

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

ワクチン等の品質確保を目的とした
新たな国家検定システムの構築のための研究

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 脇田 隆字

平成31(2019)年 3月

目 次

	頁
I. 総括研究報告	
ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究	
研究代表者 脇田 隆字	1
II. 分担研究報告	
1. 血液製剤の国家検定の見直しについて	
浜口 功	13
2. 日本脳炎・狂犬病ワクチン国家検定の見直し	
西條 政幸	19
3. 蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直しに関する研究	
高橋 宜聖	23
4. 国家検定制度及びワクチンのリスク評価に関する研究	
石井 孝司	27
5. 動物代替試験の検討に関する研究	
花木 賢一	39
6. インフルエンザワクチンの国家検定試験の精度維持に関する調査・研究	
板村 繁之	44
7. B型肝炎ワクチンとセービン株由来不活化ポリオワクチンの in vitro 試験法に関する研究	
染谷 雄一	50
8. BCG 膀胱内用・ツベルクリン・抗毒素製剤の国家検定の見直しに関する研究	
森 茂太郎	54
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	57

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの
構築のための研究

研究代表者 脇田 隆字 国立感染症研究所 所長

研究要旨：国家検定は、ワクチン、血液製剤等の特に注意を要する医薬品に設けられている制度である。この制度は、WHOにおいても各国の規制当局が実施しなければならない必須要件と定めており、ワクチン、血液製剤等の品質確保において重要な役割を担っている。この一方で、ワクチン、血液製剤等の品質は向上しており、品質向上に合わせた柔軟な国家検定制度のあり方の検討は急務となってきた。本研究では、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としており、1) ワクチンの国家検定においては、すでに導入されている SLP 審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大、2) 国家検定に用いられている動物実験について、試験精度、再現性等の改善及び動物愛護の観点からの 3Rs 対応、3) ワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みの提案、を主として検討した。

- 1) 血液製剤については、製造・試験記録等要約書(SLP)審査制度の導入を目指し、血液製剤の連産製造を考慮して血液製剤に特化した SLP 作成指針を作成した。また、分画メーカーと協力して SLP 基本様式案を定め、ロット数の多い製剤として各社で定めた優先 7 品目について、製造販売承認書の内容を精読して各 SLP 様式案の作成を行い、試行に向けて準備を行った。蛇毒抗毒素製剤についても、はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討した。
- 2) 試験方法の評価と改良に関して、動物実験については、苦痛の軽減に関する事項について、人道的エンドポイントの設定と炭酸ガスによる安楽死法の改良について文献調査に基づき検討を行った。また、狂犬病ワクチン、B 型肝炎ワクチン、4 種混合ワクチンに含まれるセービン株由来不活化ポリオワクチン、破傷風トキソイドの力価試験について、実験動物を用いて免疫原性を評価する *in vivo* 試験から抗原量を測定する *in vitro* 試験への移行のための検討を進めた。インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の再現性について解析を行い、現在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、かなり再現性の良い試験法であることが分かった。
- 3) ワクチンのリスク評価に関しては、各評価項目の重要度による重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までのリスク評価と同様に相対的に低リスクグループと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。また、ワクチンのリスクを総合的に評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当と考えられた。国家検定に要する期間の短縮については、検定実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることにより、国家検定の質的な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びると考えられ、有効な解決策の一つであると考えられた。

以上の結果は、平成 30 年度から進められている「ワクチン行政全般に関する官民対話」において抽出された諸課題の解決にも資することが期待される。

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	伊藤睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
西條政幸	国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長	松村隆之	国立感染症研究所 免疫部
高橋宜聖	国立感染症研究所 免疫部 部長	落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長
石井孝司	国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長	内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
花木賢一	国立感染症研究所 動物管理室 室長	藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
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	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
染谷雄一	国立感染症研究所 ウイルス第二部 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
森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 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

研究協力者

大西 真	国立感染症研究所 副所長	清原知子	国立感染症研究所 ウイルス第二部
大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部
野島清子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	加藤はる	国立感染症研究所 細菌第二部
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	岩城正昭	国立感染症研究所 細菌第二部
百瀬暖佳	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	阿戸 学	国立感染症研究所 感染制御部 部長
楠 英樹	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	大槻紀之	国立感染症研究所 ウイルス第三部
水上拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	西塔 哲	国立感染症研究所 業務管理課
林 昌宏	国立感染症研究所		

A. 研究目的

国家検定制度は、製造販売承認制度、GMP調査制度、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、血液製剤等の生物学的製剤の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。近年、医薬品流通のグローバル化に伴い国家検定の国際標準化、医薬品の品質向上が図られているが、一方で企業におけるガバナンスやコンプライアンスのあり方等の課題が明らかとなって来ている。また、平成30年度から「ワクチン行政全般に関する官民対話」が進められているところであるが、動物試験の3Rs対応等国家検定に関連する課題については、本研究班でも検討することになった。本研究ではこうした内外の状況変化に対応すべく、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としている。

ワクチンの国家検定においては、製造・試験記録等要約書 (SLP) 審査が導入され、ワクチンの品質保証体制が質的に向上し、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が、その他の国家検定対象製剤 (血液製剤、抗毒素製剤等) については、未だ SLP 審査が導入されておらず、国際標準に合わせるためにも SLP 審査を導入すべき時期に来ている。一方、国家検定で実施する試験で不適合になる場合は極めて稀となり、ワクチン、血液製剤等の品質向上がうかがえる。本研究ではワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みを提案し、国家検定試験に必要なリソースの有効活用を目指す。また、国家検定に用いられている動物実験に関しては、試験精度、再現性等の改善及び欧州を中心に進

められている動物愛護の観点からの3Rs対応を検討する。さらに、WHO が主催する国際会議等に積極的に参加するなどして他国のロットリリース制度の状況を参考にしながら、我が国のワクチン、血液製剤等の国家検定制度の国際整合性の確保、並びに国家検定から得られる情報を適切に評価して検定試験を最適化すること、及び試験精度等の向上をめざした国家検定試験の見直しが必要であろうと考えている。これらは国家検定機関しかできないことである。

B. 研究方法

血液製剤等への SLP 導入

血液製剤メーカーとの協力体制の構築

血液製剤への SLP 審査制度導入に向け、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、KM バイオロジクスと、海外の血液製剤メーカー2社 (CSL ベーリング株式会社、シャイアー・ジャパン株式会社、血液製剤の原料となる分画用プラズマ (原薬等登録原簿(MF)) の採血、検査、製造を行っている日本赤十字社とで会合を持ち、血液製剤への SLP 審査制度導入の意図を説明し、協力体制を築いた。

血液製剤の SLP 基本様式案等の作成

ワクチン製剤の SLP 様式及び SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の共通の枠組みとなる様式案 (SLP 基本様式案) を作成した。また、ワクチン製剤の SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の SLP 作成指針案を作成し、適宜更新して各社へ情報提供した。さらに、日本血液製剤機構千歳工場で製造される中間体は、他の製造所に提供されて様々な製剤の原料として使用

されている。この4種類の間体MFのSLPの作成の必要性の有無、作成する場合の課題等について検討した。

関係書類の電子化の可能性および業務集中の解析

血液製剤は、約年間500ロット出検され、製剤の種類が多く、さらに増える可能性も高い。血液・安全性研究部がすべての血液製剤担当部であるため業務の集中が予想される。ワクチン製剤と血液製剤とで、職員1人当たりが対応すべきロット数等を評価した。また、重要な試験項目、工程管理試験成績、製造実績等の数値はトレンド解析を行う必要があるため、最適なデータ提出の方法についても検討した。

蛇毒抗毒素製剤へのSLP導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所であるKMバイオロジクス株式会社と感染研の抗毒素製剤の製剤担当室である、免疫部第二室および細菌第二部第三室がSLP導入に関するワーキンググループを結成し、SLP導入方法ならびに時期について検討を行った。

乾燥BCG膀胱内用ならびに精製ツベルクリンへのSLP導入

日本ビーシージー製造株式会社と製剤担当室（細菌第二部第四室）が、乾燥BCG膀胱内用ならびに精製ツベルクリンへのSLP導入について協議を行った。

試験方法の評価と改良

動物代替試験の検討

動物実験手技に関して基本事項を定めた公的あるいはそれに準ずる文書あるいは動物実験に際して国際的に引用されている文書7通をはじめ、実験動物福祉に積極的な

欧米の大学等研究機関の動物実験に関する標準作業手順書（SOP）並びに教育資料、さらに学術文献を検索し、人道的エンドポイントの設定と炭酸ガスによる安楽死法の改良について検討を行った。

狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

2018年度から2020年度に渡って行われるEDQM（欧州医薬品品質理事会）主催の「ヒト狂犬病ワクチンのELISA法による力価試験」に参加して、国際標準品および日本のワクチンを試料としてNIH法との比較を行い、自家試験および国家検定試験において力価試験としてELISA法が使用可能かを評価する。実際の試験が開始されるのは2019年度のため、本年度は狂犬病ワクチンの力価試験代替法として、主にELISA法についての研究論文を検索して現在の状況について解析した。

B型肝炎ワクチン力価試験法の見直し

市販の組換え沈降B型肝炎ワクチンを試験対象とし、無処置ワクチンと加温変性させた劣化ワクチンを作製した。劣化ワクチンは、in vitro試験で相対力価の低下を確認後、参照品、無処置ワクチン、劣化ワクチンについてin vivo試験を行い、劣化ワクチンのin vitro相対力価の低下がin vivo相対力価の低下に反映されているかを確認した。

セービン株由来不活化ポリオワクチン力価試験法の見直し

市販の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（4種混合ワクチン）を試験対象とした。それぞれの4種混合ワクチン製剤を加温処理して劣化させ、D抗原含量をin vitro試験法で測定した。また、1週間加温処理した

ワクチンの免疫原性測定（in vivo 試験）を実施した。いずれも、加温処理しない、4℃保存の製剤の値と比較した。

破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発

ワクチンで誘導される ELISA 抗体価を詳細に把握するため、ワクチン標準品（国内標準沈降破傷風トキソイド）を用いて、国家検定（3段階）よりも広い範囲の用量（5段階）でマウスを免疫し、採血後に ELISA で抗体価を測定する。また、部分採血の 4 日後に個々の動物に対して破傷風毒素で攻撃し、4 日間観察して引き起こされた症状の程度を国家検定の方法に準じスコアに変換する。血清の ELISA 抗体価をスコアと比較し、両者の間の対応を統計学的に検討して、症状のスコアと対応する抗体価レンジを決定する。

はぶ毒素（出血Ⅱ）の生物基からの削除検討

ヒトの血清中に存在する α 2-マクログロブリンが、はぶ毒素（出血Ⅱ）の出血活性を阻害するという知見に基づき、健常成人の血清中の α 2-マクログロブリン量を ELISA 法により測定した。次に、検体とはぶ試験毒素（出血Ⅱ）とを混合し、ウサギに皮内投与して、出血斑の大きさを測定し、ヒト血清および α 2-マクログロブリンによる阻害効果を調べた。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

ワクチンのリスク評価

平成 29 年度に実施したワクチンに対するリスク評価の試行において寄せられたコメントをもとに、平成 29 年度にワクチンの製剤担当室を対象にアンケート形式で実施し

たリスク評価の試行で得たデータを用いて、相加的な係数を設定していた重要度「1,2,3,4,5」を、相乗的な係数「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。なお、ワクチン製品の品質等に係る総合的リスクスコアは、各リスク評価項目の評価基準案に基づき評価した単純リスク（最もリスクが高い場合に 5 とし、1～5 の 5 段階で評価）と重要度を乗じることにより、各評価項目に対する当該製品の重み付リスクを算出、さらに各評価項目の重み付リスクを合計した値を総合的リスクスコアとした。また、リスク評価手法を構築する上で、検討が必要な事項について整理した。

国家検定に要する期間の短縮

国家検定では、実地の試験に加えて、ワクチン（中間段階品を除く）では SLP 審査、その他では自家試験成績書の精査が行われる。特に動物を用いる試験では、長期の試験期間を要するものも多い。また、国家検定は、原則として、製造販売業者及び製造所（以下、製造所等）で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならないことから、製造所等で実施する試験も長期間を要することが多い。以上の状況を踏まえ、国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト検体・情報を用いる実験は、「ヘルシンキ宣言」の主旨に従い、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の審査・承認のもと行った。動物実験は、「動物の愛護および管理に関する法律」「実験動物の使用および保管等に関する基準」に基づき、国立感染症研究所の動物実験委

員会の審査・承認のもと行った。

C. 研究結果

血液製剤等への SLP 導入

血液製剤メーカーとの協力体制の構築および SLP 様式作成

各社共通で使用する SLP 基本様式案を更新した。その後、基本様式案、および、血液製剤 SLP 様式作成指針案を作成し、その内容については、全血液製剤メーカー出席の全体会議で情報提供を行った。基本様式案及び血液製剤 SLP 様式作成指針案は適時修正し、全社へ情報提供を行った。

H30 年 11 月から、31 年 5 月にかけて、SLP 基本様式案、血液製剤 SLP 様式作成指針、各品目の製造販売承認書の内容、これまでの各社との会合での議論等に沿って、各社が作成した優先 7 品目 SLP 様式案の作成およびその精査を実施している。また、日本血液製剤機構(千歳工場)が製造している 4 種類の間体の SLP についても、中間体 MF を構成しない場合と同様のレベルで製造・試験記録等について確認する必要があると考えられ、現在検討を進めている。

関係書類の電子化の可能性および業務集中の解析

ワクチン製剤と血液製剤とで、検定従事者登録人員 1 人当たりが対応すべき製剤ロット数等を評価したところ、血液製剤の一人当たりの業務負担はワクチン製剤の 7 倍以上であり、MF 別冊の SLP 様式精査を含めるとさらに大きな負担増が予想された。そこで、各社から提出される SLP はエクセルベースで作成し、紙原本との同一性を保証した電子データの提出をお願いし、重要な規格試験、工程管理試験、製造実績等のトレンドニングに用いることにより効率化を

行うこととした。

導入スケジュール案の作成

血液製剤は 100 品目以上あり、そのうちグロブリン製剤が約 50 品目を占めている。短期間でトラブルなく、かつ効率良く全製剤について SLP 審査制度が導入できるようにするためには、SLP 様式案作成順序および試行の順序への考慮必須となる。先行して導入するグロブリン製剤の中で、ロット数の多い製剤を製販に選んでもらい、優先 7 品目を定め、まず優先して SLP 様式案を作成し、完了後に特殊免疫グロブリンを含めた他のグロブリン製剤へ広げ、最後に容量違い製剤に拡大させることで、無駄な修正や修正作業の負荷を減らす方針をとった。

グロブリン製剤の SLP 審査制度の試行開始は来年度を予定しており、1 年半の試行終了後に施行する。まず優先 7 品目から試行を開始し、試行期間中に適宜、照会回答、様式修正を繰り返した後、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ展開する予定であり、現在、具体的なスケジュールを検討している。

アルブミン製剤、凝固因子製剤の SLP 様式作成は、グロブリンと同様に製造販売承認書写しの提出をお願いし、承認書の精読後に、グロブリンと同様に基本様式案と SLP 作成指針に沿ってメーカーが作成した SLP 様式案を、承認書の内容と照合しながら作成する方針でいる。

細菌製剤・抗毒素製剤への SLP 導入

これまでに製剤メーカーと製剤担当室が協議を重ねた結果、細菌製剤や抗毒素製剤においても SLP 審査の導入を進めることとなっている。本年度は、各製剤の SLP 様式案を作成するとともに、SLP 試行などの今

後の予定について検討を行った。

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

ワーキンググループにおいて SLP 様式案を整備し、2019 年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追隨する形で進めることにした。

試験方法の評価と改良

人道的エンドポイントの検討

生物学的製剤基準に記載された致死性の動物試験項目の内、動物実験計画書に記載された人道的エンドポイントは、麻痺や硬直性痙攣の認知であり、ARENA-OLAW の Guidebook における瀕死または前瀕死状態に該当する。これに代わるもので、視覚的かつ客観的に評価できるものとして進行性低体温がある。赤外線体温計によるげっ歯類の体温測定に関する文献を検索したところ、何れの論文も体表体温測定が病態予測あるいは死をエンドポイントとする苦痛の軽減方法に代わり得ることを示唆していた。炭酸ガスによる安楽死処置条件については、吸入麻酔薬であるイソフルランが炭酸ガスに比べて忌避行動がみられないことから、CCAC Guidelines では推奨されていた。

