

**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**

**平成28年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 加藤 篤**

**平成29(2017)年 3月**

# 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

### 平成28年度 研究組織

#### 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  
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  
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  
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部 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  
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  
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  
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
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
森 茂太郎	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
橋本 光彦	国立感染症研究所	業務管理課 検定業務専門官
熊谷 正仁	国立感染症研究所	業務管理課 係長

## 目 次

	頁
I. 総括研究報告	
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 .....	1
II. 分担研究報告	
1. 国際的動向と我が国の国家検定制度	
加藤 篤 .....	15
2. バキュロウイルスを用いた狂犬病ウイルスNタンパク質およびMタンパク質の発現性系の構築	
倉根 一郎 .....	33
3. 狂犬病ワクチン力価試験法における動物福祉倫理を考慮した改善	
西條 政幸 .....	37
4. 血液製剤へのサマリーロットプロトコール審査導入についての検討	
浜口 功 .....	43
5. インフルエンザワクチンの国家検定試験に関する調査・研究	
板村 繁之 .....	47
6. 組換えヒトパピローマウイルスワクチンのVLP力価試験のトレンド解析	
柘元 巖 .....	52
7. 肝炎ワクチン検定の試験法及びリスク評価法に関する研究	
石井 孝司 .....	61
8. ワクチンの品質に係るリスク評価に関する研究	
落合 雅樹 .....	65
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	85

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

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 室長
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

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

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

## Day 2 Friday, September 2, 2016

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

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

分担研究報告書

国際的動向と我が国の国家検定制度

研究分担者	加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
研究協力者	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	主任研究官
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：ワクチン、抗毒素および血液製剤等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(ロットリリース)ができない。国家検定は国際的にも国が行わなければならない基本的な行為とされている。我が国は、それまで試験中心であった検定の在り方を WHO のガイドラインに従って改め、平成 24 年 10 月よりワクチンの国家検定に製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)の審査を加えた。これにより、試験と書類審査の二つで検定の結果を判定することになった。SLP 審査の導入から 4 年余が経過し、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、その重要性が認識された。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。

A. 研究目的

生物学的製剤の多く(ワクチン、抗毒素、血液製剤等)は医薬品医療機器等法(旧薬事法)の第 43 条の規定により“厚生労働大臣による「高度の製造技術や試験法を必要とする」医薬品”と指定され、医薬品の製造販売承認に加えて製造された単位(ロット)毎に国家検定に合格しなければ、市場に出すこと(以降、ロットリリースと呼ぶ)ができない。

ワクチンのロットリリースが始まって以

来、我が国は一貫してワクチンには「高度の製造技術や試験法を必要とする」という理由により、製造販売業者の自家試験記録は参考に留め、国による独立した試験を主体とした検定制度を採用してきた。一方、WHO は各国の専門家の意見を集約し、様々な技術レベルにある世界の国々のワクチンのロットリリース手順の共通化を目指して「ワクチンのロットリリースガイドライン」を策定した。この中で注目すべきことは、ロットリリースの際には製造と試験記

録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)を申請者から国の規制当局に提出させ、製造業者の製造及び試験が承認書通りに行われ、尚かつ当該ロットが規格を満たしているかを規制当局が書類で審査する方式(SLP 審査)の履行を基本とした点である。WHOはこのロットリリースガイドライン(以後、WHO ガイドライン)を広めるため国際評価団(WHO 本部の国際専門家をリーダーとし、それに各国から選抜された専門家を加えた多国籍なチーム)を組織し、各国のワクチン規制当局を訪問して、その国が WHO ガイドラインに定める方式に合致するか否かを実地調査し、評価する活動を進めている。

我が国は、それまでは試験主体であった国家検定を見直し、平成 23 年の WHO 評価団訪問時に WHO ガイドライン履行のための工程表を示した。そして翌平成 24 年 10 月より、薬事法施行規則(当時)を一部改正して正式に国家検定に SLP 審査を加えた。本報告書では、それから 4 年余が経過して得られたワクチンの SLP 審査制度の状況をまとめ、今年度は特に WHO 地域事務局専門家を交え、WHO の評価方法の改訂等、新たな国際的枠組みの構築についてシンポジウムを開いて話し合った内容についてまとめた。将来の国家検定のあり方については、落合研究分担者の項を、ワクチンで始まった SLP 審査を血液製剤にまで広げることの利点についての検討は、浜口研究分担者の項を参照されたい。

## B. 研究方法

### 国家検定結果

平成 24 年にワクチンで SLP 審査が始まって以降も、それまで同様多くの国家検定が

実施されている。国家検定における試験、SLP 審査の結果をまとめた。

### マネジメントレビュー総括

我が国が医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム(PIC/S)への加盟申請を決めた平成 24 年以降、国立感染症研究所(以後、感染研)の国家検定、収去検査を扱う部門は、WHO ガイドラインに加えて ISO17025 に準拠した体制を構築することになった。それに従い、毎年 1 回感染研所長による検定検査部門のマネジメントレビューを行うことになった。マネジメントレビューのレビュー項目のひとつとして、国家検定の結果を通知するまでの期間(標準的事務処理期間)がある。このレビューを通じて得られた SLP 審査による照会時間について結果をまとめた。

### WHO 地域事務局の専門家の招聘

SLP 審査は、WHO にある生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会(Expert Committee on Biological Standardization, ECBS)で決められ、WHO 総会で承認された「ワクチンのロットリリースガイドライン」に沿って我が国にも導入されたものである。この履行状況を確認するため、WHO はパーソナルコンピュータ上で動く評価ツールソフトを開発し、各国に自己診断させるばかりでなく、自らも評価団を派遣し実際に各国を評価している。2015 年以降、新たな国連主体の枠組みが承認され、WHO もこの枠組みに沿って評価ツールソフトを変更した。そこで、新たな国際的な枠組みと新たな評価ツールについて聞く国際ミニシンポジウムを開催し、今後の我が国の方向性を考え

る材料とした(資料1)。

#### 産官ワクチン国際協力

我が国は JICA(独立行政法人国際協力機構)を介して東南アジアの国々にワクチン製造施設建設及びワクチン製造技術の支援、並びに GMP に準拠した管理方法の支援等を行って来た。そこで、本研究班と JICA と共催、かつ日本ワクチン産業協会の協力の下、我が国の国際支援の具体例を国際ミニシンポジウムの中で紹介し、今後の支援のあり方について WHO 地域事務局専門家を交えて議論した(資料1)。

### C. 研究結果

#### WHO と SLP 審査

WHO はワクチン生産国から指定したワクチン(prequalified vaccine)を買い上げ、UNICEF(国際児童基金)を通じて発展途上国に供与している関係から、第一に WHO 指定ワクチン生産国に、第二にワクチン供給国に WHO ガイドラインの遵守を強く求めている。ワクチンは国の保健衛生上の施策により健康な人に接種する関係上、ガイドラインはワクチンを市場に出す場合には、国による製造販売承認の他に、製造ロット毎に国の審査(検定)を求めており、その際、基本となるのは製造販売業者に提出させる「製造と試験記録の要約書」(SLP)の審査であるとしている。

我が国は、WHO 指定ワクチン生産国である。そこで、それまで試験中心であった検定の在り方をガイドラインに従って改めるため、平成 23 年 4 月に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から出された事務連絡「薬事法施行規則の一部改正等に関する

ご意見の募集について」により行程を示し、次に平成 23 年 7 月 4 日の薬事法施行規則を改正する省令により従来の試験に加え、SLP 審査を開始した(施行は平成 24 年 10 月 1 日)。審査が開始されて 4 年余が経過した。平成 23 年度から 28 年度(平成 29 年 1 月までの時点)で検定不合格が出されたのは、7 件である(平成 23 年度に 2 件、平成 24 年度に 1 件、平成 26 年度に 1 件、平成 28 年度に 3 件)。このうち 3 件は試験結果が規格を満たさなかったものであるが、残り 4 件は試験結果で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の問題点を検定の場に提供している。

#### PIC/S 加盟とマネジメントレビュー

SLP 審査が正式に始まった年と同じ平成 24 年、厚生労働省は日本国として PIC/S への加盟申請を行うことを決め、様々な努力の末、平成 26 年 5 月に厚生労働省、PMDA、47 都道府県を対象としてメンバー入りが承認された。PIC/S 加盟に伴い感染研の国家検定、収去検査を扱う部門は、公的医薬品試験検査機関(OMCL: Official Medicine Control Laboratory)として ISO/IEC 17025(試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項)に準拠した品質運用管理体制(QMS: Quality Management System)を構築することが求められた。その一つがマネジメントレビューである。毎年 1 回感染研所長が、検定検査部門の業務の総括を行い、業務の健全性を評価して、必要と判断される部分に適切な改善処置を講ずるものである。

マネジメントレビューのレビュー項目のひとつに、国家検定の結果を通知するまでの期間（標準的事務処理期間）がある。平成 24 年度は 1,240 の検定件数中 98 件（7.9%）が期間を超過していた。平成 25 年度は 1,014 の検定件数中 109 件（10.7%）、平成 26 年度は 957 の検定件数中、65 件（6.8%）、平成 27 年度は 956 件中 64 件（6.7%）が期間を超過していた。平成 27 年度発生した 64 件の内、47 件は再試験や SLP 記載事項について製販業者に照会したことによるものであった。

#### 国際的枠組みの変化

2000 年の国連総会でこの先 15 年計画としてミレニアム開発目標が採決され、それに従い保健分野を司る WHO はグローバルワクチン行動計画を掲げ、加盟各国と共にワクチンで防げる疾病対策に取り組んできた。そのために必要なワクチンの品質確保は重要な課題であり、WHO はワクチン行政に係る国の能力を客観的に評価する道具としてアセスメントツールを開発し、各国に自己チェックさせるだけでなく、WHO 自ら国際評価団を組織、派遣して行動計画を押し進めていった。この活動のなかで、我が国も SLP 審査を国家検定に導入し、それにより WHO から我が国はアセスメントツールにあるすべての必須項目を満たし、「Functional」と認定された。

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(資料 2)。

#### NCL ネットワークの必要性

ワクチン、血液製剤等の品質試験のうち、生物活性を測定する試験には、標準品の設定が必要である。さもないと、世界的なワクチン品質を設定、評価することは困難である。そのため WHO は従来から多くの国際標準品を設定し、必要に応じてそれらを国際標準品の保存管理機関から配布する活動を続けている。

各国の国立試験機関(NCL)は国際標準品を基に改めて国内標準品を作るなどし、製品品質を国際的尺度に照らし合わせて評価している。国際標準品の無い試験については、国際的尺度で比較、評価することができないことから優先順位を設けて国際標準品の設定が求められる。その前段階として共通の疾病ワクチンを抱える国が NCL ネットワークを作り、地域標準品を作る事の重要性が WHO 南東アジア地域事務局の専門家から紹介された(資料 3)。

#### 産官ワクチン国際協力

我が国は JICA を介して、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。国際支援のあり方について WHO 西太平洋地域（ベトナム所属）事務局及び南東アジア地域（インドネシア所属）事務局の専門家を交えて意見交換した。

#### D. 考察

##### SLP 審査導入による変化

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」に事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%が期間を超過していた。平成 25 年度に一過性の上昇が見られたが、その後は SLP 審査導入前と同一水準で推移しており、SLP 審査の導入前後で著しい単純事務処理期間の上昇は認められない。感染研と業界側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。

検定結果に目を向けると、平成 23 年度から 28 年度（平成 29 年 1 月までの時点）で 7 件の不合格がある。このうち 4 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。SLP 審査導入にした審査の有効性に関する懐疑的意見として、「そもそも明らかに書類上に不備があるものは検定品として出されてこないだろ

う」と言うものがあったが、実際にはこの様に出されており、製造販売承認業者のチェックをすり抜けてくる事例があることが判った。SLP は既にロット毎のワクチン品質情報を適切に検定の場に伝えており、もし問題点が見つかれば、適当な処置を講じられる様になっている。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。

##### 国際的枠組みの変化

新たな 15 年計画として持続可能な (sustainable) 開発目標が国連で採択され、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・ベンチマークツール (GBT) として生まれ変わり、対象が医薬品、医療機器にまで拡大され、尚かつ評価項目も変更された。従来、WHO 評価ツールは、1. 承認審査、2. 副反応情報、3. ロットリリース、4. 試験検査、5. GMP 査察、6. 臨床評価の 6 項目を評価して適否を判断していたが、新しいシステムでは医薬品等に於ける 1. 国の規制政策、2. 承認審査、3. 安全監視、4. 市場検査と市場管理、5. 施設認定、6. GXP (GCP、GLP、GMP) 査察、7. 試験検査、8. 臨床試験監視にワクチン用として 9. ロットリリースを加えた 8+1 項目となり(図 1)、これらを「Maturity level (成熟度)」として評価することになった(図 2)。

今後、この GBT を使って自国の評価を行い WHO の動向を見ながら対応していく必要がある。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、医薬品食品を扱っている Food

and Drug Administration (FDA)の様な組織は対応し易いが、我が国の感染研のようにワクチン、血液製剤等に特化した組織では対応範囲を超えており、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。

#### NCL ネットワークの必要性

ワクチン、血液製剤等の品質をグローバルに評価するには国際標準品の設定が必要である。しかしながら、世界的に共通する疾病に対するワクチンの国際標準品は比較的容易に設定に結びつけられるが、地域性の高い疾病対策ワクチンは、設定の優先順位が下がってしまうのが実情である。そのためには地域毎の NCL が協力し地域標準品を設定していく試みが有効であろうと WHO 南東アジア事務局は考えている。

我が国の日本脳炎ワクチンの国内参照品は、過去に何度も他国に供与されており、実質的に地域標準品に近い所に位置している。しかし、日本脳炎流行国で使われているワクチンは様々であり、必ずしも同じではないので、我が国以外のワクチン生産国の協力のもと、使用されているワクチンの種類だけ地域標準品を設定していくのが望ましい。

このような事例を通して各国 NCL 連携を深め、WHO が推進するユニバーサル・ヘルス・カバレッジに貢献しつつ、各国の国家検定システムの調和を図って行くのが望ましいと思われる。

#### 産官ワクチン国際協力

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プロジェクトにより、現

地でポリオワクチンが製造され、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プロジェクトにより現地で麻疹・風疹混合ワクチンが製造されている。多くの現地技術者と日本の技術者が交流し、人間的絆ができあがっている。ワクチンは国家の危機管理上の重要な位置を占めており、ここで得られたノウハウは更に発展するものと期待される。我が国の国際貢献は WHO の様な国際的舞台の場を利用してアピールしてよい事と思われる。

世界のワクチン市場(売り上げ)は4大メガファーマが席卷する様相を呈している。この一方で UNICEF に買い上げられる WHO 指定ワクチンはインド、中国が製造するワクチンが多く占めるようになっており、付加価値の高いワクチンと低価格ワクチンの二極化が進んでいる。この様な中で、品質的に優秀な我が国のワクチンを製造技術と品質管理技法とセットで国際協力により展開していくのは供与国にも利点のある事と思われる。我が国の国家検定制度の国際的視点による見直しを急ぐ必要がある。

#### E. 結論

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、GBT の利用を各国に求めている。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。

#### **F. 研究発表**

1. 論文発表       なし
2. 学会発表       なし

#### **G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし

#### **謝辞**

国際ミニシンポジウムの開催に於きまして協力いただきました一般社団法人日本ワクチン産業協会、並びに共催して下さったJICAの関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。また、シンポジウムのお手伝いをご快諾くださった国立感染症研究所の内田孝子氏に感謝申し上げます。

図1 WHO の新しい評価ツール

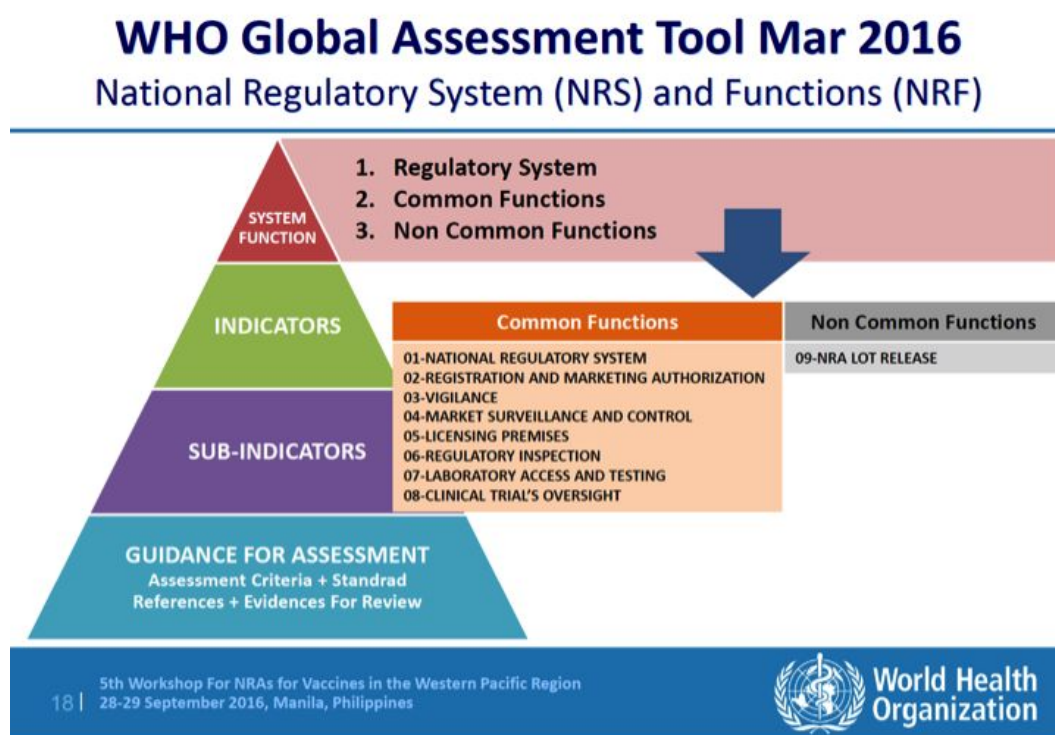


図2 WHO の評価ツールによる評価方法

## Updated Figures of the WHO GBT

Item \ Function	NRS	RMA	PVL	MSC	LIC	INE	LAT	CTO	LTR	Grand Total
<b>Number of Sub-Indicators</b>	62	33	25	26	20	29	37	32	24	<b>288</b>
Sub-Indicators measuring maturity level 1	4	5	4	0	2	3	3	2	2	25
Sub-Indicators measuring maturity level 2	6	3	2	5	1	2	2	7	4	32
Sub-Indicators measuring maturity level 3	24	19	14	14	13	15	26	17	15	157
Sub-Indicators measuring maturity level 4	28	5	5	5	4	6	6	6	2	69
Sub-Indicators measuring maturity level 5	0	1	0	0	0	3	0	0	1	5

