検討した。まず、国家検定の約半数を占める血液製剤については、研究班の中でワーキンググループを作り、血漿分画製剤メーカーと SLP 審査導入についての協力体制を築いた。連産と呼ばれる血液製剤に特有の製造方法を SLP 基本様式案の中に盛り込むことを検討した。血液製剤の中で最も製造数の多いグロブリン製剤から順次 SLP 審査を拡大するという基本合意に基づき、研究班から SLP 審査導入願いを感染研所長宛に出し、感染研所長から厚生労働省医薬・生活衛生局長宛に提言書を提出した(資料3及び4参照)。厚労省監視指導・麻薬対策課の SLP 審査にかかる説明会が血液製剤製造販売メーカーに対して開かれ、SLP 様式案の作成はグロブリン7製剤を最初に始めること、これらの製造販売承認書の写しを感染研に提出することなどが決められ、審査開始に向けて大きく前進した。また、その他 SLP 審査未導入の非予防的細菌製剤並びに抗毒素製剤に SLP 審査を導入することについても製剤メーカーと協議を行い、行程案を作成することにした。

3. 国家検定の仕組みを見直すため、諸外国の品質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結果、ワクチンの品質リスクは一様ではなく、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。このことから、一律に国家検定で SLP 審査と試験を行うのではなく、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を導入し、企業の製品品質改善努力を促進するやり方は妥当であると

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、B型肝炎ワクチン、不活化ポリオワクチンの力価試験の代替法についての検討も進んだ。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. *Vaccine*. 33(45): 6037-6042, 2015.
- 2) Dahanayaka NJ, Kiyohara T, Agampodi SB, Samaraweera PK, Kulasooriya 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*. 95:908-914, 2016
- 3) 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*. 46:38-45, 2017.
- 4) 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
- 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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) 清原知子, 石井孝司, 脇田隆字. 本邦における B 型肝炎流行状況の調査. 第 51 回日本肝臓学会総会, 5/21-22, 熊本, 2015
 - 2) 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, 7/23-24. 岡山 (倉敷), 2016
- 3) 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. 10/22-23. 東京, 2016
 - 4) 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. 10/22-23. 東京, 2016
 - 5) 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 10/22-23. 東京, 2016
 - 6) 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 10/23-25. 札幌, 2016
 - 7) 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
 - 8) 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
- F. 知的財産権の出願・登録状況**
なし

【資料 1】

厚生労働科学研究費補助金 レギュラトリーサイエンス研究事業
「ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究」

無料 / 登録不要 / 定員 80名
使用言語: 英語(一部逐語訳あり)

2016年度JICA「ワクチン品質・安全性確保の
ための国家検定機関強化研修」協賛企画

共 催 : 国立感染症研究所 研究班
(独)国際協力機構(JICA)

協 力 : (一社)日本ワクチン産業協会

日時: 2017 年1月18日(水曜日) 9:30 – 12:30

場所: 国立感染症研究所

戸山庁舎 共用第一会議室

ワクチン、その品質、安全性、 有効性と国際協調

- NCL の立場からの国際協力と日本が学ぶ事
日本の国家検定制度の現状とこれから
加藤 篤 (国立感染症研究所 品質保証・管理部)
- WHO WPROの立場から
WHOが求めるワクチンの国際品質(仮)
Dr. Syed Shah (WHO WPRO, Consultant)
- WHO SEAROの立場から
NCLネットワークとワクチンの国際品質(仮)
Dr. Martin Eisenhawer (WHO SEARO, Scientist)
- 海外国際協力事例1
25年を超えるインドネシアにおけるワクチン製造技術協力
藤田弘之 (一般財団法人阪大微生物病研究会 副理事/事業開発部門 部門長)
- 海外国際協力事例2
ベトナム国ワクチン製造技術移転プロジェクトについて
土田安弘 (北里第一三共ワクチン株式会社 経営管理部)
ベトナム国ワクチン製造技術移転プロジェクトにおけるGMP教育について
佐々木次雄 (武蔵野大学客員教授)
- 国際協力を推進する立場から
国際予防接種アクションプランとJICAの取り組み
磯野光夫 (JICA 国際協力専門員)

(お問い合わせ) 国立感染症研究所 品質保証・管理部
担当 内田 (uchida-t@niid.go.jp)、電話 : 042-848-7111



【資料 2】

無料 / 登録不要 / 定員 80名
使用言語: 英語(一部逐語訳あり)

