

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

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 脇田 隆字

令和3(2021)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	18
2. 日本脳炎、狂犬病ワクチンの国家検定の見直し	
西條 政幸	23
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	27
4. 動物代替試験の検討に関する研究	
花木 賢一	30
5. 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	35
6. セービン株由来不活化ポリオワクチンと肝炎ワクチンの in vitro 試験法に関する研究	
染谷 雄一	52
7. 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	57
8. 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研究	
原田 勇一	61
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	68

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、血液製剤等の保健衛生上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が急務となってきた。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すでに導入されている製造・試験記録等要約書 (Summary lot protocol (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の試験精度、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、SLP 審査によるロットリリースを導入すべく検討を重ね、令和元年7月より試行を開始した。SLP 試行において明らかとなった問題点はその都度、メーカーや厚生労働省の関係各所と解決をはかり、施行開始とともに血液製剤の SLP 審査制度を滞りなく導入することが出来るよう準備を進めた。また、SLP 審査の信頼性の向上を目指し、SLP 電子審査システムの構築を検討した。蛇毒抗毒素製剤については、乾燥まむしウマ抗毒素について SLP 審査の試行を行い、その他の抗毒素製剤については、検定申請の頻度や他製剤における経験等を踏まえ、試行を省略する形で進めることになった。
- 2) 試験方法の評価と改良に関して、動物実験については、人道的エンドポイントの新たな指標として体温に着目し、それを可能にする実行容易な体温測定方法について検討したところ、体温測定部位は剃毛が不要な肛門周囲の温度と被毛の薄い腹部の温度が、直腸温度と強い正の相関を認めた。また、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定は、ボツリヌス抗毒素力価試験において有効であることが示唆された。ヒトの血清中にははぶ毒素 (出血 II) に対する十分な抗出血 II 価が含まれているという科学的根拠に基づき、生物学的製剤基準からはぶ試験毒素 (出血 II) 関係の記載が削除された。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については、現在国家検定として実施されている SRD 試験において、感染研成績と製造所成績の間に一部乖離が認められた。この原因の究明と適切な対応法の確立が、全ロット試験から一部ロット試験への移行には必要であると考えられた。
- 3) ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価 (試行) に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の導入を行い、各製剤のリスク区分の区分けを試みた。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。

さらに、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方（リスク評価の実施頻度、レベル分類、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行する際の必須要件、試験実施頻度の下限の考え方、試験品の提出について等）を検討した。また、乾燥製剤のロットが同じであっても添付溶解液のロットが異なる場合は国家検定の申請を分ける必要がある点については、早急に検討すべき課題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		ウイルス第一部 室長
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	河原円香 国立感染症研究所 ウイルス第一部
高橋宜聖	国立感染症研究所 免疫部 部長	松村隆之 国立感染症研究所 免疫部 室長
花木賢一	国立感染症研究所 安全実験管理部 部長	岩城正昭 国立感染症研究所 安全実験管理部・細菌第二部
石井孝司	国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長	妹尾充敏 国立感染症研究所 細菌第二部
染谷雄一	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長	田原口元子 国立感染症研究所 安全実験管理部
森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 室長	落合雅樹 国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長
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 室長	内藤誠之郎 国立感染症研究所 品質保証・管理部 藤田賢太郎 国立感染症研究所 品質保証・管理部
研究協力者		品質保証・管理部
大西 真	国立感染症研究所 副所長	板村繁之 国立感染症研究所 品質保証・管理部
大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	木所 稔 国立感染症研究所 品質保証・管理部
野島清子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	鈴木亮介 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	清原知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部
水上拓郎	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 部長
林 昌宏	国立感染症研究所	加藤はる 国立感染症研究所

細菌第二部 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
 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
 中村一哉 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
 阿戸 学 国立感染症研究所
 感染制御部 部長
 竹田 誠 国立感染症研究所
 ウイルス第三部 部長
 大槻紀之 国立感染症研究所
 ウイルス第三部 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
 多屋馨子 国立感染症研究所
 感染症疫学センター 室長
 草柳秀雄 国立感染症研究所
 総務部業務管理課
 高橋元秀 熊本保健科学大学
 生物毒素・抗毒素共同研究講座 特命教授

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、国家検定から得られる情報を適切に評価することに

よる検定試験の最適化、及び試験精度等の向上をめざした国家検定試験方法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

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、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、武田薬品工業(シャイアー・ジャパン)の担当者と国立感染症研究所(感染研)ワーキンググループ(WG)、厚生労働省監視指導・麻薬対策課(厚労省監麻課)とで、複数回の会合を実施した。特に本年度は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の影響で、web会議の形式を取り入れて会合を重ねた。尚、令和3年1月にグリフォルス社の製造する新規製剤が承認され、オーファンパシフィック社が製造販売業者として追加された。

血液製剤の SLP 審査の試行の実施

通知すべき全品目をリスト化し、通知の進捗について管理し、感染研 WG 内、メーカー各社、厚労省監麻課と情報共有しながら、試行を実施した。血液製剤はロット数が多いことから、検定申請の際には、SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を選択できることとした。また、出検頻度が低い品目については、「検定に紐づかない製造・試験記録等要約書確認願ひ」での模擬審査での試行を可能とした。

SLP 電子審査化システムの構築

SLP 電子審査システムの構築にあたり、各血液製剤メーカーに SLP 様式の作成を依頼すると同時に、PDF と Excel 形式での電子媒体での提出を依頼し、製剤担当室とメーカーとの協議の末に作成、通知された SLP 様式を解析し、おおよその開発作業工程を推計した。

乾燥 BCG 膀胱内用、精製ツベルクリン、蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

日本ビーシー製造と製剤担当室が、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。また、国内抗毒素製剤の製造所である KM バイオロジクスとの間で、SLP 導入方法ならびに時期について検討を行った。また、乾燥まむしウマ抗毒素についての SLP 相当様式案を作成した。

試験方法の評価と改良

致死性動物試験の人的エンドポイントの検討

致死性動物試験における動物福祉の向上を目的として、マウスにおけるエタノール誘発性低体温実験で、体温を指標とした人的エンドポイントの設定を試みた。20w/v%エタノールを腹腔に投与して10分毎に肛門周囲温度、腹部温度、直腸温度を測定した。また、ボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験を生物学的製剤基準(生物基)に従って行い、マウス(ジフテリア

のみモルモット) の肛門周囲温度を 4 日間測定し、生死とともに記録した。

狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

生物基では、力価試験におけるエンドポイントは死亡とされている。これまでの検討で、死亡に代えて麻痺をエンドポイントとすることで約 4 日の苦痛軽減効果が得られることが分かった。そこで、製造所 (KM バイオロジクス) においても、この変更により試験結果に影響が出るかについて 4 回の試験結果を用いて検証した。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

不活化試験は不活化ワクチン溶液中に感染性の残ったウイルスが存在しないことを確認する試験である。昨年の本研究班において開発した簡便な Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) を用いた方法について、*in vitro* アッセイの結果をさらに解析し、実際の導入における課題について考察した。

B 型肝炎ワクチン力価試験法の見直し

国内未承認肝炎ワクチンのマウス力価試験 (*in vivo* 試験) : GSK の Infanrix hexa (6 種混合ワクチン : DTP-IPV-HB-Hib)、Twinrix (2 種混合ワクチン : HA-HB)、Dynavax の Hheplisav-B (CpG アジュバント : HB) について、50% のマウスが抗体陽転化する濃度 (ED50) を算出した。比較のため、既存の単味 B 型肝炎ワクチン (KM バイオロジクス ビームゲン) も同様に ED50 を算出した。

B 型肝炎ワクチン *in vitro* 試験の性能確

認 : 抗原量が既知のワクチンと同ワクチンを加温変性した低力価ワクチンの *in vitro* 試験で抗原の検出を行い、併行精度、特異性、直線性、範囲について検討した。また、真度については 11 ロットについて、*in vivo* および *in vitro* 相対力価のトレンド比較を行った。

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

- (1) 5 種混合ワクチンの力価試験 : ソークワクチン (cIPV) を含む GSK の Infanrix IPV Hib, Sanofi の Pentavac を購入し、国内 sIPV 向けに実施される試験法に従い、ラット免疫原性試験、D 抗原含量試験を行った。国内に導入されている単味製剤 (サノフィ イモバックスポリオ)、4 種混合ワクチン (第一三共 スクエアキッズ) を対照とした。
- (2) sIPV の D 抗原量単位の比較 : 韓国国内標準品制定の共同研究で得られた実験データの一部を使用した。本研究では 17/160 の提示 D 抗原量 (1 型、2 型、3 型とも 100 SDU/mL) と TIPV の提示 D 抗原量 (1 型 25.9 DU/mL、2 型 956 DU/mL、3 型 976 DU/mL) を用い、比較した。
- (3) 国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験 : 阪大微生物病研究会、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン (それぞれ、テトラビック、クアトロバック) の D 抗原含量試験を実施し、メーカーの自家試験成績と比較した。

破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開

登

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。一方、ELISA法で結合抗体価を測定して力価を算出する試みについては、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」を用いることによって代替法を開発することをめざした。マウスを破傷風トキソイドで免疫し、4週後にマウス尾部から部分採血し、血清を分取した。分取した血清中の破傷風抗体価は、デンカ生研(株)により試作された破傷風抗体測定キット(ヒト用)を利用して測定した。採血の翌週に、マウスの大腿部皮下に破傷風毒素を注射することにより毒素攻撃を行なった。攻撃後のマウスは4日間観察し、生死および症状を記録した。

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験

平成30年度から令和2年度までに国家検定の試験品として提出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 [SRD 試験])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。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。標準品の安定性評価では、標準抗原の力価について4°C、-30°C、-80°C保存で7ヶ月または16ヶ月までの安

定性を調べた。また、試験成績の乖離の原因調査では、感染研における試験実施者が受講したSRD試験の精度及び技能維持訓練時のデータを検証するとともに、試験条件についても検討を行った。

「はぶ毒素(出血II)」の生物基からの削除検討

KMバイオロジクスと協議、その後、感染研品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間で協議を行い、「はぶ毒素(出血II)」の生物基からの削除について検討を行った。

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

これまでに実施してきた品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査を昨年度に行なったが、その際に多かった意見を反映させて評価項目の重要度について共通重要度の設定を試みた。共通重要度と評価者別の重要度による差異について、製剤固有の特性に関する評価項目でのリスクスコアを比較して、その妥当性を検討した。また、リスクスコアに基づいたリスク区分の方法について検討した。

WHOワクチンロットリリースガイドライン(WHO TRS 978 Annex 2)、諸外国における状況等を参考にしながら、リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方を検討した。

(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、感染研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、感染研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、試行の開始