26 | 5th Workshop For NRAs for Vaccines in the Western Pacific Region  
28-29 September 2016, Manila, Philippines

World Health Organization

Ministry of Health, Labour and Welfare Grant-in-Aid for Scientific Research Project  
” Research on the National Lot Release System for Vaccine Quality Control “

**No Charge / No Registration /  
Capacity: 80 seats  
English**

**Cooperative Program with 2016 JICA “The  
Strengthen NRA Functions for Vaccine Regulation”**

**Co-Host by** : Research Project Group of National  
Institute of Infectious Diseases (NIID), and Japan  
International Cooperation Agency (JICA)

**Cooperator** : Japan Association of Vaccine  
Industries (JAVI)

**Date** : Wednesday, 18 January, 2017 9:30 - 12:30  
**Venue** : National Institute of Infectious Diseases (NIID)  
Toyama, Main Conference Room,

## **Vaccine, Its Quality, Safety, Efficacy and International Cooperation**


- *View points from NCL and matters what Japan can learn.*  
**National Lot Release System of Japan and its future**  
*Atsushi Kato (NIID, Director)*
- *View points from WHO Western Pacific Regional Office*  
**International Quality and Regulation of Vaccines by WHO (TBD)**  
*Syed Shah, (WHO WPRO, Consultant)*
- *View points from WHO South East Asia Office*  
**NCL Network and International Quality of Vaccines**  
*Martin Eisenhower, (WHO SEARO, Medical Officer)*
- *View points from manufacture, International cooperation case 1*  
**Over 25-year Cooperation for Vaccine Manufacturing in Indonesia**  
*Hiroyuki Fujita (BIKEN, Assistant Director/Business development division, Division Manager)*
- *View points from manufacture, International cooperation case 2*  
**Technology Transfer for Vaccine production in Vietnam**  
*Yasuhiro Tsuchida (Kitasato Daiichi Sankyo Vaccine Co., Ltd., Corporate business management department, Senior Director)*  
**GMP Education in Technology Transfer for Vaccine production in Vietnam**  
*Tsuguo Sasaki (Musashino University, Visiting Professor)*
- *View points from the promoter for international cooperation*  
**Global vaccination action plan and JICA's effort**  
*Mitsuo Isono (Japan International Cooperation Agency (JICA), Senior Advisor on Health)*

(Information Desk) NIID, Department of Quality Assurance and  
Radiological Protection  
T. Uchida (uchida-t@niid.go.jp) 、 Tel : 042-848-7111




【資料 2】

### Safety perspective – Good pharmacovigilance practice and role of ADR & AEFI surveillance monitoring



Drs. Jinho Shin and Syed F. Shah  
WHO-WPRO (EMT/RSS)

Joint JICA & NIID Mini Symposium on "Strengthening NRA functions for Vaccine Regulation"  
17-18 January, Tokyo, Japan



### Presentation highlights

- Pharmacovigilance definition & objectives
- Pharmacovigilance system
- Good Pharmacovigilance Practices (GPV)
- Principles & elements of QMS in good pharmacovigilance practices
- Risk Management Framework; risk based approach in pharmacovigilanc

### Quick Quiz: Vaccines Vs. Immunization safety

**Question:** Immunization safety which of the following statements is correct (several answers possible)?

- A. Immunization safety deals with ensuring and monitoring the safety of vaccines.
- B. Immunization safety deals with safety aspects of vaccine storage.
- C. Vaccine safety deals with safety aspects of administration and waste management.
- D. Immunization safety deals with safety aspects of vaccines and vaccine handling.
- E. Vaccine Safety deals with ensuring and monitoring the safety of vaccines.

- **Answers A, B, D, E are correct.**
- **Vaccine safety** is concerned with ensuring and **monitoring the safety of vaccine PRODUCT.**
- **Immunization safety** refers to ensuring and monitoring the safety of all aspects of immunization, **including vaccine storage, handling, administration and waste management (SERVISE DELIVERY).**

<http://vaccine-safety-training.org/elements/articles/question3.html>

### Pharmacovigilance (PV)

**PV definition:**

- Science and activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other **medicine-related problem** (WHO12).


**PV aims and overall objectives:**

- preventing **harm** from adverse reactions in humans arising from pharmacovigilance system (PVS)
- promoting the **safe and effective use of medicinal products** supporting public health programs by providing reliable, balanced **information** for the effective assessment of the **risk-benefit** profile of medicines.
- strengthen governance, M&E process to achieve and sustain **customer satisfaction.**

### Pharmacovigilance system

1. A system used by NRA to register all medical **products & service delivery.** Through established system monitoring the **safety, quality and effectiveness** of medicinal products (including vaccines) and **detect any change to their risk-benefit balance.**
2. NRA continuously improve it's system to fulfil its **legal tasks and responsibilities** in relation to pharmacovigilance (regulatory over sight and implementation)
3. **Pharmacovigilance system master file (PSMF)**, a detailed description of the pharmacovigilance system used by the marketing authorization holder with respect to one or more authorized medical products monitor safety, quality and effectiveness in the public health programs.
4. **PV database:** PMS safety data mining

### Good Pharmacovigilance Practices (GPV)



Good pharmacovigilance practice is the **minimum standard to register** (all pharmaceutical products; produced domestic & foreign) and **regulate** oversight & monitor **safety, quality and effectiveness** of medical products including vaccine.

Legal provisions and a set of guidelines for the conduct of PV in a **country**, drawn by its competent authority (i.e. NRA) in cooperation with other interested parties described in GBT2015 fact sheet).



【資料 2】

**Vaccine and Immunization Safety Standards & Recourse**

WHO-GlobalPublications      WHO-WPRO New Publications

**Elements of QMS in good pharmacovigilance practices**

**TARGET: ACCESS TO ASSURE QUALITY VACCINES & MEDICAL PRODUCTS**

**CUSTOMER AND LEGAL**

Quality, Safety, Efficacy

Customer Satisfaction, Legal Requirements

Quality Management System (QMS)

**Quality system of a pharmacovigilance (PV) system;** The organizational structure, responsibilities, procedures, processes and resources of the PV system as well as appropriate resource management, compliance management and record management.

**Quality, quality objectives, quality requirements and quality system is required to achieve** good pharmacovigilance practices (GVP) provides guidance on structures and processes of a PV system. The quality of a PV system can be defined as all the **characteristics of the system** which are considered to produce, according to estimated likelihoods, **outcomes relevant to the objectives of PV.**

Well-known desirable concept is SMART responses:

<b>S</b> Specific WHO, WHAT, WHERE, BYWHOM, WHY, WHICH	<b>M</b> Measurable FROM AND TO	<b>A</b> Achievable HOW	<b>R</b> Relevant FEASIBLE	<b>T</b> Time-bound WHEN
--	---------------------------------------	-------------------------------	----------------------------------	--------------------------------

REGULATORY OVERSIGHT

**Pharmacovigilance framework maturity**

PV1: Legal provisions

PV2: Organization & Governance

PV3: Recourse management

PV4: Regulatory process

PV5: Transparency, accountability & communication

PV6: Monitoring progress & assessing outcomes

REGULATORY PERFORMANCE

**AEFI Surveillance Performance**

Follow-up, M&E

Safety signal detection

Reporting

Data management

Coordination & information sharing

Event response & AEFI case management

**PV performance & effectiveness monitoring; system & its processes management review**

- Evaluating the **effectiveness of actions** taken with medical products for the purpose of **minimizing risks** and supporting their safe and effective use in **patients**.
- Processes to **monitor the performance and effectiveness of a PV system** and its quality system should include:
  - reviews of the systems by those responsible for management;
  - Audits (internal/external);
  - compliance monitoring;
  - M&E inspections;

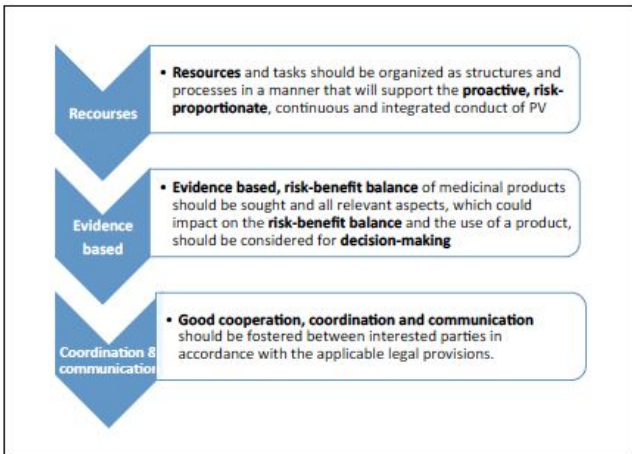
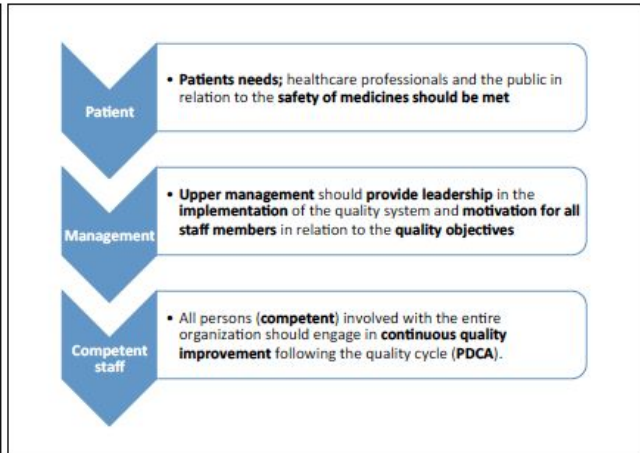
**Each M&E inspection observed classified by level of risk:**

- critical
- major
- minor
- serious / non-serious

Product compliance / compliance certification or confirmation that a good, service, or system meets the requirements of regulatory, accepted practice, prescribed rules and regulations, specified standards, or terms of a contract.

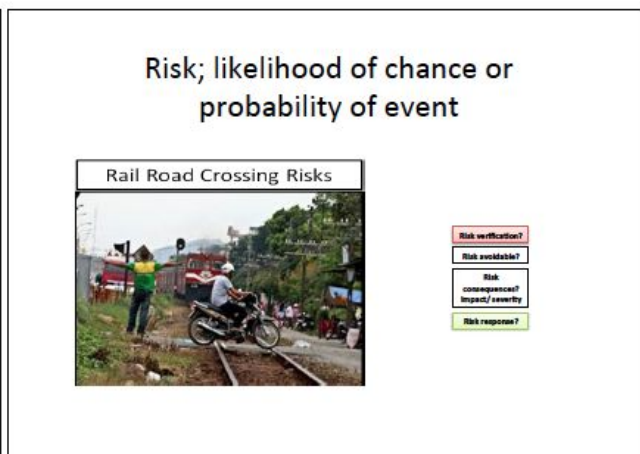
【資料 2】

## Principles for good pharmacovigilance practices



## Risk based approach in pharmacovigilance practices

What is risk?



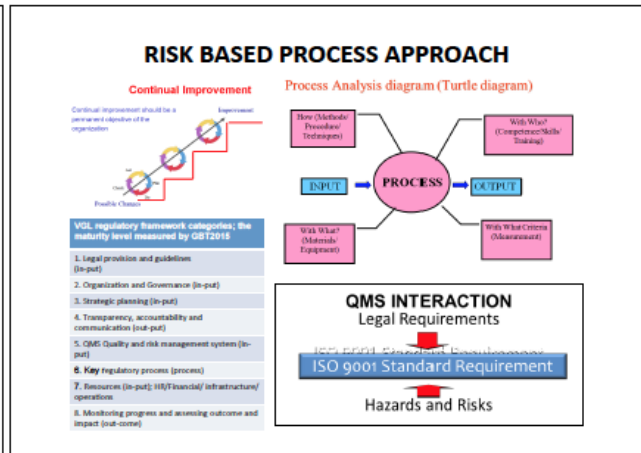
【資料 2】

### Purpose of Risk-based thinking in Regulatory System including PV

- The concept of risk in **ISO 9001-2015** makes it more explicit by inbuilt into entire management system
- Risk based thinking ensures risk is considered from the **beginning and throughout**
- Risk based thinking makes preventive action **part of strategic and operational planning**

**Benefits of using risk-based approach:**

- Improve Governance
- Establish a pro-active culture of improvements
- Assist with compliance
- Assure consistency of quality of products and services
- Improves customer confidence and satisfaction



### Risk Perception

“People are disturbed, not by things, but by the view they take of them.”

Judgements regarding risk fueled more by fear than facts

### Risk perception: Public Vs Experts

“potential harm due to immunization; likelihood?”

The public sees risk in terms of:

- Voluntariness of exposure,
- Familiarity of risk,
- Control over risk,
- Catastrophic potential,
- Fatal outcomes,
- Unequal balance between risk & benefit,
- Unequal distribution of risk.

Experts see risk in terms of:

- Morbidity and mortality levels (product background information)

### Risk perception of experts

“potential harm due to immunization; likelihood?”

<b>Measles</b>	Death: 1 in 3,000 cases in high income industrialized countries as much as 1 in 5 in outbreaks in low- to middle-income countries.
<b>Diphtheria</b>	Death: 1 in 20 cases.
<b>Tetanus</b>	Death: 25 – 70 in 100 cases overall. 10 – 20 in 100 cases with good intensive care management.
<b>Measles vaccine</b>	Encephalitis or severe allergic reaction: 1 in 1,000,000.
<b>DTP vaccine</b>	Continuous crying, then full recovery: 1 in 100 cases.
<b>Tetanus toxoid vaccine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Convulsions or shock, then full recovery: 1 in 1750 cases.</li> <li>• Acute encephalopathy: 0 – 10.5 in 1,000,000.</li> </ul>

### Risk Benefits

“potential harm due to immunization; likelihood?”

#### Contraindications versus Precautions

**CONTRAINDICATION**

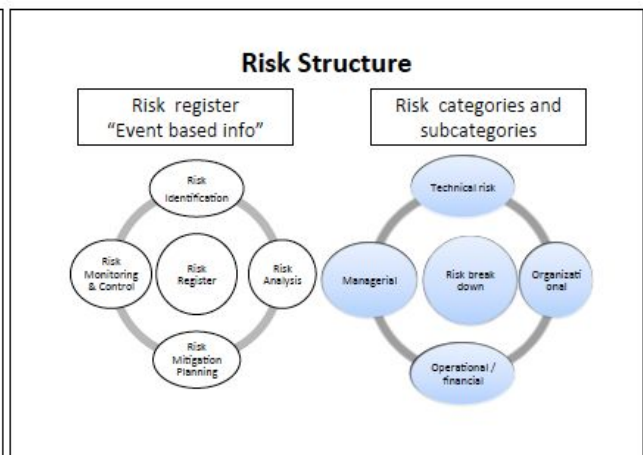
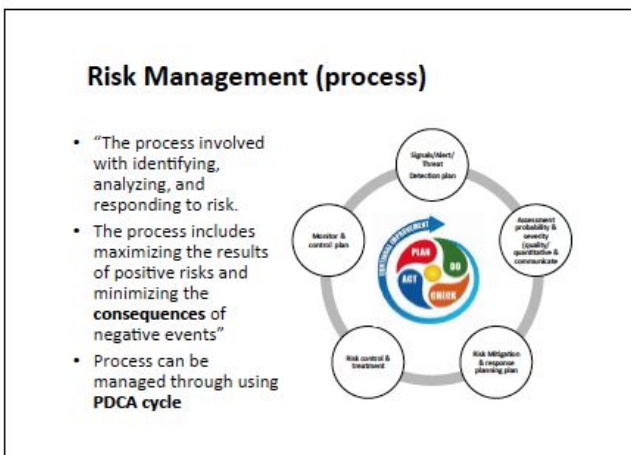
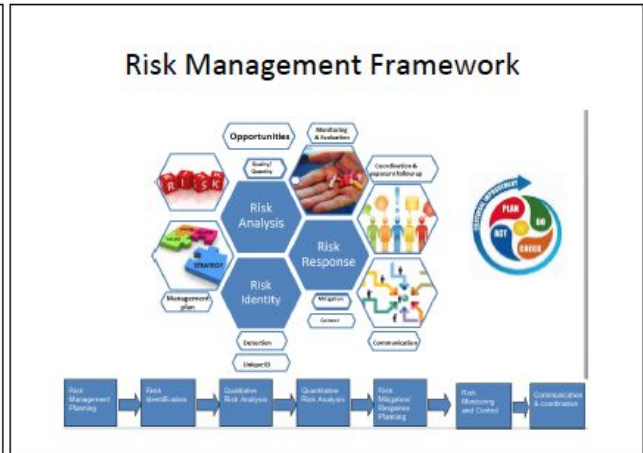
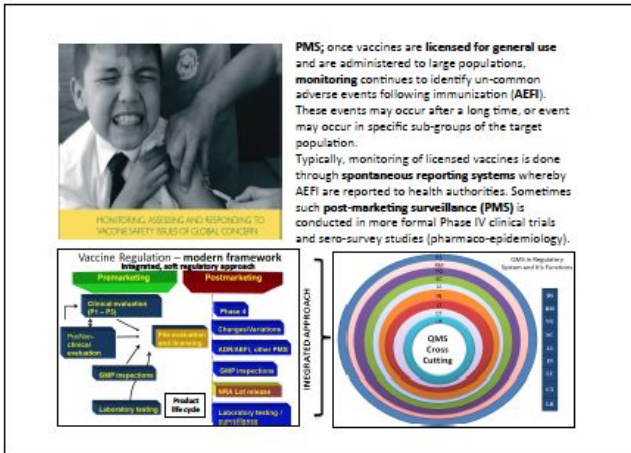
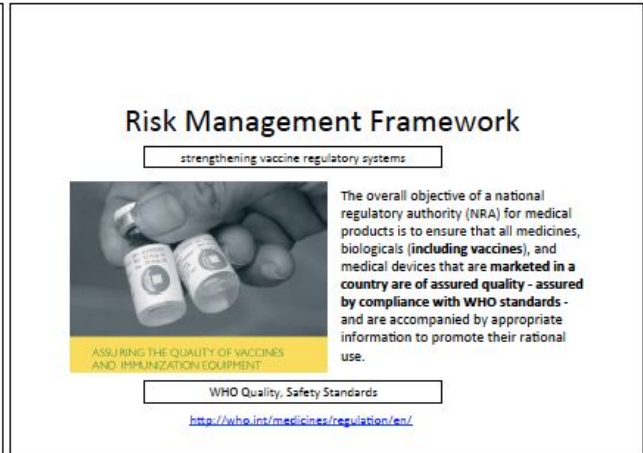
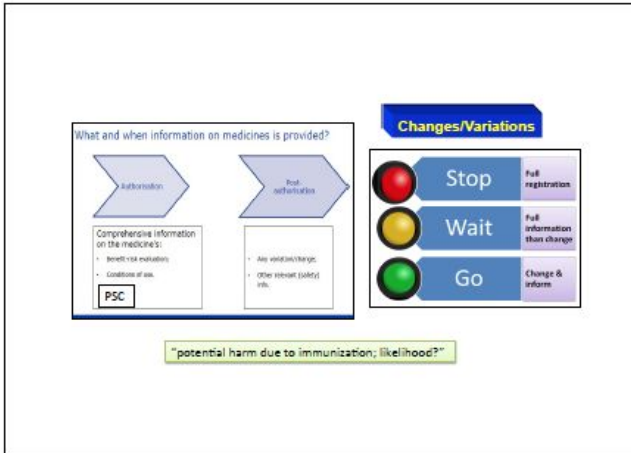
- ✓ condition that increases the chance of a serious adverse reaction
- ✓ A vaccine should not be administered when a contraindication is present