ワクチンの動物を用いた力価試験代替法

狂犬病ワクチンの力価試験の代替法のうち、動物を使用しない方法として最もよく検討されている ELISA 法について、文献的に最適な方法を検討した。B 型肝炎ワクチンの力価試験について、現在日本で使用されている 2 社のワクチンを加温して劣化させ、動物試験と ELISA 試験の相関を検討した。37°C で 1 週間処理して劣化させた参照不活化ポリオワクチン（セービン株）につ

いて、D 抗原含量試験とラット免疫原性試験を実施したところ、加温処理することにより、すべての血清型で D 抗原含量の低下が認められ、1 型と 3 型については免疫原性の低下も有意であった。一方、2 型の免疫原性については変化が認められなかった。破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発に関しては、症状のスコアと対応する抗体価レンジの決定を進め、国家検定および各社における自家試験の方法を代替法に移行することを目指す。

はぶ毒素（出血Ⅱ）の生物基からの削除検討

はぶ毒素（出血Ⅱ）の出血活性がヒト血清中に含まれる α 2-マクログロブリンにより完全中和されるとの報告については再現可能であることが確認され、血清 180 μ L により 1 MHD のはぶ毒素（出血Ⅱ）を完全中和できることが示された。

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験である SRD 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。再現性良く試験実施するために試験者の習熟が重要であることが示唆された。また、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。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、品質の良い

標準抗原等を用いて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。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

ワクチンのリスク評価について

平成 29 年度のリスク評価では、重要度の標準を「3」にすることを明記した上で、リスク評価を実施した。その結果、評価者間の重要度の平均値は概ね平準化されたが、一方で重要な評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい状況になった。そこで、重要度として単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った結果、製品毎の総合的リスクスコアは、製品間の違いは最大で約 3 倍であり、二峰性のピークを示すスコア分布となった。各評価項目の重要度の平均を見ると、大項目間の重要度の平均には大きな違いは概ね見られなかった。さらに、二峰性を示すのは実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」によるものであることが明らかとなった。

国家検定に要する期間の短縮について

国家検定で実施する SLP 審査、自家試験成績書の精査に要する期間を短縮することは難しく、国家検定に要する期間を短縮するためには、試験期間を短縮することが重要になる。感染研では、検定申請の受付後、可能な範囲で速やかに検定試験を実施し、標準的事務処理期間に比較して短い期間で国家検定を終了しており、さらなる期間の短縮には、増員のみならず施設の拡充も必要になることから現実的には難しい。現在、併行検定は厳格かつ限定的に運用されているが、併行検定の申請を柔軟に受け付ける

ことにより、早期に国家検定を開始することができるため、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでの期間を短縮することが期待される。

D. 考察

血液製剤等への SLP 導入

欧米、アジア等の多くの国では、血液製剤のロットリリースにおいて SLP 精査を実施しているが、我が国はまだ未導入であり、なるべく早くに全製剤について SLP 審査制度を導入する意向である。グロブリン製剤を先行して実施し、凝固因子製剤、アルブミン製剤等（凝固因子製剤等）全製剤へのなるべく早期の SLP 審査制度の導入に向けて、本研究班において活動を継続する予定でいる。

また今後、血液法が改正となり、余剰の中間体の国内外を含めたメーカー間での有効利用が増えてくる可能性があり、MF 登録される中間体の種類やその使用製剤が増えてくると予想される。中間体の SLP 別冊の精査の意義が注視される可能性もあり、慎重に議論しながら進めて行く必要があると考えられる。

一方、抗毒素製剤への SLP 審査導入については、比較的出検頻度の高い乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、出検頻度の低いその他の抗毒素製剤については追随する形が妥当であると考えられ、2019 年度出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素から試行することにした。今後、細菌製剤や抗毒素製剤にも SLP 審査が導入されることによって、これらの製剤の品質がより確保され、国民の健康や福祉に貢献することが期待される。

試験方法の評価と改良

当初の研究目的である国家検定における3RのReplacementについて検討する代わりに、Refinementに関わる2つの事項について文献調査に基づく検討を行った。人道的エンドポイントの検討に関して、赤外線体温計による体温測定に基づく人道的エンドポイントの設定は、瀕死または前瀕死状態に至る前に安楽死を施すことが可能になると期待される。安楽死法の検討に関して、イソフルランで前麻酔を行い、深麻酔下で動物を高濃度の炭酸ガスに曝露させて致死させる方法は実践的と考える。今後も国内外の安楽死法に関する情報を収集し、より動物に苦痛を与えない方法を導入していく必要がある。

狂犬病ワクチンの力価試験に関して、検討予定のELISA法は持続可能で非常に有用な方法であると期待される。生物基上は必要な時にNIH法を行うことができるように、併記の形で改正を行いたいと考えている。B型肝炎ワクチンについては、in vivo 相対力価とin vitro 相対力価の相関がメーカーによって異なっていることが判明し、本研究班での検討の重要な課題となることが判明した。セービン株由来不活化ポリオワクチンについては、加温処理によるD抗原含量低下の度合いは製剤毎に異なり、両製剤の組成の違いが影響すると考えられる。また、37°Cで1週間処理した製剤の中和抗体誘導能は、概ねD抗原量の低下の程度に応じ低下していたが、製剤の違いや血清型毎のロットへの免疫原性の差異があることから、必ずしも一定の相関を見出すことは難しいと考えられた。攻撃法に代わる新たな破傷風トキソイド力価試験法に関して、本研究で開発する代替法は、現行の攻撃法における「判定」の指標である「症状による数値化」を「ELISAによる測定」に置き換える

だけの「部分的な変更」であるため、現行法との高い整合性が期待できる。

インフルエンザワクチンに関しては、現在、年間60から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いと考えられた。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

重要度の重み付けとして、単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更することにより、総合的リスクスコアを算出する際に重要度が高い評価項目のスコアがより反映されるようにし、再解析を行った。今回の評価では、昨年度のリスク評価における課題「非常に重要と考えられる評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい」の改善がみられると考えられた。全体的には、昨年度までの評価結果と同様の傾向を示し、製品毎の総合的リスクスコアについても、概ね昨年度までと同様のリスクグループに位置していたが、一部大きく総合的リスクスコアの順位が変動している製品が見られた。今後、本研究で得られた総合的リスクスコアを各評価者にフィードバックし、評価者からの意見を踏まえたリスク評価手法の更なる改善に向けた検討を行う。また今後、「評価者別（ワクチン別）」の重要度か、あるいはワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのかについても検討を進める。さらに、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスク

を評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等々を評価に組み入れることが妥当であると考えられた。

併行検定は、感染研による実地の試験やSLP 審査又は自家試験成績書の精査が通常の家検定と同じく実施され、実施期間そのものを短縮するわけではないことから、家検定の質的低下や信頼性の低下を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮することが期待できる。海外でも併行検定が積極的に実施されている国は複数ある。今後は、実際に家検定を担当している部署への調査を行い、併行検定の柔軟な運用に対し肯定的な意見が得られた場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課と意見交換を行い、今後の方向性を検討していきたい。

E. 結論

血液製剤の家検定へのSLP導入については、血漿分画製剤メーカーと協力体制を築き、共通の枠組みとなるSLP基本様式案を作成した。なるべく早くに全製剤についてSLP審査制度を導入する意向である。抗毒素製剤へのSLP審査導入についても、2019年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させてSLP審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進める予定である。

試験方法の評価と改良に関して、人道的エンドポイントの設定は、現行の瀕死または前瀕死状態に至るまで観察を続ける代わりに体温測定に基づく方法を採用する。小型げっ歯類の炭酸ガスによる安楽死法は、現行の炭酸ガス単独による方法に代えてイソフルラン前麻酔を行った後に高濃度炭酸ガスに曝露させる方法を採用する。これらの改良により、家検定の動物試験

で用いる実験動物の苦痛の軽減(Refinement)を一層図ることができると考える。狂犬病ワクチンの力価試験に関しては、代替法としてのELISA法の実用化によって、動物愛護における国際協調だけではなく、効率化および試験精度においても改善が期待される。B型肝炎ワクチンの力価試験のin vitro試験への変更については、製造工程変更後の新規製造ワクチンで再度in vivoおよびin vitro相対力価のバリデーションを取り直す予定である。セービン株由来不活化ポリオワクチンについては、4種混合ワクチンの加温処理に伴うD抗原量の低下(in vitro試験の結果)は概ね免疫原性の低下(in vivo試験の結果)に反映され、製剤のD抗原含量の測定に問題がなければ、その免疫原性は確保できると結論できた。また、3Rに基づいた破傷風トキソイド力価試験の改良法についても検討を開始した。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、標準抗原の品質を高め、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思われる。

今年度実施したワクチン製品のリスク評価では、各評価項目の重要度による重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までのリスク評価と同様に相対的に低リスクグループと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。また、総合的にワクチンの品質等に係るリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性

状況」等評価に組み入れることが妥当と考えられた。国家検定に要する実施期間の短縮の可能性については、実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることによって、国家検定の質的な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget*, 2018, 9(40):25751- 25763. doi: 10.18632/oncotarget. 25399.
- 2) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I. In vitro Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans. 2018.J Immunotoxicol, 15(1):53-62, doi: 10.1080/1547691X.2018.1447052.
- 3) Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T, Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza

vaccines and adjuvants in Japan. 2018. *Vaccine*, 36(43):6449-6455. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.021.

- 4) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, and Hamaguchi I, Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development. 2018. *Vaccine*,36(46):7112-7118.doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.009.
- 5) Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J. The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific. *Osong Public Health Res Perspect*. 9(3): 133-139, 2018
- 6) Noriko Shimasaki, Akira Okaue, Ritsuko Kikuno, Katsuaki Shinohara. Comparison of the filter efficiency of medical nonwoven fabrics against three different microbe aerosols. *Biocontrol Science*, 23(2), 61-69 (2018)
- 7) Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum

antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine. *Heliyon* 5 (1), e01113 (2019)

- 8) Sun, L., Kono, N., Toh, H., Xue, H., Sano, K., Suzuki, T., Ainai, A., Orba, Y., Yamagishi, J., Hasegawa, H., Takahashi, Y., Itamura, S., Ohnishi, K. Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing. *J. Vis. Exp.* (145), e58804, doi:10.3791/58804 (2019).
- 9) 染谷雄一、清水博之「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」*ウイルス* 68(1):31-40, 2018.

2. 学会発表

- 1) Kayoko Sato, Hideki Asanuma,

Takato Odagiri, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Establishment of in vitro assays for the potency of the influenza vaccines based on the macrophage activations. 6th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 2018年9月

- 2) Noriko Shimasaki, Takato Odagiri, Shigeyuki Itamura, Development of antigen-capture ELISA to measure the HA content of two influenza B vaccine viruses included in quadrivalent influenza vaccine. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

血液製剤の国家検定の見直しについて

研究分担者	浜口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
研究協力者	野島 清子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
	大隈 和	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
	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
	水上 拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	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

研究要旨：国立感染症研究所では、年間約 500 ロットの血漿分画製剤（血液製剤）の国家検定を実施しており、現在、製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）審査によるロットリリースの導入を進めている。まずはグロブリン製剤を先行し、その後順次全製剤へ展開する予定である。

血漿分画製剤は 100 品目以上あり、その全てが複数の原料血漿プールから順次精製して連産されるなど製造が複雑である。そのため、原料、中間体の工場間および国間の移動があり、1 ロットに関連する原料プール数、原薬等登録原簿(MF)登録された中間体バッチ数が非常に多い。こうした状況に即して、ワクチン製剤とは別に血液製剤に特化した SLP 様式作成指針を別途作成し各品目の SLP 様式を作成することとした。

今年度は、各社、各工場毎にロット数の多い 1 品目を選び、優先 7 品目として定め、感染研に提出された製造販売承認書の写しを基に様式案を作成し、各社個別、全社合同で複数回の会合を重ね、個別の SLP 様式案をメーカーと作成すると同時に、全製剤に共通の参考となるような感染研 SLP 基本様式案を作成した。

また、具体的に SLP 様式案を作成する過程で、SLP 審査制度導入までにクリアしないといけない課題が見つかり、それらについては別途適宜対処している。平成 31 年度にはグロブリン製剤について試行を開始する予定である。

A. 研究目的

欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいて製造・試験記録要約書

(Summary lot protocol (SLP))の精査を実施しているが、我が国はまだ未導入である。本研究班では、血漿分画製剤（血液製

剤)のロットリリースへの SLP 審査制度導入を目指す。

先行しているワクチン製剤との相違を考慮し、分画製剤メーカーの協力を得ながら、血液製剤特有の連産状況を反映させた SLP 基本様式案を作成する。我が国のロットリリースにおいて、安全性や有効性に関する項目の試験の実施に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても精査し、工程管理試験の結果データ等についても確認することにより、製造と品質の紐付けを可能にし、血液製剤の安全性確保と安定供給に貢献する。

B. 方法

1. 血液製剤メーカーとの協力体制の構築

血液製剤への SLP 審査制度導入に向けた感染研のワーキンググループは、血液・安全性研究部、品質保証・管理部、感染研業務管理課で構成される。

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、KM バイオロジクスと、海外の血液製剤メーカー2社、CSL ベーリング株式会社、シャイアー・ジャパン株式会社の担当者と感染研 WG とで、H30 年度は各社と少なくとも2回の会合を持った。

2. 日本赤十字社との協力体制の構築

日本赤十字社は、血液製剤の原料となる分画用プラズマ(原薬等登録原簿(MF))の採血、検査、製造を行っている。SLP では、国家検定申請される製剤ロットに関与する原血漿についての記載項目を設けており、生物由来原料基準で定められている感染症マーカーのスクリーニング結果や、試

験法等を含めた情報がリアルタイムに日本赤十字社から血液製剤メーカーへ提供されることが必須となる。そこで、日本赤十字社、厚労省、感染研とで会合を持ち、血液製剤への SLP 審査制度導入の意図を説明し、協力体制を築いた。

3. 製造承認販売申請書写しの感染研への提出

厚労省から感染研宛に発出された事務連絡の内容を受けるかたちで、感染研所長名で各社社長宛の事務連絡を発出し、製造販売承認書の写しの提供についての協力依頼をすることにより感染研へ承認書の写しが提出された。原薬等登録原簿登録証の写しについても同様の手順を踏んだ。

4. 共通の枠組みとなる SLP 基本様式案の作成

ワクチン製剤の SLP 様式及び SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の共通の枠組みとなる様式案(SLP 基本様式案)を作成し、必要に応じて複数回更新し、その適宜各社へ情報提供した。各品目の SLP 様式案は、この基本様式案を基にして作成することとした。

5. 血液製剤の SLP 作成指針の作成

ワクチン製剤の SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の SLP 作成指針案を作成し、適宜更新して各社へ情報提供した。各品目の SLP 様式案は、この作成指針に沿って作成することとした。

6. 原薬等登録原簿(MF)製造部分の SLP 様

式案(別冊)の作成

血液製剤には5種類のMFが関与しており、そのうち4種類(脱クリオ分画用プラズマ、PⅡ+Ⅲペースト、PIV-1 ペースト、PIV-4 ペースト)は、日赤から提供される分画用プラズマから日本血液製剤機構千歳工場で中間体として製造され、これらの中間体MFは他の製造所に提供されて様々な製剤の原料として使用されている。この4種類のMFのSLPの作成の必要性の有無、作成する場合の課題等について検討した。

7. 電子書類の可能性および業務集中の解析

血液製剤は、約年間500ロット出検され、製剤の種類が多く、さらに増える可能性も高い。血液・安全性研究部がすべての血液製剤担当部であるため業務の集中が予想される。ワクチン製剤と血液製剤とで、職員1人当たりが対応すべきロット数等を評価した。また、重要な試験項目、工程管理試験成績、製造実績等の数値はトレンド解析を行う必要があるため、最適なデータ提出の方法についても検討した。