昨年度に引き続きメーカーと感染研との協力体制を維持しながら、SLP 様式の通知を順次実施した。令和3年3月現在、99品目(抜き取り試験項目を含む)中92品目について通知済である。血液製剤はロット数が多いことから、SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を組み合わせ試行がなされて安定供給を維持している。また、一部製剤は模擬審査での試行を実施した。令和3年3月現在、99品目中71品目について試行済である。

試行を経て出てきた問題点は、その都度議論し、メールベースでの改善策の提示や薬事に関する説明会を開催するなどで解決をはかった。審査項目であるにも関わらず記載が出来ない箇所については、監麻課より記載を依頼した。

承認書を精査し、メーカーにより書き振りや記載の程度が異なることが分かり、本省およびPMDAに情報共有した。

SLP 電子審査システムの構築

導入に向けた検討の結果、一定の開発期間により、血液製剤の SLP 内容をデータベース化し、さらにそれらの規格への適合性をコンピューター上で判定できるシステムの構築が可能であることがわかった。また、原薬等登録原簿(MF)に関しそれぞれ MF がどの製剤で使用され、審査されているかをリアルタイムで管理するシステムの構築も可能であることが明らかとなった。

乾燥 BCG 膀胱内用、精製ツベルクリン、蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

本年度は、乾燥 BCG 膀胱内用と精製ツベルクリンの SLP 相当様式を作成するとともに、乾燥 BCG 膀胱内用については SLP 審査の試行を行った。抗毒素製剤については、ヘビ毒の抗毒素製剤と合わせて SLP 審査導入について引き続き検討を行った。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については、2020年5月に1回目の SLP 審査試行を行った。また本製剤については、2020年5月の生物基改正に関連して、2021年2月上旬までに KM バイオロジクスと免疫部とで SLP 様式の更新を行った。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については新様式を用いて2回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を省略する形で進めることになっており、本件は厚労省監麻課からの合意も得られている。2021年7月からすべての抗毒素製剤が SLP 指定製剤となる予定であるが、「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤は当面

出検が予定されておらず、それまでに SLP 様式の作成を行うことになっている。

試験方法の評価と改良

人道的エンドポイントの検討

肛門周囲温度と直腸温度をプロットしたところ、非常に強い正の相関があることが明らかになった。同様に、腹部温度と直腸温度をプロットした場合も非常に強い正の相関があることも明らかになった。ボツリヌス抗毒素力価試験では、毒力が強く現れる抗毒素量を投与した群では、すべての個体で投与翌日に顕著な体温低下を認め、その翌日には全数死亡した。一方、毒力が中程度に現れる抗毒素を投与した群では、死亡した個体では前日に体温の顕著な低下を認めたが、顕著な体温低下を認めたにもかかわらず生存する個体が半数存在した。破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験では、死亡した動物個体すべてにおいて、死亡前日の肛門周囲温度の変化は認められなかった。

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について、これまでの結果と合わせて平成 28 年 10 月の検定検査協議会において人道的エンドポイントの導入に関する承認を得た。その後平成 29 年 2 月の検定検査業務委員会において人道的エンドポイントを導入することの承認を得て、同年 4 月より検定において実施した。この変更により、マウスが麻ひを示した場合には直ちに安楽殺を行えることとなった。

・B 型肝炎ワクチンの *in vitro* 試験の性能確認について、既知ワクチンと低力価ワクチンに含まれる抗原はいずれも検出され、明確に区別することができた（感度）。一方、HBs 抗原を含まない検体での非特異反応は認められなかった（特異性）。各ワクチンの繰り返し測定値はほぼ一致し（併行精度）、3~167 ng/mL の範囲で直線性を示した（範囲、直線性）。*in vivo* 相対力価と *in vitro* 相対力価のトレンド（11 ロット分）は、各群の有意差は認められなかった。

・参照不活化ポリオワクチン（セービン株）について、5 種混合ワクチンの D 抗原含量試験では、cIPV を含む 2 種の 5 種混合ワクチンは、国内の単味ワクチン、4 種混合ワクチンと同等の D 抗原を含むと算出された。また、ラット免疫原性試験でも、4 種混合ワクチンと同等の免疫原性力価が認められた。sIPV の D 抗原量単位の比較では、sIPV 国際標準品に付された国際単位 SDU と国内 sIPV 製剤に付された単位 DU との比較を行い、両単位間の換算が可能と推測された。国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験では、阪大微生物病研究会、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン製剤（テトラビック、クアトロバック）について、我々が実施して得た D 抗原含量試験の結果をメーカーの自家試験成績と比較したところ、大きな乖離がないことが分かった。

・破傷風トキソイド力価試験法に関しては、46 匹の免疫マウスを攻撃後のスコア（症状スコア）ごとに分類し、それぞれの個体における血中抗体価を階段希釈倍数ごとの ELISA 吸光度としてプロットしたものと、

同じ症状スコアを示したマウス集団の血中抗体価プロットを平均したものを比較検討したところ、症状スコアごとに、相互に区別可能な血中抗体価の分布が示された。次に、血中抗体価をもとに、吸光度に基づく「吸光度スコア」を定義し、46 個体の症状スコアから導かれた用量反応曲線を標準曲線とし、同じ 46 個体から得られた吸光度スコアを「検体」として扱って、吸光度スコアから得られる「相対力価」を計算したところ、吸光度スコアは症状スコアを用いたのと極めて近い計算結果が得られることが判明し、吸光度スコア体系が症状スコアの代替として利用できる可能性が示された。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

昨年の報告にあるように ELISA 法による *in vitro* アッセイの検出限界は 0.015 ffu/assay であり、以前の direct immunofluorescence assay (DIFA) を用いたアッセイの検出限界 (0.023 ffu/assay) とほぼ同等であった。一方、同じサンプルについて、DIFA と ELISA の両方法で判定した場合には DIFA 法がより少ないウイルスを検出出来ることが分かった。また、ELISA 法の光学濃度 (OD 値) はスパイクしたウイルスの濃度依存的に上昇しており、各ウェルのばらつきは少ないことが分かった。

はぶ毒素出血 II (HR2) の生物基からの削除検討

ヒトの血清中には、「はぶ毒素 (出血 II)」に対する十分な抗出血 II 価が含まれているという科学的根拠が得られたので、これま

で、「はぶ毒素 (出血 II)」の生物基からの削除について検討を行い、2020 年 5 月の生物基改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの「抗出血 II 価」に関する記載ならびに「はぶ試験毒素 (出血 II)」の記載が削除された。

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、製造所での測定値と感染研での測定値の比を計算し、その対数値の分布を解析した。令和 2 年度のデータについて、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率 (積算%) を求めたところ、A(H1N1)pdm09 (H1)、B 型 Victoria 系統 (Bvic) では 100%と、精度を維持していた。B 型 Yamagata 系統 (Byam) についても、積算率は 100%となり、昨年度よりも精度の向上が見られた。A(H3N2) (H3) については、積算率 92.6% (63/68 ロット) と、乖離の認められるロットが観察された。H3 については、平成 30 年度にも同様の解析で一部乖離するロットが観察され、標準抗原の保管温度による劣化がその原因と考えられたが、詳細な解析の結果、本年度に観察された乖離は標準抗原の安定性によるものではないことが明らかとなった。一方、本乖離が観察された国家検定試験についてその成績を調査したところ、本乖離は特定の作業者が従事した試験に集中しており、その原因は、標準抗原で形成させる SRD リング径が小さいことに起因する

ことが示唆された。

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

本研究では、品質リスク評価における重要度を評価者別から共通重要度へ変更を試みた。分担研究者のグループで設定した共通重要度と、これまで各製剤担当者によって独立に設定されていた評価者別の製剤固有部分の重要度を比較検討した結果、両者には強い相関が認められ、共通重要度を導入することで、各評価者が評価した重要度に基づいたリスクスコアが全体として大きく変わることはないと考えられた。次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討した。まず、基準となるワクチンのリスクスコアを求め、各ワクチンのリスクスコアを、試験・製造実績の評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、製剤固有分との和によって求めた。このリスクスコアの中央値を与えるワクチンを仮に基準となるワクチンとした。試験・製造実績の評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、製剤固有分との和によって求める方法、評価項目の試験・製造実績部分に重み付けをすることを目的として、この部分の重み付リスクのスコアを2倍して、全体のリスクスコアを製剤固有分との和によって求める方法、評価項目の製剤固有部分と試験・製造実績部分に分けてリスク区分を行う方法を検討した。試験・製造実績の評価項目の単純リスクが1ずつ異なるリスクスコアを通る直線を引いてリスク区分を行い、各製剤のリ

スク区分の区分けを試みた。

リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として作成した「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）」の骨子を以下に示す。

- ①リスク評価に基づいて SLP 審査（全ロット）＋試験（全ロット）、SLP 審査（全ロット）＋試験（10～50%の一部ロット）、SLP 審査のみ（全ロット）のレベル分類を行う。
- ②試験頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件を定める。
- ③リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年1回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合（前述の必須要件を満たさなくなった場合）は、直ちにレベル変更を行う。
- ④出検頻度を考慮し、試験実施頻度（SLP 審査＋一部ロット試験の場合）の下限を設定する。
- ⑤試験品は、検定申請されるすべてのロットについて提出させる。

また、リスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、リスクのスコアリング、リスク評価の実施、試験頻度設定（見直し）及び承認等のプロセス（案）を作成した。

D. 考察 血液製剤等への SLP 導入

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、我が国において順次全製剤について試行を実施し、SLP 審査が令和3年7月より本格導入される予定である。欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいてすでにSLP精査を実施しており、我が国は遅れを取っている状況であったが、試行ではあるがSLP審査により総合判定され、ロットリリースは順調に進められている。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、採血センターが定めたスクリーニング項目を満たしているか、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。

SLP 電子審査システムの構築については、検討により、血液製剤におけるSLPのデータベース化が可能となり、さらに、電子審査の導入が可能となった。これにより、軽微なミス等は回避され、製造工程のわずかな変化に着目した審査が可能となるとともに、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となることが予想された。今後は、より適正な電子媒体の検討と、SLP 電子審査導入に向けた開発準備体制を構築する。また、得られた製造工程に関するデータを用いて、AI等を用いた新しい品質管理・解析方法等の開発が可能か検討し、安全性・信頼性を向上させた国家検定制度の確立を目指す。さらに将来を見据え、電子申請システムや現行の検定PCシステムとの連携もはかり、

検定検査システムの効率化の一助となるよう、引き続き検討していく。

蛇毒抗毒素製剤については、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤におけるSLP相当様式を整備し、SLP審査の試行を行った。「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤については、当面の間出検の予定がなく、また「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤と類似した製剤であるため、SLP様式を作成するのも比較的容易であり、SLP審査の試行を省略することが妥当であると考えられた。今後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