**PRECAUTIONS**

- ✓ should be reviewed carefully
- ✓ Benefits and risks for administering a specific vaccine should be considered
- ✓ If the benefit of vaccination is believed to outweigh the risk, the vaccine should be administered



【資料 2】





【資料 2】

### Risk assessment: Vaccination Safety RCA of Serious AEFI Case Investigation

Vaccine product related

Immunization service delivery related

1. Vaccine product related reactions

2. vaccine quality defect related reactions

3. immunization error related reactions

4. immunization anxiety related reactions

5. co-incident events

**IMMUNIZATION SESSION IN SERVICE: "OBSERVATION"**

**Hypothesis: Serious event caused by immunization related reaction**

### Risk classification: AEFI related reactions

- Activity:** Immunization (AEFI related reactions)
- Risk:**
  - Vaccine Reaction (inherent properties of the vaccine)
  - Non-sterile injection
  - Incorrect preparation
  - Injection in wrong side
  - Vaccine frozen/ cold-chain

**E-learning course on Vaccine Safety Basics**  
[http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tech\\_support/ebasic/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/ebasic/en/)

1. Vaccine product related reactions

2. vaccine quality defect related reactions

3. immunization error related reactions

4. immunization anxiety related reactions

5. co-incident events

### Risk Predictions; Measles disease monitoring weekly curve

**Pro-active Epidemiological model for outbreak early warning**

**Risk response pro-active thinking**

- Presentations active (S.S.2)
- Identify needs
- RCA
- Connections (S.S.3)
- Corrective actions (S.S.2)

ISO 9001:2015

Problem relating to vaccine safety, quality and efficacy are generally due to the use of **vaccine containing ingredients**, preservatives, toxic substances, impurities, **non-WHO PQed vaccines** or which have unknown severe reactions, substandard preparation or counterfeits. **Case Investigation RCA can identify vaccine related events** by **CIOMS/WHO** cause specific definition of AEFIs.

		Risk Severity					
		Spontaneous AEFI reporting	Very low	Low	Medium	High	Very high
Likelihood of occurrence	Very high	Vaccine product related reaction	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
	High	Vaccine quality defect-related reaction	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
	Medium	Immunization error-related reaction	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
	Low	Immunization anxiety-related reaction	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red
	Very low	Coincidental event	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red

*Spontaneous AEFI reporting reached NIP national headquarter*

### PMS Surveillance M&E & follow-up actions

"pro-active monitoring of a potential harm due to immunization?"

**SMART OBJECTIVES**

**A U D I T**

RCA

Minimal standards

S  
Specific  
WHO, WHAT, WHERE, WHEN, WHY, WHICH

M  
Measurable  
FROM AND TO

A  
Achievable  
HOW

R  
Relevant  
FEASIBLE

T  
Time-based  
WHEN

NRA  
fact sheet

### Vaccine/ immunization safety issues are not limited to one specific country or specific population or one specific vaccine

From the WHO Press release published on 20/05/2013

**Stopping the Spread of Japan's Antivaccine Panic; Tokyo's indecisiveness in the face of controversy has fueled unfounded doubts about the safety of the HPV vaccine.**

WHO 2013 press release (14. 05.13. 01.13. 01)

**Timeline of Hep B Vaccine Event**

**Japan**

**China**

**Viet Nam**

(4) Vietnam's bivalent vaccine from Crucell in June 2012 was investigated, including 27 with a fatal outcome following receipt of reports of 9 deaths following vaccination between December 2012 and...

【資料 2】

### Safety Signals (Potential Risk)

- New unlabeled adverse events (previously not known)
- New medical product: such as vaccine
- Confusion about a product's name, labelling, packaging and use: product specification characteristics (SPC)
- Concerns arising from vaccine product safety and immunization delivery

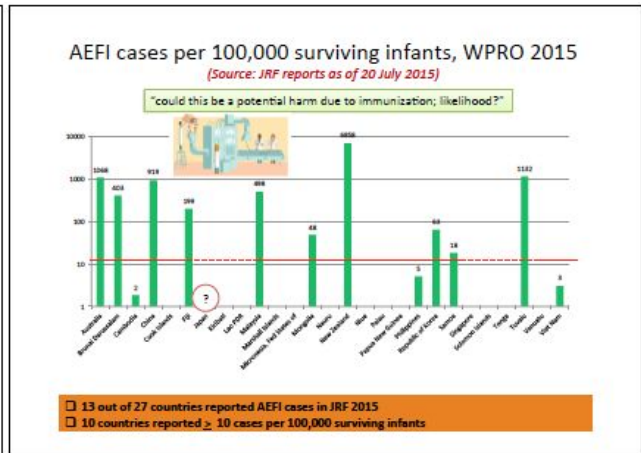
#### Risk register

- Potential risks registration
- Risk controls
- Opportunities

**Step 1: data mining**

**Step 2: data filtration**

**Step 3: root cause analysis**



### Importance of detecting and investigating any adverse event following immunization

#### AEFI Surveillance Monitoring & Evaluation (safety signal-pro active)

Vaccines used in NIPs are considered safe and effective.

Public trust is key to the success of vaccination programmes.

Adverse events may still occur following vaccination.

- Most adverse events are minor e.g. redness at injection site, fever
- More serious events can occur, although rare e.g. seizures, anaphylaxis

### The **minimum information** considered for the risk analysis should include following:

- the number of marketing authorizations in the country
- types of drugs registered
- history of compliance of the MAHs according to the in-house data
- time of the MAH's presence on the market
- if MAH has never operated a PV system before
- emerging safety issues related to the MAH
- drug withdrawals from the market
- high number of products complaints reports
- mergers/acquisitions of the other companies
- in-house or outsourced PV activities
- The number of safety signals timely detected and managed
- personnel changes in the last 12/24 months
- previous M&E inspection findings, if any.
- Previous corrective actions (status), if any

KEEPING THE QUALITY OF VACCINES AND EPIDEMIOLOGICAL

### Quick Quiz

#### WHEN IS IT SAFE TO IMMUNIZE?

- Mild illness
- Disease exposure
- Antibiotic therapy
- Breast Feeding
- Premature birth
- Most allergies
- Family history of vaccine reaction

#### Conclusions on contraindications for vaccination

- Contraindications are very, very, very rare
- Even in doubtful situations, risk/benefit ratio usually favors vaccination against risk of exposure to the natural infection
- Inform the parent about the eventual risks and obvious benefits in doubtful cases with precaution

# THANKS

Continuous staff capacity building & performance M&E

Vaccine safety basic course e-learning course <http://vaccine-safety-training.org/>

### Access to food: achieving objectives & targets



Good cooperation



Progress by cooperation



Meeting targets

Good Cooperation/Coordination/ Communication to Achieve Targets

## 【資料 3】

<h1>National Control Laboratory (NCL) Network</h1> <p>Dr Martin Eisenhawer Scientist, FGL/IVD/VQM</p> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Content</h2> <ul style="list-style-type: none"><li>• Background</li><li>• Vision and mission</li><li>• Achievements</li><li>• Draft MoU</li><li>• Draft TOR</li><li>• Ongoing and future activities</li><li>• Challenges</li><li>• Way forward</li></ul> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
---	--

<h2>Background</h2> <ul style="list-style-type: none"><li>• In 2004, India, Indonesia and Thailand, together with the WHO, established a network of NCLs</li><li>• WHO HQ supported NCLs for the production of RWRS for the testing of vaccines, particularly when no IS for testing of regional priority vaccines such as JE are available.</li><li>• To address the growing number of vaccines and recognizing regional needs, WHO HQ requested regions to take some of the responsibilities</li><li>• 8 meetings since 2004</li><li>• Last meeting in Thailand in 2016 being attended by the heads of the NCLs<ul style="list-style-type: none"><li>• Indonesia</li><li>• Japan,</li><li>• Republic of Korea,</li><li>• Thailand</li><li>• Vietnam</li></ul></li><li>• (China and India unable to attend)</li></ul> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Vision and mission of the network</h2> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Vision: Immunization programs and therefore the infants and children in the South-East Asia and Western Pacific regions have access to vaccines and other biologicals of assured quality</li><li>➤ Mission: To develop and strengthen collaboration, convergence and reliance throughout the regions over shared regulatory issues and challenges, that will build capacity and will enable NCLs to fulfil their mandates and better safeguard public health</li></ul> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
--	---

<h2>Achievements</h2> <ul style="list-style-type: none"><li>• Collaborative studies were performed for<ul style="list-style-type: none"><li>• aPertussis</li><li>• inactivated JE</li><li>• live attenuated chimeric JE</li><li>• mOPV1</li></ul></li><li>• RWRS were developed for<ul style="list-style-type: none"><li>• aPertussis</li><li>• mOPV1</li><li>• inactivated JE</li></ul></li><li>• Central storage facility for RWRS was inaugurated in December 2014 in Thailand</li><li>• Drafts for MoU and TOR established</li></ul> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 	<h2>Draft MoU</h2> <ul style="list-style-type: none"><li>• Objective to increase the effectiveness and quality of testing of vaccines</li><li>• All members<ul style="list-style-type: none"><li>• Believe in the importance of biological medicines</li><li>• Recognise the importance of well characterised and quality assured reference materials</li><li>• Believe in the benefit of developing Regional Reference Materials for some biological medicines to streamline secondary reference materials by eliminating the need for national and in-house reference materials</li></ul></li></ul> <p>JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017 Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO</p> 
--	---

## 【資料 3】

### Draft MoU

- The NCLs agree to the following activities:
  - Preparation of RWRS for potency testing of vaccines
  - All member countries' NCLs to participate in collaborative studies
  - Establishment of a PTS
  - All member countries' NCLs to participate in above mentioned PTS
  - Exchange of Information, pertaining to but not limited to preparation of RWRS and lot release for vaccines, among the member countries' National Control Laboratories

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



### Draft TOR

- o Vision and mission defined
- o The objectives of the network are:
  - **Establishment and use of RWRS** for potency testing of vaccines and related activities
  - **Information sharing:** Create an enabling environment to enhance communication and information sharing on issues pertaining to but not limited to preparation of RWRS and lot release for vaccines, among the member countries' National Control Laboratories
  - **Systems strengthening:** Facilitate and support regulatory capacity development to enhance skills and competencies and strengthen regulatory systems throughout the regions.
  - **Convergence:** Promote convergence and alignment of testing of vaccines and other biologicals based on harmonization of standards and procedures.
- o Not exclusive list

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



### Draft TOR - continued

- Members: NCLs from SEAR and WPR that have signed the MoU
- Members:
  - Appoint member of steering committee
  - Appoint focal point
  - Provide resources to fulfill commitments under MoU
- Governance
- Secretariat
- Confidentiality

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



### Ongoing and future technical activities

- Stability studies for inactivated JE RWRS
- Collaborative study for live attenuated JE vaccines, including chimeric
- Establishment of RWRS for live attenuated chimeric JE
- Others

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



### Challenges

- Network not yet formally endorsed by countries.
- Dependence on individuals.
- Not yet established as official bi-regional network.
- WHO resources for interim secretariat.
- WHO efforts for establishment of bi-regional network ongoing

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO



### Way forward

- NCLs:
  - Official response on the willingness to join the network.
  - Provide name of member of steering committee and focal point and deputies
- WHO:
  - establish network as official SEAR – WPR bi-regional network, provide efficient interim secretariat
- NCLs and WHO:
  - MoUs and TORs to be finalized and signed

JICA "Mini-Symposium", Tokyo, 18 January 2017  
Dr Martin Eisenhawer, Scientist, SEARO





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

分担研究報告書

パキキュロウイルスを用いた狂犬病ウイルス N タンパク質および M タンパク質の  
発現性系の構築

研究分担者 倉根 一郎 国立感染症研究所 所長  
研究協力者 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 主任研究官  
堀谷まどか 国立感染症研究所 ウイルス第一部  
西條 政幸 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長

研究要旨：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) 曝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および 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 および 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パキキュロウイルス発現系を用いて組換え RV-N および 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整することにより、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。

**A. 研究目的**

ヒトの狂犬病は狂犬病を発症したイヌ，ネコ，コウモリ等の野生動物による咬傷等を介した狂犬病ウイルス (RV) の感染により発症する急性進行性の神経疾患である。現在でもアジア，アフリカを中心に年間約 55,000 人が感染し，うち約 40%は子供である。狂犬病は，ひとたび発症すると急性に進行し，ほぼ 100%死亡する。日本では 1950

年頃まで年間数十例の患者が報告されていたが，1950 年に狂犬病予防法が施行され，1956 年の患者を最後に国内発生例は報告されていない。しかしながら 1970 年にはネパールからの輸入症例が 1 例，2006 年にはフィリピンからの輸入症例が 2 例報告され，いずれも予後不良であった。したがって海外に渡航した場合は狂犬病の危険性を認識しイヌや野生動物との接触を避け，現地の

流行状況や活動範囲などから必要があれば暴露前ワクチンの接種を受けることが勧められている。

狂犬病に対する特異的治療法はないが、狂犬病のイヌと接触した場合、速やかな傷口の石鹸による洗浄および暴露後ワクチンの接種により狂犬病の発症を予防することができる。全世界で毎年 15,000,000 人以上が暴露後ワクチンを受けており、毎年 327,000 人の狂犬病の発症を防いでいると推定されている。

現在我が国で承認されている乾燥組織培養不活化狂犬病(乾組狂犬)ワクチンは SFP 鶏から採取した発育鶏卵のニワトリ胚初代培養細胞を用いて培養された狂犬病ウイルスを 0.02% (v/v) プロピオラクトンで不活化した凍結乾燥製剤である。乾組狂犬ワクチンの製造に用いられている RV 株はヒト患者由来の RV をニワトリ胚初代培養細胞に馴化した HEP-Flury 株である。ところで現行の不活化狂犬病ワクチンは暴露前予防および暴露後予防に有効であるが、多くの地域において暴露後接種による治療法は高コストである。

そこでこれまでに我々は防御免疫応答を惹起する主要抗原である RV-G を用いたサブユニットワクチンの開発を行い、RV-G を発現するバキュロウイルスを作出した。サブユニットワクチンは 1) 病原体を含まず、2) ワクチンの作製において高度封じ込めレベルの施設を必要としない。また 3) サブユニットワクチンは高い精製度を確保でき、4) その作製においては生産調整が容易である。

ところで 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。また RV の M タンパク質 (RV-M) はウイルスエンベロープの形成および 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ている。したがって RV-N および RV-M は重要な免疫抗原となりうる。

そこで本研究ではバキュロウイルス発現系を用いた組換え RV-N および RV-M タンパク質を作出することを目的とした。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整することにより、新規ワクチン開発の検討が可能となる。

## B. 研究方法

**RV-N および RV-M タンパク質の発現コンストラクトの作製**：RV HEP-flury 株の N タンパク質の全長に His タグ及び FLAG タグを付加 (RV-NF) した配列および M タンパク質の全長に His タグ及び FLAG タグを付加 (RV-MF) した配列 (図 1A) をトランスファープラスミド pBacPAK9 にクローニングした。

**組換えバキュロウイルスの作製**：RV-NF および RV-MF を挿入したトランスファープラスミド (pBacPAK-NF および -MF) と BacPAK6 バキュロウイルスベクターを sf9 細胞に共トランスフェクトし、RV-NF および RV-MF を発現する組換えバキュロウイルスを作製した。