2018年JICA「ワクチン品質・安全性確保のための国家検定機関強化研修」協賛企画

共 催: 国立感染症研究所 研究班
(独)国際協力機構(JICA)
協 力: (一社)日本ワクチン産業協会

日時: 2018年1月31日(水曜日) 9:30 - 12:20
場所: 国立感染症研究所
戸山庁舎 共用第一会議室

ワクチン、その品質、安全性、 有効性と国際協調

開会の辞 9:30-9:35

セッション1 9:35-10:30

- ・ NCL の立場からの国際協力と日本が学ぶ事
日本の国家検定制度と世界との協調
加藤 篤 (国立感染症研究所 品質保証・管理部)
- ・ WHO WPROの立場から
WHO加盟国におけるワクチンの品質、安全性および有効性
保証のためのWHOの支援と協力
Jinho Shin (WHO WPRO, Medical Officer)

休憩 10:30-10:40

セッション2 10:40-12:15

- ・ 海外国際協力事例1
25年を超えるインドネシアにおけるワクチン製造技術協力
藤田 弘之 (一般財団法人阪大微生物病研究会 副理事/事業開発部門 部門長)
- ・ 海外国際協力事例 2
ベトナム国ワクチン製造技術移転プロジェクトについて
李 富雄 (北里第一三共ワクチン株式会社 JICAベトナムプロジェクト 副総括)
- ・ 国際協力を推進する立場から
国際予防接種アクションプランとJICAの取り組み
吉田 友哉 (JICA人間開発部 保健第2グループ 保健第3チーム 課長)

閉会の辞 12:15-12:20

(お問い合わせ) JICA 人間開発部 保健第2グループ 保健第3チーム
担当 吉津 (Yoshizu.Chie@jica.go.jp) ・ 電話 : 03-5226-3642



【資料 3】

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」を倉根所長を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

【資料 4】



国立感染症研究所

東京都新宿区戸山 1-23-1

血液製剤への SLP 審査制度導入の提言

厚生労働省医薬・生活衛生局
局長 宮本 真司 殿

特別な医薬品に設けられている国家検定は、国際的にも国が責任を持って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、従来、国による独立した試験成績に基づき検定判定を行ってきました。この一方で世界保健機関(WHO)は、製造販売業者が製造するワクチンの単位(ロット)毎に、業者が提出する「製造と試験記録等の要約書(サマリーロットプロトコール: SLP)」を審査することを必須条件として明記したワクチンのロットリリースガイドラインを WHO 総会で承認し、その遵守を各国に求めてきました。そこで、国立感染症研究所では、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総合研究事業 平成 21～23 年度「ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究」(渡邊治雄研究代表)組織して検討し、研究班の結果をまとめる形で平成 22 年 12 月 10 日に国立感染症研究所長名で「ワクチン国家検定制度へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言」を厚生労働省医薬食品局長宛に提出いたしました。

平成 23 年 7 月付けで薬事法施行規則の改正が公布され、平成 24 年 10 月より我が国は WHO のガイドラインに従って SLP の審査をワクチンの国家検定に加えることができ、試験と書類審査の二つで検定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を参照するだけでは得られなかった製造に関する情報が蓄積でき、品質リスク評価に於ける SLP 審査の重要性を国立感染症研究所でも認識しているところです。

国立感染症研究所では引き続き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 平成 27～30 年度「ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究」(加藤篤研究代表)の研究班を組織し、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行い、血液製剤についても試験だけに頼らずに SLP 審査を併用し、ワクチンと同様の品質確保を行う観点が必要であること。また、血液製剤の品質を国際的に調和させる目的で WHO 内に組織された「血液製剤規制当局者ネットワーク: Blood Regulators Network (BRN)*」は、我が国もこの組織に加え国際的な品質イニシアチブの一翼を担うことを期待していますが、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、SLP 審査という国際的な品質管理の枠組みに無くして BRN への貢献は難しく、これら二つの観点から研究班は、SLP 審査を我が国に導入すべきであるとの結論に達しました。研究班活動のなかで業界団体との調整も順調であるとの報告も受けております。

以上、申し述べました国際的な状況及び我が国の現状に加えまして、国立感染症研究所で血液製剤を担当する血液・安全性研究部では 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、国立感染症研究所としてここに「血液製剤への SLP 審査制度導入」を提言申し上げます。導入に向けて格別のご配慮をお願いする次第です。

*BRN(<http://www.who.int/bloodproducts/brn/en/>)は 2006 年に WHO 内に組織され、現在は米国 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 厚生省の 7 カ国の規制当局で構成されています (<http://www.who.int/bloodproducts/brn/brn-members/en/>)。

平成 29 年 9 月 4 日

国立感染症研究所
所長 金根 一郎