致死性動物試験における動物福祉の向上を目的として、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定について検討したところ、肛門周囲または腹部の温度を測定することで、直腸温度を推定することが可能であることが明らかになった。致死性動物試験はボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験を選定して、肛門周囲温度の変化が死の予兆となり人道的エンドポイントの設定に応用できるか検討した。唯一、死の前日に肛門周囲温度の変化を認めたのは、ボツリヌス抗毒素力価試験のマウスで、残る2つの試験のマウスまたはモルモットでは肛門周囲温度または耳介温度（モルモットのみ）の変化を認めなかった。このことから、ボツリヌス抗毒素力価試験では肛門周囲温度の測定によって人道的エンドポイントを

設定できると考えられた。しかし、毒力が中程度に現れるボツリヌス抗毒素を投与した群では、急激な肛門周囲温度低下が必ずしも死の予兆とはならなかった。そのため、実際にボツリヌス抗毒素力価試験へ体温を指標とする人道的エンドポイントを導入する場合には、その信頼性についてさらに検討が必要である。

狂犬病ワクチンの力価試験については、生物基の改正により、製造者の自家試験においても人道的エンドポイントが実施される。感染研では上記の様に先んじて導入を行っているが、マウスの苦痛軽減だけではなく、作業者の精神的苦痛の軽減、作業時間の短縮などの効果があった。また、生物基改正時のパブリックコメントでは、動物を使用しない方法に切替えるべきという意見が寄せられた。この件に関しては現在欧州医薬品品質部門（EDQM）の国際共同プロジェクトに参加し、抗原 ELISA 法の導入に向けて取り組んでいる。不活化試験代替法については、検出方法として ELISA 法より DIFA 法の方がより鋭敏であることが示されたが、ELISA 法の検出限界は 0.015 ffu/assay と非常に低く、ワクチン 1 本あたりに感染性ウイルスが 1 粒子でも混入した場合には検出可能であることから、現実的には問題とならないと考えられた。今後導入に向けて、陽性対照の設定、哺乳マウスもしくは欧州薬局方（EP）掲載の *in vitro* アッセイとの直接比較、不活化不足のワクチンを用いた実験、複数ラボでのバリデーションを行う必要があると考えている。

B 型肝炎ワクチンについて、国内未承認

肝炎ワクチンの *in vivo* 試験では、既知単味ワクチンの ED50 は近似した結果となった。今回検討した 3 製剤については、他抗原の干渉やアジュバントの違いによる試験阻害はなく、単味ワクチンと同じ希釈範囲で *in vivo* 試験の実施が可能であると考えられた。B 型肝炎ワクチン *in vitro* 試験については、各評価パラメータにおいて十分な性能を示した。トレンド解析では *in vivo* 試験との相同性も示された。メーカー試験成績との比較や参照ワクチンの調整など残された課題はあるが、試験法の移行について議論を進める土台ができたと考えている。

セービン株由来不活化ポリオワクチンについては、5 種混合ワクチンに含まれる Hib 成分はラット免疫原性試験および D 抗原含量試験にはほぼ影響しないと言える。SDU に対する DU の相対値は、今後更なる検討が必要であるが、おおまかな目安が得られたものと考えている。また、阪大微生物病研究会、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン製剤の D 抗原含量試験は感染研においてもメーカーと同等に実施でき、品質評価上問題はないと考えられる。

破傷風トキソイド力価試験については、ELISA キットを用いて「吸光度スコア」を定義することにより、症状スコアを用いたのと極めて近い計算結果が得られ、吸光度スコア体系が症状スコアの代替として利用できる可能性が示された。今後、さらにデータを集積し、代替法としての可能性を詳細に検討する予定である。

はぶ毒素（出血 II）の生物基からの削除を検討してきた結果、2020 年 5 月の生物基

改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血Ⅱ価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血Ⅱ）」の記載が削除された。2018年 WHO ガイドラインでは、抗致死価を力価試験で必須な試験として位置づけ、抗出血価等は、抗致死活性が担保されていれば既存抗毒素の品質管理に必ずしも必須でないという考えを打ち出している。当該ガイドラインの適用範囲にはぶも含まれると考えられ、今回生物基から削除された「はぶ抗出血価Ⅱ（HR2）」に限らず、「はぶ抗出血価Ⅰ（HR1）」ならびに「まむし抗出血価」に関しても、本ガイドラインの考え方に基づけば削除検討項目になると考えられる。これら「抗出血価」の取り扱いについては、今後も国際的な動向を踏まえながらさらなる検討が必要であろう。

令和2年度インフルエンザ HA ワクチン国家検定試験の力価試験において、H3を除く型、亜型の成績については、昨年度と同様の精度や製造所成績との一致が観察されるか、昨年度から改善が見られた。これは、毎年国家検定試験が開始される前に、感染研と製造所との間で力価試験の測定に関する標準化作業を実施していることが寄与しているものと考えられる。H3については、平成30年度と同程度の一致率にとどまったが、その原因は標準抗原の安定性によるものではなく、しかも、特定の作業者と特定の標準抗原が組み合わさった場合にのみ高い再現性をもって観察される現象であった。今回の事象には、標準抗原の取り扱いと、ウイルス株の性状の双方が関与している可能性が高く、引き続き原因調査と、そ

の対応法の確立が必要である。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

感染研におけるアンケート結果から、品質リスク評価について、本年度は共通の重要度を導入して検討した。共通の重要度を導入しても全体像に極端な変更は認められなかった。共通の重要度を導入したことで、リスク評価により高い客観性が期待される。また、本研究では、「生ワクチンのタイプ」、「不活化ワクチンのタイプ」以外は、特に「生ワクチン」、「不活化ワクチン」のグループ分類ごとの共通の重要度ではなく、両ワクチンに共通の重要度を導入して、合わせて解析を行った。この点については、「生ワクチン」と「不活化ワクチン」に分けて解析する必要性を含めて検討する必要があるかもしれない。次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討を行った。本研究で検討した方法は、いずれも標準的なワクチンを仮定して、試験・製造実績部分のリスクスコアによって区分を行った。試験・製造実績部分に重み付けをせずに検討したいずれの方法も、同じ順位付けで、区分としては同じカテゴリーに分類された。一方、アンケート調査で、リスク評価の試行で得られた各製品のリスクスコアについて、イメージに近いとの意見が多かった試験・製造実績部分のスコアを2倍にして加算したものをを用いて区分分けを行うと、7製剤について区分されたカテゴリーに違いが認められた。これが、実際の区分分けのイメージに近いのかは、より詳細な解析が必要である。ま

た、アンケート結果から、評価者の大部分はリスク評価では試験・製造実績とSLP審査での不合格の発生状況は重要な項目と考えていることが推定され、試験・製造実績やSLP審査に関連する評価項目を多くするなどして、相対的に配点を大きくすることで、重み付けをすることも検討に値すると考えられた。以上の解析結果を踏まえて、今後、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めたワーキンググループにおいて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。

リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、以下の「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）」を作成した。リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年1回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合（後述の必須要件を満たさなくなった場合）は、直ちにレベル変更を行う。一部ロット試験に移行できる前提として、新規承認後、連続した一定のロット数以上で検定に合格している製品を対象とする。製品ごとの評価を原則とするが、製造方法や成分組成（濃度）が同じ容量違い、剤形違い等の製品は、同一製品として評価することができる。試験の実施頻度は、製品のリスク評価及び各試験項目に対する所内の内規に基づき、全ロット（100%）、一部ロット（10～50%）、試験なし（0%）のレベル分類を行い、試験実施頻度を低くする場合、原則として1段階ずつ低くする（100%→50%→25%→10%→0%等）。試験実

施頻度の下限の考え方として、試験なしと分類された場合を除き、年1ロット以上の試験を実施することにより、メーカーが実施する自家試験成績と検定機関である感染研が実施する検定試験成績の一致度に変化がないか定期的にモニタリングすることができ、メーカーの自家試験成績の信頼性が担保されていることの確認に有用と考えられた。また、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件として、国家検定での不合格状況、国家検定の対象となる試験項目の本質的な変更、GMP調査の状況等に係る要件を定める。GMP調査の状況は、PMDAで行われている調査結果を原則として年1回評価に反映（ただし、不適合、重大な指摘事項等があった場合は速やかに反映）することを計画しているが、関係組織間のGMP調査結果の共有については、更なる調整が必要である。

リスク評価に基づき一部ロット試験を導入する国家検定制度への落とし込み方等については、感染研（研究班）として想定している提案を踏まえ厚労省監麻課との調整が必要になるが、国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用し、リスクが低い製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を現在の全ロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式等を導入することにより、試験の実施が免除されたロットの国家検定においてはその実施期間の短縮が可能になり、ワクチン等の安定供給に資することが期待される。国際的にもリスク評価結果等に応じて国家検定の試験頻度や試験項目を見直す仕組みを導入する流れがあり、国際的な

整合性の確保を図りながら、我が国の国家検定をより効果的かつ効率的な制度に向上させる見直しと考えられる。

E. 結論

本研究により、血漿分画製剤メーカーと感染研とが協力体制を築きながら、全製剤について SLP 審査制度を導入すべく現在試行を行っている。試行終了後は全製剤について一斉に施行する予定である。また、SLP 電子審査システム構築の検討により、血液製剤における SLP 電子審査システムの導入が可能となり、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となった。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については 2020 年 5 月に SLP 審査試行を行った。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を省略する形で進めることになっている。「はぶ毒素（出血 II）」の生物基からの削除を検討してきた結果、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの「抗出血 II 価」に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

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新たな指標として体温に注目し、マウスの体温の簡便な測定方法について検討した。その結果、無毛の肛門周囲温度と被毛の薄い腹部温度が直腸温度と非常に強い相関を示すことが明らかになった。そこで、3 つの致死性動物試験で肛門周囲温度を指標として人道的エンドポイントを設定することが可能か検証すると、ボツリヌス抗毒素力価試験では体温が人道的エンドポイントの指標として