**組換えタンパク質の発現確認**：組換えタ

ンパク質の発現は抗 His 抗体を用いたウエスタンブロット法で確認した。

### C. 研究結果

**RV-NF および RV-MF のクローニング：**RV HEP-flury 株を鋳型として RT-PCR を行い、RV-N および RV-M の遺伝子をそれぞれ増幅した。このとき増幅した RV-N および RV-M の領域をトランスファーベクター-pBacPAK9 にそれぞれクローニングした (pBacPAK-NF および pBacPAK-MF)。pBacPAK-NF あるいは pBacPAK-MF と BacPAK6 バキュロウイルス DNA をそれぞれ sf9 細胞に共トランスフェクトした結果、RV-NF および RV-MF を発現する組換えバキュロウイルスをそれぞれ作出した。

**リコンビナントタンパク質の発現確認：**作製したリコンビナントバキュロウイルスを sf9 細胞に接種し、1~4 日後に経時的に回収した。回収後、感染細胞を遠心分離法により分取し、1% NP-40 下で処理後 SDS-PAGE および抗 His 抗体を用いたウエスタンブロット法によりその発現を確認した。その結果可溶化された RV-NF が約 56 kDa の位置に観察された (図 1 B)。また可溶化された RV-MF は約 25 kDa の位置に単量体が、約 50 kDa 付近に二量体が観察された (図 1 B)。

### D. 考察

本研究により約 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。RV-M の二量体は SDS 存在下において観察されたことからその安定性が示された。RV-M および RV-N は共に 1% NP40 存在下で可溶化された状態で検出されたことから、大量調整が可能であることが示唆された。可溶化されたタンパク質の精製は比較的容易に行えることから大量に高純度の RV-N および RV-M 抗原を調整することが可能であることが期待される。

### E. 結論

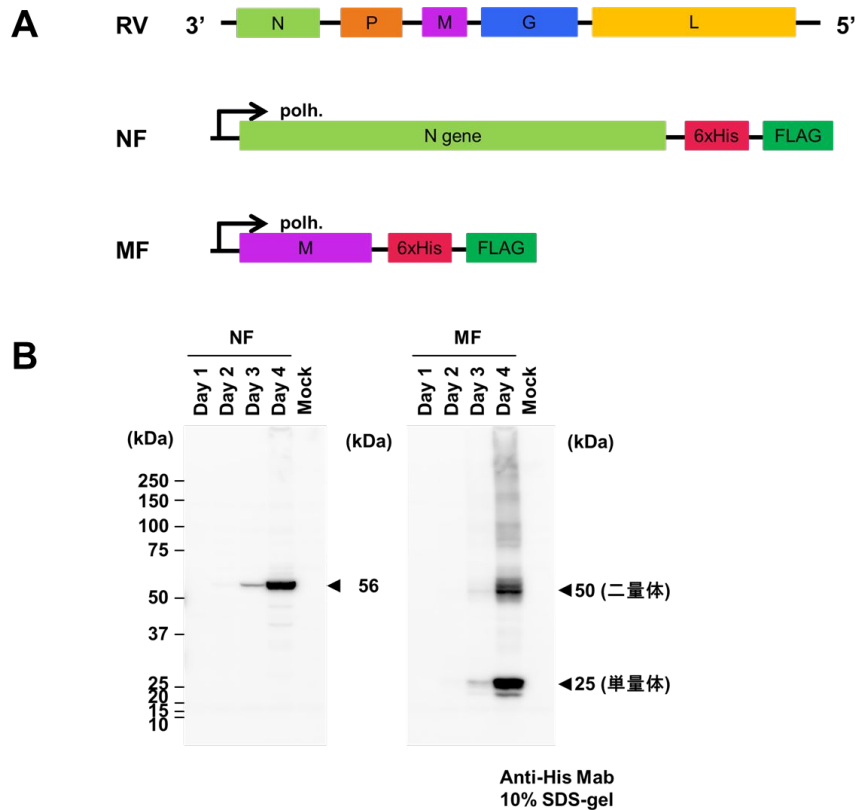
本研究においては RV-NF および RV-MF のバキュロウイルスを用いた発現系を開発した。その結果バキュロウイルス発現系を用いて可溶化 RV-NF および RV-MF を発現することが可能であることが示された。今後は RV-NF および RV-MF の性状解析と精製および抗原性の検討を行う。

### F. 研究発表

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

### G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |



**図1. 狂犬病ウイルスNタンパク質およびMタンパク質の発現組換えバキュロウイルスの作製:** (A) 狂犬病ウイルスNタンパク質の3'端にHisタグおよびFLAGタグを付加したコンストラクトRV-NFおよびMタンパク質の3'端にHisタグおよびFLAGタグを付加したコンストラクトRV-MFを設計した。(B) RV-NFおよびRV-MFタンパク質の発現を抗His-MAbを用いて確認した。目的遺伝子を組み替えたバキュロウイルス接種後day1からday4にかけて経時的に目的タンパク質の発現を確認した。その結果day4において約56kDa目的タンパク質の発現が認められた。またこのときRV-M発現細胞においては約50kDa付近に二量体が、25kDa付近に単量体が認められた。



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

分担研究報告書

狂犬病ワクチン力価試験法における動物福祉倫理を考慮した改善

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 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：国家検定はワクチンの品質，有効性および安全性を確保する上で欠かせないものである。ワクチンの検定試験にはその性質上実験動物を用いる場合がある，しかしながら，近年動物愛護に考慮した試験法に変更していくことが求められている。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およ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および自家試験について，科学的な解析に基づき，動物福祉倫理に考慮した改善を行うことが出来た。

A. 研究目的

狂犬病ワクチンの検定試験では，力価試験，不活化試験，異常毒性否定試験において実験動物が使用されている。ワクチンの有効性を担保する力価試験は，NIH法と呼ばれる免疫変量法によって行われており，マウスに5倍段階希釈したワクチンを2回腹腔内接種した後に攻撃用狂犬病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。この方法は使用動物に著しい苦痛を数日（平均4日，最長9日）にわたり与えることが問題となっている。近年，検定試験においても3Rs（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）への対応が望まれている。我々はこれまで本試験法に死亡に替わる試験終了の指標（人道的エンドポイント）を導入し，早期に安楽殺を行うことで，動物の苦痛を軽減するための検討を行ってきた。そこで，人道的エンドポイントを国家検定試験および製造販売業者の行う自家試験に導入することを目的としてさらなる検討を行った。また，国家検定試験の現行SOPでは力価試験および攻撃ウイルス力価測定のための2つの試験において5段階の希釈段階を用いることとなっている。しかしながら，生物学的製剤基準（生物基準）およびWHOでは4段階以上としている。このことから，こ

これらの試験について希釈段階の削減が可能であるかについて検討を行った。本報告書では、これらの動物福祉倫理を考慮した改善の取組みについて記載する。

## B. 研究方法

1) ウイルス：強毒の固定毒株である Challenge Virus Standard (CVS) 株を哺乳マウス脳で増殖させたストックウイルスを用いた。CVS 株を成熟マウスへの脳内接種した場合、マウスは神経症状を示して死亡する。

2) ワクチン：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（化学及血清療法研究所）を使用した。添付の説明書に従い注射用水 1 ml にて溶解してワクチン原液とした。

3) マウス：3 週齢の ddY マウス（メス）270 匹を日本エスエルシーより導入し、動物管理施設において 1 週間の馴化を行った後、試験に供した。

4) 力価試験：5 倍段階希釈した狂犬病ワクチン（5 倍、25 倍、125 倍、625 倍および 3125 倍）を 1 週間間隔で 2 回免疫し、さらに 1 週間後に脳内接種法によりマウスに攻撃用狂犬病ウイルス（25 LD<sub>50</sub>）を脳内接種した。各群 10 匹 - 20 匹のマウスを使用した。脳内接種後のマウスの症状をスコア表（表 1）に基づいて 2 週間記録した。また、毎日体重を測定し、接種当日の体重を 100% とした体重比を記録した。

5) 攻撃ウイルス力価測定（バックタイトレーション）：力価試験において、攻撃ウイルスが適量であったかを確認するためのウイルス力価測定は以下の様に行った。攻撃ウイルスストックの 10<sup>-5</sup> から 10<sup>-9</sup> までの 10 倍段階希釈液を作製し、各段階 12 匹の

マウスに脳内接種し、ウイルス力価（LD<sub>50</sub>）を Reed and Muench 法により算出した。

6) 希釈段階削減の解析：力価試験 3 回、攻撃ウイルスの力価測定 5 回について、以下の様に解析を行った。各試験について 3, 4, または 5 群を用いた場合の参照ワクチン力価 (ED<sub>50</sub>) およびウイルス力価 (LD<sub>50</sub>) の結果について、Reed and Muench 法を用いて算出した。

（倫理面への配慮）本実験は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を受けて行った。また、所属機関の動物管理施設において適切な飼育管理を行った。

## C. 研究結果

1) 人道的エンドポイントの設定：力価試験および攻撃ウイルス力価測定におけるマウスの症状および体重の変化を図 1 に示した。マウスは 4 - 5 日後に被毛粗剛などの一般症状を示し、その後 6 - 7 日目より麻痺を示した後、死に至っていた。また、スコア 1 を示した後に回復する個体が 270 匹中 1 匹確認された。しかしながら、スコア 2 を示した個体は全てが死亡した。体重は通常 4 日目から減少を始め、6 - 7 日目には通常安楽殺の対象とされる 20% の体重減少に達することが分かった。体重について 10% 以上、15% 以上および 20% 以上の指標において解析したところ、10% 以上では 270 匹中 1 匹が回復したのに対し、15% および 20% 以上の体重減少を示した個体は全てが死亡した。死亡を指標とした場合と結果の一致する症状スコア 2 および 15% 以上の体重減少について、その苦痛軽減効果を比較した場合、死亡を指標とした場合に比べ優位に差がある一方、症状スコア 2 および 15% 以上の体

重減少の両者間に優位な差は見られなかった(図2)。

2) 製造販売業者との協議：上記の結果を踏まえ、製造販売業者(化学及血液製剤研究所)とワーキンググループを立ち上げて検討を行った。スコア2の症状について、ビデオ等も使用して判断基準について確認した。その結果表2に示すように、スコア2を指標とした場合と死亡を指標とした場合の結果は全て一致した。

3) 希釈段階削減の解析：表3および4に結果を示した。参照品の力価測定において3段階で力価を算出した場合、3回中1回の実験において5段階を用いた場合との結果の相違が見られた。しかしながら、4段階を用いた場合には参照品力価および攻撃ウイルス力価のどちらにおいても、結果に差は見られなかった。

#### D. 考察

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、症状およ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、本検討結果について、検定協議会において報告したところ、生物基準を改定することが了承された。さらに、生物基準の通則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、生物基準の改定を待たずに導入を行うことが検定業務委員会において了承された。

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。

これらの動物福祉倫理を考慮した改善は検定試験の国際協調を図る上でも非常に重要な課題である。また、動物数の削減や代替法の導入は検定試験の合理化にも資することから、今後も科学的なエビデンスに基づいてこれらの試験法を改善していくことが重要であると考えられる。

#### E. 結論

狂犬病ワクチンの検定試験および自家試験について、科学的な解析に基づき、動物福祉倫理に考慮した改善を行うことが出来た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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)301

- |         |    |           |    |
|---------|----|-----------|----|
| 67-1.   |    | 1. 特許取得   | なし |
| 2. 学会発表 | なし | 2. 実用新案登録 | なし |
|         |    | 3. その他    | なし |

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

表 1 : 症状のスコアリング

スコア	
0	無症状
1	被毛粗剛, 動作緩慢
2	麻痺
3	死亡

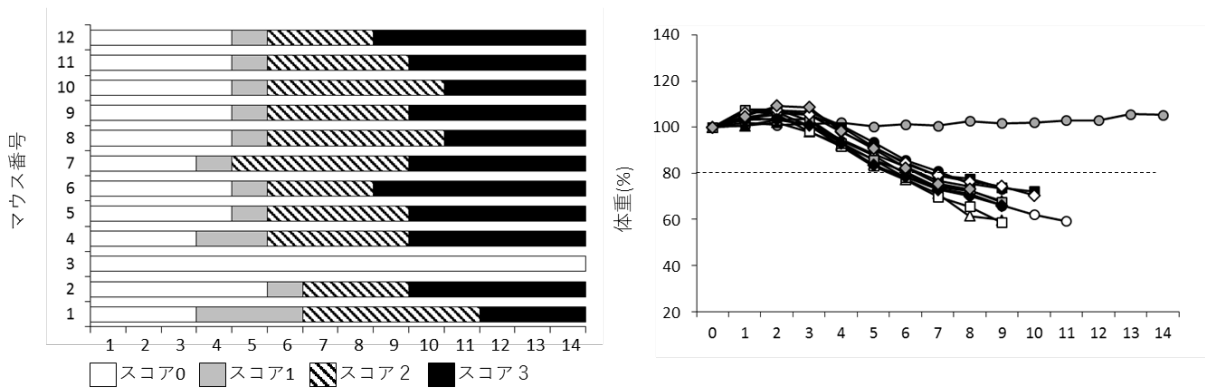


図 1 : 典型的な攻撃ウイルス接種後のマウスの症状(左)および体重(右)の推移

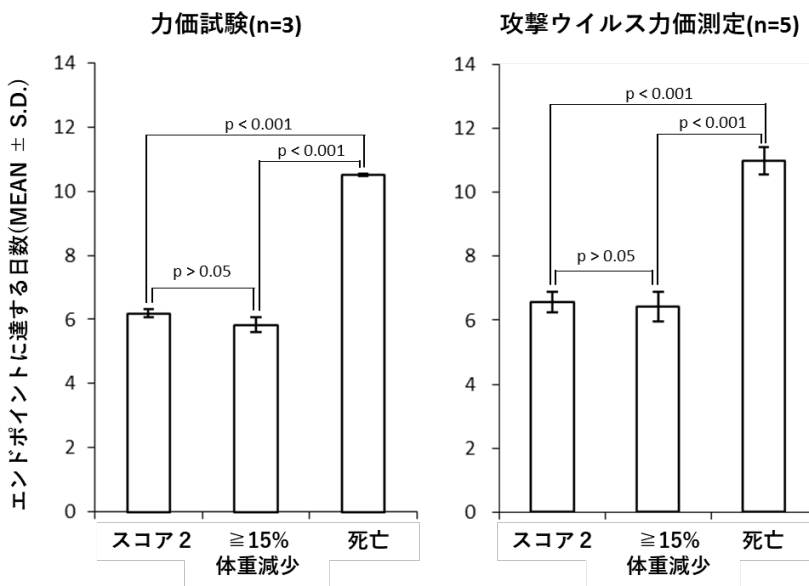


図 2 : 力価試験(左)および攻撃ウイルス力価測定(左)における症状および体重を指標とした場合のエンドポイントに達する日数の比較

表 2 : 両施設における人道的エンドポイント導入シミュレーション

両施設における人道的エンドポイント導入シミュレーション

国立感染症研究所

エンドポイント	実験1	実験2	実験3	実験4	実験5	実験6	実験7	実験8
死亡	29	32	29	30	34	26	25	29
スコア 2	29	32	29	30	34	26	25	29

各実験におけるマウス使用数：実験1-5 80匹，実験6-8 40匹

化学及血清療法研究所

エンドポイント	実験1	実験2	実験3	実験4	実験5	実験6	実験7	実験8
死亡	49	44	47	34	50	40	44	34
スコア 2	49	44	47	34	50	40	44	34

各実験におけるマウス使用数：80匹

表 3 : 動物使用数を削減した場合の参照品力価の変化

参照品力価測定(ED<sub>50</sub>)

希釈段階	実験1	実験2	実験3
5 (5,25,125,625,3125倍希釈)	25	19	25
4 (5,25,125,625倍希釈)	25	19	25
3 (5,25,125倍希釈)	20	19	25

表 4 : 動物使用数を削減した場合の攻撃ウイルス力価の変化

攻撃ウイルス力価測定(LD<sub>50</sub>)

希釈段階	実験1	実験2	実験3	実験4	実験5
5 (10 <sup>-5~9</sup> )	10 <sup>-7.2</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>
4 (10 <sup>-5~8</sup> )	10 <sup>-7.2</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>
3 (10 <sup>-6~8</sup> )	10 <sup>-7.2</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>	10 <sup>-7.0</sup>	10 <sup>-7.4</sup>

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

分担研究報告書

血液製剤へのサマリーロットプロトコール審査導入についての検討

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	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	主任研究官
	楠 英樹	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	主任研究官
	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	
	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	主任研究官
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：

当研究所では、年間約 500 ロットの血漿分画製剤（血液製剤）のロットリリースを実施している。The World Health Organization (WHO) Blood Regulators Network (BRN) (2006 年設立) は、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であり、日本も 2011 年より参加している。BRN アセスメントクライテリアの中で、各国の行政機関に対してロットリリースおよびロット製造のサマリー（サマリーロットプロトコール, SLP）を審査することを求めており、血液製剤への SLP 審査制度導入を目指す。

H27 年度は、所内でワーキンググループを立ち上げ、年間約 500 ロットある血液製剤のうち、まずグロブリン 200 ロットについて先行して導入し、他の血液製剤についても順次導入する方向を定め、SLP 審査導入に向けた作業計画を立て準備を開始した。H28 年度は、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 様式案を作成する必要があることが分かった。

血液製剤への SLP 審査が導入されれば、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認出来るシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

## A. 研究目的

日本の血液製剤のロットリリースにおいて、国家検定は薬機法に基づき実施されている。血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)審査はまだ導入されていないが、WHO の BRN からは血液製剤への SLP 審査が求められている。本研究班において、血液製剤への SLP 審査制度の導入を目指し、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認するシステムを構築する。