8. 導入スケジュール案の作成

血液製剤は100品目以上あり、そのうちグロブリン製剤が約50品目を占めている。効率よく全製剤のSLP審査制度が導入できるようにするため、SLP様式案作成順序について検討した。

C. 結果

1. 血液製剤メーカーとの協力体制の構築およびSLP様式作成

本年度の4月に各社から提出された製

造販売承認書写しの内容を精読し、4月から8月にかけて、まず各社と第1回目の会合を持ち、不明点、疑問点、製造フロー等の製剤特有の事項について確認し、さらに各社が記載可能な記載項目について議論し、各社共通で使用するSLP基本様式案を更新した。

各社との第2回目の会合(6月~9月)では、基本様式案に沿ってメーカーが作成したSLP様式案について議論し、各社との2~3回の会合を終えた後に、基本様式案、および、血液製剤SLP様式作成指針案を作成し、その内容については、全血液製剤メーカー出席の全体会議で情報提供を行った。会合を重ねる度に新たな課題が生じ、基本様式案及び血液製剤SLP様式作成指針案は適時修正し、全社へ情報提供を行った。

H30年11月から、31年5月にかけて、SLP基本様式案、血液製剤SLP様式作成指針、各品目の製造販売承認書の内容、これまでの各社との会合での議論等に沿って、各社が作成した優先7品目SLP様式案の作成およびその精査を実施している。

2. MF製造部分のSLP様式案(別冊)の作成

4種類のMF(脱クリオ分画用プラズマ、PⅡ+Ⅲペースト、PIV-1 ペースト、PIV-4 ペースト)を製造している日本血液製剤機構(千歳工場)と感染研の間で協力体制を築いた。これらの中間体のSLPについても、中間体MFを構成しない場合と同様のレベルで製造・試験記録等について確認する必要があると考えた。

しかし、MF別冊は最終小分製品の国家検定出検時に製造販売業者(製販)が製販

の責任で提出すべき書類である点、製販の製造計画は MF 製造者には公開できない点、MF の製造内容は製販に公開出来ない点、同じ MF バッチから複数製剤が製造されるため複数回 MF 別冊が感染研に提出される可能性がある点、複数回の提出を避けるためにはメーカー及び感染研に複雑なシステム構築が必要になる点など新たな課題が出来きており、丁寧に議論が必要と考えられる。

3. 電子書類の可能性および業務集中の解析

血液製剤は、約年間 500 ロット出検され、製剤の種類が多く、さらに増える可能性も高い。血液・安全性研究部がすべての血液製剤担当部であるため業務の集中が予想される。ワクチン製剤と血液製剤とで、検定従事者登録人員 1 人当たりが対応すべき製剤ロット数等を評価したところ、血液製剤の一人当たりの業務負担はワクチン製剤の 7 倍以上であり、MF 別冊の SLP 様式精査を含めるとさらに大きな負担増が予想された。そこで、各社から提出される SLP はエクセルベースで作成し、紙原本との同一性を保証した電子データの提出をお願いし、重要な規格試験、工程管理試験、製造実績等のトレンドニングに用いることにより効率化を行うこととした。

4. 導入スケジュール案の作成

血液製剤は 100 品目以上あり、そのうちグロブリン製剤が約 50 品目を占めている。短期間でトラブルなく、かつ効率良く全製剤について SLP 審査制度が導入できるようにするためには、SLP 様式案作成順序およ

び試行の順序への考慮必須となる。

先行して導入するグロブリン製剤の中で、ロット数の多い製剤を製販に選んでもらい、優先 7 品目を定め、まず優先して SLP 様式案を作成し、完了後に特殊免疫グロブリンを含めた他のグロブリン製剤へ広げ、最後に容量違い製剤に拡大させることで、無駄な修正や修正作業の負荷を減らす方針をとった。

グロブリン製剤の SLP 審査制度の試行開始は来年度を予定しており、1 年半の試行終了後に施行する。まず優先 7 品目から試行を開始し、試行期間中に適宜、照会回答、様式修正を繰り返した後、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ展開する予定であり、現在、具体的なスケジュールを検討している。

アルブミン製剤、凝固因子製剤の SLP 様式作成は、グロブリンと同様に製造販売承認書写しの提出をお願いし、承認書の精読後に、グロブリンと同様に基本様式案と SLP 作成指針に沿ってメーカーが作成した SLP 様式案を、承認書の内容と照合しながら作成する方針でいる。

D. 考察

欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいて SLP 精査を実施しているが、我が国はまだ未導入であり、遅れを取っている状況である。WHO Blood Regulators Network (BRN) は、2011 年に各国の行政機関に対してアセスメントクライテリアを発出し血液製剤のロットリリースにおいて SLP 審査の実施を求めているところであり、我が国においてもなるべく早くに全製剤について SLP 審査制度

を導入する意向である。

グロブリン製剤を先行する方針については、平成 27 年度には感染研 WG で、平成 28 年度には血漿分画製剤メーカーとの会合において、グロブリン製剤を全メーカーが製造している点、原料および中間体の製造所間や国間の移動などすべてのパターンを含む点、数が多い点、試行中に考える問題点が表面化出来る可能性が高い点、などを考慮して決定している。

凝固因子製剤、アルブミン製剤等（凝固因子製剤等）への SLP 導入については、これまでグロブリン製剤で検討してきた事項のうちの一部、基本様式を練り上げる過程、作成指針の作成が不要であり、試行期間も短縮できることが予想される一方で、承認書の精読、製造等に関する疑問等の照会、様式案の作成、提出された様式案と承認書との照合等の作業については省略出来ないと考える。なるべく早くに全製剤への SLP 審査制度の導入に向けて、本研究班において活動を継続する予定でいる。

また今後、血液法が改正となり、余剰の中間体の国内外を含めたメーカー間での有効利用が増えてくる可能性があり、MF 登録される中間体の種類やその使用製剤が増えてくると予想される。中間体の SLP 別冊の精査の意義が注視される可能性もあり、慎重に議論しながら進めて行く必要があると考えられる。

SLP 導入の検討の中で、海外で製造される製剤について「規格および試験」に規定された試験を製造元で行うか日本で行うかは、製造元の国と日本がどのような取り決めを行っているかで対応が異なる等、重要な事項が分かかってきており、SLP 審査制

度導入の枠組みとは別に別途適切に対応され対策がなされている。

我が国のロットリリースにおいて、安全性や有効性に関する項目の試験の実施に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても精査し、工程管理試験の結果データ等についても確認することにより、製造と品質の紐付けを可能にし、血液製剤の安全性確保と安定供給に貢献できると考えられる。

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とが協力体制を築き、我が国においてもなるべく早くに全製剤について SLP 審査制度を導入する意向である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Takai M, Asanuma H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I Modeling for influenza vaccines and adjuvants profile for safety prediction system using gene expression profiling and statistical tools. *PLoS One*, 2018, 13(2):e0191896.doi: 10.1371/journal.pone.0191896
- 2) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget*, 2018, 9(40):25751- 25763. doi:

10.18632/oncotarget.25399.

10.1016/j.vaccine.2018.09.021.

3) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I. In vitro Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans. 2018.J Immunotoxicol, 15(1):53-62, doi: 10.1080/1547691X.2018.1447052.

5) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, and Hamaguchi I, Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development. 2018. Vaccine,36(46):7112-7118.doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.009.

4) Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T, Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza vaccines and adjuvants in Japan. 2018. Vaccine, 36(43):6449-6455. doi:

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

日本脳炎・狂犬病ワクチン国家検定の見直し

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 室長
林 昌宏 国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長

研究要旨：狂犬病ワクチン検定試験における力価試験の代替法として動物を使用しない抗原 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)法を導入することを目的として、EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines : 欧州医薬品品質理事会) 主催のプロジェクト「ヒト狂犬病ワクチンの ELISA 法による力価試験」に参加を行う。実際の試験は来年度から開始予定であるため、本年度は文献により代替法および本プロジェクトの概要について調査した。その結果、サンドイッチ ELISA は最も有望視されており、NIH 法との相同性も高いことが分かった。ELISA 法の実用化によって動物愛護における国際協調だけではなく、効率化および試験精度においても改善が期待される。

A. 研究目的

国家検定は、ワクチン及び血液製剤等の特に注意を要する医薬品に設けられている制度であり、品質確保において重要な役割を担っている。一方で、ワクチンの品質の向上によって国家検定制度は見直しの時期に来ている。本研究班では、製剤のリスクの度合いに応じた試験項目および実施回数の見直しと同時に試験方法の改良についても検討を行っている。試験方法の改良の際には、その試験法の妥当性や試験としての精度および再現性などが重要であることはもちろんであるが、実験動物に対する配慮も重要な課題となる。

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与えることが問題となっており、我々はこれまでに Refinement (動物が受ける苦痛の軽減) を目的に人道的エンドポイントの導入を行った。しかしながら、究極的には動物を全く用いない方法への転換が望ましい。

そこで、本研究では狂犬病ワクチン検定試験における力価試験の代替法として動物を使用しない抗原 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)法を導入することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、2018年度から2020年度に渡って行われるEDQM (European Directorate for the Quality of Medicines : 欧州医薬品品質理事会) 主催のBSP (Biological Standardisation Programme) 148プロジェクト「ヒト狂犬病ワクチンのELISA法による力価試験」Human Rabies vaccine ELISA potency assayに参加して、国際標準品および日本のワクチンを試料としてNIH法との比較を行い、自家試験および国家検定試験において力価試験としてELISA法が使用可能かを評価する。

実際の試験が開始されるのは2019年度であり、本年度はその準備期間に当たる。そこで、本年度は狂犬病ワクチンの力価試験代替法として、主にELISA法についての研究論文を検索して現在の状況について解析した。

C. 研究結果

1. 力価試験代替法

力価試験の代替法のうち動物を使用しない方法としては以下3つが主に検討されてきた。①抗原結合試験 (Antigen Binding Test) : 段階希釈したワクチンと一定量の中和抗体を反応させ、狂犬病ウイルスを加えてフォーカス減少法を行う。多くの抗原が含まれているほど中和抗体が吸着され、中和力価が低くなる。②単純放射状免疫拡散法 (single radial immunodiffusion method) : 主要抗原であるG(糖)タンパク質に対する抗体を含むゲルに穴を開けてワクチンを入れ、沈

降輪の大きさからタンパク含量を測定する。③ELISA法 : ワクチンに含まれるGタンパク質の量を酵素標識抗体によって検出することにより含量を測定する。これらのうち、ELISA法が最もよく検討されており、下記に示すいくつかの方法がある。

2. ELISA法の種類

1. 間接ELISA : 段階希釈したワクチンと一定量の中和抗体を反応させたものをプレート上の精製抗原と反応させ、酵素抗体により検出する。OD値が低い方が抗原量が多いと判定される。
2. 直接ELISA : Essen-ELISAとも呼ばれる。ワクチンを直接プレートに貼り付け、酵素標識抗体で抗原量の測定を行う。
3. サンドイッチELISA : Gタンパク質に対する抗体をコートしたプレートにワクチンを加え、捕捉された抗原を検出用の抗体で検出する。

3. これまでの研究

これまでの研究において、Gタンパク質の構造が非常に重要であることが明らかになっている。つまり、Gタンパク質はウイルス粒子上では3量体を形成しているが、このフォームのみが感染防御に働く免疫を惹起できるのである。そのため、検体をゲル濾過等によって処理して事前にsolubleのGタンパク質を除いておく、もしくは、3量体のみを認識するモノクローナル抗体を使用するという2つのアプローチが取られてきた。ELISA法のうち最もよく研究されているのは サンドイ

ッチ ELISA である。本法による研究では概ね NIH 法との高い相同性(0.71～0.99)が得られている。

4. BSP148 プロジェクトの事前実験:本プロジェクトの事前実験として3種類のワクチンを使用して、3つの異なる抗体を用いたサンドイッチELISAを用いた事前実験が行われ、その結果が論文として発表されている(参考文献10) 当該研究では Sanofi-Pasteur, Novartis Vaccines&Diagnostics およびGlaxoSmithKline の3社のワクチンを使用し、G タンパク質に対するポリクローナル抗体および2種類のモノクローナル抗体を組み合わせた3種類のプロトコルについて、各ウイルス株に対する反応性、結果の安定性および抗体の供給等を比較した結果、捕捉抗体として Mab WI 1112, 検出抗体として Mab D1-25 を用いた方法が最も適していると判断された。本試験法は NIH 法に対して 0.78～0.99 という高い相同性を示している(参考文献11)。

D. 考察

これまでの研究においてサンドイッチ ELISA 法は現在のゴールドスタンダードである NIH 法と比較して高い相同性を有することが証明されている。工程内管理試験としてはすでに ELISA 法を使用している製造所も多い。また、動物用ワクチンでは ELISA 法または抗原結合試験のみによる検定が日本を含むいくつかの国で行われている。当該研究で使用されているモノクローナル抗体はパスツール研究所とウィスター研究所で作製されたものであ

るが、これらの抗体については、今後市販化される予定であり、誰でも入手が可能となる。これらのことから今回検討予定の ELISA 法は持続可能で非常に有用な方法であると期待される。

次年度は実際に本法を使用して国際標準品を用いた実験を行う予定であるが、バリデーション終了後には、実際の検定品についても NIH 法と同時に ELISA 法を使用してデータの蓄積を行いたい。また、生物基上は必要な時に NIH 法を行うことができるように、併記の形で改正を行いたいと考えている。

E. 結論

サンドイッチ ELISA はこれまでの研究から力価試験の代替法として最も有望視されている。ELISA 法の実用化によって動物愛護における国際協調だけではなく、効率化および試験精度においても改善が期待される。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献リスト

1. Rabies vaccine potency control: comparison of ELISA systems for antigenicity testing. Rooijackers EJ, Uittenbogaard JP, Groen J, Osterhaus AD. J Virol Methods, 1996
2. Use of ELISA for in vitro Potency Test of Rabies Vaccines for Animal Use. K. Gamoh, M. Senda, O. Itoh, M. Muramatsu, N. Hirayama, R. Koike, Y. S. Endoh, N. Minamoto. Biologicals, 1996

3. Inactivated rabies vaccine control and release: use of an ELISA method. Fournier-Caruana J, Poirier B, Haond G, Jallet C, Fuchs F, Tordo N, Perrin P. *Biologicals* 2003
4. Establishment of a potency test by ELISA for a rabies vaccine for animal use in Japan. Gamoh K1, Shimazaki Y, Senda M, Makie H, Itoh O, Muramatsu M, Hirayama N, Hatakeyama H. *J Vet Med Sci*, 2003
5. A simple immuno-capture ELISA to estimate rabies viral glycoprotein antigen in vaccine manufacture. Nagarajan T, Reddy GS, Mohana Subramanian B, Rajalakshmi S, Thiagarajan D, Tordo N, Jallet C, Srinivasan VA. *Biologicals*, 2006
6. A relevant in vitro ELISA test in alternative to the in vivo NIH test for human rabies vaccine batch release. Gibert R, Alberti M, Poirier B, Jallet C, Tordo N, Morgeaux S. *Vaccine* 2013
7. A novel site-II directed glycoprotein estimation ELISA to aid rabies vaccine manufacture for veterinary and human use. Abhinay G, Dessain S, Srikanth A, Senthilkumar RL, Vidyasagar P, Praveen A, Chandrasekhar Reddy RV, Swapna Reddy E, Rajendra L. *Vaccine* 2014
8. A versatile in vitro ELISA test for quantification and quality testing of infectious, inactivated and formulated rabies virus used in veterinary monovalent or combination vaccine. Sigoillot-Claude C1, Battaglio M, Fiorucci M, Gillet D, Vimort AS, Giraud Y, Laurent S, Vaganay A, Poulet H. *Vaccine* 2015
9. Rabies vaccine response measurement is assay dependent. Moore SM, Pralle S, Engelman L, Hartschuh H, Smith M. *Biologicals* 2016
10. Replacement of in vivo human rabies vaccine potency testing by in vitro glycoprotein quantification using ELISA - Results of an international collaborative study. Morgeaux S, Poirier B, Ragan CI, Wilkinson D, Arabin U, Guinet-Morlot F, Lewis R, Meyer H, Riou P, Shaid S, Volokhov D, Tordo N, Chapsal JM. *Vaccine* 2017
11. G-protein based ELISA as a potency test for rabies vaccines. Chabaud-Riou M, Moreno N, Guinchard F, Nicolai MC, Niogret-Siohan E, Sève N, Manin C, Guinet-Morlot F, Riou P. *Biologicals* 2017
12. Development of a relative potency test using ELISA for human rabies vaccines. Wang Z, Sun Y, Wu X, Carroll DS, Lv W, You L, Ji Y, Shi J, Yan J, Xu G, Meng S. *Biologicals* 2018