機能することが期待された。ただし、その実用化にはさらに検討が必要である。狂犬病ワクチンの動物試験代替法の導入は、動物愛護の面からだけではなく、検定期間の短縮や精度管理の改善にも効果的である。今後、製造者とも協力しながら、力価試験、不活化試験ともに動物を使用しない方法に移行することを目指したい。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、B 型肝炎ワクチンを含む国内未承認ワクチンの *in vivo* 力価試験の条件設定が完了した。一方、既存の単味 B 型肝炎ワクチンについては *in vitro* 試験のバリデーションがほぼ終了した。*in vivo* 試験と *in vitro* 試験の成績が矛盾することはなく、いずれの方法でも品質管理が可能であることが示唆された。現行の国家検定は *in vivo* 試験であるが、不活化ポリオワクチン同様、実験動物に関する 3Rs の観点とともに、試験に要する時間、費用、人員を加味すると、*in vitro* 試験への移行は進められるべきである。2016 年 10 月以降、B 型肝炎ワクチンは定期接種化され、出検ロット数、ロットリリース数も増加している。B 型肝炎ワクチンの *in vitro* 試験採用による国家検定の合理化は引き続き喫緊の課題である。不活化ポリオワクチンに関しては、さまざまな製剤に含まれる sIPV 成分ならびに cIPV 成分のラット免疫原性試験 (*in vivo* 試験) と D 抗原含量試験 (*in vitro* 試験) を実施したことにより、両試験成績間で大きな矛盾が発生することはなく、いずれの方法でもワクチン製剤の品質管理が可能であると言える。cIPV 製剤の国家検定は D

抗原含量試験であるが、sIPV 製剤については現時点でラット免疫原性試験が採用されている。実験動物に関する 3Rs の観点とともに、試験に要する時間、費用、人員を加味すると、sIPV 製剤についても D 抗原含量試験への移行は進められるべきである。現在、sIPV 接種後の抗体価が高く維持される状況も明らかになってきており、規定の D 抗原量の確保が高い免疫原性を担保していることを示す有力なデータと言える。破傷風トキソイド力価試験においては、ELISA による吸光度スコアの定義と利用による代替法が開発できる可能性が示された。インフルエンザ HA ワクチンの力価試験では、標準抗原の品質を維持し、事前に試験条件を検討することで、かなり高い再現性を得られることが確認された。令和 2 年度に観察された、感染研成績と製造所成績の乖離の原因と考えられる事象については、類似の事象が試験機関に関係なく発生する可能性もあり、場合によっては国家検定試験の可否に影響を与える事態にもなりかねないため、その対応法の確立は試験精度維持のために必須である。一方で、今回観察された乖離の原因への対応として、全ロットの検定試験実施が必要となる可能性は低いと考えられる。従って、全ロット検定から一部ロット検定への移行については、検討を継続することが可能と考える。

ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価（試行）に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の設定を行っ

て、リスク評価の区分の基準設定を試みた。共通重要度の導入により、リスク評価により高い客観性が期待されるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広いコンセンサスを得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。また、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）」を作成した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanio M, Nakamura T, Kusunoki H, Ideguchi K, Nakashima K, Hamaguchi I, Validation of HPLC method for the determination of histamine in human immunoglobulin formulations, J AOAC Int., 2020; 103(5): 1223-1229
- 2) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Immunogenicity and Toxicity of Different Adjuvants Can Be Characterized by Profiling Lung Biomarker Genes After Nasal Immunization. Front Immunol., 2020; 11:2171
- 3) Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. Expert Opin Drug Metab Toxicol., 2020; 16(11): 1051-1061

- 4) Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M. Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Biologicals*, 2021; *In press*
- 5) Han K, Song H, Choi CW, Park S, Kang YS, Jung K, Lee BH, Takahashi Y, Matsumura T, Yamamoto A, Kim YJ, Jee S, Kim J. Standardization of the first Korean national reference standard for snake (Gloydius brevicaudus) antivenom. *Toxicol Res.*, 2020; 36(4):407-413
- 6) Murakami K, Fujii Y, Someya Y. Effects of the thermal denaturation of Sabin-derived inactivated polio vaccines on the D-antigenicity and the immunogenicity in rats. *Vaccine*, 2020; 38(17), 3295-3299
- 7) Takahashi H, Fujimoto T, Horikoshi F, Uotani T, Okutani M, Shimasaki N, Hamamoto I, Odagiri T and Nobusawa N. Determination of the potency of a cell-based seasonal quadrivalent influenza vaccine using a purified primary liquid standard. *Biologicals*, 2020; 68, 32-39
2. 学会発表
- 1) 水上 拓郎, 百瀬 暖佳, 佐々木 永太, 古畑 啓子, 楠 英樹, 浅沼 秀樹, 濱口 功. Reverse toxicology による新規アジュバントスクリーニング系の開発. 第 47 回日本毒性学会、令和 2 年 6~7 月、web 開催
- 2) 田原口元子、滝本一広、花木賢一：ヒト用赤外線体温計を用いたマウス体温測定に関する検討. 第 67 回日本実験動物学会総会、令和 2 年 5 月、誌上
- 3) 石井孝司：ワクチンの品質管理における動物試験：3R の応用、第 22 回日本動物実験代替法学会、令和 2 年 11 月、Web 開催
- 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
	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、本研究班の中で、血液製剤への製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）審査によるロットリリースを導入すべく検討を重ね、令和元年 7 月より試行を開始したことである。今年度、試行開始 1 年経過時点でメーカー各社と協議し、当初 1 年半としていた試行期間を 2 年へ延長し、試行期間を令和 3 年 6 月末までとすることを決定した。また、抜き取り検査についても、抜き取り通知で検定製剤に準ずる旨が記載されており SLP 審査対象となるとの理由から、同日より施行を開始することとした。

血液製剤はワクチン製剤と異なり、令和 3 年 3 月現在、先行しているグロブリン製剤の SLP 試行において明らかとなった問題点はその都度、メーカー、感染研、厚生労働省の関係各所で議論を重ね解決し、施行開始とともに血液製剤の SLP 審査制度を滞りなく導入することが出来るよう準備を進めた。また、SLP 審査の信頼性の向上を目指し、SLP 電子審査システムの構築を検討した。

A. 研究目的

欧米、アジア等の多くの国では、血漿分画製剤（血液製剤）のロットリリースにおいて製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）の精査を実施しており、本研究班では、日本においても先行しているワクチン製剤と同様に血液製剤へのロットリリースに SLP 審査制度導入する。

まず、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 基本様式案を作成し、それに基づいて各社品目の SLP 様式案を作成した。我が国のロットリリースにおいて、これまで実施して来た安全性や有効性に関する各項目の国家検定検査の実施に加えて、各製剤の原料となる

血漿が採血センターの規格を満たしているか、各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。また、血液製剤の SLP 審査導入にあたっては、従来の自家試験の精査に比べ、製造工程記録の要約や重要工程で実施された工程管理・規格試験の結果も含め、多数の項目が SLP 審査対象となることから、SLP 電子審査システムの構築を検討し、SLP 審査において準用することを目的とした。

B. 研究方法

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、武田薬品工業（シャイアー・ジャパン株式会社）の担当者と感染研 WG、厚生労働省監視指導・麻薬対策課とで、複数回の会合を実施した。特に本年度は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響で、web 会議の形式を取り入れて会合を重ねた。尚、令和3年1月にグリフォルス社の製造する新規製剤が承認され、オーファンパシフィック社が製造販売業者として追加された。

2. 製造承認販売申請書写しの感染研への提出

製造販売承認書および原薬等登録原簿登録証の写しは国立感染症研究所に提出され、SLP 様式を作成した。承認書が一部変更承認を受けた場合はその都度、メーカーより承認書の写しの提出を受けた。一部変更承認に伴った SLP 様式に変更があった場合は、メーカーからの製造・試験記録等様式変更（確認）申請書の提出後に 002 版を通知した。

3. 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 SLP 作成指針案を作成した。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。

4. 様式作成進捗確認

通知すべき全品目をリスト化し、通知の進捗について管理し、感染研 WG 内、メーカー各社、厚労省監麻課と情報共有しながら、試行を実施した。

5. 試行の実施

血液製剤はロット数が多いことから、検定申請の際には、SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を選択できることとした。また品目によっては数年に1ロットしか製造されないものがあり、また様式通知から施行までの間に検定申請が予定されない品目もあることから、「検定に紐づかない製造・試験記録等要約書確認願い」での模擬審査での試行を可能とした。模擬審査は、令和元年度にグロブリン製剤の市場が逼迫した際、「逼迫製剤における検定に紐づかない製造・試験記録等要約書確認願い」により SLP の試行を可能とした一時的な措置を利用したものである。

6. 試行期間延長の決定

7月19日のメーカー各社と感染研との二者会議、8月19日と9月30日のメーカー各社、感染研、監麻課の三者会議を経て出席者合意の上で試行期間の延長を決定した。

7. SLP 電子審査システムの構築

SLP 電子審査システムの構築にあたり、各血液製剤メーカーに SLP 様式の作成を依頼すると同時に、PDF と Excel 形式での電子媒体での提出を依頼し、製剤担当室とメーカーとの協議の末に作成、通知された SLP 書式を解析し、おおよその開発作業工程を推計した。

C. 研究結果

1. 血液製剤メーカーとの協力体制の構築および SLP 様式通知

昨年度に引き続きメーカーと感染研との協力体制を維持しながら、SLP 様式の通知を順次実施し、令和3年3月現在、99品目(抜き取り試験項目を含む)中92品目について通知済である。一部製剤は一部変更承認に伴い002版を通知した。

2. 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 SLP 作成指針案を作成した。

3. 試行の実施

血液製剤はロット数が多いことから SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を組み合わせる試行がなされて安定供給を維持している。

また、一部製剤は「検定に紐づかない製

造・試験記録等要約書確認願い」により模擬審査での試行を実施した。

施行までのどの時期に、SLP 相当要約書または模擬審査で試行を実施するかは予めメーカーから予定表を提出していただき、進捗表で管理した。令和3年3月現在、99品目中71品目について試行済である。

4. 問題点の整理

試行を経て出てきた問題点はその都度議論し解決しているところであるが、薬事上の懸念や検定申請での混乱についてはメーカーと共有する目的で、薬事に関する説明会を開催する予定である。メーカー側からの薬事上または検定申請上の問題点は懸念については、メールベースでピックアップして整理した上で改善策を提示する予定である。

審査項目であるにも関わらず記載が出来ない箇所については、監麻課より記載を依頼した。

承認書を精査し、メーカーにより書き振りや記載の程度が異なることが分かり、本省およびPMDAに情報共有した。

5. SLP 電子審査システムの構築

導入に向けた検討の結果、一定の開発期間により、血液製剤の SLP 内容をデータベース化し、さらにそれらの規格への適合性をコンピューター上で判定できるシステムの構築が可能であることがわかった。また、MF に関しそれぞれの MF がどの製剤で使用され、審査されているかをリアルタイムで管理するシステムの構築も可能であることが明らかとなった。

D. 考察

2021年1月22日、新しい血漿分画製剤としてヒト α 1 プロテイナーゼインヒビターの製造販売が承認され、外資系メーカーが1社加わり、我が国に外資系メーカーは3社となった。