## B. 方法

### 1. 感染研内ワーキンググループ(WG)の立ち上げと血液製剤メーカーとの協力体制の構築

血液・安全性研究部、品質保証・管理部、検定係(検定専門官)が中心となり血液製剤への SLP 審査制度導入に向けたワーキンググループを H27 年度に立ち上げた。

国内の血液製剤メーカー3社(日本血液製剤機構(京都工場、千歳工場)、日本製薬株式会社、化学及血清療法研究所と、海外の血液製剤メーカー2社、CSL ベーリング株式会社、バクスアルタ株式会社の担当者と感染研 WG とで、H28 年度は2回の会合を持った(年度内に3回目の会合予定)。第1回目 2016年9月29日、第2回目 2016年12月7日、第3回目 2017年3月17日。

### 2. 血液製剤特有の特徴の確認

血漿分画製剤は、同じ原料プールから、すべての血液製剤が連産される特徴を持つため、製造のトレサビリティーが確認できる SLP 様式案を作成するには、連産状況の大枠を予め確認する必要があるため、各社のご協力を頂き、連産状況が確認できるフロー図を提示して説明をお願いした。

### 3. 様式案の検討

ワクチンのカバーページ、ワクチンの SLP 様式、ワクチンの SLP 様式作成指針を参考にし、血液製剤の様式案の骨子を作成した。

## C. 結果

### 1. 血液製剤メーカーとの会合の実施

H28 年度に、血漿分画メーカー5社と感染研 SLP ワーキンググループとで2回の会合を開き、WHO の BRN クライテリアを紹介し、血液製剤への SLP 審査制度導入の必要性について説明した。また、現在加藤班の中で進めている感染研が目指す今後のロットリリースの有り方についても合わせて説明をした。

SLP 審査制度導入について、各社の合意が得られ、協力体制を構築して感染研とメーカーとの協力体制のもとで SLP 審査制度導入を目指して準備を開始した。

### 2. SLP 審査制度についての各社の認識と導入の意義について

SLP 審査制度について、既に経験を有するメーカーと(血液製剤とワクチンの双方を製造、海外の製造元での SLP 審査経験を有する)これまでに SLP 審査の経験がない



ために馴染みのないメーカーがあり、認識は様々であったが、ワクチンへの SLP 制度導入から 3 年が経過し実際にどのような成果があったのかについて知りたいという意見があった。

ワクチンと血液製剤の双方を製造するメーカーにおいては、ワクチン製剤への SLP 審査制度導入により、ワークロードは増えたが、リスクコミュニケーションが取りやすくなった、製造プロセスとトレンドの紐付けが出来た、透明性の維持とその共有のメリットがあったとの報告があった。

血液製剤は各社のロット数も多く、既存のシステムに制約があり、SLP 審査制度導入によりワークロードが確実に増えることが予想される。また、SLP 関連書類は各国によって要求度が異なるため、外資系の製造元では各国の要求度に沿って書類を作成する必要があるため負担が大きいと予想された。本研究班の中で、先行しているワクチン製剤の SLP 審査制度を参考にしながら、血液製剤の SLP 審査制度のコンテンツを定め、承認申請書に沿って製造し、安全性と品質が担保されていることを確認できるよう、SLP 様式を定めていることが重要であると考えられた。

### 3. 血液製剤特有の状況の把握

#### 3-1 原料について

血液製剤の原料は、日本赤十字社で採血された献血血液由来の血漿を原料に日本のメーカーが製造する場合、海外で採血された献血血液および売血を輸入して日本で製造する場合、または海外で製造する場合の 3 通りがある。さらに、自他社の製造した原薬等登録原簿 (MF) を原料とする場合があり、原料の流れが予想以上に複雑である

ことが分かった。また、新興感染症のアウトブレイク等、採血国や地域毎にドナーの疫学背景が異なり、かつ年々変化しているため、原料の安全性確保と SLP 審査制度で求められる製造原料のトレーサビリティ確保の観点から、SLP 審査制度で確認できる範囲について今後議論する必要があることが示唆された。

#### 3-2. 血液製剤の連産状況の確認について

日本で市販されている血漿分画製剤は数多く、114 品目あり、これらすべては約 10000 人以上の血漿プールを原料として連産されるため、製造フローが複雑であり、品質上重要な工程も多い。各社の製造フローの大枠について各社のご協力を得て確認したところ、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 様式案にどのように反映させるかが課題となると考えられた。

#### 4. 様式案の作成

先行しているワクチンのカバーページを参考に血液製剤のカバーページを仮作成したものを元にして、意見交換を行った。SLP 様式案についても、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む予定であることを示した仮の様式案を元に意見交換を行った。

#### D. 考察

本年度は、血液製剤メーカーの担当者と感染研 WG とで 2 回の会合を持つことができ (H28 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承認申請書と照らし合わせながらワクチン製剤毎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 WG とで予め協議する必要があると考えられた。

また、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 様式の簡略化および人員確保が必須である。

血液製剤への SLP 審査が導入されれば、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認出来るシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

## E. 結論

本研究により、血液製剤への SLP 審査制度導入に向けて、血漿分画製剤メーカーと感染研 WG との協力体制を築くことができ、準備を開始した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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. 学会発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 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に関する研究

分担研究報告書

インフルエンザワクチンの国家検定試験に関する調査・研究

研究分担者	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
研究協力者	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

研究要旨：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・試験記録等要約書（SLP）の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、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。

#### A. 研究目的

ワクチンの国家レベルでの品質管理は、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。2012 年には製造・試験記録等要約書（SLP）に対する審査が国家検定の一部として本格的に運用されるようになった。国家検定ではこれまで全ロットに対して検定試験を実施してきた。しかしながら、ワクチン製造技術の発展による品質の向上、また GMP に基づく品質管理能力の向上があり、一方で人的、経済的資源の合理化が求められている状況を考慮すると、国家検定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

要性についても見直す時期ではないかと考えられる。昨年度の研究において、インフルエンザ HA ワクチンについて製剤の特性、製造方法、試験成績の再現性の観点から品質管理試験として二重に独立して試験を実施する有益性について分析を行った。

本研究では、品質管理試験として二重に独立して試験を実施する有益性の考察に資するために、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の再現性について解析を行った。

#### B. 研究方法

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（一元放射免疫拡散試験法[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。ワクチンは、デンカ生研株式会社、一般財団法人 阪大微生物病研究会、北里第一三共ワクチン株式会社、一般財団法人 化学及血清療法研究所の4製造所で製造された。各年度のワクチンに含有されるワクチン製造株を表1に示した。平成26年度はA/H1、A/H3とBの3価ワクチンであったが、平成27年度以降は4価ワクチンとして系統の異なるB型が1株増えて、山形系統（Byam）とビクトリア系統（Bvic）の両系統のウイルス株が含有されている。

### C. 研究結果と考察

SRD 試験はワクチンの主要な有効成分であるヘマグルチニン（HA）たん白質の含有量を、アガロースゲル内に一定量のHA特異的な抗血清を添加して、抗原抗体反応によって形成される沈降輪の面積をHA含量既知の標準抗原と同時に測定することによって定量する試験法である。インフルエンザワクチンは毎年ワクチン製造株の見直しがなされワクチン株が変更になる特異的なワクチンでありSRD 試験に使用する標準抗原や参照抗血清を毎年製造する必要がある（表1）。

試験の再現性を検証するために、同一ロットのワクチンの力価について製造所での試験成績と感染研での検定成績の比を計算し、その対数値の分布を解析した（図1）。通常、SRD 試験では、異なる実験室での同一検体の測定値の比の対数分布は正規分布で近似され、対数で-0.1から0.1の範囲に

ほぼ99%が含まれるような再現性であることが知られている。これらのデータについて、自家試験成績/感染研成績の対数値が、-0.1から0.1の範囲に出現する頻度の積算値（積算%）を求めたところ、平成27年度の全てのウイルス株で、また平成26年度はA/H1、平成28年度はA/H1、A/H3、Bvicにおいて100%であった。一方、平成26年度のA/H3及びBにおいて98.9%、Bで97.8%、さらに平成28年度のByamでは98.3%（57/58ロット）であった。大部分の試験成績はこの通常の再現性を示し、力価試験の成績の一致度は良好と判断された。一方、平成28年度のByamには1ロット一致度の低いものが認められた（自家試験成績/感染研成績の対数値=-0.12）。これまでに、-0.12という負の乖離は、過去に一度も見られなかったため、再現性確認のため再試験を行ったところ、問題となるような乖離は再現しなかった。このことから、-0.1より小さい乖離を示したByamの1ロットは、稀な確率であるが偶然に生じた成績であると考えられ、全体としてはByamについても通常の再現性を示したと判断された。

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、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わかった。また、平成26年度まではインフルエンザHAワクチンはA/H1、A/H3及びB型ウイルスの3種類のウイルス株で製造された3価ワクチンであった。しかしながら、B型ウイルスについては抗原性の大きく異なる2系統のウイルスの混合流行が常態化してきたために、平成27年度からはB型2系統のウイルス株を含有する4価ワクチンに

変更になった。SRD 試験では使用する標準抗原や参照抗血清の反応性によっては B 型 2 系統のウイルス間で交差反応が認められるので、HA 含量を正確に測定するには事前検討が必要である。しかしながら、3 価から 4 価に変更になった平成 26 年度から 27 年度においても高い試験の再現性が確認された。このような高い試験成績の再現性を維持するために、毎年、検定開始までに試験条件や標準抗原の HA 含量値付けの作業のために、ワクチン製造所とも共同で試験検討を実施している。このように SRD 試験では試験精度、再現性の確保には十分な検討が必要であることから、検定によって独立して二重に確認することはワクチンの品質を確保するために有益と考えられる。一方で、一度試験条件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も今回の解析で分かった。

現在、年間 80 ロット程度が国家検定に提出されているが、変動要因の多い SRD 試験においても最初の数ロットについて試験をすれば試験成績の傾向について評価できるため、全ロットについて試験を実施しなくてもワクチンの品質を確保できる可能性は高く、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

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。

#### E. 研究発表

1. 論文発表       なし
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構築. 第 20 回日本ワクチン学会学術集会 2016 年 10 月 東京
  - 2) 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 年 10 月 札幌

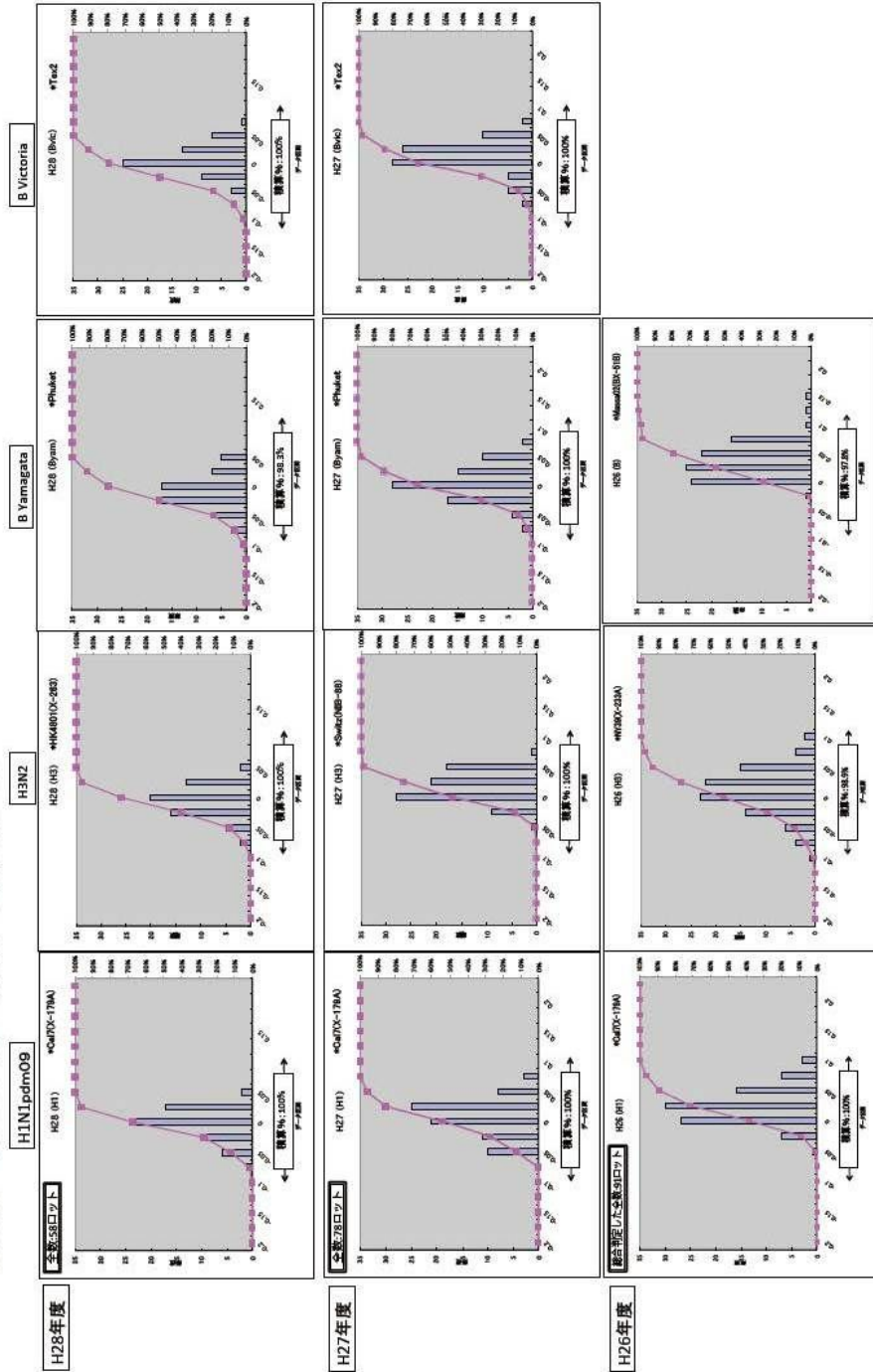
#### F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録  なし
3. その他         なし

表1 わが国で使用されたインフルエンザワクチン製造株のリスト

インフルエンザシーズン	ウイルスの型及び亜型	ワクチン製造株	標準抗原ロット番号	参照抗血清ロット番号
平成26年度	A/H1N1pdm09	A/California/7/2009 (X-179A)	2014AH1A	2014AH1-1
2014/15season	A/H3N2	A/New York/39/2012(X-233A)	2014AH3A	2014AH3-1
	B	B/Massachusetts/2/2012(BX-51B)	2014BB	2013B-1
平成27年度	A/H1N1pdm09	A/California/7/2009 (X-179A)	2015AH1A	2014AH1-1
2015/16season	A/H3N2	A/Switzerland/9715293/2013 (NIB-88)	2015AH3B	2015AH3-1
	B/Yam	B/Phuket/3073/2013	2015BYB	2015BY-1
	B/Vic	B/Texas/2/2013	2015BVA	2015BV-1
			2015BYB	
平成28年度	A/H1N1pdm09	A/California/7/2009 (X-179A)	2016AH1A	2014AH1-1
2016/17season	A/H3N2	A/HongKong/4801/2014(X-263)(H3N2)	2016AH3A	2016AH3-1
	B/Yam	B/Phuket/3073/2013	2015BYB	2015BY-1
	B/Vic	B/Texas/2/2013	2015BVA	2015BV-1
			2015BYB	

【図1】平成28年度と過去2年度の力価試験 (SRD試験) 成績との比較



同一製剤の力価の比(自家試験成績/感染研成績)の対数を度数分布図で示した。

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

分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨：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、製造販売業者および WHO から派遣された HPV 専門家と、HPV ワクチンの品質管理およ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。

**A. 研究目的**

2006 年に世界保健機関（WHO）は、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・効果についてのガイドライン（Guidelines to Assure the Quality, safety and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-like Particle Vaccines, TRS No.962）を制定した。その後、HPV ワクチンが全世界に普及し、新規 HPV ワクチンの開発および臨床試験が計画されていることから、2015 年の ECBS（Expert Committee on Biological Standardization）にて、その改訂版（Recommendations to Assure the

Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papilloma Virus-like Particle Vaccines）が承認された。

2016 年に WHO は、この改訂版 WHO ガイドラインを実際の HPV ワクチンの製造および規制の現場に普及させるために、アジア各国の規制当局および製造所を集めた Implementation Workshop を開催した。本研究では、研究分担者が Workshop に出席して討議を行った結果についてまとめて、世界的な HPV ワクチンの品質管理の現状と問題点を把握することを目的とした。

**B. 材料と方法**



2016年11月15日から17日に中国のXiamenにて開催された、The Second WHO Workshop on Implementation of Recommendations to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papilloma Virus-like Particle Vaccines に出席して、アジア各国からのワクチン規制当局の代表者、製造販売業者およびWHOから派遣されたHPV専門家と、HPVワクチンの品質管理とロットリリースについて討議を行った。また研究分担者は、日本でのHPVワクチンの現状について報告した。

### C. 研究結果

各国の規制当局の参加者から、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、韓国での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ワクチンおよび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、および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る、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。

また中国では、9社の国内メーカーが様々な発現系(バキュロウイルス、酵母、大腸菌)を用いて独自にHPVワクチンを開発しており、その臨床試験が進んでいる現状が報告された。今後、in vitro力価試験の標準化がロットリリースの際の大きな課題であることが、中国規制当局側から示された。

インドでは国内メーカーが、酵母をVLPの発現系に用いたHPVワクチンを開発し、phase 1臨床試験を進めていることが報告された。また組換え麻疹ウイルスを用いたHPVワクチンの開発が行われていることが示された。

韓国では2016年4月以降、リスクアセスメントに応じたロットリリースが行われており、HPVワクチンについてはprotocol reviewとin vitro力価試験を実施しているとの報告があった。