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直しに関する研究

研究分担者 高橋 宜聖 国立感染症研究所 免疫部

研究協力者 松村 隆之 国立感染症研究所 免疫部

研究要旨：はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討するため、抗毒素製剤所（KM バイオロジクス株式会社）、細菌に関する抗毒素製剤担当室である感染研細菌第二部、および免疫部との間で協議を行なった。2019 年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進めることになった。また、はぶ毒素（出血Ⅱ）の出血活性がヒト血清中に含まれる α 2-マクログロブリンにより阻害されるとの学術論文による報告（Jpn J Infect Dis, 2018）を受け、はぶ咬傷歴のない健常ヒト血清の抗出血Ⅱ活性を、生物学的製剤基準の力価試験に準じて測定した。その結果、ヒト血清 1 リットルには乾燥はぶウマ抗毒素製剤 1 バイアルに含まれる下限値（6000 単位）の抗出血Ⅱ価が既に存在するとの結果が得られ、はぶ毒素（出血Ⅱ）ならびに本毒素を用いた力価試験を生物学的製剤基準より削除することについて検討を開始した。さらに、2008 年に日中韓で共同作製した標準まむし抗毒素が韓国で枯渇したことを受け、第 2 回 WPR-NCL ワークショップで、韓国から再度共同標準抗毒素の作製を提案されたが、日本、中国は在庫が十分にあるため、韓国が独自で国内標準品を作製し、その品質確認を日本、中国がサポートすることで合意した。平成 30 年度に、韓国国内標準品候補品が感染研に送付され、候補品の力価試験を免疫部で実施し、試験成績を期限内に韓国に提供した。

A. 研究目的

我が国で承認されている蛇毒抗毒素製剤には、乾燥はぶウマ抗毒素（はぶ抗毒素）と乾燥まむしウマ抗毒素（まむし抗毒素）がある。抗毒素製剤には、SLP 審査が未だ導入されておらず、課題となっていたため、SLP 導入を検討することを目的とした。

また、WHO ガイドラインが改定され、地域標準品や自家標準物質の導入の検討、動物倫理における 3R の遵守・推進が勧奨されている。国際的な動向に歩調を合わせ

る試みとして、2008 年に日本、中国、韓国が共同研究として製造し、分割して各国で保有している標準品が韓国で枯渇したため、韓国から再度共同で標準品を作製することが 2016 年 9 月の WPR-NCL 会議で提案された。韓国との標準品の使用方法の違いから、日本と中国においては、当該標準品の十分な在庫が残っている。そのため共通の標準品として作製することは困難であり、韓国での国内標準品の作製について情報共有し、日中でその品質確認をサポートすることで合意した。平成 30 年度

に韓国国内標準品候補品が感染研に送付され、候補品の力価試験を免疫部で実施し、国際協調に貢献することを目的とした。

加えて、3Rの推進・検定項目の削除検討のため、はぶ及びまむしの出血毒の評価にウサギが用いられているものについて、とくにはぶ毒素（出血Ⅱ）の生物学的製剤基準からの削除を検討した。

B. 研究方法

蛇毒抗毒素製剤へのSLP導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所であるKMバイオロジクス株式会社と感染研の抗毒素製剤の製剤担当室である、免疫部第二室および細菌第二部第三室がSLP導入に関するワーキンググループを結成し、SLP導入方法ならびに時期について検討を行った。

はぶ毒素（出血Ⅱ）の生物基からの削除検討

まず、はぶ咬傷歴のない日本国内の健康成人の血清（3検体）中の $\alpha 2$ -マクログロブリン量をELISA法により測定した。

次に3検体（最終用量22、45、90、180 $\mu\text{L}/0.2\text{ mL}$ ）およびコントロールとして $\alpha 2$ -マクログロブリン（最終濃度0、22、45、90、180 $\mu\text{g}/0.2\text{ mL}$ ）と、はぶ試験毒素（出血Ⅱ）Lot.4（最終濃度1 MHD (minimum hemorrhagic dose)/0.2 mL）とを混合し、1時間反応液0.2 mLをウサギ（日本白色種♀）皮内へ投与した。24時間後、出血斑の大きさを測定し、ヒト血清および $\alpha 2$ -マクログロブリンによる阻害効果を調べた（日本白色種♀、n=2の試験を3回）。

また、生物学的製剤基準の力価試験〔乾燥はぶウマ抗毒素（乾燥はぶ抗毒素）3.2.7.3 抗出血Ⅱ価測定〕に準ずる試験を行った。3検体（最終用量64、80、100、126、160 $\mu\text{L}/0.2\text{ mL}$ ）およびコントロールとして標準はぶ抗毒素（最終濃度0.64、0.8、1、1.26、1.6 U/0.2 mL）と、はぶ試験毒素（出血Ⅱ）Lot.4（最終濃度1 TD (test dose)/0.2 mL）とを混合し、1時間反応液0.2 mLをウサギ（日本白色種♀）皮内へ投与した。24時間後、出血斑の大きさを測定し、平行線定量法にて抗出血Ⅱ価を求めた（日本白色種♀、n=2の試験を3回）。

韓国標準まむし抗毒素候補品の力価試験の実施

2018年5月29日に韓国NIFDSの関係者と協議を行い、力価試験プロトコールの擦り合わせを行なった。

抗致死価測定のため、標準まむし抗毒素（200 U/mL）あるいは候補品の0.32、0.4、0.5、0.63、0.8 mL/1 mLと毒素10 TD/1 mLとを混合し、1時間反応液を0.2 mLずつマウスに尾静脈投与した。48時間後に死亡率を測定し、プロビット法にて抗致死価を求めた（ICRマウス♀、各群n=5の試験を5回）。

抗出血価測定のため、標準まむし抗毒素（20 U/mL）あるいは候補品の0.32、0.4、0.5、0.63、0.8 mL/1 mLと毒素10 TD/1 mLとを混合し、1時間反応液を0.2 mLずつウサギ（ニュージーランドラビット♀）に皮内投与した。24時間後に出血斑を測定し、平行線定量法にて抗出血価を求めた（ニュージーランドラビット♀、n=2の試

験を 5 回)。

(倫理面への配慮)

ヒト検体・情報を用いる実験は、「ヘルシンキ宣言」の主旨に従い、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の審査・承認のもと行った。動物実験は、「動物の愛護および管理に関する法律」「実験動物の使用および保管等に関する基準」に基づき、国立感染症研究所の動物実験委員会の審査・承認のもと行った。

C. 研究結果

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

ワーキンググループにおいて SLP 様式案を整備し、2019 年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進めることにした。

はぶ毒素(出血Ⅱ)の生物基からの削除検討

ELISA の結果、はぶ咬傷歴のない日本国内の健常成人の血清 3 検体中の α 2-マクログロブリン値は 1.06、0.86、1.15 mg/mL であり、3 検体中の α 2-マクログロブリンの平均値は約 1 mg/mL となった。

はぶ毒素(出血Ⅱ)の出血活性(1 MHD)がヒト血清中に含まれる α 2-マクログロブリン(180 μ g)により完全中和されるとの報告については再現可能であることが確認され、ヒト血清 3 検体においても血清 180 μ L により 1 MHD のはぶ毒素(出血Ⅱ)を完全中和できることが示された。

生物基の力価試験に準じた標準はぶ抗毒素との比較試験の結果、ヒト血清 3 検

体の抗出血Ⅱ価は、それぞれ一回目 4.31708、3.99196、4.18850 U/mL、二回目 7.78727、7.41923、7.24915 U/mL、三回目 5.98519、6.29890、7.10663 U/mL となり、それぞれの平均は 6.029847、5.903363、6.181427 U/mL となった。3 検体の平均値は約 6 U/mL となり、ヒト血清 1 リットルには約 6000 単位の抗出血Ⅱ価が存在することが示された。

韓国標準まむし抗毒素候補品の力価試験の実施

抗致死価測定の結果、候補品の抗致死価は一回目 190.721、二回目 191.630、三回目 200.000、四回目 199.914、五回目 209.730 U/mL となり、平均 198.399 U/mL であった。したがって候補品は標準まむし抗毒素の抗致死価 200 U/mL と同等の力価を示すことが明らかとなった。

抗出血価測定の結果、候補品の抗出血価は一回目 24.91469、二回目 19.90947、三回目 19.13051、四回目 19.60737、五回目 19.52068 U/mL となり、平均 20.61654 U/mL であった。したがって候補品は標準まむし抗毒素の抗出血価 20 U/mL と同等の力価を示すことが明らかとなった。

D. 考察

抗毒素製剤への SLP 審査導入については、比較の出検頻度の高い乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、出検頻度の低いその他の抗毒素製剤については追従する形が妥当であると考えられ、2019 年度出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素から試行することにした。

はぶ咬傷の治療に使用される乾燥はぶ

ウマ抗毒素製剤 1 バイアルには、6000 単位以上の抗出血Ⅱ価が含まれているが、はぶ咬傷歴のない日本国内の健常成人の血清 1 リットルにも約 6000 単位の抗出血Ⅱ価が存在するとの結果が得られ、健常人については抗毒素製剤中のはぶ毒素(出血Ⅱ)に対する抗出血Ⅱ価は必要ない可能性が示された。また、WHO ガイドラインでは抗毒素の抗致死価測定におけるマウスの使用は認められているものの、抗出血Ⅱ価の測定に必要なウサギを用いた試験は推奨されていない。動物倫理における 3R の遵守・推進の観点からも、はぶ毒素(出血Ⅱ)ならびに本毒素を用いた抗出血Ⅱ価の力価試験を生物学的製剤基準から削除することについて検討が必要である。

韓国標準まむし抗毒素候補品の力価試験実施の結果、現行の標準まむし抗毒素と同等の力価を示すことが明らかとなった。候補品は次期標準品として使用可能であると考えられる。

E. 結論

抗毒素製剤への SLP 審査導入につい

ては、2019 年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進めることになった。

また、乾燥はぶウマ抗毒素製剤 1 バイアルには、6000 単位以上の抗出血Ⅱ価が含まれているが、ヒト血清 1 リットル中にも約 6000 単位の抗出血Ⅱ価が存在することから、はぶ毒素(出血Ⅱ)ならびに本毒素を用いた力価試験を生物学的製剤基準より削除することについて検討が必要である。

韓国標準まむし抗毒素候補品の力価試験実施の結果、候補品は現行の標準まむし抗毒素と同等の力価を示したため、次期標準品として使用可能であると考えられた。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

国家検定制度及びワクチンのリスク評価に関する研究

研究分担者	石井 孝司	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

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により国家試験による不適合がほとんど見られなくなった。この一方で定期接種ワクチン品目の増加、多価ワクチンの導入等国家検定に注力しなければならない状況はますます増加している。すべてのワクチンの国家検定に対して均等に注力していく段階から、ワクチンの品質リスクに応じて国家検定で実施する試験頻度を設定するなど、国家検定に係るリソースの有効活用を検討する必要がある。そこで、他国の状況を参考に、ロットリリース制度の見直しを検討した。昨年度のワクチンに対するリスク評価の試行では、重要度の標準を「3」とすることにより、評価者間の重要度の調整を行うことなく総合的リスクスコアを比較することができたが、重要度の重み付けが総合的リスクスコアに反映されにくい状況が見られたため、今年度は各評価項目の重要度に対する重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までの評価結果と同様に相対的に低リスクグループと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が見られた。これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンの品質等に係るリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当と考えられた。また、国家検定の実施には、試験の実施などの期間を要することから、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでには相当期間のラグが生じている。そこで国家検定に要する期間の短縮の可能性について検討し、国家検定の実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることによって、国家検定の質的な低下等を招くことなく、市場への出荷までのラグを短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びることが期待された。

A. 研究目的

ワクチンや血液製剤、抗毒素製剤等の生物学的製剤（以下、ワクチン等）は、保健衛生上特別に注意を要する医薬品であり、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（以下、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。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る。一方で、国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設（以下、リソース）が必要であり、ワクチン等の有効期間の減少、価格上昇、迅速供給の阻害等につながっているとの指摘もある。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すべてのロットに対して実施しているが、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国においては、製品毎の品質、安全性、有効性等（品質等）に係るリスク評価を一定期間ごとに行い、リスクが低いと認められた製品に対しては、国の試験検査機関（NCL: National Control Laboratory）で実施する試験頻度をすべてのロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式、一部の試験項目を免除する方式を導入し、検定に必要なリソースを品質リスクに応じて配分するシステムを構築している。ワクチンにおいては製造・試験記録等要約書（以下、SLP）の審査が平成 24 年 10 月から導入されており、ワクチンの品質を確保する上で、書面から得られる情報の有用性が明らかになってきた。このような状況に鑑み、既に多くの国々で実施されている例を参考にワクチン製品毎に品質等に係るリスクを評価し、リスクに応じ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ていくことが、科学的な合理性が高く、限られたリソースを効果的に活用できる仕組みと考えられた。平成 29 年度までに実施した研究（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（H27-医薬A-一般-004））に

引き続き、ワクチンの品質等のリスク評価手法の検討を行った。また、国家検定の実施には、試験の実施などの期間（標準的事務処理期間：最大 130 日）を要することから、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでには相当期間のラグが生じている。そこで国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

平成 29 年度に実施したワクチンに対するリスク評価の試行において、「非常に重要と考えられる評価項目（SLP 審査での不合格の発生状況）のリスクスコアをより高く評価すべきと考える」、「総合的リスクスコアの算出が各評価項目に対するリスクスコアの加算方式であるため、重要項目のリスクスコアが総合的リスクスコアに反映されにくい」などのコメントが寄せられた。平成 29 年度の試行では、各評価項目に対して設定する重要度（1～5）の標準を「3」とし、リスク評価を行ったため、最も重要と考える評価項目の重要度「5」と標準の違いが 2 倍未満になった。そこで、今年度は平成 29 年度にワクチンの製剤担当室を対象にアンケート形式で実施したリスク評価の試行で得たデータを用いて、相加的な係数を設定していた重要度「1,2,3,4,5」を、相乗的な係数「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。なお、ワクチン製品の品質等に係る総合的リスクスコアは、各リスク評価項目の評価基準案に基づき評価した単純リスク（最もリスクが高い場合に 5 とし、1～5 の 5 段階で評価）と重要度を乗じることにより、各評価項目に対する当該製品の重み付

リスクを算出、さらに各評価項目の重み付リスクを合計した値を総合的リスクスコアとした。リスク評価の対象としたワクチン製品の一覧を表1に示した。また、リスク評価手法を構築する上で、検討が必要な事項について整理した。リスク評価の再解析結果及び検討状況は、平成30年度第2回研究班会議（平成31年1月30日開催）において報告し、出席者からの意見等を収集した。

2. 国家検定に要する期間の短縮について
国家検定では、実地の試験に加えて、ワクチン（中間段階品を除く）ではSLP審査、その他では自家試験成績書の精査が行われる。特に動物を用いる試験では、長期の試験期間を要するものも多い。また、国家検定は、原則として、製造販売業者及び製造所（以下、製造所等）で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならないことから、製造所等で実施する試験も長期間を要することが多い。以上の状況を踏まえ、国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

（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

1. ワクチンのリスク評価について

平成29年度のリスク評価では、担当するワクチンが異なる各評価者による評価項目に対する重要度の平準化を図るため、重要度の標準を「3」にすることを明記した上で、リスク評価を実施した。その結果、評価者