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精査を実施しており、我が国は遅れを取っている状況であったが、試行ではあるがSLP審査により総合判定され、ロットリリースされているところである。

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、我が国において順次全製剤について試行を実施し、SLP審査が令和3年7月より本格導入される予定である。

今後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もあり、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、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、そのような場合でも現在と同じ枠組みを用いてロットリリース出来る準備が整っている状態である。

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、採血センターが定めたスクリーニング項目を満たしているか、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。

SLP電子審査システムの構築については、検討により、血液製剤におけるSLPのデー

タベース化が可能となり、さらに、電子審査の導入が可能となった。これにより、軽微なミス等は回避され、製造工程のわずかな変化に着目した審査が可能となるとともに、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となることが予想された。

今後は、より適正な電子媒体の検討と、SLP電子審査導入に向けた開発準備体制を構築する。また、得られた製造工程に関するデータを用いて、AI等を用いた新しい品質管理・解析方法等の開発が可能か検討し、安全性・信頼性を向上させた国家検定制度の確立を目指す。さらに将来を見据え、電子申請システムや現行の検定PCシステムとの連携もはかり、検定検査システムの効率化の一助となるよう、引き続き検討していく。

E. 結論

本研究により、血漿分画製剤メーカーと感染研とが協力体制を築きながら、全製剤についてSLP審査制度を導入すべく現在試行を行っている。試行終了後は全製剤について一斉に施行する予定である。また、SLP電子審査システム構築の検討により、血液製剤におけるSLP電子審査システムの導入が可能となり、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanio M, Nakamura T, Kusunoki H, Ideguchi K, Nakashima K, Hamaguchi I, Validation of HPLC method for the determination of histamine in human immunoglobulin formulations, 2020, *J AOAC Internat*, 103(5): 1223-1229, doi:

10.1093/jaoacint/qsaa017.

- 2) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Immunogenicity and Toxicity of Different Adjuvants Can Be Characterized by Profiling Lung Biomarker Genes After Nasal Immunization. *Front Immunol.* 2020; 11:2171.
- 3) Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. *Expert Opin Drug Metab*

Toxicol. 2020; 16: 1051-1061.

2. 学会発表

- 1) 水上 拓郎, 百瀬 暖佳, 佐々木 永太, 古畑 啓子, 楠 英樹, 浅沼 秀樹, 濱口 功. Reverse toxicology による新規アジュバントスクリーニング系の開発. 第 47 回日本毒性学会 web 開催

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、狂犬病ワクチンの国家検定の見直し

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
	河原 円香	国立感染症研究所	ウイルス第一部	研究員
	林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部	室長

研究要旨：狂犬病は致死率 100%の恐ろしい人獣共通感染症であるが、ワクチンによって予防および防御可能である。日本は狂犬病清浄国であるが、世界では未だ多くのヒトが亡くなっており、日本においてもトラベラーズワクチンとしての需要が高い。狂犬病ワクチンの国家検定試験のうち有効性を確認する力価試験と安全性を確認する不活化試験については動物が使用されている。しかし、動物愛護の観点より、より苦痛の少ない試験方法や動物を使用しない代替法の開発および導入が求められている。力価試験についてはこれまでの研究成果をもとに本年度生物基の改訂を行った。これにより動物の苦痛軽減だけではなく、作業者の精神的苦痛の軽減、作業時間の短縮などの効果が期待される。また、不活化試験については我々が開発した簡便な代替法について解析を行い、導入に向けた課題を整理した。今後製造者とも協力しながら、力価試験、不活化試験ともに動物を使用しない方法に移行することを目指したい。

A. 研究目的

狂犬病は一旦発症すれば、致死率 100%の恐ろしい人獣共通感染症である。狂犬病疑い動物による咬傷などの暴露を受けた後、直ちにワクチン接種と抗狂犬病ウイルス抗体を接種することで防ぐことが出来る（暴露後免疫治療）。日本では 1957 年以降、ヒトの狂犬病は輸入例を除き発生していない。しかし、世界では毎年 5 万人以上が狂犬病で亡くなり、暴露後免疫治療を受けている人は 1,500 万人以上とされる。日本においてもトラベラーズワクチンとして需要がある。特に 2006 年に 2 件の輸入狂犬病が発生したことを受けて、国内需要が増加したことから KM バ

イオロジクス社製の国産品に加え 2019 年からはグラクソスミスクライン社製の輸入ワクチンも供給されている。

ヒト用狂犬病ワクチンの国家検定では、異常毒性否定試験、力価試験および不活化試験において動物を使用した試験が行われている。しかしながら、動物愛護の観点より、より苦痛の少ない試験方法や動物を使用しない代替法の開発および導入が求められている。また、一般的に動物実験は個体差が大きいこと、実験手技に熟練を要すること、結果が出るまでに時間がかかることから、代替法は試験結果の安定性や試験期間の短縮と言った面で優れていることも多い。

本研究では、狂犬病ワクチンの国家検定および自家試験において代替法を導入することを目的とする。本年度は力価試験における人道的エンドポイントの導入に関する生物学的製剤基準（生物基）の改訂および *in vitro* 不活化試験法についての導入に向けた解析を行った。

B. 研究方法

力価試験の生物基改訂

生物基では、力価試験におけるエンドポイント（評価のための最終的な到達指標）は死亡とされている。これまでに我々が検討したところ(Takayama-Ito et al. *Biologicals* 2017)、死亡に変えて麻痺をエンドポイントとすることで約 4 日の苦痛軽減効果が得られることが分かった。そこで、製造所（KM バイオロジクス）においても、この変更により試験結果に影響が出るかについて 4 回の試験結果（マウス 640 匹分）を用いて検証した。マウスの症状をスコア 0（正常）、スコア 1（被毛粗剛、元気消失）スコア 2（麻痺：四肢のいずれかの麻痺、痙攣、昏睡）スコア 3（死亡）の 4 つの指標にスコアリング化し、スコア 1, 2, 3 をエンドポイントとした場合の結果について検討した。

不活化試験代替法の開発

不活化試験は不活化ワクチン溶液中に感染性の残ったウイルスが存在しないことを確認する試験である。我々はこれまでに代替法として Direct immunofluorescent assay (DIFA)を用いた *in vitro* アッセイを確立してきた(Takayama-Ito et al. *Biologicals* 2014)。また、昨年の本研究班において、より簡便な Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)を用いた方法を開発した。今年度は

ELISA 法による *in vitro* アッセイの結果をさらに解析し、実際の導入における課題について考察した。

（倫理面への配慮）該当なし

C. 研究結果

力価試験の生物基改訂

いずれの試験においても、スコア 2 を指標とした場合、これまでの指標（スコア 3）を用いた場合と齟齬がなかった。これまでの結果と合わせて平成 28 年 10 月の検定協議会において人道的エンドポイントの導入に関する承認を得た。その後平成 29 年 2 月の業務委員会において、生物基通則 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。）を適応し、生物基改正を待たずに人道的エンドポイントを導入することの承認を得て、同年 4 月より検定において実施した。そして、パブリックコメント等を経て、令和 3 年 1 月に以下の改訂が行われた。改訂前「これらの観察の最終日に麻ひを示す動物は死亡に算入する」改訂後「これらの観察期間中に麻ひを示す動物は死亡に算入する」。この改訂により、マウスが麻ひを示した場合には直ちに安楽殺を行うこととなった。

不活化試験代替法の開発

昨年の報告にあるように ELISA 法による *in vitro* アッセイの検出限界は 0.015 ffu/assay であり、以前の DIFA を用いたアッセイの検出限界(0.023 ffu/assay)とほぼ同等であった。一方、図 1 に示す様に同じサンプルについて、DIFA と ELISA の両方法で判定した場合には DIFA 法がより少ないウイルスを検出出

来ることが分かった。また、ELISA法の光学濃度(OD値)はスパイクしたウイルスの濃度依存的に上昇しており、各ウェルのばらつきは少ないことが分かった(図2)。

D. 考察

力価試験の生物基改訂

実施において、スコア2の判別は容易ではあるものの、主観的な指標であるため、2名以上で観察を行うことが重要であると考えられた。生物基の改訂により、製造者の自家試験においても人道的エンドポイントが実施される。感染研では上記の様に先んじて導入を行っているが、マウスの苦痛軽減だけではなく、作業者の精神的苦痛の軽減、作業時間の短縮などの効果があった。また、生物基改定時のパブリックコメントでは、動物を使用しない方法に切替えるべきという意見が寄せられた。この件に関しては現在欧州医薬品品質部門(EDQM)の国際共同プロジェクトに参加し、抗原ELISA法の導入に向けて取り組んでいる。

不活化試験代替法の開発

検出方法としてELISA法よりDIFAの方がより鋭敏であること理由として、ELISA法では抗原量が少ない時にはしきい値(Blank測定値の平均値+3標準偏差)を超えずに陰性の判定となってしまうためと考えられた。しかしながら、ELISA法の検出限界は0.015ffu/assayと非常に低く、ワクチン1本あたりに感染性ウイルスが1粒子でも混入した場合には検出可能であることから、現実的には問題とならないと考えられた。今後導入に向けては、陽性対照の設

定、哺乳マウスもしくは欧州薬局方(EP)掲載の*in vitro*アッセイとの直接比較、不活化不足のワクチンを用いた実験、複数ラボでのバリデーションを行う必要があると考えている。EP記載の方法については文献的にその検出限界や検出感度が示されておらず、試験日数もELISAによる*in vitro*アッセイ7日と比較して21日以上と長い。ELISAによる*in vitro*アッセイの感度がEP記載の方法と同等かそれ以上であれば本法を採用するメリットは大きいと考えている。

E. 結論

代替法の導入は動物愛護の面からだけではなく、検定期間の短縮や精度管理の改善にも効果的である。今後、製造者とも協力しながら、力価試験、不活化試験ともに動物を使用しない方法に移行することを目指したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M. Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Biologicals*.28;S1045-1056(21)00017-8. 2021

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Exp.No.		Input virus (ffu / test)					Negative control (OD value)			Slope	DL (ffu / test)
		A	B	C	D	E	Average	SD	Cut off value		
		0.0049	0.0195	0.0781	0.3125	1.2500					
1	ELISA	0	24	24	24	24	0.203	0.018	0.257	6.056	0.01
	DIFA	0	24	24	24	24					
2	ELISA	0	24	24	24	24	0.309	0.030	0.399	11.786	0.008
	DIFA	0	24	24	24	24					
3	ELISA	0	24	24	24	24	0.299	0.030	0.389	9.15	0.011
	DIFA	0	24	24	24	24					
4	ELISA	0	24	24	24	24	0.305	0.026	0.382	11.028	0.008
	DIFA	0	24	24	24	24					
5	ELISA	0	3	24	24	24	0.286	0.031	0.378	2.587	0.039
	DIFA	0	24	24	24	24					
6	ELISA	1	16	24	24	24	0.213	0.011	0.247	1.913	0.02
	DIFA	0	24	24	24	24					
7	ELISA	7	0	24	24	24	0.231	0.013	0.271	7.471	0.006
	DIFA	24	24	24	24	24					
8	ELISA	0	4	24	24	24	0.220	0.009	0.247	1.908	0.016
	DIFA	0	24	24	24	24					
9	ELISA	8	0	24	24	24	0.207	0.013	0.246	4.781	0.01
	DIFA	24	24	24	24	24					
10	ELISA	0	13	24	24	24	0.383	0.024	0.453	8.284	0.009
	DIFA	0	24	24	24	24					
Average										0.014	
Average SD										0.009	

SD: standard deviation, DL: detection limit.
 *All ELISA and DIFA assay were 24 wells per dose.