研究分担者は、日本でのHPVワクチンの承認状況と検定試験項目(in vitro力価試験、MPL含量試験、異常毒性否定試験)について報告した。また現在日本で問題になっている副反応の発生状況とその対応(接種の積極的勧奨の差し控え)についても説明した。

またcase studyとして、in vitro力価試験をロットリリースに採用する際の条件、in vitro力価試験をNCLにtechnical transferするやり方、SLPに記載が必要な項目について、10人程度の小グループに分かれて議論を行い、グループで得ら

れた結論を全体で発表して討議した。

#### D. 考察

HPV ワクチンは高純度に精製された遺伝子組換えL1キャプシド蛋白質をウイルス粒子 (Virus-like particle: VLP) に再構築して抗原としている。その製造工程での品質管理試験や、ロットリリース試験においては、臨床試験で有効性が示されたロットと同等の、一貫した品質 (consistency) を示していることを確認することが重要である。通常のワクチンの力価試験では、小動物にワクチンを免疫して、抗体価の上昇を確認する *in vivo* 力価試験が用いられるが、HPV ワクチンではその代替法として *in vitro* 力価試験を採用することが妥当であるとの認識で一致した。

*In vitro* 力価試験をロットリリース試験に採用する際の条件として、VLP 抗原の詳細な性状解析が実施されていること、試験が十分にバリデートされていること、*in vivo* と *in vitro* の力価の相関が確認されていること、などが考えられた。

また *in vitro* 力価試験を実施する際の最も重要な材料として、VLP のコンフォメーションな中和エピトープを認識する、HPV 型特異的な抗体があげられた。

HPV ワクチンは海外で製造され、アジア各国に輸入されていることから、多くの国でロットリリースの要求事項として、

輸送時の cold chain inspection が実施されている。一方、日本では温度管理データの提出は要求されておらず、HPV ワクチンの輸送時の品質維持を担保するためにも、今後考慮の必要があるかもしれない。特に日本では、製造販売業者は海外での出荷時と輸入後の日本国内で、二回の重複した品質試験を実施しているが、検定において cold chain inspection を取り入れることで、日本国内での試験の重複を省略出来る可能性も考えられる。

なおワークショップ全体の総括を、英語資料として示した。

#### E. 結語

ワークショップに参加したアジア各国間で、HPV ワクチンの品質管理の現状と課題が共有された。今後、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。

#### F. 研究発表

- |         |    |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |

**2<sup>nd</sup> WHO workshop on implementation of recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, Xiamen, China, 15-17 November 2016**

## **CONCLUSION OF THE WORKSHOP**

### **The working Group**

17 Nov 2016

1

## Purpose of the workshop

- To introduce NRAs, public health implementers, and manufacturers to newly updated WHO technical Recommendations for HPV vaccines (TRS No.999, Annex 4) with focus on quality evaluation aspects
- To provide lectures, case study exercises for participants to better understand and apply the principles into practice
- To provide interactive forum for participants to exchange experience, information and share concerns (challenges) with regard to HPV vaccine evaluation
- To increase regulatory convergence in quality evaluation of HPV vaccines

2

## Conclusion and observations

1.1 (Challenge) HPV vaccine R&D and licensure status vary among countries, for instance, imported, domestically produced, at different developmental stage (from pre-clinical to Phase III). Different production platforms are being used.

3

## Conclusion and observations

1.2 NRAs/NCLs activities for lot release are in different situations based on the national regulations and the available resources.

- SP review +/- cold chain inspection
- SP review + selected testing (+/- potency test)
- SP review + full testing

4

## Conclusions and observations

1.3 There is stated high compliance with WHO TRS No. 999 by manufacturers and NRAs/NCLs regarding QC and lot release in particular.

(challenge) NCLs may need more detailed guidance/better understanding on product characterization.

5

## Conclusion and observations

1.4 **Setting up the potency test(s) is one of the challenges that NCLs are facing. Lack of common standards and critical reagents adds to the challenges.** Training on the potency test was also requested by some NCLs. (Manual or e-learning was also discussed)

6

## Conclusion and observations

1.5 Different versions of PBNAs (*with SEAP, GFP, Luc, tri-color, etc*) were developed for evaluation of product potency (ED50), for serum titers (animal and human) and for mAb functional assessment. Efforts should be made to unify on the same platform to enable better cross comparison among different laboratories. As regards to the in vitro potency assay, it is essential that at least the detecting mAb to be used in the sandwich ELISA has neutralizing activity and is type specific.

7

## Conclusion and observations

2.1. Better understanding on TRS 999 was achieved by going over the specifics of manufacturing and product characterization/lot release procedures. In-depth product characterization (e.g. range of tests), as part of manufacturers' responsibility, was explained, which is helpful in manufacturer-NCL dialogue as to which assay(s) need to be set up at NCLs. As an example, product characterization such as L1%, is expected to be performed by the manufacturers.

8

## Conclusion and observations

2.2. Comprehensive review of the published papers showed a variety of L1 constructs (full length L1 to C-terminal truncated L1) and expression host cells. Different manufacturing processes also showed significant impacts on VLP quality and stability. Neutralizing epitopes are tracked using various monoclonal antibodies. This is the basis for in vitro potency testing assay.

9

## Conclusion and observations

2.3. Case Study 1 was practiced in four different groups on the replacement of the in vivo potency assay by the in vitro testing method. All groups picked up the key points that are need to support the replacement. Minor differences were reported among different participants.

10

## Conclusion and observations

2.4. General acceptance of the in vitro potency testing was observed, subject to meeting the following prerequisites:

- Well characterized antigen
- Consistent and validated process
- Stability-indicating assay
- In vitro versus in vivo correlation
- Linked to ref std with demonstrated efficacy during clinical trials

11

## Conclusion and observations

2.5. Although there were many discussions on a universal standard for antigen testing, due to the variations in L1 length and sequence, a cross-product universal reference (National or international) for antigen or VLP testing is unlikely to be available in the foreseeable future.

12

## Conclusion and observations

2.6. The last mile of vaccine product delivery was introduced. ECTC was introduced as a framework for increasing the vaccine access in resource-limited areas. Previous products with CTC-label were from India. Now, Gardasil and Cervarix were approved with ECTC to benefit more people. With a regulatory framework in place, more vaccines can be demonstrated with required stability for taking advantage of the increase flexibility and access to the low income countries.

13

## Conclusion and observations

3.1. The role of WHO ISs was explained. An established IS is intended to be used for calibrating the secondary reference materials, which in turn can be used for calibrating the tertiary reference or working standards. The participants were informed about the currently available HPV Ab and DNA ISs (for 16 and 18). The plan for making ISs of additional HPV types (DNA and Ab) was presented.

14

## Conclusion and observations

3.2. Different assays for vaccine antigen (VLP), for serum Ab and for viral DNA were overviewed. HPV lab manual (2009) is a good start point for a lab to set up HPV related assays. A calibrator (e.g. a secondary reference material) will improve the consistency of assay results. Use of WHO ISs is highly encouraged. ICP (minimal Ab level) was discussed and it is not likely to be available any time soon.

15

## Conclusion and observations

3.3. Case Study 2 is about the implementation of release testing on a new HPV vaccine at a NCL. The things need to be done at NCL and at manufacturer are reviewed and discussed. Assay transfer and assay validation are critical steps in setting up the assays at NCLs. Training, resources, and statistical supports are important to ensure the assay transfer and implementation at NCLs.

16

## Discussion points

What are the needs for standards and standardization in the context of quality evaluation of HPV vaccines?

1. Lab testing for the purpose of lot release – assays, reagents and testing protocols: what kind of assistance is needed? In particular, potency testing is an issue.
2. What kind of assistance is needed for lot release by protocol review (without lab testing)? Could information and maybe work sharing among NRAs/ NCLs help?
3. What manufacturers may need for better characterization and quality assessment of HPV vaccines?

17



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

分担研究報告書

肝炎ワクチン検定の試験法及びリスク評価法に関する研究

研究分担者 石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長  
研究協力者 清原 知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官  
脇田 隆字 国立感染症研究所 副所長

研究要旨：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。  
今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。

**A. 研究目的**

肝炎ワクチンの *in vitro* 試験の実用化に向けて、*in vivo* 試験との相関が担保されること、*in vitro* 相対力価によって品質の一貫性が示されること、安定した参照ワクチンの設定等について検討を進めている。今年度は、B 型肝炎ワクチンの *in vitro* 試験による相対力価の一貫性、参照ワクチンの設定について試験・解析を行った。

**B. 研究方法**

1 メーカーのワクチン 8 ロット (No.1-8) を対象として *in vitro* 試験を実施した。8 ロットのうち任意の 1 ロット (No.2) を参照検体として相対力価を計算した。No.1 と No.2-8 は同製品であるが原液が異なる。

*in vitro* 試験は、アジュバントを外して回収したワクチン含有 HBs 抗原を、抗 HBs 抗体固相化プレートで吸着し、抗 HBs 抗体 (単クローン抗体 2 種類混合) と標識抗マウス IgG 抗体で検出するサンドウィッチ ELISA で行った。ワクチンの他に抗原含量を 20 $\mu$ g/mL に調整した組換 HBs 抗原 (adw, GenScript 社, Z02814) も同時に測定した。  
(倫理面への配慮)

*in vitro* 試験の検討であり、倫理面の問題は生じない。

**C. 研究結果**

任意の 1 ロット (No.2) を参照検体 (1 単位) とした時、各ワクチンの *in vitro* 相対力価は表 1 の通りであった。No.1、3-8

すべて平均値  $\pm 2SD$  (標準偏差) 内に収束した。No.5-8 は 95%信頼区間に 1 を含み、No.2 との同等性が確認されたが、No.1-4 は 1 以下であった。特に、原液が異なるワクチン No.1 は低値となった。

組換 HBs 抗原を参照検体 (1 単位) としたとき、ワクチン No.2-No.8 は平均  $\pm 2SD$  の範囲内に入った (表 2)。ワクチン No.1 も入れると平均  $\pm 2.5SD$  の範囲内に収束した。

#### D. 考察

市販されているワクチンは厳密な製造管理の下、一貫した品質を保ち、それを自社検定と国家検定 (力価: *in vivo* 試験) で二重に検査されたものである。これまでの研究から、現行の *in vivo* 試験で合格したワクチンは、*in vitro* 試験でも一定の範囲に収束することが確認されたが、一方で、数値としては相関せず、測定対象が異なるパラメータ (抗体産生能 = *in vivo* 試験、抗原含量 = *in vitro* 試験) をどのように取り扱うかが課題であった。今回行った *in vitro* 試験では任意の 1 ロット (No.2) を参照検体とした時、全てのロットが平均値  $\pm 2SD$  の範囲に入ったが一部のロットは参照品以下の相対力価となった。しかしながら、試験対象は全て *in vivo* 試験において合格しており、No.2 と同等であることが予測される。「同等」の範囲をどのように定めるか更なる検討が必要である。特に、原液が異なるワクチン No.1 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。

ワクチンを参照品として設定する場合、使用期限と継続性の問題が生じる。もし、

全てのロットにおいてアジュバント除去・回収効率が一定であれば、ワクチンより安定性が高い HBs 抗原液を参照品とし、メーカーごとにワクチンの合格範囲を設定することも可能ではないかと考え、抗原含量を 20 $\mu$ g/mL に調整した組換 HBs 抗原を参照検体として相対力価を計算した。相対力価は平均値  $\pm 2.5SD$  の範囲に収束したが、No.2 を参照検体としたとき同様、原液が異なる No.1 は低値を示した。平均値  $\pm 2.5SD$  は相対力価 0.555~1.108 に相当する。*in vitro* 試験を用いる際に、合格範囲が平均値に対して 70.8%~141.3%というのが適切かどうか、更に検証が求められる。

#### E. 結論

B型肝炎ワクチンの *in vitro* 相対力価の一貫性、参照ワクチンの設定について検討するため、今回は同一製品の中から同じ原液由来の 7 ロットと異なる原液由来の 1 ロットについて試験・解析を行った。原液が異なる 1 ロットは他に比べて低い相対力価を示した。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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

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. 2016 Jul 5. pii:  
16-0221. [Epub ahead of print]

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, 岡山(倉敷), 2016/7/23,24.
- 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. 2016/10/22,23.

- 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. 2016/10/22,23.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし

表 1 : 参照検体 = ワクチンロット No.2

検体番号	力価	95%信頼区間	
		下限	上限
No.1	0.670	0.598	0.751
No.2	1.000		
No.3	0.891	0.796	0.997
No.4	0.827	0.738	0.925
No.5	0.908	0.811	1.016
No.6	0.923	0.824	1.033
No.7	0.918	0.820	1.027
No.8	1.062	0.949	1.189
平均値( GMT )	0.878		
GMT ± 2SD	0.663~1.164		
GMT ± 2.5SD	0.618~1.249		

表 2 : 参照検体 = 組換 HBs 抗原

検体番号	力価	95%信頼区間	
		下限	上限
No.1	0.589	0.524	0.661
No.2	0.879	0.785	0.984
No.3	0.783	0.699	0.877
No.4	0.726	0.648	0.813
No.5	0.798	0.713	0.894
No.6	0.811	0.724	0.908
No.7	0.807	0.720	0.903
No.8	0.934	0.834	1.045
平均値( GMT )	0.785		
GMT ± 2SD	0.595~1.034		
GMT ± 2.5SD	0.555~1.108		

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

分担研究報告書

ワクチンの品質に係るリスク評価に関する研究

研究分担者	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	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長

研究要旨：国家検定は、我が国に流通するワクチン、血液製剤、抗毒素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が、医薬品の製造技術の向上による品質の安定化や輸入ワクチンの増加による流通の国際化等にあわせて国家検定に係るリソースの有効活用、ロットリリース制度の国際的な調和を見据えた制度の見直しが必要な時期に来ている。そこで、既に SLP 審査を開始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毎に品質、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仕組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、製品毎のリスク評価を実施した。本研究で実施したリスク評価において、全体的にはワクチン製品の性状等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。

A. 研究目的

国家検定は、製造販売承認、GMP 調査及び製造販売後調査等とともに、我が国に流通するワクチンや血液製剤、抗毒素製剤等の生物学的製剤（ワクチン等）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り、ワクチン等は、保健衛生上特別に注意を要する医薬品として、製造販売承認を受けた後も製造ロット毎に検定機関である国立感染症研究所（感染研）が実施する国家検定に合格しなければ市場に出荷する

ことができない。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、ワクチン等の迅速な供給を妨げる要因になり得る。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全ロットに対して実施しているが、これまでの海外調査では、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国において、製品毎の品質、安全性、有効性等（品質等）に係るリスク評価に基づき国の試験検査機関（NCL: National Control Laboratory）で

実施する試験頻度を毎ロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式、一部の試験項目を免除する方式が導入されていた。ワクチン等は、特別に注意を要する医薬品として国家検定が設けられてきたが、製造技術の進歩、医薬品 GMP の導入による製造管理、品質管理の向上がなされ、国家検定における不合格率も低い状況が続いている。一方、新規ワクチンの開発や輸入ワクチンの増加による流通の国際化等が進み、年々国家検定で扱うワクチンの品目数が増加している。このような状況に鑑みると、国家検定に係るリソースの有効活用、ロットリリース制度の国際的な調和を図るべく、国家検定制度の見直しが必要であり、製品毎に品質等に係るリスクを評価し、その結果に基づいて国家検定で実施する試験頻度あるいは試験項目を定めることが科学的な合理性及び透明性の高い効果的かつ効率的な仕組みと考えられた。そのためには、ワクチン等のリスクを科学的な合理性を確保した形で評価していく必要があることから、我が国に適した製品の品質等のリスクを評価するための具体的なリスク評価項目及びリスク評価基準案を作成し、より効果的かつ効率的な国家検定制度の確立に資することを目的とする。

## B. 研究方法

製品の品質等に係るリスクを科学的合理性に基づき適切に評価するためには、国家検定の際に提出される製造・試験記録等要約書（SLP）で得られる情報、たとえば原材料、製造工程、品質試験、製造実績等を詳細に検討し、客観的かつ科学的な視点からそれぞれのリスクを評価する必要がある。

そこで、ロットリリースにおいて実施する試験頻度あるいは試験項目等を定めるために、製品のリスク評価を行っているカナダ<sup>1)</sup>、オーストラリア<sup>2)</sup>の公開資料、及び韓国の非公開資料の提供を受け、それらに書かれている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（Excel ファイル）として作成した。米国にも聞き取りを行ったが、非公開原則のため回答が得られなかった。

作成したリスク評価シートを用いて、SLP 審査導入（平成 24 年 10 月）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製品（表 1）について、各製剤担当部署にリスク評価を実施していただき、その結果を取りまとめた。リスク評価の実施の際、各リスク評価項目の重要度についての調査をあわせて行った。ただし、本リスク評価では、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評価及び調査を行った。また、検定実績が 3 ロット以下の新規ワクチンは製品リスク評価の対象外とした（表 1）。

本リスク評価及び調査結果を平成 28 年度第 2 回研究会議（平成 29 年 1 月 19 日開催）において報告し、班員からの意見、コメントを収集した。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

## C. 研究結果

研究方法に記載した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（別紙1）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され、各大項目には以下の評価項目を盛り込んだ。

#### 1. 適用

対象年齢、対象者数、接種回数、接種経路

#### 2. 本質

生ワクチンのタイプ、不活化ワクチンのタイプ、アジュバント、添加物、生物由来原料・不純物等、製造株の変更、細胞基質等のタイプ、製造工程の複雑さ、製品の生物学的安定性、製品の物理化学的安定性

#### 3. 製造実績

重大な逸脱の発生状況、原材料・中間体等の管理レベル、製造工程の管理レベル、承認からの使用実績、国内での製造実績

#### 4. 試験実績

再試験の発生状況（自家試験／国家検定）、試験不成立の発生状況（自家試験／国家検定）、不合格の発生状況（国家検定）、規格／基準値に対する余裕度（自家試験／国家検定）、試験結果の安定性（自家試験／国家検定）、自家試験と検定試験の一致度