間の重要度の平均値は概ね平準化されたが、一方で最も重要と考える評価項目の重要度「5」と標準の違いが2倍未満となり、重要な評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい状況になった。そこで、重要度として単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。その結果、製品毎の総合的リスクスコアは、179～540と製品間の違いは最大で約3倍であり、170-400未満（相対的に低リスクグループ）及び400-540（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（図1）。各評価項目の重要度の平均を見ると、重要度の平均（幾何平均：4.3）に対して、重要度が高いと判断された評価項目は、試験実績／不合格の発生状況（国家検定）が7.0で最も高く、次いでその他の状況／SLP審査での不合格の発生状況6.6であった（表2）。一方、大項目毎の重要度の平均は、適用（4.3）、本質（4.1）、製造実績（4.3）、試験実績（4.2）、その他の状況（6.6）であり、その他の状況（SLP審査での不合格の発生状況）を除き大項目間の重要度の平均には大きな違いが見られなかった。

さらに大項目について、実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」と実績等に応じてスコアが変動する「製造実績・試験実績・その他の状況（以下、実績・他）」の二つに分けて解析した。それぞれのスコア分布（図2）を見ると、「適用・本質」では二峰性を示したが、「実績・他」では明らかな二峰性が認められなかった。「適用・本質」のリスクが相対的に高いグループ（14製品）のスコアは、228-422であった。

ワクチンの品質等に係るリスク評価手法を構築する上で、各評価項目の重要度に「評価者別（ワクチン別）」の重要度を用いるのか、ワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのか、十分な検討が必要と考えられた。また、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスクを評価するためには、国家検定では入手できない情報として「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を組み入れる必要性を検討すべきであると考えられた。なお、諸外国の状況として、カナダ¹及び韓国で実施しているリスク評価では、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」は評価項目に含まれていることがわかっている。

2. 国家検定に要する期間の短縮について

国家検定で実施する SLP 審査、自家試験成績書の精査に要する期間を短縮することは難しく、照会及び回答等に長期間を要しない限り、国家検定全体に要する期間は、多くの場合実地の試験に要する期間に依存する。したがって、国家検定に要する期間を短縮するためには、試験期間を短縮することが重要になる。感染研では、検定申請の受付後、可能な範囲で速やかに検定試験を実施し、標準的事務処理期間に比較して短い期間で国家検定を終了しており、さらなる期間の短縮には、増員のみならず施設の拡充も必要になることから現実的には難しい。しかしながら、国家検定は、原則として、製造所等で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならず、実

際の運用においても、厚生労働省からの指示があった場合のみ、感染研は製造所等において試験実施中の検定申請を受付、製造所等の試験と併行して感染研での検定試験を実施（以下、併行検定）している。併行検定は、「指定製剤等に関する取扱等について（平成 25 年 6 月 11 日 薬食監麻発 0611 第 7 号）」の『SLP に結果を記載する試験であって、かつ、長期間を要する試験に係る記載項目については、必要と認められる場合に限り、「試験実施中」と記載のうえ感染研に提出することも差し支えないこと。』等に基づき運用されている。現在、併行検定は厳格かつ限定的に運用されているが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることにより、早期に国家検定を開始することができるため、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでの期間を短縮することが期待される。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

重要度の重み付けとして、単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更することにより、総合的リスクスコアを算出する際に重要度が高い評価項目のスコアがより反映されるようにし、再解析を行った。製品毎の総合的リスクスコアは、相対的に低リスクグループと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（図 1）。特に国家検定（SLP 審査あるいは検定試験）において不合格となった製品が高い総合的リスクスコアを示すとともに、生ワクチンが高リスク側のピークに位置する傾向が認められた。重要度が最も高かった評価項目

である国家検定の実績（試験実績／不合格の発生状況（国家検定）、SLP 審査での不合格の発生状況）にリスクが見られた製品が高い総合的リスクスコアを示した点は、昨年度のリスク評価における課題「非常に重要と考えられる評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい」の改善につながっていると考えられた。全体的には、昨年度までの評価結果と同様の傾向を示し、製品毎の総合的リスクスコアについても、概ね昨年度までと同様のリスクグループに位置していたが、一部大きく総合的リスクスコアの順位が変動している製品が見られた。大きく変動した特定の要因は認められていないが、高いリスクグループに移動した製品は、重要度 5（係数：16）の評価項目がスコアの上昇に影響していることが示唆された。ただし、重要度平均値が評価者により 2.6～6.9、最大で 2.7 倍の違い（平成 29 年度のリスク評価では最大で 1.4 倍の違いであった）に広がっているため、結果の解釈には注意が必要である。今後、本研究で得られた総合的リスクスコアの一覧をリスク評価に協力してくれた感染研の製剤担当部署に報告し、各評価者が担当しているワクチンのスコアが全製品の中で相対的にどのようなリスクに位置しているのかを確認してもらい、重要度の係数を相乗的に増加させる評価が妥当であるか意見を求め、評価者からの意見を踏まえたリスク評価手法の更なる改善に向けた検討を行う。また、現在の加点方法では、大項目の総合的リスクスコアへの貢献度が各大項目中の評価項目数に依存するため、各大項目の貢献度を平準化すること（例えば、検定に直接的に関係する試験実績と SLP 実績について、他

の大項目よりも重めに評価するなど）が必要かもしれない。また、大項目を実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」と実績等に応じてスコアが変動しうる「製造実績・試験実績・その他の状況（以下、実績・他）」の二つに分けると、スコア分布は「適用・本質」では二峰性を示したが、「実績・他」では明らかな二峰性が認められなかった（図 2）。一部の製品では、企業努力等ではどうしようもない、「適用・本質」のリスクスコアのみで、多くの製剤の総合的リスクスコアを超えてしまうケースがあり、製造実績、試験実績、その他の状況をより重めに評価する方が、適切な評価になると考えられた。「適用・本質」、「実績・他」のリスクスコアの散布図では、「適用・本質」、「実績・他」のリスクスコア間に相関は認められず（図 3）、評価者に依存してリスクスコアが高めあるいは低めに評価される傾向は見られなかった。

昨年度と今年度のワクチンの品質等に係るリスク評価の試行では、各評価項目の評価基準案（全製品共通）に基づき単純リスクを評価し、「評価者別（ワクチン別）」に設定した重要度を用いて、各評価項目の重み付けをリスクスコアに反映していたが、評価者別（ワクチン別）の重要度を用いる場合、製品特有あるいは当該ワクチン特有の性質を反映した重要度を設定することができることが利点として考えられた。一方で、表 2 に示すように評価者により、重要度の設定にかなりのバラツキがあるため、総合的リスクスコアの横並びの比較に対する解釈を難しくしている。例えば、評価者が異なるワクチンにおいて、それぞれのワ

ワクチン製品の単純リスクが同じであっても、評価者が設定した重要度の違いにより総合的リスクスコアが大きく異なる可能性がある。また、評価者の変更（異動等）があると、評価者による重要度の考え方が変わり、同一製品であっても評価結果に違いが生じる可能性がある。一方、ワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いる場合、評価結果の客観性の確保や統一的な評価の実施はしやすいが、製品特有あるいは当該ワクチン特有の性質を反映した重要度を設定ができない。今後、「評価者別（ワクチン別）」の重要度あるいはワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのか、リスク評価に協力してくれた感染研の製剤担当部署の意見を求めることとした。また、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当であると考えられた。GMP 調査は、我が国に流通する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、製造所（海外を含む）の製造設備や製造管理手法が GMP に適合し、適切な品質の医薬品等が製造される体制であるかどうかを調査されており、品質等に係るリスク評価において極めて重要な評価項目と考えられる。今後、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）品質管理部と意見交換を行い、GMP 調査状況に関する情報提供のあり方、リスク評価への組み入れ方等を検討していく必要がある。

また、ワクチンのリスク評価を実施し、GMP 調査状況を評価項目として設定している国から評価手法等の情報入手を試みる予定である。市販後の安全性状況についても、ワクチンの安全性に係るリスクとして重要な評価項目と考えられる。現在、感染研は厚生労働省及び PMDA との間で予防接種後副反応疑い報告等の情報が共有されていることから、こうした情報を評価に活用できるか検討する。一方、感染研はワクチン以外の副作用等報告の情報を入手できる状況にはないため、ワクチン以外の検定医薬品（血液製剤、抗毒素製剤等）にリスク評価を導入していく際は、こうした情報の入手方法についての検討も必要になる。

2. 国家検定に要する期間の短縮について

併行検定のメリットとデメリットを検討した。併行検定のメリットとして、1) 医薬品の製造後、出荷までの期間を短縮することができる、2) 実質的な有効期間が延びる（有効期間が検定合格日から起算されている製品を除く）が考えられた。一方、併行検定のデメリットとしては、1) 製造所等の自家試験で不適になる可能性がある（感染研で実施する検定試験が無駄になる）、2) 検定の実施中に SLP/自家試験成績書の差し替えが発生する（事務処理が煩雑になり、差し替えの間違い等が発生するリスクが高くなる）ことが考えられた。

併行検定は、感染研による実地の試験や SLP 審査又は自家試験成績書の精査が通常国家検定と同じく実施され、実施期間そのものを短縮するわけではないことから、国家検定の質的低下や信頼性の低下を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷

までの期間を短縮することが期待できる。併行検定に関する国際的な動向を確認したところ、WHO の規制当局によるワクチンのロットリリースに関するガイドライン²では、必要に応じて併行検定が許容されており、英国、ドイツ、韓国、タイでは、併行検定が積極的に実施されていた。今後は、実際に国家検定を担当している部署への調査を行い、併行検定の柔軟な運用に対し肯定的な意見が得られた場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課と意見交換を行い、今後の方向性を検討していきたい。

E. 結論

今年度実施したワクチン製品のリスク評価では、各評価項目の重要度による重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までのリスク評価と同様に相対的に低リスクグループと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。また、総合的にワクチンの品質等に係るリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当と考えられた。

国家検定に要する実施期間の短縮の可能性については、実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることによって、国家検定の質的な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J. The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific. *Osong Public Health Res Perspect.* 9(3): 133-139, 2018
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 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/brgt/herap/applic-demande/guides/lot/guides-sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.php)
2. 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/)

謝辞

リスク評価の集計等にご協力いただいた国立感染症研究所品質保証・管理部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	乾燥細胞培養痘そうワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16“化血研”」
2	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
3		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
4		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
5	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」
6	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
7	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	クアトロバックス皮下注シリンジ
8		一般財団法人 阪大微生物病研究会	テトラビック皮下注シリンジ
9	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
10	経口弱毒生ヒト rota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
11	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	MSD株式会社	ロタテック内用液
12	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
13	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
14			ビームゲン注0. 5mL
15		MSD株式会社	ヘプタバックス-II
16	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」
17		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」
18		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」
19	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ミールビック
20		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」
21		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」
22	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」
23		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」
24		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」
25	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	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」
26		北里第一三共ワクチン株式会社	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」
27	肺炎球菌ワクチン	MSD株式会社	ニューモバックスNP
28	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
29	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
30	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
31	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
32	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	DTビック
33		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”
34		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」
35		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」
36	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」
37		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”
38		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」
39		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
40		デンカ生研株式会社	沈降破傷風トキソイド「生研」
41	成人用沈降ジフテリアトキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ジフトキ「ビケンF」
42	乾燥BCGワクチン	日本ビーシージ製造株式会社	乾燥BCGワクチン（経皮用・1人用）
43	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
44	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）	MSD株式会社	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
45	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」
46			フルービックHA
47			フルービックHAシリンジ
48		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”
49		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
50			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」0. 5mL
51			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0. 5mL
52			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0. 25mL
53		デンカ生研株式会社	インフルエンザHAワクチン「生研」
54			Flu-シリンジ「生研」

※ 国内で販売されていないため対象外とした

表2. 平成29年度（前回）の各評価項目に対する重要度の係数変更後の結果

大項目	評価項目	各評価者の重要度*															平均値	不要	
		16	4	4	8	4	1	16	4	8	4	4	4	4	8	4			5.0
適用	対象年齢	11	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	4	4.8	0	
	対象者数	11	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	2	8	4	3.9	0	
	接種回数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	8	4	3.7	0
	接種経路	16	4	4	8	4	1	16	4	8	4	4	4	4	8	4	5.0	1	
本質	生ワクチンのタイプ	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	4	4.0	1	
	不活化ワクチンのタイプ	16	4	4	4	1	1	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3.5	1	
	アジュバント	2.8	4	2	4	4	1	1	8	2	4	4	8	8	8	4	4	3.6	1
	添加物	2.8	4	4	4	4	4	2	4	8	4	4	8	8	8	2	4	4.3	1
	生物由来原料、不純物等	4	4	1	1	4	4	4	8	4	1	4	16	16	16	4	4	4.2	0
	製造株の変更	4	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4.5	2
	細胞基質等のタイプ	8	4	4	4	4	4	4	4	1	6.7	4	4	4	4	8	4	4.1	0
	製造工程の複雑さ	2	4	4	4	4	4	2	4	16	4	4	8	8	8	8	4	4.8	0
	製品の生物学的安定性	2.8	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4.3	0
	製品の物理化学的安定性	4	4	2	4	16	4	4	4	4	4	16	8	8	8	16	8	5.9	1
製造実績	重大な逸脱等の発生状況	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	8	8	8	16	8	4.8	1	
	原材料、中間体等の管理レベル	4	4	2	4	4	4	4	4	4	4	8	8	8	4	8	4.6	1	
	製造工程の管理レベル	5.7	4	4	4	1	4	4	4	1	2	4	2	2	2	4	8	3.0	1
	承認からの使用実績	5.7	4	2	8	4	16	2.8	4	1	4	4	2	2	2	4	8	3.7	1
	国内での製造実績	5.7	1	1	4	16	4	16	4	4	5.7	8	4	4	4	4	4	4.4	1
試験実績	再試験の発生状況（自家試験）	5.7	1	2	4	16	4	16	4	1	4	8	4	4	4	4	4.1	1	
	試験不成立の発生状況（自家試験）	2.8	1	2	16	16	4	11	4	1	16	16	16	16	16	8	7.0	1	
	不合格の発生状況（国家検定）	2.8	1	4	16	16	4	4	4	1	4	8	2	2	2	8	4	3.7	0
	再試験の発生状況（国家検定）	2.8	1	1	16	4	4	4	4	1	4	8	2	2	2	2	4	2.8	0
	試験不成立の発生状況（国家検定）	5.7	4	2	4	16	4	4	4	1	4.8	4	4	4	4	4	8	4.1	0
	規格／基準値に対する余裕度（自家試験）	2.8	4	2	4	16	4	4	4	1	4.8	4	4	4	4	4	8	4.0	0
	規格／基準値に対する余裕度（国家検定）	5.7	4	4	4	16	4	4	4	2	4	4	4	2	4	4	8	4.3	0
	試験結果の安定性（自家試験）	2.8	1	4	4	16	4	4	4	2	4	4	4	4	4	4	8	3.9	0
	試験結果の安定性（国家検定）	2.8	1	4	4	16	4	16	4	2	4	8	4	4	4	8	8	4.7	0
	自家試験と国家検定の一致度	5.7	1	4	16	16	4	2	4	4	4	16	16	16	16	8	8	6.6	0
その他の状況	SLP審査での不合格の発生状況	5.7	1	4	16	16	4	2	4	4	4	16	16	16	16	8	8	6.6	0
各評価者の平均値		4.4	2.8	2.8	4.7	6.9	3.5	4.0	4.2	2.6	4.1	5.2	5.1	5.0	4.8	5.4	5.3	4.3	