図1 : ELISA法とDIFA法による検出限界の比較

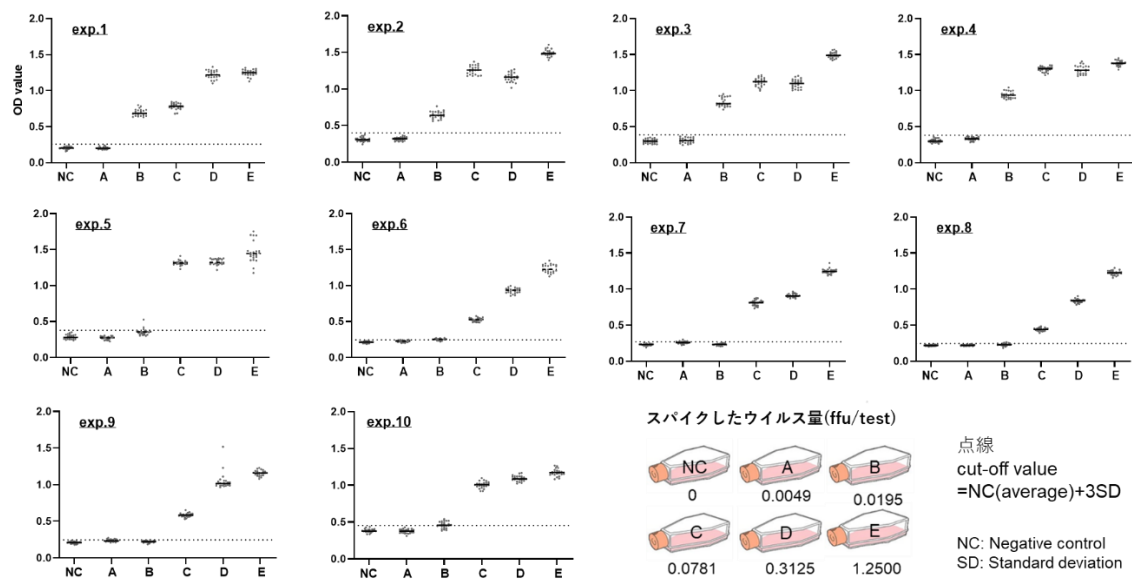


図2 : ELISA法による10回の試験のOD値の分布

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：「乾燥はぶウマ抗毒素」、「乾燥まむしウマ抗毒素」等の抗毒素製剤の国家検定における SLP 審査について検討するため、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国立感染症研究所細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課との間で協議を行ってきた。今回、2020 年 5 月に 1 回目の「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の SLP 審査試行を行った。また、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正に関連して本製剤の SLP 様式を更新した。新様式を用いて、2 回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を省略する形で進めることになった。また、ヒトの血清中には、「はぶ毒素（出血 II）」に対する十分な「抗出血 II 価」が含まれているという科学的根拠が得られたため、「はぶ毒素（出血 II）」の生物学的製剤基準からの削除について検討を行ってきた。その結果、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの「抗出血 II 価」に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

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」と「乾燥まむしウマ抗毒素」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 ガイドラインでは、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。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することを目的とした。

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国立感染症研究所の抗毒素製剤の製剤担当室である細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課が、SLP 導入に関するワーキンググループにおいて、SLP 導入方法ならびに時期について検討を行ってきた。また、KM バイオロジクス株式会社と免疫部第二室とで「乾燥まむしウマ抗毒素」についての SLP 様式案を作成した。

「はぶ毒素（出血 II）」の生物基からの削除検討

KM バイオロジクス株式会社と協議、その後、国立感染症研究所品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間で協議を行い、「はぶ毒素（出血 II）」の生物学的製剤基準からの削除について検討を行ってきた。

（倫理面への配慮）該当なし。

C. 研究結果

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

これまで、「乾燥はぶウマ抗毒素」、「乾燥まむしウマ抗毒素」等の抗毒素製剤の国家検定における SLP 審査について検討するため、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国立感染症研究所細菌第二部第三室、免疫部第二室、および総務部業務管理課との間で協議を行ってきた。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤について、2020 年 5 月に 1 回目の SLP 審査試行を行った。また本製剤については、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正に関連して、2021 年 2 月上旬までに KM バイオロジクス株式会社と免疫部とで SLP 様式の更新を行った。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については新様式を用いて 2 回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤については SLP 審査試行を省略する形に進めることになっており、本件は厚生労働省監視指導・麻薬対策課からの合意も得られている。2021 年 7 月からすべての抗毒素製剤が SLP 指定製剤となる予定であるが、「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤は当面出検が予定されておらず、それまでに SLP 様式の作成を行うことにな

っている。

「はぶ毒素（出血 II）」の生物基からの削除検討

ヒトの血清中には、「はぶ毒素（出血 II）」に対する十分な抗出血 II 価が含まれているという科学的根拠が得られたので、これまで、「はぶ毒素（出血 II）」の生物学的製剤基準からの削除について検討を行ってきた。まず、KM バイオロジクス株式会社と協議、次に、国立感染症研究所品質保証・管理部と協議、さらに厚生労働省医薬品審査管理課、総務部業務管理課、免疫部第二室との間での協議を行ってきた結果、2020 年 5 月の生物学的製剤基準改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの「抗出血 II 価」に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

D. 考察

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

これまで、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤における SLP 様式を整備し、2020 年 5 月に 1 回目の SLP 審査試行を行った。また生物学的製剤基準改正に関連して、SLP 様式を更新した。新様式を用いて 2 回目の SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」製剤については、2021 年 7 月に SLP 指定製剤となって以降も当面の間出検の予定がなく、また「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤と類似した製剤であるため、SLP 様式を作成するのも比較的容易であり、SLP 審査試行を省略することが妥当であると考えられた。本件は厚生労働省監視指導・麻薬対策課からの合意も得られている。

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）の生物学的製剤基準からの削除を検討してきた結果、2020年5月の生物学的製剤基準改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの抗出血 II 価に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

2018年WHOガイドラインでは、抗致死価を力価試験で必須な試験として位置づけ、抗出血価等は、抗致死活性が担保されていれば既存抗毒素の品質管理に必ずしも必須でないという考えを打ち出している。当該考え方は2010年WHOガイドラインから記述されていることが確認され、国際的なコンセンサスが得られているものと判断できる。なお、本ガイドラインでは致死率や咬傷例の頻度から、毒蛇をカテゴリー1（医療上重要度の高いもの）とカテゴリー2（重要度が劣るもの）に分類しているが、はぶをカテゴリー1に分類していることも、当該ガイドラインの適用範囲にはぶが含まれる根拠と考えられる。本考え方に基づけば、今回、生物学的製剤基準から削除された「はぶ抗出血価 II（HR2）」に限らず、「はぶ抗出血価 I（HR1）」ならびに「まむし抗出血価」に関しても削除検討項目になると考えられる。これら「抗出血価」の取り扱いについては、今後も国際的な動向を踏まえながらさらなる検討が必要であろう。

E. 結論

これまで「乾燥はぶウマ抗毒素」、「乾燥まむしウマ抗毒素」等の国家検定における

SLP 審査について検討してきた。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については2020年5月にSLP 審査試行を行った。また、本製剤について、2020年5月の生物学的製剤基準改正に関連して2021年2月上旬までにSLP 様式を更新した。新様式を用いてもう一度SLP 審査試行を行う予定である。「乾燥はぶウマ抗毒素」等、その他の抗毒素製剤についてはSLP 審査試行を省略する形で進めることになっている。

「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てきた結果、2020年5月の生物学的製剤基準改正において、「乾燥はぶウマ抗毒素」の各条からの「抗出血 II 価」に関する記載ならびに「はぶ試験毒素（出血 II）」の記載が削除された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Han K, Song H, Choi CW, Park S, Kang YS, Jung K, Lee BH, Takahashi Y, Matsumura T, Yamamoto A, Kim YJ, Jee S, Kim J. Standardization of the first Korean national reference standard for snake (*Gloydius brevicaudus*) antivenom. *Toxicol Res*. 2020 Apr 14; 36(4):407-413. doi: 10.1007/s43188-020-00047-0

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

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 安全実験管理部
研究協力者 岩城 正昭 国立感染症研究所 安全実験管理部・細菌第二部
妹尾 充敏 国立感染症研究所 細菌第二部
田原口元子 国立感染症研究所 安全実験管理部

研究要旨：致死性動物試験における動物福祉の向上を目的として、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定を試みた。そのために、はじめにマウスの体温測定部位の見直しを行い、次に、3つの致死性動物試験（ボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキシイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験）において体温変化が死の前兆として認められるか検討した。体温測定部位は直腸温度との相関性から評価し、剃毛が不要な肛門周囲の温度（ $R^2=0.96$ ）と被毛の薄い腹部の温度（ $R^2=0.94$ ）が、昨年度報告した剃毛した体幹背部温度よりも強い正の相関を認めた。そこで、3つの致死性動物試験において、毎日肛門周囲温度の測定と生死の確認を行った結果、ボツリヌス抗毒素力価試験のみマウスが死亡する前日に肛門周囲温度の顕著な低下を認めた。以上のことから、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定は、ボツリヌス抗毒素力価試験において有効であることが示唆された。

A. 研究目的

動物実験における国際的倫理原則「3R」の内、代替法の利用（Replacement）と使用動物数の削減（Reduction）は「動物の愛護及び管理に関する法律」第41条において配慮事項としている。一方、動物実験技術の洗練・苦痛の軽減（Refinement）は義務事項としている。そのため、致死性の動物実験では Refinement の観点から動物を苦痛から早期に解放する人道的エンドポイントの設定が義務づけられている。一般的な人道的エンドポイントの例は、対照群と比較して 20%以上の低体重が認められた場合、持続的な横たわりやうずくまりがみられた場合等が挙げられる（中井伸子、