#### 5. その他の状況

SLP 審査での不合格の発生状況

上記の各評価項目に対する評価基準案（指標及び配点を含む）を作成し、リスク評価シートに反映した。現在のところ、感染研で評価が困難と考えられた「製造実績」の再加工／再処理／不良ロット等の発生状況、是正処置／予防処置の状況、承認後の一部変更の状況、海外での製造実績、「試験実績」の不適合の発生状況（自家試験）、「その他の状況」の承認審査で見出された課題

等への対応状況、GMP 調査の状況、GMP 調査における改善指示事項等への対応状況、市販後の安全性状況、回収／取下の状況、海外の状況等の評価項目は、リスク評価シートには含めず、本研究で行ったリスク評価及び調査の対象外とした。

上記のとおり作成したリスク評価項目及びリスク評価基準試案を用いて、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（表1）の製品リスク評価を行った。また、各リスク評価項目に対する重要度の調査をあわせて行った。各評価項目に対するリスク（単純リスク）は、製品品質等に与えるリスクが最も高いと考える場合に5とし、1~5の5段階で評価した。ただし、評価項目が当該製品に該当しない場合は、当該項目のリスクを0とすることにした。各評価項目の製品品質等に対する重み付けをするために「重要度」を評価に加えた。重要度は、重要度が最も高いと考える評価項目を5とし、1~5の5段階で調査した。評価不要と考える評価項目は、重要度を0とすることにした。単純リスクに重要度を乗じた積により各評価項目のリスクスコアを算出することで、キーになる評価項目の単純リスクが重み付けされる（重み付リスク）よう配慮した。

リスク評価シートでは、単純リスク及び重要度をプルダウンメニューから選択する方式とし、選択された単純リスクと重要度に基づき重み付リスクが自動計算されるよう作成した。さらにリスク評価シートは、大項目毎の重み付リスクの小計とすべてのリスク評価項目の重み付リスクを合計した総合的リスクスコアを自動計算し表示するファイルとして作成した。また、各リスク

評価項目及び総合的リスクスコア等を表示するシートには、自由記載欄を設け、選択した単純リスクあるいは重要度の理由、評価項目に対するコメント等の記入を可能にした。評価者からの意見・コメント等は、別紙2にまとめた。

各評価項目に対する重要度の調査結果を表2に示した。各評価者(16名)の評価項目に対する重要度の平均値は、1.5~4.5と評価者により最大で3倍の違いがあった。一方、各評価項目の重要度の平均値は、2.3~3.5と評価項目間で大きな違いが見られなかった。また、大項目毎の評価項目の重要度(平均値)は、適用(3.0)、本質(3.0)、製造実績(2.7)、試験実績(2.8)、その他の状況(3.4)であり、大項目間で大きな違いが見られなかった。調査において、複数の評価者が不要と考えた評価項目は、細胞基質等のタイプのみであり(2名)、作成した各評価項目は概ね妥当であったと考えられたが、この一方で数名の評価者から評価項目の指標、配点に関するコメント(表3)が寄せられ、これらは今後の検討課題と考えられた。

図1-1に各評価者が作成したリスク評価シートの重要度(評価者別)に基づくワクチン製品の総合的リスクスコアの度数分布を示した(最小0~最大725になり得る)。製品毎の総合的リスクスコアは、107~404と製品により最大で約4倍の違いが見られ、製品毎にリスクの違いがあることが初めて客観的指標により示された。しかしながら、前述のとおり、重要度の平均値は、評価者により最大で3倍の違いがあり、重要度の平均値と総合的リスクスコアの間には強い正の相関( $r=0.853$ ,  $P<0.0001$ )が認めら

れたことから、製品毎の特性による差よりも評価者による評価基準差が大きく反映されることが危惧された。そこで、各評価項目の重要度の評価平均値(表3)を算出し、製品間で共通の重要度平均値を用いることにより、評価者間の評価基準差による各評価項目の重要度の違いを標準化して、各製品の総合的リスクスコアを求めた(図1-2:最小81~最大421になり得る)。製品毎の総合的リスクスコアは、151~269と製品間の違いは最大で約1.8倍と小さな差になった。総合的リスクスコアの最小~最大の範囲は、各評価項目(リスク1~5)と重要度平均値の積の総和として算出した。

#### D. 考察

昨年度の研究班による検討では、製剤・製品の品質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仕組みを導入することにより、検定に要する期間の短縮、リソースの有効活用に資することが期待でき、医薬品の製造技術の高度化による製品品質の向上や輸入ワクチンの増加による流通の国際化に適応した制度になり得ると考えられた。製剤・製品のリスク評価に際しては、リスク評価項目をスコア化し、そのスコアに基づきリスク分類することが、客観的かつ透明性の確保が可能な評価手法の一つと考えられた。国際的にも国の試験検査機関がロットリリースにおいて実施する試験頻度や試験項目を各製品のリスクに基づき、減免する制度を導入している国は多く、WHOが制定した規制当局によるワクチンロットリリースに関するガイドライン<sup>3)</sup>においても、品質の恒常性が確認された製品については、国の試験検査機関



が実施する試験項目の減免等について検討することが推奨されている。したがって、国家検定へのリスク評価の導入は、国際的な調和にも資するものと考えられた。

そこで今年度は、ワクチンに対する評価項目及び評価基準試案を作成し、リスク評価シートとしてツール化した。本リスク評価シートには、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にした。また、入力漏れがあった場合は、視覚的にそのことがわかるようにした。製品毎のリスク評価を行うにあたり、評価項目及びその評価基準並びに配点（リスクスコア）を明確化すること、エラーチェック機能を有するツールを用いることは、各ワクチンの国家検定を担当する部署（評価者）間の評価の偏りを最小化し標準化されたリスク評価の実施、また得られるリスクスコアの信頼性等の確保に有用と考えられた。

各評価項目に対する重要度の調査（表2）において、各評価者の評価項目に対する重要度の平均値が評価者により最大で3倍の違いがあったことについて製品毎の重要度の違いを反映したものであるかの聞き取りを行ったところ、重要度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おり、上げ下げの幅も一定ではなかったために評価者間の重要度をばらつかせる一つの原因となったことが明らかとなった。重要度については評価者の主観が入りやすいことから、重要度の設定に対する指針（例えば、3を基準とする等）を設ける等の必要性が指摘された。

各評価項目の重要度に注目すると、評価者間で各評価項目の重要度に違いが見られ、評価者により重要と考える評価項目が異なっていた。一方で、評価項目毎に重要度を平均した場合、項目間で大きな違いが見られず、大項目間の重要度にも大きな違いが見られなかった。

製品のリスク評価は、多面的な視点から総合的に評価することが重要である。国家検定における試験実施頻度の軽減あるいは試験項目の免除に関する検討、検証を行うには、製造所と感染研における品質管理試験のダブルチェックの必要性の有無を製品リスクとして客観的に判断することが重要である。この観点から大項目「試験実績」にある不合格や再試験の発生状況等のリスクをより重視すべきと考えられる。大項目のリスクを単純に足して和を求めるのではなく、大項目の重要度別に更に重み付けする等、品質上の安心、安全を検定試験並びにSLP審査で得られるデータとして適切に評価に反映するためのスコアリング方法について、引き続き検討が必要と考えられた。

評価者間で重要度の平均に最大で3倍の違いがあったことから、評価者間の重要度を平準化するために各評価項目の重要度の平均値を算出し、製品間で共通の重要度（平均値）を用いて、各製品の総合的リスクスコアを求めたところ（図1-2）製品毎の総合的リスクスコアの範囲は、151～269と小さくなったが、160-180（相対的に低リスクグループ）及び220-240（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。このピークに意味があるのか否かを知るため、その中身について調べたところ、概ね製造実績、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ようなワクチン製品は低リスクピークに位置し、新規ワクチン、混合ワクチンや生ワクチンといったタイプのワクチン製品は相対的に高リスクピークに位置する傾向が認められ、ワクチン製品のタイプと総合的リスクスコアの間には、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。

現在の国家検定においては、検定基準が生物学的製剤基準の医薬品各条毎に定められており、同一の医薬品各条が適用される製品（同じ一般的名称を持つ製品）については、製造販売業者、製品が異なる場合であっても、基本的に検定基準に定められたすべての試験が全ロットに対して一律に実施されている。そこで、同一の医薬品各条で複数の製造販売業者により製造販売されている製品の総合的リスクスコアを比較したところ、一部は複数製品で同じ総合的リスクスコアとして評価されたが、多くの製剤では同一の医薬品各条であっても総合的リスクスコアが製品毎に異なっていた。このリスクスコアは、同一評価者の結果であるため、この差は評価者間差ではなく、実際の製品間のリスクを反映した差であると判断された。企業努力等により同一医薬品各条の製品であっても製品リスクが小さくなっているのであれば、そのリスクに応じて国家検定で実施する試験頻度や試験項目を変更することは、企業側の更なる製品品質の向上努力を誘導し、国側のリソースをリスクに応じてメリハリをつけて活用することが可能になるため、合理性の高い制度と考えられた。

本研究で実施したリスク評価では、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た評価及び調査を行ったが、リスク評価において重要な項目である製剤の市場情報（特に安全性に係る情報）、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研と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）の間で連携し、情報を共有する仕組みが十分に整っていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。予防接種後副反応疑い報告等については、厚生労働省、PMDA及び感染研間で副反応疑い報告等サーベランス目的のため情報が共有されていることから、目的外のワクチン製品のリスク評価への活用が可能か否かについて、調整及び検討が必要と考えられた。また、海外向けロットの実績（有効性、安全性、GMP等の状況を含む）をリスク評価に反映するためには、検定機関がこうした情報を製造販売業者等から入手できる仕組みが必要であるが、現状では存在しない。加えて、リスク評価を行う上で、製品の製造及び品質の恒常性は重要な評価要素であり、製造における重要パラメータや製品の品質特性については、連続したロットに対して、そのトレンドをモニタリングし、恒常性が確保されていることを確認する必要がある。こうした情報は、国家検定の際に提出されるSLPから得ることになるが、海外から輸入される製品に関しては、海外の情報を入手する手段が無いことから日本向け以外に製造されたロットを含む連続したロットの恒常性をSLPにより確認することは不可能である。更に加えて、規格外あるいは製造不良等により製造を中止したロット等に関する情報は、

製造及び品質の恒常性を評価する上で非常に重要な情報であるが、国家検定には製造所等で実施する自家試験等に適合したロットのみが申請されることから、検定機関がこうしたロット落ちした情報を得ることはできない。このように SLP から得ることが困難な情報である製造及び品質の恒常性に係る情報、国内外での実績等については、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仕組みが必要と考えられた。

#### E. 結論

ワクチンに対する品質等に係るリスク評価項目及びリスク評価基準試案を作成し、ワクチンに対する製品毎のリスク評価を実施した。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。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

#### 参考資料

1. Minister of Health, Guidance for Sponsors, Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs, Canada ([http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/gui\\_sponsors-dir\\_promoteurs\\_lot\\_program-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.php))
2. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration, Testing of biological medicines, etc., Australia (<https://www.tga.gov.au/book/export/html/12512>)
3. World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Technical Report Series 978, Annex 2 ([http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot\\_release\\_of\\_vaccines/en/](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release_of_vaccines/en/))

#### 謝辞

本研究で実施したワクチン製品のリスク評価及び各評価項目に対する重要度の調査にご協力いただいた感染研製剤担当部署に厚く御礼申し上げます。また、リスク評価シートの作成、リスク評価及び調査の集計にご協力いただいた感染研の内田孝子氏に感謝申し上げます。

表1. リスク評価を実施した製品の一覧

	一般名	製造販売業者	販売名
1	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ジェービックV
2		一般財団法人 化学及血清療法研究所	エンセバック皮下注用
3	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	組織培養不活化狂犬病ワクチン
4	乾燥弱毒生水痘ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」
5	不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)	サノフィ株式会社	イモバックスポリオ皮下注
6	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	クアトロバック皮下注シリンジ
7		一般財団法人 阪大微生物研究会	テトラビック皮下注シリンジ
8	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(ソークワクチン)混合ワクチン	北里第一三共ワクチン株式会社	スクエアキッズ皮下注シリンジ
9	経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	グラクソ・スミスクライン株式会社	ロタリックス内用液
10	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	M S D株式会社	ロタテック内用液
11	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	エイムゲン
12	組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)	一般財団法人 化学及血清療法研究所	ビームゲン注0.25mL
13		M S D株式会社	ビームゲン注0.5mL
14	乾燥弱毒生麻しんワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	「ビケンCAM」
15		武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」
16	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	北里第一三共ワクチン株式会社	はしか生ワクチン「北里第一三共」
17		一般財団法人 阪大微生物病研究会	ミールビック
18	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」
19		北里第一三共ワクチン株式会社	はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」
20	乾燥弱毒生風しんワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」
21		武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」
22	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	北里第一三共ワクチン株式会社	乾燥弱毒生風しんワクチン「北里第一三共」
23		武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」
24	肺炎球菌ワクチン	北里第一三共ワクチン株式会社	乾燥弱毒生おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」
25		M S D株式会社	ニューモバックSNP
26	10価肺炎球菌結合型ワクチン	ジャパンワクチン株式会社	シンフロリックス水性懸濁筋注
27	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	ファイザー株式会社	プレベナー13水性懸濁注
28	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)	サノフィ株式会社	メナクトラ筋注
29	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)	サノフィ株式会社	アクトヒブ
30	沈降ヘモフィルスb型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	武田薬品工業株式会社	ヴァクセムヒブ水性懸濁注
31	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	D Tビック
32		一般財団法人 化学及血清療法研究所	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「化血研」
33		武田薬品工業株式会社	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」
34		北里第一三共ワクチン株式会社	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北里第一三共」
35	沈降破傷風トキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	破トキ「ビケンF」
36		一般財団法人 化学及血清療法研究所	沈降破傷風トキソイド「化血研」
37		武田薬品工業株式会社	沈降破傷風トキソイドキット「タケダ」
38		北里第一三共ワクチン株式会社	沈降破傷風トキソイド「北里第一三共」シリンジ
39	成人用沈降ジフテリアトキソイド	デンカ生研株式会社	沈降破傷風トキソイド「生研」
40		一般財団法人 阪大微生物病研究会	ジフトキ「ビケンF」
41	乾燥BCGワクチン	日本ビーシージー製造株式会社	乾燥BCGワクチン(経皮用・1人用)
42	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)	グラクソ・スミスクライン株式会社	サーバリックス
43	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)	M S D株式会社	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
44	インフルエンザHAワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	「ビケンHA」
45			フルービックHA
46			フルービックHAシリンジ
47		一般財団法人 化学及血清療法研究所	インフルエンザHAワクチン「化血研」
48		北里第一三共ワクチン株式会社	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL
49			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」0.5mL
50			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.5mL
51	デンカ生研株式会社	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0.25mL	
52		インフルエンザHAワクチン「生研」	
53		Flu-シリンジ「生研」	
54			

検定実績が少ないため製品リスク評価の対象外とした

**別紙 1 . リスク評価シート  
カバーページ**

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

**入力方法**

- ・本シートに製剤名と製造販売業者名を入力してください。
- ・各シート（適用、本質、製造実績、試験実績、その他の状況）に『重要度』と『単純リスク』を入力してください。
- ・重要度には、当該項目のリスク評価における重要度（高5 低1）を入力してください。  
評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- ・単純リスクには、当該製剤のリスク（高リスク5 低リスク1）を入力してください。  
既存の指標に該当しない場合（その他等）は、適宜リスクを評価してスコア（高リスク5 低リスク1）を入力してください。  
該当しない項目（生ワクチン又は不活化ワクチン）の場合、単純リスクに「0」を入力してください。
- ・同一指標内で複数の項目が該当する場合は、リスクが高い方のスコアを入力してください。
- ・入力が可能なセルは黄色にしていますので、**全項目の『重要度』と『単純リスク』への入力（必須）**をお願いいたします。  
評価不要と考える項目（重要度：0）につきましても、『単純リスク』の入力をお願いいたします。
- ・自由記載欄には、評価項目、指標（配点）等に対するコメントあるいは、入力した重要度、単純リスクの理由をご記入ください。

適用

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

小項目	配点(単独リスク)	指標	重要度	単独	重み付	自由記載欄
			(0-5) 1	リスク (0-5) 2		
対象年齢	5	主として小児 及び / 又は 高齢者			未入力	
	3	小児 及び / 又は 高齢者を含む				
	1	成人				
	任意	その他 ※3				
対象者数	5	定期 (A類疾病)			未入力	
	3	定期 (B類疾病)				
	2	任意 (下記を除く)				
	1	旅行者など限定的				
接種回数	5	4回以上			未入力	
	3	2~3回				
	1	1回				
接種経路	5	新規 (経鼻等)			未入力	
	3	注射 (筋肉内、皮下、皮内)				
	2	経口				
	任意	その他 ※3				
リスク小計					0	

- 1 重要度 (高 5 低 1) を入力してください。評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- 2 リスク (高リスク 5 低リスク 1) を入力してください。
- 3 既存の指標に該当しない場合 (その他等) は、適宜リスクを評価してスコアを入力してください。