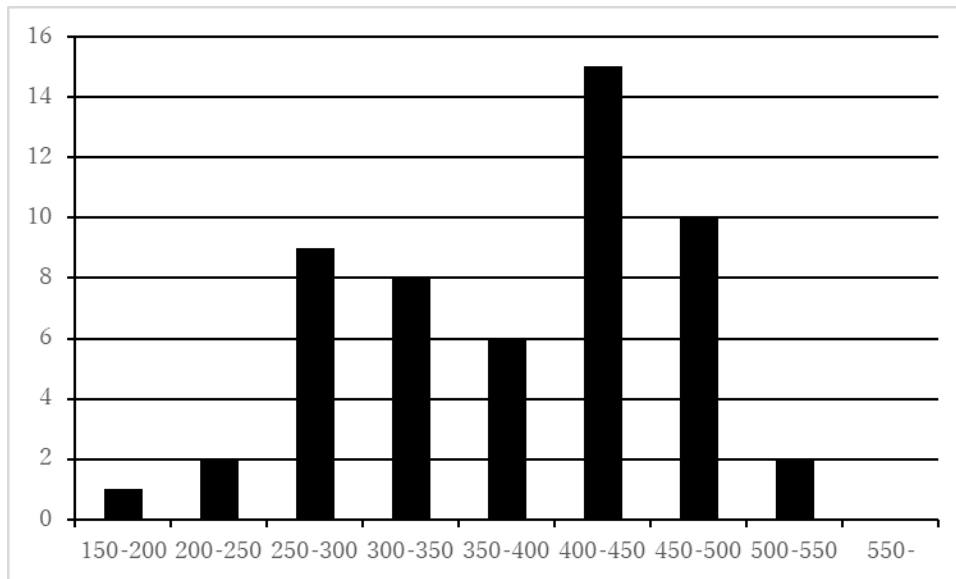
* 複数のワクチンを担当する評価者の重要度は平均値を記載

	平均値																
適用	9.5	4	4	4.8	4	2	5.7	4	4.8	4	3.9	4	4	2	9.5	4	4.3
本質	3.6	4	3	3.4	4	2.9	2.2	4.6	4	3.6	4	7.3	7.3	7.3	4.6	4	4.1
製造実績	4.6	4	2.6	4.6	4	5.3	3.7	4	2.3	3.5	5.3	4.6	4.6	4.6	5.3	8	4.3
試験実績	3.7	1.5	2.3	5.4	16	4	6.7	4	1.4	4.9	6.5	4	3.7	4	4.9	6.1	4.2
その他の状況	5.7	1	4	16	16	4	2	4	4	4	16	16	16	16	8	8	6.6

図1. 総合的リスクスコアの度数分布

平成29年度の調査結果を用い重要度の係数を変更（1, 2, 3, 4, 5 → 1, 2, 4, 8, 16）して集計
評価者別重要度（調整なし）

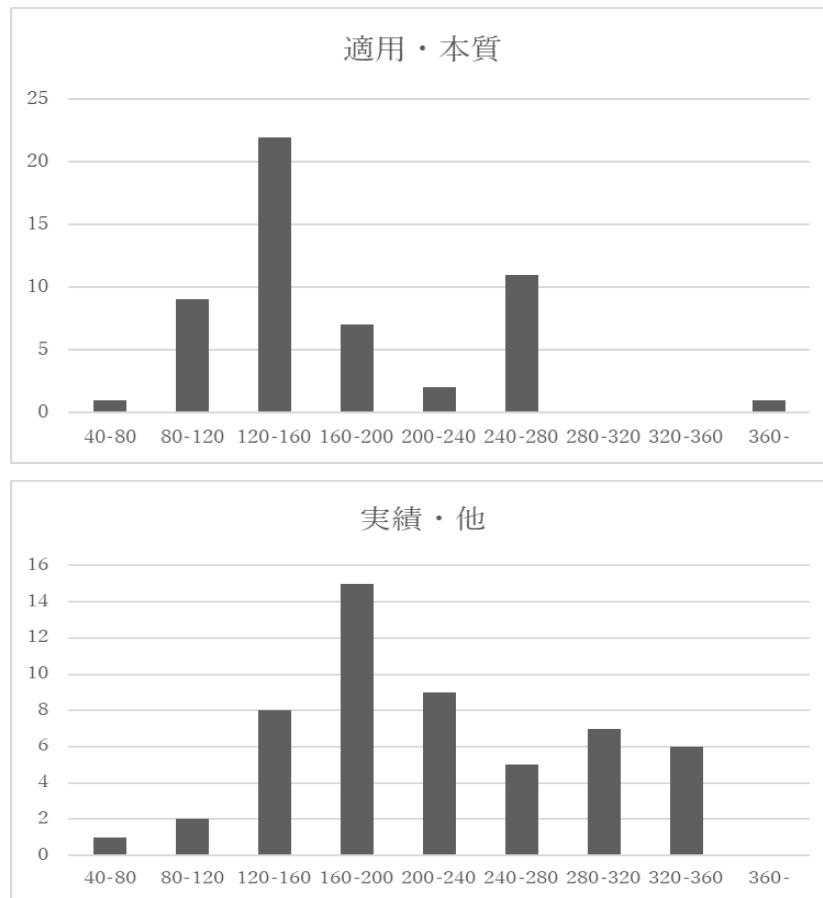
(n=53)



低リスク ←————→ 高リスク

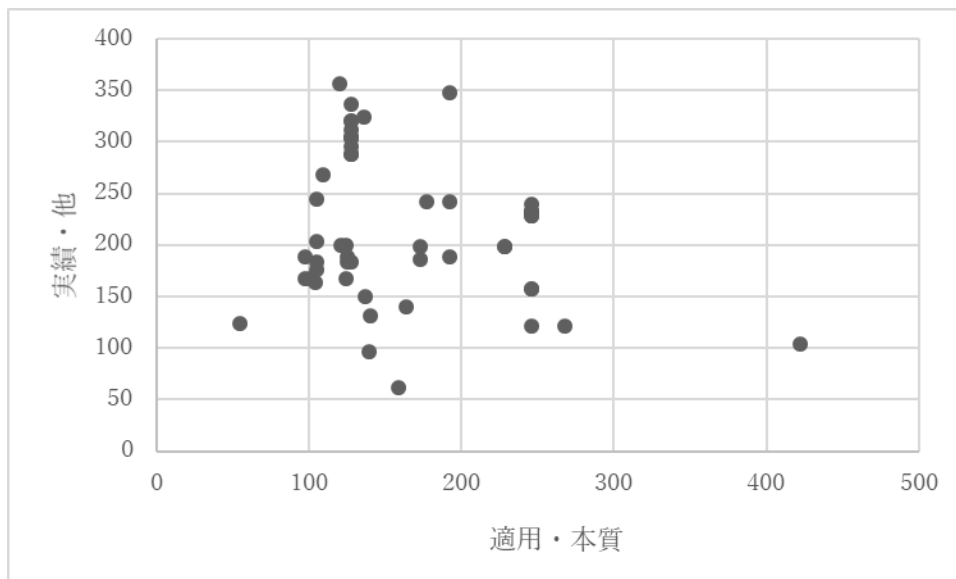
図2. 「適用・本質」及び「製造実績・試験実績・その他の状況」の
リスクスコアの度数分布

(n=53)



低リスク ←————→ 高リスク

図3. 「適用・本質」及び「製造実績・試験実績・その他の状況」の
リスクスコアの散布図



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
ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

動物代替試験の検討に関する研究

研究分担者 花木 賢一 国立感染症研究所 動物管理室

研究要旨：動物実験における国際的倫理原則 3R の内、「動物の愛護及び管理に関する法律」で唯一義務と規定されている **Refinement**（苦痛の軽減）に関する事項として、人道的エンドポイントの設定と炭酸ガスによる安楽死法の改良について文献調査に基づき検討を行った。その結果、人道的エンドポイントは、瀕死または前瀕死状態をエンドポイントの判断基準とするより、体温低下の度合いを判断基準とすることで動物が苦痛を被る時間を短縮できると考えられた。また、炭酸ガスによる安楽死法は、炭酸ガスの粘膜刺激により動物が苦痛を感じることから、刺激の小さい吸入麻酔薬による前麻酔を行うことで苦痛の軽減を実現できると考えられた。

A. 研究目的

わが国において動物実験を規制する最上位の法規は「動物の愛護及び管理に関する法律」であり、第 41 条（動物を科学上の利用に供する場合の方法、事後措置等）において、「動物を教育、試験研究又は生物学的製剤の製造の用その他の科学上の利用に供する場合には、科学上の利用の目的を達することができる範囲において、できる限り動物を供する方法に代わり得るものを利用すること、できる限りその利用に供される動物の数を少なくすること等により動物を適切に利用することに配慮するものとする。」「動物を科学上の利用に供する場合には、その利用に必要な限度において、できる限りその動物に苦痛を与えない方法によつてしなければならない。」と規定している。そして、この二項をもって動物実験における国際的倫理原則 3R

(Replacement, Reduction, Refinement)

が明示されている。本研究の目的は、試験精度の向上を目指した試験の改良の一つとして動物代替試験 (**Replacement**) を検討することであるが、他の分担研究者が動物代替試験の開発について取り組んでいることから、3R の中でも唯一法律で義務とされている **Refinement** の改良を目的として検討を行う。具体的には、動物を無用な苦痛から解放するために設定する人道的エンドポイント (**humane endpoint**) 設定の改良、試験終了時に炭酸ガスによって小型げっ歯類を安楽死させる方法の改良について、文献調査によって検討する。

B. 研究方法

動物実験手技に関して基本事項を定めた公的あるいはそれに準ずる文書あるいは動物実験に際して国際的に引用されて

いる文書として、日本学術会議「動物実験の適正な実施に向けたガイドライン」(2006年)、環境省自然環境局総務課動物愛護管理室編集「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準の解説」(2017年)、The Institute for Laboratory Animal Research (ILAR) of the National Research Council in the USA, The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: 8th Edition (2011)、ARENA-OLAW, Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook: 2nd Edition (2002)、Canadian Council on Animal Care (CCAC), Guidelines on: Choosing an appropriate endpoint in experiments using animals for research, teaching and testing (1998)、OECD Guidance document on the recognition, assessment, and use of clinical signs as humane endpoints for experimental animals used in safety evaluation (2000)、American Veterinary Medical Association (AVMA) Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition があり、それらを参照した。また、Office of Animal Care and Use (OACU), NIH Training Resources をはじめ、実験動物福祉に積極的な欧米の大学等研究機関の動物実験に関する標準作業手順書 (SOP) 並びに教育資料、さらに学術文献を検索して検討を行った。

(倫理面への配慮) 文献に基づく調査研究のみ実施しており、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

1. 人道的エンドポイントの検討

人道的エンドポイントについて、日本学術会議のガイドラインでは「摂餌・摂水困難、苦悶の症状(自傷行動、異常な姿勢、呼吸障害、鳴き声など)、回復の兆しが見られない長期の外見異常(下痢、出血、外陰部の汚れなど)、急激な体重減少(数日間で20%以上)」を例示している。また、人道的エンドポイントの説明において、しばしば引用される ARENA-OLAW の Guidebook では表1(一部改変)を例示している。

表1. 人道的エンドポイントの例

エンドポイント	判断基準	例
腫瘍の成長 ／その影響	腫瘍が体重の10%以上になる。 壊死、感染、潰瘍などの形成。 移動の困難あるいは採餌・飲水の困難	腫瘍やハイブリドーマの皮下・腹腔内移植
持続的食欲不振 ／悪液質	急速な体重減少(正常より20%以上減)	転移性疾患 慢性感染症
移動不能	持続する横臥	多数
全身 ／臓器不全	呼吸器: 頻呼吸、呼吸困難、咳、ラッセル音 心血管系: ショック、出血、アナフィラキシー 消化器: 重度の下痢、嘔吐 末梢神経系: 弛緩性および痙攣性麻痺 中枢神経系: 回転、盲目、痴呆、痙攣	毒性試験 全身性疾患
進行性低体温	げっ歯類で4~6℃の体温低下	感染症 ワクチン力価試験
瀕死 ／前瀕死状態	臨床状態で判断	多数

生物学的製剤基準に記載された致死性の動物試験項目の内、平成26年度以降に動物実験計画書の申請があるものは、沈降精製百日せきワクチン(マウス脳内攻撃法)、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン(マウ

ス脳内攻撃法)、破傷風トキソイド (マウス毒素攻撃法) の力価試験である。それら動物実験計画書に記載された人道的エンドポイントは、麻痺や硬直性痙攣の認知であり、表1の瀕死または前瀕死状態に該当する。これに代わるもので、視覚的かつ客観的に評価できるものとして進行性低体温がある。動物の体温は直腸温度の測定によって行われており、動物用体温計には動物種毎にプローブが用意されている。一方、ヒトでは腋下、舌下、直腸における体温計による測定が一般的であるが、額、こめかみ、耳内を測定部位として非接触で瞬時に体温を測定することができる赤外線体温計が普及しつつある。小型げっ歯類においても赤外線体温計を使用することで、体温の低下を人道的エンドポイントに設定することが容易になると期待される。そこで、赤外線体温計によるげっ歯類の体温測定に関する文献を検索すると、以下の論文が確認された。

- ① Mei J, *et al.* Body temperature measurement in mice during acute illness: implantable temperature transponder versus surface infrared thermometry. *Sci Rep.* 8: 3526, 2018.
- ② Kawakami Y, *et al.* Mouse Body temperature measurement using infrared thermometer during passive systemic anaphylaxis and food allergy evaluation. *J Vis Exp.* 2018. doi: 10.3791/58391.
- ③ Warn PA, *et al.* Infrared body temperature measurement of mice as an early predictor of death in

experimental fungal infections. *Lab Anim.* 37: 126–31, 2003.

- ④ Saegusa Y and Tabata H. Usefulness of infrared thermometry in determining body temperature in mice. *J Vet Med Sci.* 65: 1365–7, 2003.

何れの論文も体表体温測定が病態予測あるいは死をエンドポイントとする苦痛の軽減方法に代わり得ることを示唆していた。特に、文献④では直腸温度の経時的推移と耳、背部皮膚、尾部、足底部の温度の経時的推移を比較して、耳と背部皮膚の温度が直腸温度とよく相関することを報告している。

ARENA-OLAWのGuidebookでは体温に基づく人道的エンドポイントについて、げっ歯類で4~6℃の体温低下を例示している。そこで、原著 (Olfert ED and Godson DL. *Humane endpoints for infectious disease animal models.* ILAR J. 41: 99–104, 2000.)を確認すると、表2のように病原体毎に人道的エンドポイントの目安体温が異なることが示されていた。

表2. 感染動物実験におけるエンドポイントの目安体温

病原体	エンドポイントの目安体温
緑膿菌	34℃ (正常より約 4.5℃低い)
黄色ブドウ球菌	
表皮ブドウ球菌	
カンジダ・アルビカンス	正常より 4℃以上低下 (34.5℃以下)
インフルエンザウイルス	32℃より下 (正常より約 6.5℃低い)
クレブシエラ肺炎桿菌	36℃より下

2. 炭酸ガスによる安楽死法の検討

国家検定に用いる小型げっ歯類の安楽死処置には炭酸ガスが用いられている。炭酸ガスは安価で安全に取り扱うことができることから、多くの動物種の安楽死法として汎用されている。炭酸ガスは高濃度で麻酔作用を有するため、動物ははじめに意識を消失し、次いで無意識下で低酸素症により死に至る。今日の炭酸ガスを用いた標準的な安楽死法は、小型げっ歯類を入れた容器の内容積に対して1分間に10～30%容を炭酸ガスで置換する流量で注入し、死亡が確認された後も最低1分間は炭酸ガスを注入し続ける方法である(環境省飼養保管基準解説、NIH Training Resources、他)。また、炭酸ガスによる安楽死処置条件についてはAVMAとCACCのGuidelinesに詳細な解説がある。そこで、両者の解説を表3にまとめた。

表3. 炭酸ガスによる安楽死処置条件の評価比較

方法	評価
① 液化炭酸ガス以外(ドライアイス)を供給源とする。	AVMA: × CACC: ×
② 予め炭酸ガスを充填した容器に動物を入れる。	AVMA: × CACC: ×
③ 動物を入れた容器に炭酸ガスを10～30%容/分で注入する。	AVMA: ○ CACC: △
④ 予め麻酔処置を行い、次いで炭酸ガスで安楽死させる。	AVMA: – CACC: ○

方法①は炭酸ガスの適正な濃度を制御できないため、方法②は粘膜刺激が強く著しい息苦しさを招くために不適切としている。方法③はAVMA Guidelinesでは粘膜刺激が緩和されるとしているが、CACC Guidelinesでは12～18%の濃度で忌避行動がみられるとし、評価が若干異なる。方法④は吸入麻酔薬であるイソフルランが炭酸ガスに比べて忌避行動がみられない