LABIO 21. 26-31, 2007）。しかし、急激な病状の悪化では一般的な人道的エンドポイントの指標を適用できない場合がある。そこで、本研究では感染動物実験における人道的エンドポイントとして例示されている体温に注目した（Olfert and Godson. ILAR J. 41:99-104, 2000）。

動物の体温は直腸を測定部位とするが、直腸温度測定には 30 秒前後の時間を要し、多数の動物を使用して実施する動物試験では実効性に乏しい。そこで、昨年度はヒト用赤外線体温計を用い、剃毛した体幹背部温度が直腸温度と高い相関性を示すことを明らかにした。しかし、剃毛作業は一度限りとはいえ時間を要する作業であることか

ら、体温測定法の改良が必要であった。そこで、本研究ではヒト用赤外線体温計を用いた動物の体温測定部位のさらなる検討と致死性動物試験において体温が人道的エンドポイントの指標になり得るかについて、ボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験を対象として検討を行った。

B. 研究方法

体温測定部位の検討

体温計はヒト用非接触赤外線体温計 FS-700 (HuBDIC) と小動物用直腸プローブを取り付けた環境ローガ AD-1687 (A&D) を用いた。マウスは国家検定の動物試験で用いられる ddY (6 週齢♀ ; N=6) を使用し、戸山庁舎動物管理区の飼育環境下 (温度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$)、TPX 製ケージで飼育した。エタノール誘発性低体温実験は先行論文 (Saegusa and Tabata. *J Vet Med Sci.* 65:1365-1367, 2003) に従い、被験群には 4g/kg のエタノール (20w/v% エタノールを 0.75ml/30g 体重)、対照群には 0.75ml の生理食塩水を腹腔に投与して 10 分毎に肛門周囲温度、腹部温度、直腸温度を測定した。

致死性動物試験

ボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験は村山庁舎動物管理区において、生物学的製剤基準に従って実施した。

・ボツリヌス抗毒素力価試験

ボツリヌス毒素とボツリヌス抗毒素を混合して ddY マウス (4 週齢, ♀ ; N=5 また

は 10) に接種し、4 日間の観察期間中、毎日、肛門周囲温度を FS-700 で測定し、生死と共に記録した。

・破傷風トキソイド力価試験

破傷風トキソイドで ddY マウス (5 週齢, ♀ ; N=10) に免疫し、4 週間後にマウスを毒素で攻撃した。4 日間の観察期間中、毎日、肛門周囲温度を FS-700 で測定し、生死と共に記録した。

・ジフテリア抗毒素力価試験

ジフテリア毒素とジフテリア抗毒素を混合してモルモット (Hartley; 225-275g, ♀ ; N=2) に接種し、4 日間の観察期間中、毎日、肛門周囲と耳介表面の温度を FS-700 で測定し、生死と共に記録した。

(倫理面への配慮)

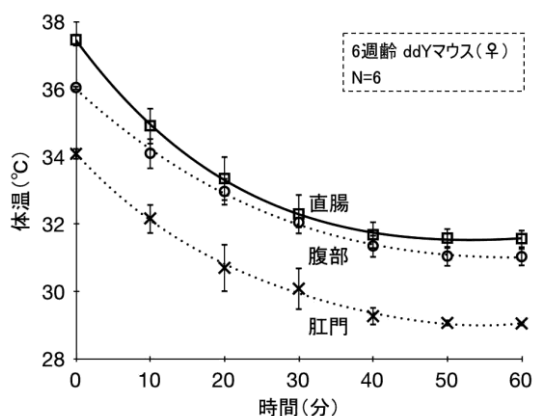
本動物実験は国立感染症研究所動物実験委員会の審査を経て、所長の承認が得られた後に実施した (承認番号 : 119115-II, 118147-III, 118170-II, 120089)。

C. 研究結果

体温測定部位の検討

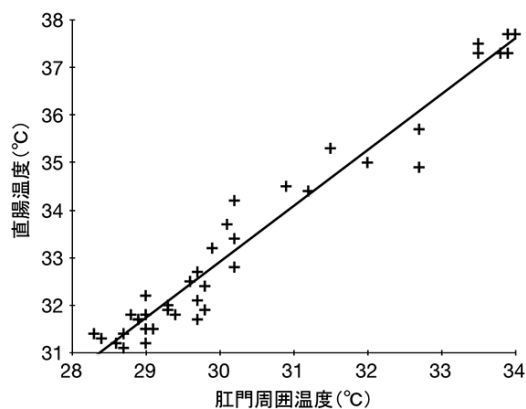
マウスの肛門周囲温度と腹部温度は、FS-700 の物体温度測定モードにより 3 回以上連続測定し、平均的な値を記録した。また、直腸温度は直腸プローブをマウス肛門に挿入して AD-1687 で温度を測定し、温度上昇が停止した時の値を記録した。図 1 は 6 匹のマウスの各測定部位温度の平均値を示し、Y エラーバーは標準偏差を示す。肛門周囲温度と腹部温度は直腸温度と同様の推移を示した。そこで、肛門周囲温度と腹

部温度の何れが直腸温度を推定する上で良好な測定部位であるか明らかにするため、相関係数を Excel (Microsoft) により算出した。



[図1 エタノール誘発性低体温による各測定部位における温度推移]

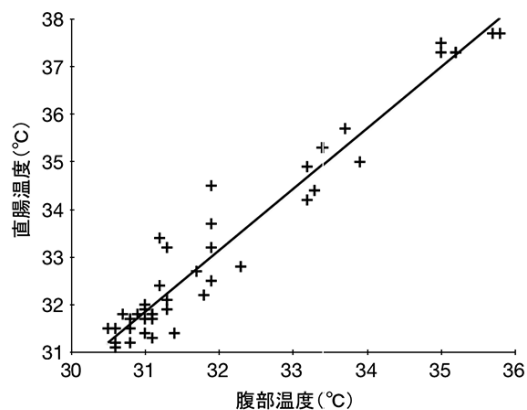
肛門周囲温度と直腸温度をプロットしたグラフ (図2) では、一次式: $y = 1.18x - 2.36$ により肛門周囲温度より直腸温度を推定でき、 $R^2 = 0.96$ と非常に強い正の相関があることが明らかになった。



[図2 肛門周囲温度と直腸温度の相関関係]

同様に、腹部温度と直腸温度をプロットしたグラフ (図3) では、一次式: $y = 1.29x -$

8.05 により腹部温度より直腸温度を推定でき、 $R^2 = 0.94$ と非常に強い正の相関があることも明らかになった。

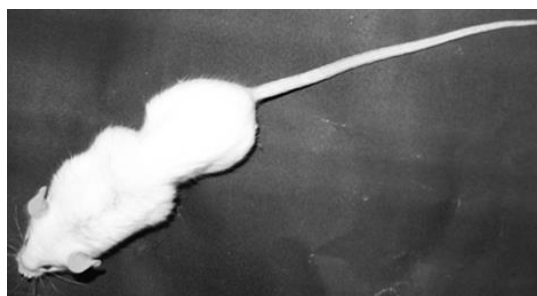


[図3 腹部温度と直腸温度の相関関係]

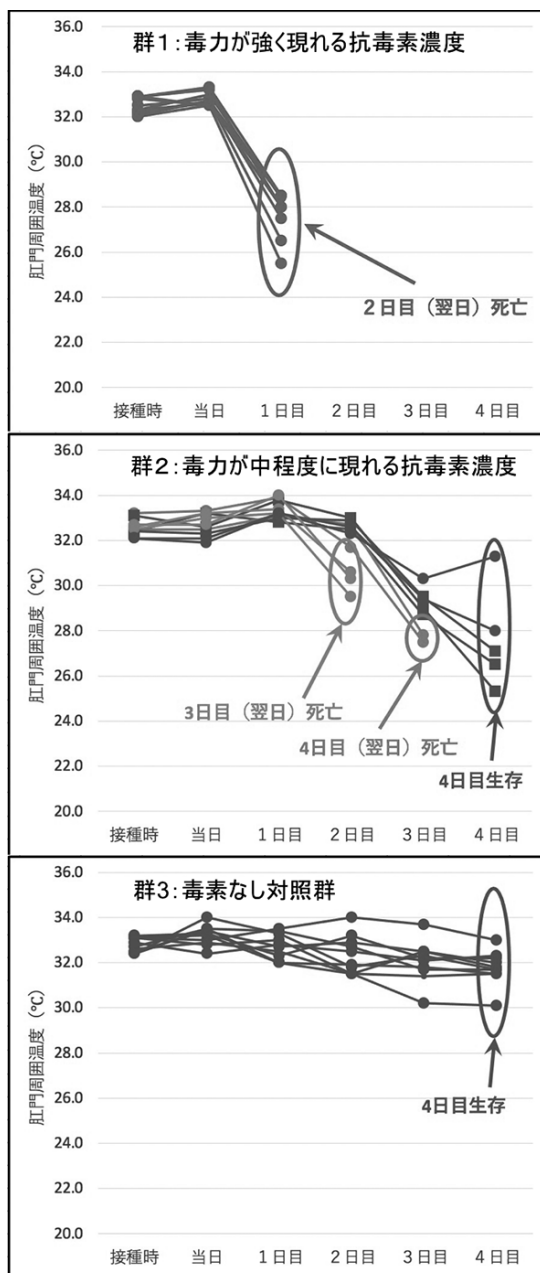
致死性動物試験における動物の体温推移

・ボツリヌス抗毒素力価試験

ボツリヌス毒素で攻撃したマウスは、図4に示すように脇腹の著しい凹みが観察される。試験では毒力が強く現れる抗毒素濃度群、中程度に現れる抗毒素濃度群、毒素を投与していない対照群の3群に分けて肛門周囲温度測定と経過観察を行った。



[図4 ボツリヌス毒素で攻撃したマウス]



[図5 ボツリヌス抗毒素力価試験における肛門周囲温度の推移 (N=5 または 10)]