本質

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

小項目	配点(単独リスク)	指標	重要度	単独リスク	重み付リスク	自由記載欄
			(0-5) 1	(0-5) 2		
生ワクチンのタイプ	5	弱毒生ワクチン			未入力	
	3	組換え生ワクチン				
	任意	その他 ※3				
	0	非該当(生ワクチン成分を含まない)				
不活化ワクチンのタイプ	5	全菌体、全粒子			未入力	
	4	毒素由来				
	3	コンポーネント(病原体から精製<毒素除く>)				
	1	コンポーネント(組換え)				
	任意	その他 ※3				
	0	非該当(不活化ワクチン成分を含まない)				
アジュバント	5	あり(新規アジュバントを含む)			未入力	
	3	あり(アルミアジュバントのみ)				
	1	なし				
添加物	5	新規添加物を含む			未入力	
	3	実績の少ない添加物を含む				
	1	実績の多い添加物のみ				
生物由来原料、不純物等	5	ヒト血液由来の原料(アボセルロプラスミン等)を含む			未入力	
	5	反芻動物由来原料等(低リスク原料等を除く)を含む(例外的な原産国を含む)				
	4	反芻動物由来原料等(低リスク原料等を除く)を含む				
	3	反芻動物由来原料等のうち低リスク原料等に該当するものを含む				
	2	動物由来原料等(反芻動物由来原料等に該当しないもの)を含む				
	1	上記の生物由来原料を含まない				
	任意	その他製造工程(保存を含む)に由来し、医薬品の有効性、安全性への影響が懸念される不純物、残留溶媒等を含む 3				
製造株の変更	5	頻繁に変更される			未入力	
	3	変更(又は承認)後、3年以上経過している				
	1	承認後変更されたことがない				
	任意	その他 ※3				

細胞基質等のタイプ (該当する場合)	5	動物(マウス脳等)			未入力	
	3	初代細胞等(鶏卵等を含む?)				
	2	株化細胞(実績少)				
	1	株化細胞(実績多:Vero細胞等)				
	任意	その他 ※3				
製造工程の複雑さ	5	非常に複雑			未入力	
	3	比較的複雑				
	1	複雑でない				
	任意	その他 ※3				
製品の生物学的安定性 (製造過程における病原性復帰、抗原性変化等)	5	やや不安定			未入力	
	3	かなり安定				
	1	非常に安定				
製品の物理化学的安定性 (熱安定性、保存安定性等)	5	やや不安定			未入力	
	3	かなり安定				
	1	非常に安定				
リスク小計					0	

- 1 重要度(高5 低1)を入力してください。評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- 2 リスク(高リスク5 低リスク1)を入力してください。
- 3 既存の指標に該当しない場合(その他等)は、適宜リスクを評価してスコアを入力してください。



## 製造実績

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

小項目	配点(単独リスク)	指標	重要度	単独	重み付	自由記載欄
			(0-5) 1	リスク (0-5) 2		
重大な逸脱の発生状況	5	現在も継続している(未解決)又は過去1年以内に複数回発生している			未入力	
	3	過去1年以内に発生している又は過去3年以内に複数回発生している				
	2	過去3年以内に発生している				
	1	過去3年以内の発生がない				
	任意	逸脱の内容を考慮可 3				
原材料、中間体等の管理レベル(原材料、中間体、小分製品、不純物等に対する管理条件が厳しいか)	5	あまり厳しくない(懸念がある場合を含む)			未入力	
	3	妥当				
	1	非常に厳しい				
製造工程の管理レベル(操作条件、プロセスパラメータ等が厳しく管理され、それらの変動が少ないか)	5	あまり厳しくない(懸念がある場合を含む)			未入力	
	3	妥当				
	1	非常に厳しい				
承認からの使用実績	5	承認後3年未満			未入力	
	3	再審査未実施				
	1	再審査済				
国内での製造実績(出検数)(ロット数、ドーズ)	5	1ロット/年以下			未入力	
	4	2ロット/年				
	3	3-5ロット/年				
	2	6-10ロット/年				
	1	11ロット/年以上				
リスク小計					0	

- 1 重要度(高5 低1)を入力してください。評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- 2 リスク(高リスク5 低リスク1)を入力してください。
- 3 既存の指標に該当しない場合(その他等)は、適宜リスクを評価してスコアを入力してください。

**試験実績**

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

小項目	指標		重要度 (0-5) 1	単純 リスク (0-5) 2	重み付 リスク	自由記載欄
	配点(単純リスク)					
再試験の発生状況 (自家試験)	5	5%以上			未入力	
	3	1%～5%未満				
	1	1%未満				
試験不成立の発生状況 (自家試験)	5	5%以上			未入力	
	3	1%～5%未満				
	1	1%未満				
不合格の発生状況 (検定試験)	5	1%以上			未入力	
	3	0.2%～1%未満				
	1	0.2%未満				
再試験の発生状況 (検定試験)	5	5%以上			未入力	
	3	1%～5%未満				
	1	1%未満				
試験不成立の発生状況 (検定試験)	5	5%以上			未入力	
	3	1%～5%未満				
	1	1%未満				
規格/基準値に対する 余裕度 (自家試験)	5	余裕はあまりない			未入力	
	3	とくに問題ない				
	1	余裕あり				
規格/基準値に対する 余裕度 (検定試験)	5	余裕はあまりない			未入力	
	3	とくに問題ない				
	1	余裕あり				
試験結果の安定性(恒 常性:トレンドを含 む) (自家試験)	5	やや不安定			未入力	
	3	かなり安定				
	1	非常に安定				
試験結果の安定性(恒 常性:トレンドを含 む) (検定試験)	5	やや不安定			未入力	
	3	かなり安定				
	1	非常に安定				
自家試験と検定試験の 一致度	5	一致度が低い			未入力	
	3	比較的一致				
	1	非常に一致				
リスク小計					0	

- 1 重要度(高5 低1)を入力してください。評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- 2 リスク(高リスク5 低リスク1)を入力してください。
- 3 既存の指標に該当しない場合(その他等)は、適宜リスクを評価してスコアを入力してください。

その他の状況

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

小項目	指標		重要度 (0-5) 1	単純 リスク (0-5) 2	重み付 リスク	自由記号欄
	配点(単純 リスク)					
SLP審査での不合格の 発生状況	5	1%以上			未入力	
	3	0.2%～1%未満				
	1	0.2%未満				
リスク小計					0	

- 1 重要度（高5 低1）を入力してください。評価不要と考える項目には「0」を入力してください。
- 2 リスク（高リスク5 低リスク1）を入力してください。

**総合リスク**

<b>製 剤 名</b>	
<b>製造販売業者名</b>	

**リスクスコア**

適 用	0
本 質	0
製造実績	0
試験実績	0
その他の状況	0

**総合的リスクスコア**

0
---

自由記載欄（全般的なご意見、コメントなど）

表2 . 各評価項目に対する重要度の調査結果

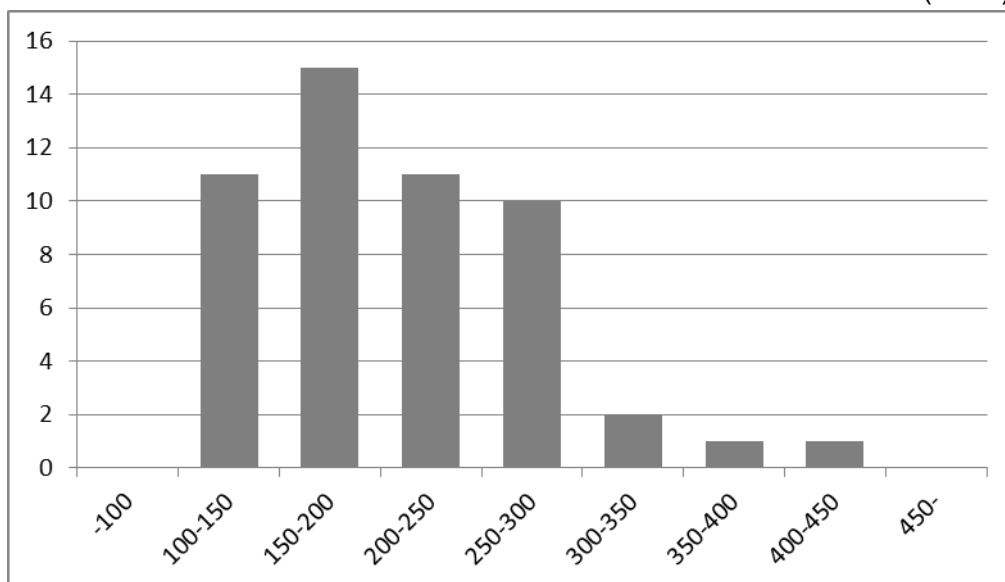
評価項目	各評価者の重要度																平均 値	標準 偏差	不要 数
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16			
対象年齢	5	5	5	3	5	3	3	5	3	5	3	3	3	0	4	1	3.5	1.46	1
対象者数	1	5	3	2	5	3	3	5	3	3	3	4	4	2	5	1	3.3	1.30	0
接種回数	3	5	1	1	4	3	3	5	3	1	3	3	3	2	4	1	2.8	1.29	0
接種経路	3	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	4	1	2.6	0.79	0
生ワクチンのタイプ	0	1	-	-	5	-	5	-	5	3	3	3	3	3	5	-	3.3	1.60	1
不活化ワクチンのタイプ	0	3	2	4	5	3	5	5	3	3	3	-	-	-	3	1	3.1	1.44	1
アジュバント	0	5	1	1	4	3	5	1	5	5	3	-	-	-	3	-	3.0	1.78	1
添加物	0	1	1	1	4	3	5	1	5	5	3	4	4	4	3	1	2.8	1.67	1
生物由来原料、不純物等	0	1	1	1	3	3	3	4	4	5	3	4	4	4	2	1	2.7	1.45	1
製造株の変更	1	1	1	1	3	1	5	5	4	3	3	5	5	5	3	1	2.9	1.68	0
細胞基質等のタイプ	0	0	-	-	3	-	5	5	4	3	3	4	4	4	3	2	3.1	1.54	2
製造工程の複雑さ	5	5	2	3	4	3	3	5	4	1	3	3	3	3	4	1	3.3	1.20	0
製品の生物学的安定性	2	2	1	3	4	3	3	5	5	5	3	4	4	4	4	1	3.3	1.26	0
製品の物理化学的安定性	2	2	1	3	4	3	3	5	3	3	3	4	4	4	3	1	3.0	1.06	0
重大な逸脱の発生状況	1	1	1	1	4	3	0	5	4	3	5	4	4	4	5	2	2.9	1.64	1
原材料、中間体等の管理レベル	2	2	2	3	4	3	0	5	3	1	3	4	4	4	3	2	2.8	1.24	1
製造工程の管理レベル	2	2	2	3	4	3	0	5	3	1	3	4	4	4	3	2	2.8	1.24	1
承認からの使用実績	1	1	1	5	4	3	0	3	4	1	3	2	2	2	3	2	2.3	1.31	1
国内での製造実績	5	3	2	4	4	3	5	3	2	0	3	2	2	2	3	2	2.8	1.24	1
再試験の発生状況（自家試験）	0	1	2	1	4	3	5	5	3	3	4	3	3	3	1	1	2.6	1.45	1
試験不成立の発生状況（自家試験）	0	1	1	1	4	3	5	5	3	1	4	3	3	3	1	1	2.4	1.54	1
不合格の発生状況（国家検定）	0	1	1	1	5	5	5	5	5	3	5	5	5	5	3	2	3.5	1.84	1
再試験の発生状況（国家検定）	3	1	1	1	4	5	5	5	3	3	4	2	2	2	1	1	2.7	1.49	0
試験不成立の発生状況（国家検定）	3	1	1	1	4	1	5	5	3	1	4	2	2	2	1	1	2.3	1.45	0
規格／基準値に対する余裕度（自家試験）	1	1	2	3	4	3	5	5	1	1	3	3	3	3	3	2	2.7	1.26	0
規格／基準値に対する余裕度（国家検定）	1	1	1	3	4	3	5	5	1	1	3	3	3	3	3	2	2.6	1.32	0
試験結果の安定性（自家試験）	1	1	2	3	5	3	5	5	5	3	3	3	2	3	3	2	3.1	1.30	0
試験結果の安定性（国家検定）	1	1	1	1	5	3	5	5	5	3	3	3	3	3	3	2	2.9	1.43	0
自家試験と国家検定の一致度	1	1	1	1	5	3	5	5	3	1	4	3	3	3	3	2	2.8	1.44	0
SLP 審査での不合格の発生状況	1	1	1	1	3	5	5	5	4	3	5	5	5	5	3	2	3.4	1.65	0
各評価者の平均値	2	2	2	2	4	3	4	5	4	3	3	3	3	3	3	2	2.9	0.92	

表3. 評価項目(指標、配点を含む)へのコメント一覧

大項目	評価項目	コメント
適用	対象年齢	10歳以上で副反応が強く認められることがあり、年長者ほど強いと報告されている
		Aワクチンの場合、年齢によるリスクは、年齢が上がるにつれて大きくなるので、この評価シートの想定とは逆である
	接種経路	経皮のため、注射に準じた
本質	細胞基質等のタイプ	酵母
	原材料、中間体等の管理レベル(原材料、中間体、小分製品、不純物等に対する管理条件が厳しいか)	どの程度が厳しいとされるのかよく分かりません
	製造工程の管理レベル(操作条件、プロセスパラメータ等が厳しく管理され、それらの変動が少ないか)	
製造実績	承認からの使用実績	再審査の実施状況が不明
		再審査実施の有無よりも、承認からの年数(10年以上は「1」など)の方がより良いと思われます
		海外での販売実績があり、単純リスクは低値と考えられる
	国内での製造実績(出検数)(ロット数、ドーズ)	海外での販売実績があり、単純リスクは低値と考えられる 単味ワクチンとしてはXロット/年以下であるが、混合ワクチンとしてはYロット/年のため、単純リスクをZとした
試験実績	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(自家試験)	動物を用いた試験なので、物理化学試験に比べれば安定していないが、試験の特性を考えると安定していると言って良いと思われる
	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(検定試験)	Bワクチンの力価試験は動物試験であり、試験の性質上、試験結果は安定とは言い難い
	自家試験と検定試験の一致度	Bワクチンの力価試験は動物試験であり、試験の性質上、試験結果が一致することは稀

図 1 - 1 . 重要度（評価者別）に基づく総合的リスクスコアの度数分布

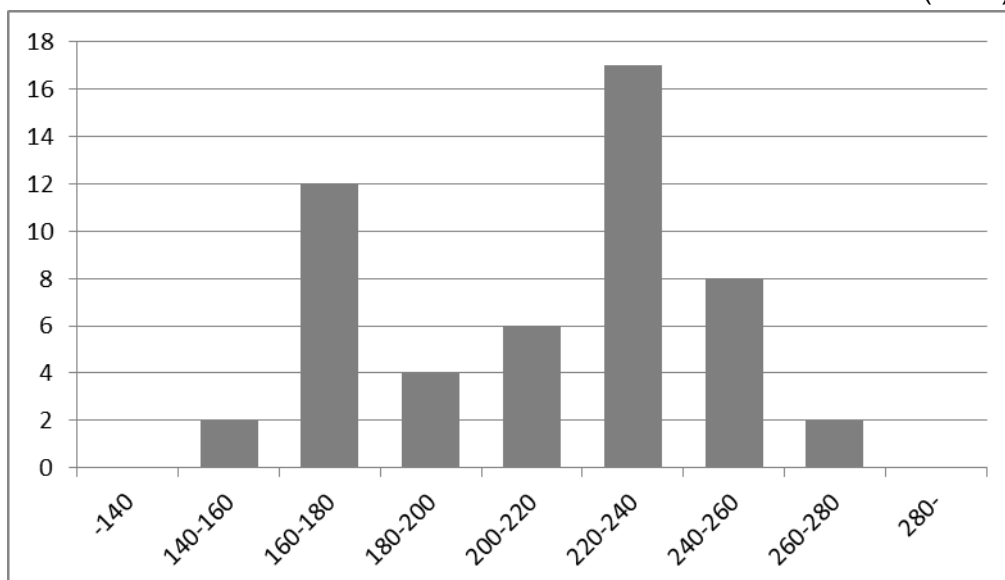
(n=51)



低リスク ←————→ 高リスク

図 1 - 2 . 重要度（平均値）に基づく総合的リスクスコアの度数分布

(n=51)



低リスク ←————→ 高リスク

## 別紙2 . 本研究で実施したリスク評価及びその結果等に対する意見・コメント

- 重要度スコアについては担当者の主観が入り易く、スコア設定に関する基準(例えば、3を基準として、それより高いか? 低いか?)が必要ではないか。
- 補正後のスコアについては、各担当者が抱えているイメージと合致しているかについて、検証が必要ではないか。
- 今回の調査から除外した項目(感染研で現状把握できない項目)もリスク評価を行う上で重要ではないか。
- 今回の調査では重要度を加味してスコアリングしたが、重要度を考慮せずに単純に足し算でスコアを積み上げるといった方法もあるのではないか。
- 現在検定において感染研が得られているSLP等の情報のみではなく、メーカーからレポートを提出させてその情報も取り入れた形での評価が望ましいのではないか。メーカー側にリスク評価のための資料を準備させることにより、感染研側の負担を軽減する効果も期待できると思われる。
- 総合リスクスコアが狭い範囲に収斂してしまうとグループ分けの判断が難しくなるので、そうならないような工夫が必要ではないか。
- 現行の総合リスクスコアは足し算方式で算出しているが、その方式だと各項目の全体への寄与が少なく、状況が変化したとしても総合リスクスコアに差が出てこないため、掛け算方式で算出した方がよいのではないか。
- 平均化された重要度スコアは項目間であまり差がないが、不合格率や再試験率は国家検定においてダブルチェックをする必要性を判断する上で重要なので、そういった項目はより重視されるべきではないか。
- SLP 審査のみでリリースすることについては、他の先進国の状況も考慮した上で慎重に判断する必要があるのではないか。
- 現在検定試験として実施している試験の中にはダブルチェックの必要性が低いものがまだあるので、試験項目の見直しを進め、SLP 審査に重きを置くことがリソースの有効活用に繋がるのではないか。
- 検定の効率化も大事であるが、国民の健康を守るという視点を重視した場合、必ずしも検定項目を減らすことが国民の利益に適うとは限らないのではないか。



## ・研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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 Circulating Genotypes in Sri Lanka.	Am J Trop Med Hyg	95(4)	908 - 914	2016
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
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