ことから、CCAC Guidelinesでは推奨している。

D. 考察

当初の研究目的である国家検定における3RのReplacementについて検討する代わりに、Refinementに関わる2つの事項について文献調査に基づく検討を行った。

1. 人道的エンドポイントの検討

赤外線体温計による体温測定に基づく人道的エンドポイントの設定は、瀕死または前瀕死状態に至る前に安楽死を施すことが可能になると期待される。ただし、海外では小型げっ歯類用の赤外線温度計が市販されているが、国内では市販されていない。そこで、ヒト用赤外線体温計の転用を検討する必要があるが、ヒト用製品の中には無生物の温度を測定するモードを有するものがある。そのため、ヒトの体温は赤外線温度計の測定結果に補正係数を加味して算出していると思われ、小型げっ歯類についても動物種または系統毎に補正係数を決定する必要がある。また、体表温度を測定して評価することの留意点として、動物の飼育及び試験環境、特に環境温度によりその値が振れることである。ただし、小型げっ歯類または系統毎の補正係数と環境温度の考慮は、試験中に無処置対照群の正常体表温度を測定して比較することで不要にできると考える。一方、人道的エンドポイントに設定する低体温の度合いは、表2に示す通り病原体毎に異なるため、動物試験毎にその値を決定する必要があると考える。

2. 炭酸ガスによる安楽死法の検討

国家検定における動物試験では多数の小型げっ歯類を使用しているため、推奨されている炭酸ガスによる安楽死法では検定従事者を試験終了後も長時間拘束することになる。そこで、それに代わる方法としてイソフルランで前麻酔を行い、深麻酔下で動物を高濃度の炭酸ガスに曝露させて致死させる方法は実践的と考える。ただし、イソフルランに一度曝露したラットはイソフルランを忌避するという報告（Wong D *et al.* Rat aversion to isoflurane versus carbon dioxide. *Biol Lett.* 9: 20121000, 2013.）があること。イソフルラン前麻酔を組み合わせた方法は、1分間に20%容の炭酸ガスを注入する通常の方法よりもマウスにストレスを与えるという報告（Valentine H, *et al.* Sedation or inhalant anesthesia before euthanasia with CO₂ does not reduce behavioral or physiologic signs of pain and stress in mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 51: 50–7, 2012.）があることには留意する必要がある。そして、今後も国

内外の安楽死法に関する情報を収集し、より動物に苦痛を与えない方法を導入していく必要がある。

E. 結論

人道的エンドポイントの設定は、現行の瀕死または前瀕死状態に至るまで観察を続ける代わりに体温測定に基づく方法を採用する。小型げっ歯類の炭酸ガスによる安楽死法は、現行の炭酸ガス単独による方法に代えてイソフルラン前麻酔を行った後に高濃度炭酸ガスに曝露させる方法を採用する。これらの改良により、国家検定の動物試験で用いる実験動物の苦痛の軽減（Refinement）を一層図ることができると思う。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

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の精度維持に関する調査・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、平成 28 から 30 年度までの 3 年間のインフルエンザ 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。加えて標準抗原の安定性に与える品質や試験者の習熟度が試験成績に大きな影響を与えることに留意すべきであることも分かった。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と考えられる。

本研究では、国家検定試験の精度維持を図ること及び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、継続して平成 30 年度のインフルエンザ 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 28 年度から 30 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、KM バイオロジクス株式会社の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年度までは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。各ワクチンの力価(HA含量)について各製造所での測定値と感染研での検定における測定値の比を求め、その対数について分布を解析した。

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徴を有するワクチンであり、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分かっている。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28年度のByamの98.3%(57/58ロット)及び平成30年度のA/H3N2の93.1%(54/58ロット)、Byamの94.8%(55/58ロット)と乖離が認められるものがあった。これまでに、これほどの乖離が認められたことはなかったので、それら対象の検体について再度試験を実施してその原因を調べた。再現性の確認試験を2回繰り返したところ、A/H3N2は検定成績よりワクチン力価が高く測定されるケースがあり、更に乖離が広がった。一方、Byamは顕著な乖離は見られなくなった。繰り返し試験で乖離が広がった原因として、測定の基準になっている標準抗原自体の力価低下が懸念されたため、安定性を保存温度毎に調べたところ、A/H3N2は-80℃と比較して現行管理温度の4℃保存(8月から6ヶ月間)で有意な力価低下が認められ、標準抗原のバイアル間ばらつきも大きかった。比較として調べたByamの標準抗原は、有意な低下が認められなかった。従って、検定における自家試験成績と感染研成績の測定乖離は、A/H3N2では、現行の4℃保管における標準抗原の経時的な不安定性さと、バイアル間ばらつきに起因すると推定され、標準抗原の管理条件を見直す必要性が示唆された。Byamでは、標準抗原は経時的に安定していたことから、ワクチンに対する測定誤差が偶発的に大きく出現したと考えられ、再現性良く試験実施するために試

験者の習熟が重要であることが示唆された。

一部の検体について、これまでに認められなかった乖離があったが、その他について大きな乖離は認められず全体としての試験精度は確保できていたと評価された。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、一般的に 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/H1N1、A/H3N2 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際に、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、品質の良い標準抗原等を用いて一度試験条

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 60 から 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、標準抗原の品質を高め、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
 - 1) Noriko Shimasaki, Akira Okaue, Ritsuko Kikuno, Katsuaki Shinohara. Comparison of the filter efficiency of medical nonwoven fabrics against three different microbe aerosols. *Biocontrol Science*, 23(2), 61-69 (2018)
 - 2) Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge

infection via high avidity serum antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine. *Heliyon* 5 (1), e01113 (2019)

- 3) Sun, L., Kono, N., Toh, H., Xue, H., Sano, K., Suzuki, T., Ainai, A., Orba, Y., Yamagishi, J., Hasegawa, H., Takahashi, Y., Itamura, S., Ohnishi, K. Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing. *J. Vis. Exp.* (145), e58804, doi:10.3791/58804 (2019).

2. 学会発表

- 1) Kayoko Sato, Hideki Asanuma, Takato

Odagiri, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Establishment of in vitro assays for the potency of the influenza vaccines based on the macrophage activations. 6th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 2018年9月

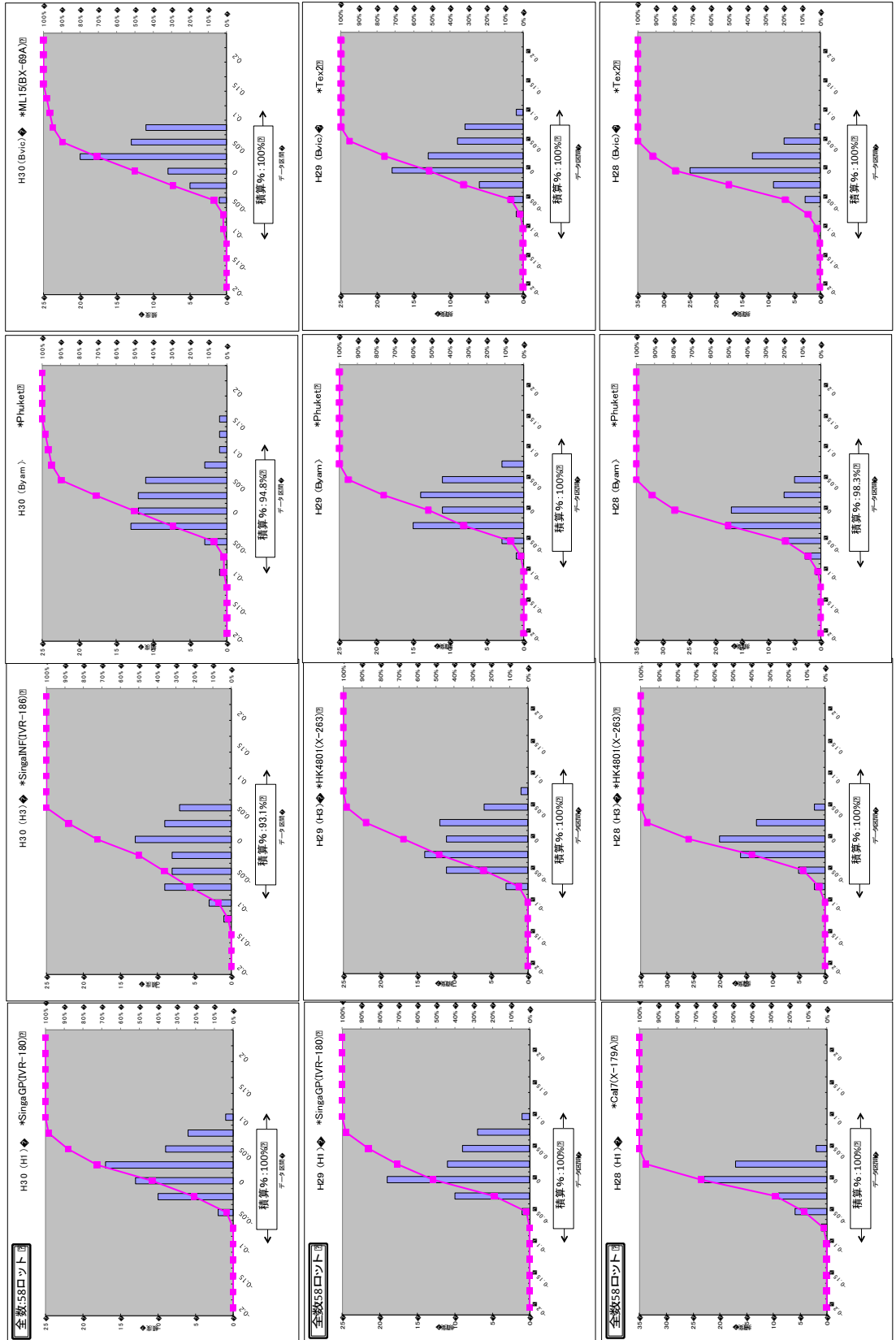
- 2) Noriko Shimasaki, Takato Odagiri, Shigeyuki Itamura, Development of antigen-capture ELISA to measure the HA content of two influenza B vaccine viruses included in quadrivalent influenza vaccine. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月.

F. 知的財産権の出願・登録状況

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28年度	A/H1N1pdm09	A/California/7/2009 (X-179A)	2016AH1A	2014AH1-1
2016/17season	A/H3N2	A/Hong Kong/4801/2014 (X-263)	2016AH3A	2016AH3-1
	B/Yam	B/Phuket/3073/2013	2015BYB	2015BY-1
	B/Vic	B/Texas/2/2013	2015BVA 2015BYB	2015BV-1
平成29年度	A/H1N1pdm09	A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180)	2017AH1B	2017AH1-1
2017/18season	A/H3N2	A/Hong Kong/4801/2014 (X-263)	2016AH3A	2016AH3-1
	B/Yam	B/Phuket/3073/2013	2017BYA	2017BY-1
	B/Vic	B/Texas/2/2013	2017BVA 2017BYA	2017BV-1
平成30年度	A/H1N1pdm09	A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180)	2017AH1B	2017AH1-1
2018/19season	A/H3N2	A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (IVR-186)	2018AH3B	2016AH3-1
	B/Yam	B/Phuket/3073/2013	2018BYA	2017BY-1
	B/Vic	B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A)	2018BVA 2018BYA	2018BV-1



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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

B型肝炎ワクチンとセービン株由来不活化ポリオワクチンの
in vitro 試験法に関する研究
(肝炎・ポリオワクチン国家検定の見直し)

研究分担者 染谷 雄一 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究協力者 清原 知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部

研究要旨：B型肝炎ワクチン、および、4種混合ワクチンに含まれるセービン株由来不活化ポリオワクチンについて、実験動物を用いて免疫原性を評価する in vivo 試験から抗原量を測定する in vitro 試験への移行を促すための基礎的データを得るために、加温処理したワクチン製剤の in vitro 試験成績と in vivo 試験成績の評価を行った。いずれのワクチンも製剤による差異があること、セービン株由来不活化ポリオワクチンでは血清型による差異があることから、一定の相関を見出すことは難しいが、概ね抗原量の低下に応じて免疫原性は低下する傾向にあった。製剤、あるいは、血清型によっては、抗原量は低下していても高い免疫原性を維持しており、製剤毎の基準を満たす抗原量が測定できていれば免疫原性は確保できると考えられる。

A. 研究目的

B型肝炎ワクチン、および、4種混合ワクチンに含まれるセービン株由来不活化ポリオワクチンの国家検定では、その力価測定に小動物(それぞれ、マウス、ラット)を用いた in vivo 試験が行われている。動物実験に関する 3R (Replacement, Reduction, Refinement) の観点から、将来的に抗原量を測定する in vitro 試験の導入が必須と考える。日本国内で実用化されている B型肝炎ワクチン 2 製剤、セービン株由来不活化ポリオワクチンを含む 4種混合ワクチン 2 製剤について、in vitro 試験法の確立を目指すと共に、in vivo 試験成績と in vitro 試験成績との相関、関連

性について検討した。

B. 研究方法

① B型肝炎ワクチンについて

市販の組換え沈降B型肝炎ワクチン(2メーカー、各製剤 2 ロット)を試験対象とした。それぞれのメーカーの製剤において、1ロット(冷蔵)を参照品とし、もう1ロットから冷蔵のままの無処置ワクチンと加温変性させた劣化ワクチンを作製した。劣化ワクチンは、in vitro 試験で相対力価の低下を確認した。参照品、無処置ワクチン、劣化ワクチンについて in vivo 試験を行い、劣化ワクチンの in vitro 相対力価の低下が in vivo 相対力価の低下に反

映されているかを確認した。in vitro 試験は既報の通り、in-house ELISA を実施した。in vivo 試験は国家検定試験法に準じて行った。

② セービン株由来不活化ポリオワクチンについて

市販の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（4 種混合ワクチン）（2 メーカー、各 1 ロット）を試験対象とした。in vitro 試験である D 抗原含量試験（D 抗原 ELISA）は日本ポリオ研究所（現 阪大微研会）が開発した方法を一部変更して感染研法とした。それぞれの 4 種混合ワクチン製剤を 37℃、50℃で処理し、D 抗原含量を in vitro 試験法で測定した。また、37℃、50℃で 1 週間加温処理したワクチンの免疫原性測定（in vivo 試験）は国家検定に準じてラット（Slc:Wistar、メス、接種時 8 週齢）を用い、中和試験を実施した。いずれも、加温処理しない、4℃保存の製剤の値と比較した。

更に、参照不活化ポリオワクチン（セービン株）（以下、国内参照品）についても 37℃で 1 週間処理し、D 抗原含量試験とラット免疫原性試験を実施し、加温未処理の-80℃保存の国内山椒品の値と比較した。（倫理面への配慮）

動物を用いる実験は、国立感染症研究所が定める動物実験計画書を実験動物委員会に提出し、承認を受けた後実施する。

C. 研究結果

① B 型肝炎ワクチン

(1) メーカーA の製剤について

冷蔵ワクチンの相対力価は in vivo 相対

力価、in vitro 相対力価の順に 2.88 単位、0.97 単位であった。一方、劣化ワクチンは 2.93 単位、0.41 単位であった。加温変性によって in vitro 相対力価が 0.97 単位から 0.41 単位に低下（-57.7%）しているにもかかわらず、in vivo 相対力価は 2.88 単位と 2.93 単位で有意な変化は認められなかった。

(2) メーカーB の製剤について

冷蔵ワクチンの相対力価は in vivo 相対力価、in vitro 相対力価の順に 3.09 単位、0.57 単位であった。一方、劣化ワクチンは 1.28 単位、0.14 単位であった。加温変性によって in vitro 相対力価が 0.57 単位から 0.14 単位に低下（-75.4%）し、in vivo 相対力価も 3.09 単位から 1.28 単位に低下した。

② セービン株由来不活化ポリオワクチン
(1) メーカーC の製剤について

37℃で加温処理することにより血清型毎の D 抗原含量は表 1 のように顕著に低下した。

（表 1. 加温に伴う D 抗原含量の変化：加温未処理（4℃保存）の D 抗原含量に対する相対値として残存 D 抗原含量を示した）

血清型	37℃、1 週間	37℃、2 週間
1 型	42%	38%
2 型	35%	27%
3 型	49%	36%

50℃で加温処理すると、1 週間でいずれの血清型についても D 抗原は消失（測定限界以下）した。

一方、37℃、50℃で1週間処理後、ラットに接種して得られた血清に含まれる中和抗体価は表2のようになった。

(表2. 免疫原性への加温影響：それぞれの条件で10匹のラットを用い、中和抗体価(log2)の平均値を示した)

血清型	4℃	37℃	50℃
1型	7.0	4.3	- *
2型	6.6	6.6	0.9
3型	3.0	2.1	- *

(* 有意の中和活性を示さない)

37℃処理した製剤を接種したラットでは、血清型1型と3型に対する中和抗体価が低下したが、2型に対する中和抗体価は顕著な変化が認められなかった。

(2) メーカーDの製剤について

37℃で加温処理した製剤の残存D抗原含量は表3のようになった。

(表3. 加温に伴うD抗原含量の変化：加温未処理(4℃保存)のD抗原含量に対する相対値として残存D抗原含量を示した)

血清型	37℃、1週間	37℃、2週間
1型	32%	32%
2型	13%	5%
3型	16%	4%

メーカーCの製剤よりも低下の程度は大きかった。50℃処理では同様に、1週間でいずれの血清型についてもD抗原は消失(測定限界以下)した。

一方、37℃、50℃で1週間処理後、ラットに接種して得られた血清に含まれる

中和抗体価は表4のようになった。

(表4. 免疫原性への加温影響：それぞれの条件で10匹のラットを用い、中和抗体価(log2)の平均値を示した)

血清型	4℃	37℃	50℃
1型	7.2	6.8	- *
2型	6.5	4.8	1.3
3型	1.8	0.8	- *

(* 有意の中和活性を示さない)

37℃処理した製剤を接種したラットでは、すべての血清型に対して中和抗体価の低下が認められた。

(3) 国内参照品 Lot 12A について

-80℃に保管される国内参照品 Lot 12A を37℃で1週間処理後、D抗原含量試験とラット免疫原性試験を実施した。表5に残存D抗原量(相対値)と残存免疫原性力価(相対値)を示す。

(表5. 37℃で1週間処理した国内参照品 Lot 12A の残存D抗原含量と残存免疫原性力価：残存D抗原含量は融解直後に測定されたD抗原含量に対する相対値として、残存免疫原性力価は加温未処理の免疫原性力価に対する相対値として示した)

血清型	残存D抗原量	残存免疫原性相対力価
1型	43%	0.52
2型	72%	1.16
3型	78%	0.45

加温処理することにより、すべての血清型でD抗原含量の低下が認められ、1型

と 3 型については免疫原性の低下も有意であった。一方、2 型の免疫原性については変化が認められなかった。

D. 考察

① B 型肝炎ワクチンについて

in vivo 相対力価と in vitro 相対力価の相関はメーカーによって異なった。メーカー A では in vitro 相対力価が低いにもかかわらず in vivo 相対力価は維持されており、今回の加温変性条件では十分な抗原量が残っていて免疫原性も維持されたと推察された。メーカー B は in vitro 相対力価の低下によって免疫原性も低下しており、in vitro 相対力価が in vivo 相対力価に反映されていることが確認された。

② セービン株由来不活化ポリオワクチンについて

4 種混合ワクチンは 50°C で処理すると、中和抗体誘導に関わる D 抗原を検出限界以下に消失させ、免疫原性を著しく減少、あるいは、消失させたが、37°C 処理では D 抗原含量が残存した。この D 抗原含量低下の度合いは製剤毎に異なり、両製剤の組成の違いが影響すると考えられる。また、37°C で 1 週間処理した製剤の中和抗体誘導能は、概ね D 抗原量の低下の程度に応じ低下していたが、製剤の違いや血清型毎のラットへの免疫原性の差異があることから、必ずしも一定の相関を見出すことは難しい。また、国内参照品 Lot 12A を用いた検討でも、加温処理により D 抗原含

量、免疫原性の低下が認められるものの、血清型による違いは明らかである。

E. 結論

① B 型肝炎ワクチンについて

メーカー A もメーカー B も製造工程の変更が行われたため、新規製造ワクチンで再度 in vivo および in vitro 相対力価のバリデーションを取り直す予定である。その際には上記のメーカー特性や加温変性条件を再検討しバリデーションを進める必要がある。

② セービン株由来不活化ポリオワクチンについて

4 種混合ワクチンの加温処理に伴う D 抗原量の低下 (in vitro 試験の結果) は概ね免疫原性の低下 (in vivo 試験の結果) に反映される。また、全体的に、D 抗原含量の低下の度合いに比べて、免疫原性の低下の度合いは小さく、製剤の D 抗原含量の測定に問題がなければ、その免疫原性は確保できると結論できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 染谷雄一、清水博之「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」ウイルス 68(1):31-40, 2018.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

BCG 膀胱内用・ツベルクリン・抗毒素製剤の国家検定の見直しに関する研究

研究分担者	森 茂太郎	国立感染症研究所	細菌第二部	室長
研究協力者	柴山 恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部	部長
	加藤 はる	国立感染症研究所	細菌第二部	室長
	岩城 正昭	国立感染症研究所	細菌第二部	主任研究官

研究要旨：ワクチンのロットリリースにおいて製造試験記録等要約書（SLP）の審査制度が平成 24 年に導入されたが、ワクチンと同じく生物学的製剤である細菌製剤（BCG 膀胱内用やツベルクリン等）や抗毒素製剤には SLP 審査制度は導入されてこなかった。そこで本研究では品質をより確保することを目的として、これらの細菌製剤ならびに抗毒素製剤への SLP 審査導入についての検討を継続して行っている。これまでに製剤メーカーと製剤担当室が協議を重ねた結果、細菌製剤や抗毒素製剤においても SLP 審査の導入を進めることとなっている。本年度は、各製剤の SLP 様式案を作成するとともに、SLP 試行などの今後の予定について検討を行った。細菌製剤や抗毒素製剤にも SLP 審査が導入されることによって、これらの製剤の品質がより確保され、国民の健康や福祉に貢献することが期待される。また、破傷風トキソイドワクチンの品質管理において実施されている力価試験の現行法は動物に多大な非常な苦痛を強いるため、3R 対応の観点から代替法の開発を進めている。本研究で開発する代替法は、現行の攻撃法における「判定」の指標である「症状による数値化」を「ELISA による測定」に置き換えるだけの「部分的な変更」であるため、現行法との高い整合性が期待できる。

A. 研究目的

ワクチンのロットリリースにおける「製造試験記録等要約書（SLP）」の審査制度が平成 24 年 10 月 1 日に施行されたが、細菌第二部が製剤担当となっている生物学的製剤のうち、予防ワクチン以外の細菌製剤（乾燥 BCG 膀胱内用ならびに精製ツベルクリン）や抗毒素製剤〔乾燥ジフテリアウマ抗毒素、乾燥ガスエソウマ毒素、および乾燥ボツリヌスウマ抗毒素（多価、E 型）〕には SLP 審査制度は導入されてこなかった。これらの製剤においても品質を

より確保するためには、SLP 審査の導入が必要であると考えられた。そこで本研究班では、ワクチンにおける SLP 審査制度を踏まえて、細菌第二部が担当としている細菌製剤ならびに抗毒素製剤への SLP 審査の導入を進めることを目的とした。

一方、破傷風トキソイドワクチンの品質管理において力価試験は重要な試験であり、市販されるすべてのロットについてメーカー（自家試験）と感染研（国家検定）で力価試験の実施が義務づけられており、実験動物にワクチンを接種して付与され

た免疫の程度を定量化することでワクチンの力価を算出する。この試験では、破傷風毒素に対する中和能を知る必要があるため、結合抗体価を測定する ELISA 等の方法は適用されず、免疫した動物（通常はマウス）を破傷風毒素で攻撃し生死と症状を観察することで *in vivo* での中和能を見積り、抗体価の測定によらずに力価を算出する方法が使われている。この方法は、毒素攻撃により発症した動物に非常な苦痛を強いるため、3R 対応の観点から代替法の開発は急務である。破傷風毒素は神経毒であり細胞毒性がないため、培養細胞の障害を指標とした中和抗体価定量試験は不可能である。また、破傷風毒素の活性（標的蛋白質の切断）の阻害などを指標とした *in vitro* 中和抗体価測定法の開発も繰り返し試みられているが、実用には至っていない。一方、ELISA 法で結合抗体価を測定して力価を算出する試みも繰り返し行われたが、攻撃法で測定した力価と ELISA 抗体価の間に厳密な相関が得られないため、実用化は困難であった。そこで本研究では、ELISA 法を用いるが、あえて厳密な相関を求めることをせず、値の「レンジ」を用いることにより代替法を開発することをめざす。現行の毒素攻撃法では、症状の重篤さを「レンジ分け」してスコアに換算し力価を算出している。そこで症状の「レンジ」と ELISA 抗体価の「レンジ」の対応を探り、適切な換算法を設定することによって、ELISA 法でも毒素攻撃と同等の情報を得ることが出来る系を構築することを本研究課題の目的とした。

B. 研究方法

1. 細菌製剤・抗毒素製剤への SLP 導入

細菌製剤（乾燥 BCG 膀胱内用ならびに精製ツベルクリン）については製剤メーカーが 1 社（日本ビーシージー製造株式会社）のみであることから、日本ビーシージー製造株式会社と製剤担当室（細菌第二部第四室）が SLP 導入について協議を行った。抗毒素製剤については、製剤メーカーが 1 社（KM バイオロジクス株式会社：KMB）のみであり、またへび毒の抗毒素製剤（乾燥まむしウマ抗毒素ならびに乾燥はぶウマ抗毒素）も KMB が製造していることから、へび毒の抗毒素製剤と合わせて KMB と製剤担当室（細菌第二部第三室ならびに免疫部第二室）が SLP 導入について協議を行った。

2. 破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発

ワクチンで誘導される ELISA 抗体価を詳細に把握するため、ワクチン標準品（国内標準沈降破傷風トキソイド）を用いて、国家検定（3段階）よりも広い範囲の用量（5段階）で動物を免疫した。国家検定の方法に準じ、ddY マウス♀5 週齢、1 群 10 匹を用いた。今後は、免疫開始 4 週後に個々のマウスの尾より部分採血（0.2-0.5ml）を行い、採取した血液から血清を分取し、ELISA で抗体価を測定する予定である。また、部分採血の 4 日後に個々の動物に対して破傷風毒素（国家検定の方法に準じて 100LD₅₀/マウス）で攻撃し、4 日間観察して引き起こされた症状の程度（死亡までの日数および生残個体の 4 日目の症状）を記録する。国家検定の方法に準じ個々のマウスの観察結果をスコアに変換する。血清の ELISA 抗体価をス

コアと比較し、両者の間の対応を統計学的に検討する。これを数回繰り返し、得られた結果を総合して、症状のスコアと対応する抗体価レンジを決定する。

(倫理面への配慮) 動物実験については、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守して行った。

C. 研究結果

1. 細菌製剤・抗毒素製剤への SLP 導入

これまでに製剤メーカーと製剤担当室が協議を重ねた結果、細菌製剤や抗毒素製剤においても SLP 審査の導入を進めることとなっている。本年度は、各製剤の SLP 様式案を作成するとともに、SLP 試行などの今後の予定について検討を行った。

2. 破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発

現在、1 回目の免疫を行っている。今後、症状のスコアと対応する抗体価レンジの決定を進める。その後、市販ワクチン (5 社) と標準ワクチンを用いた検討を行い、国家検定および各社における自家試験の方法を代替法に移行することを目指す。

D. 考察

細菌製剤や抗毒素製剤における SLP 審

査の導入において、様式案の作成や試行時期の決定などの進展が見られた。今後、細菌製剤や抗毒素製剤にも SLP 審査が導入されることによって、これらの製剤の品質がより確保され、国民の健康や福祉に貢献することが期待される。

また、攻撃法に代わる新たな破傷風トキソイド力価試験法を開発することにより、動物に与える苦痛を軽減することができる。本研究で開発する代替法は、現行の攻撃法における「判定」の指標である「症状による数値化」を「ELISA による測定」に置き換えるだけの「部分的な変更」であるため、現行法との高い整合性が期待できる。

E. 結論

細菌製剤や抗毒素製剤における SLP 審査の導入について試行時期などについて進展が見られた。3R に基づいた破傷風トキソイド力価試験の改良法について検討を開始した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅲ. 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
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I	Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine.	Oncotarget	9(40)	25751 - 25763	2018
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I	In vitro Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans.	J. Immunotoxi col.	15(1)	53 - 62	2018
Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T	Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza vaccines and adjuvants in Japan.	Vaccine	36 (43)	6449 - 6455	2018
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, Hamaguchi I	Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development.	Vaccine	36 (46)	7112 - 7118	2018
Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J.	The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific.	Osong Public Health Res Perspect	9(3)	133 - 139	2018
Noriko Shimasaki, Akira Okaue, Ritsuko Kikuno, Katsuaki Shinohara.	Comparison of the filter efficiency of medical nonwoven fabrics against three different microbe aerosols.	Biocontrol Science	23(2)	61 - 69	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura.	Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine.	Heliyon	5 (1)	e01113	2019
Sun, L., Kono, N., Toh, H., Xue, H., Sano, K., Suzuki, T., Ainai, A., Orba, Y., Yamagishi, J., Hasegawa, H., Takahashi, Y., Itamura, S., Ohnishi, K.	Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing.	J. Vis. Exp.	(145)	e58804 doi:10.3791/58804	2019
染谷雄一、清水博之	「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」	ウイルス	68(1)	31-40	2018

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所
 所属研究機関長 職名 所長
 氏名 脇田 隆字



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 所長
 (氏名・フリガナ) 脇田 隆字 (ワキタ タカジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

平成31年4月4日

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 血液・安全性研究部 部長
(氏名・フリガナ) ハタケ 隆宇

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

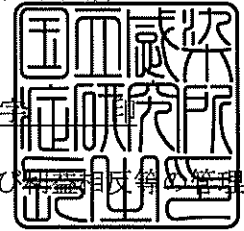
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口[○]にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第一部・部長
(氏名・フリガナ) 西條 政幸 ・ サイジヨウ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

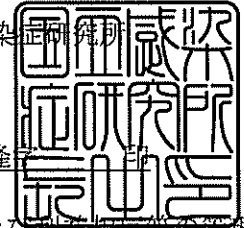
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所
所属研究機関長 職名 所長
氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 免疫部・部長
(氏名・フリガナ) 高橋 宜聖 (タカハシ ヨシマサ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

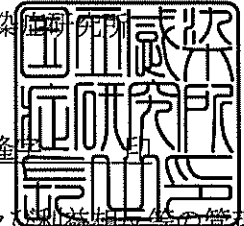
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
- 3. 研究者名 品質保証・管理部・部長
石井 孝司 (イシイ コウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	無	有	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

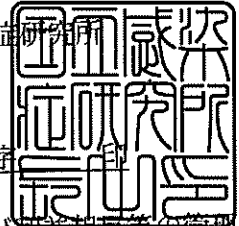
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 動物管理室・室長
(氏名・フリガナ) 花木 賢一・ハナキ ケンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所
 所属研究機関長 職名 所長
 氏名 脇田 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) インフルエンザウイルス研究センター 室長
 (氏名・フリガナ) 板村繁之 イタムラ シゲユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

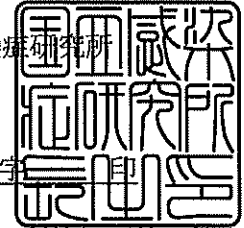
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 レギュラトリーサイエンス政策研究事業
2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) ウイルス第二部・室長
(氏名・フリガナ) 染谷 雄一 (ソメヤ ユウイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

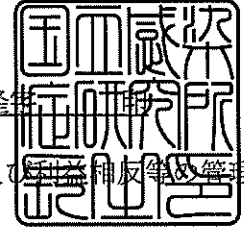
平成31年4月4日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆生



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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
- 2. 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 細菌第二部・室長
(氏名・フリガナ) 森 茂太郎・モリ シゲタロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。