結果を図5に示す。毒力が強く現れる抗毒素量を投与した群1では、すべての個体で投与翌日に顕著な体温低下を認め、その翌日には全数死亡した。また、毒力が中程度

に現れる抗毒素を投与した群2において、死亡した個体では前日に体温の顕著な低下を認めた。しかし、顕著な体温低下を認めたにもかかわらず生存する個体が半数存在した。

・破傷風トキソイド力価試験

死亡したマウス個体すべてにおいて、死亡前日の肛門周囲温度の変化は認められなかった(データ未収載)。

・ジフテリア抗毒素力価試験

死亡したモルモット個体すべてにおいて、死亡前日の肛門周囲温度の変化は認められなかった(データ未収載)。

D. 考察

致死性動物試験における動物福祉の向上を目的として、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定について検討した。体温測定部位の見直しは、昨年度、先行論文(Saegusa and Tabata, 2003)で採用されていた剃毛した体幹背部について報告したが、剃毛作業が不評であったために行った。そして、候補として無毛の肛門周囲と毛の薄い腹部を選定した(図1)。ヒト用赤外線体温計の物温測定モードでそれぞれの温度を測定した結果、何れも体幹背部温度と直腸温度の相関($R^2=0.85$)よりも高い相関関係(肛門周囲温度： $R^2=0.96$ ；腹部温度： $R^2=0.94$)を示した。従って、肛門周囲または腹部の温度を測定することで、直腸温度を推定することが可能であることが明らかになった。

致死性動物試験はボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテ

リア抗毒素力価試験を選定して、肛門周囲温度の変化が死の予兆となり人道的エンドポイントの設定に応用できるか検討した。そして、唯一、死の前日に肛門周囲温度の変化を認めたのは、ボツリヌス抗毒素力価試験のマウスで、残る 2 つの試験のマウスまたはモルモットでは肛門周囲温度または耳介温度（モルモットのみ）の変化を認めなかった。このことから、ボツリヌス抗毒素力価試験では肛門周囲温度の測定によって人道的エンドポイントを設定できると考えられた。しかし、文献等を調査したが、体温測定を人道的エンドポイントとして採用した動物試験は確認できなかった。また、毒力が中程度に現れるボツリヌス抗毒素を投与した群では、急激な肛門周囲温度低下が必ずしも死の予兆とはならなかった。そのため、実際にボツリヌス抗毒素力価試験へ体温を指標とする人道的エンドポイントを導入する場合には、その信頼性についてさらに検討が必要である。

E. 結論

人道的エンドポイントの新たな指標として体温に注目し、マウスの体温の簡便な測定方法について検討した。その結果、無

毛の肛門周囲温度と被毛の薄い腹部温度が直腸温度と非常に強い相関を示すことが明らかになった。そこで、3 つの致死性動物試験で肛門周囲温度を指標として人道的エンドポイントを設定することが可能か検証すると、ボツリヌス抗毒素力価試験において、死亡したマウスすべてで前日に著しい体温低下が観られた。従って、ボツリヌス抗毒素力価試験では体温が人道的エンドポイントの指標として機能することが期待された。ただし、体温に基づく動物試験における人道的エンドポイントの設定の先行例は確認できなかったこと、急激な体温低下が必ずしも死の予兆ではなかったことから、その実用化にはさらに検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 田原口元子、滝本一広、花木賢一：ヒト用赤外線体温計を用いたマウス体温測定に関する検討. 第 67 回日本実験動物学会総会. 令和 2 年 5 月. 誌上.

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
	板村 繁之	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	木所 稔	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検定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、品質管理試験の高度化等に伴い、国家検定に必要なリソースが増大する傾向にある。また、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）の審査制度が導入されてから8年以上経過し、各ワクチンの品質の恒常性等に関する知見が蓄積してきている。国家検定を取り巻くこういった状況に鑑みると、すべてのワクチンの国家検定に対して均等にリソースを配分するのではなく、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配分を最適化する仕組みの構築を検討する必要がある。今年度は、ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価（試行）に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の導入を行い、各製剤のリスク区分の区分けを試みた。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。さらに、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方（リスク評価の実施頻度、レベル分類、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行する際の必須要件、試験実施頻度の下限の考え方、試験品の提出について等）を検討した。

また、「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」（昭和41年6月30日付け薬菌第34号）の規定により、乾燥製剤のロットが同じであっても添付溶解液のロットが異なる場合は国家検定の申請を分ける必要があるが、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえながらこれを見直すことにより、品質確認の質的な低下等を招くことなく検定試験の不必要な重複を避けて、国家検定の効率化を図ることが可能となることから、早急に検討すべき課題であると考えられた。

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ごと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、ワクチン等の市場に流通できる期間の減少、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、製品ごとの品質、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や一部の試験項目を免除する方式を導入し、検定に必要なリソースを品質リスクに応じて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ごとに品質等に係

るリスクを評価し、リスクに応じ国家検定における試験実施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。昨年度までに実施した研究に引き続き、ワクチンの品質等のリスク評価及び導入に向けた検討を行った。また、国家検定に係る通知について、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえて見直しの必要性等を検討した。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

1.1. これまでに実施してきた品質リスク評価（試行）に対するアンケート調査を昨年度に行ったが、その際に多かった意見を反映させて評価項目の重要度について共通重要度の設定を試みた。共通重要度と評価者別の重要度による差異について、製剤固有の特性に関する評価項目でのリスクスコアを比較して、その妥当性を検討した。また、リスクスコアに基づいたリスク区分の方法について検討した。

1.2. WHO ワクチンロットリリースガイドライン（WHO TRS 978 Annex 2）¹、諸外国における状況等を参考にしながら、リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方を検討した。

1.1.及び 1.2.のワクチンに対するリスク評価の検討状況は、令和 2 年度研究会議、検定検査関係者が参加する所内委員会及びワクチンのリスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて発足したワーキンググループ（WG）会議で報告し、WG メンバー（ワクチン検定の担当室長等）から意見等

を収集した。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²で定められている取り扱いについて見直しの必要性等について検討した。

(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

1.1. これまで、各評価項目の重要度及び単純リスクをリスクに応じて1(低い)から5(高い)の値で評価して、重要度と単純リスクの積を重み付きリスクとし、各製剤のリスクスコアは、各評価項目の重み付きリスクの総和として評価してきた(表1)。今年度の研究では、品質リスク評価における重要度を評価者別から共通重要度へ変更を試みた。国家検定での不活化ワクチンの製剤担当経験者Aと生ワクチン製剤担当経験者B各1名によって、独立して重要度の値付けを行った。その後両者で重要度の調整を実施し、共通重要度を設定した(表2)。従前の製剤担当者による評価者別の重要度を共通重要度と比較する目的で、リスク評価シートの評価項目を製剤固有部分(試験実績や製造実績以外の評価項目)に限定してリスクスコアを求めて比較した。評価項目を製剤固有部分に限定したのは、各製剤の品質リスクを試験・製造実績とは独立して比較する方が、各製剤の特性を反映した比較が容易と考えたからである。その結果、全体的な傾向として、評価者別重要度の値

は共通重要度の値よりも低い値が付けられていることが分かった(図1)。しかしながら、両者の間には比較的強い相関が認められたことから、共通重要度を導入することで、各評価者が評価した重要度に基づいたリスクスコアの傾向が全体として大きく変わることはないと考えられた。一方、一部製剤においては順位の変更も認められた(表3)。

次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討した。まず、基準となるワクチンのリスクスコアを求めることにした。そこで、各ワクチンのリスクスコアを、試験・製造実績部分の全評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、製剤固有部分との和によって求めた(表4)。このリスクスコアの中央値を与えるワクチンを仮に基準となるワクチンとした。そのリスクスコア343から試験・製造実績部分の単純リスクが1ずつ異なる値を、ひとつの区分とした。図2に各ワクチンのリスクスコアとその試験・製造実績部分の単純リスクを3としたときのリスクスコアをプロットした。そこに、上記の区分に基づいて直線を引き、区分の設定を行った。また、評価項目の試験・製造実績部分に重み付けをすることを目的として、基準となるワクチンのリスクスコアを同様に求めた。試験・製造実績部分の全評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、その重み付きリスクのスコアを2倍して、全体のリスクスコアを製剤固有部分との和によって求め、それらの中央値を基準ワクチンのリスクスコアとした(表4)。そのリスクスコアは526となり、各区分を試験・製造実績部分の単純リスクが1ずつ異

なる値を、ひとつの区分とした（図 3）。評価項目の試験・製造実績部分への重み付けの有無によって区分に分けたカテゴリについて比較したところ、重み付けの効果（重み付けによるカテゴリの移動）が 7 製剤について認められた（表 5）。

次に、評価項目の製剤固有部分と試験・製造実績部分に分けてリスク区分を試みた。各製剤の製剤固有部分と試験・製造実績部分のリスクスコアをプロットすると、図 4 (A) のようになり、全てのワクチンは製剤固有部分のリスクスコアの最大値 310 と、試験・製造実績部分の最大値 305 の範囲に収まる。製剤固有部分のリスクスコアの中央値 160（表 4）と、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクを中間であるスコア 3 としたときのリスクスコア 183 を通るように引いた図 4 (A) に示す直線と同じ傾きの直線を引いて基準線とした（図 4 (B)）。同じ傾きで、製剤固有部分のリスクスコアの中央値 160 と、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクが 1 ずつ異なるリスクスコアを通る直線を引いて、リスク区分を行った（図 4 (B)）。この方法によりリスク区分を行った結果は、通常のリスクスコア（重み付けなし）で区分を行った結果と一致した（表 5）。

1.2. リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として作成した「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）」の骨子を以下に示す。

①リスク評価に基づいて SLP 審査（全ロット）+ 試験（全ロット）、SLP 審査（全ロット）+ 試験（10～50%の一部ロット）、SLP 審査のみ（全ロット）のレベル分類を

行う。

②試験頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件を定める。

③リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年 1 回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合（前述の必須要件を満たさなくなった場合）は、直ちにレベル変更を行う。

④出検頻度を考慮し、試験実施頻度（SLP 審査+一部ロット試験の場合）の下限を設定する。

⑤試験品は、検定申請されるすべてのロットについて提出させる。

また、リスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、リスクのスコアリング、リスク評価の実施、試験頻度設定（見直し）及び承認等のプロセス（案）を作成した。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」（昭和 41 年 6 月 30 日付け薬菌第 34 号）²の「3 生物学的製剤（乾燥品）の溶解液について（2）」において、「乾燥製剤に添付されるか、または副えられる溶解液は、対応する乾燥製剤のロットごとに同一ロットでなければならない。」とされているため、溶解液のロットが異なる場合、原則として別ロットとして検定申請が必要になっている。現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえて見直しの必要性等を検討し、製造所において溶解液の製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的に溶解液の品質が均一であることが保証されている場合には、溶解液のロットが異なる事由により、別ロットとして検定申請する必要はないと考えられた。ただし、「生

物学的製剤基準」(平成 16 年厚生労働省告示第 155 号)³の医薬品各条において溶解液等の試験が設定されている場合は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等」(昭和 38 年厚生省告示第 279 号)⁴との整合性等を考慮し製剤に応じた取り扱いが必要である。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

1.1. これまでに実施した品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査を昨年度に実施したが、その結果、各評価項目に設定する重要度は「共通」(全ワクチン用に設定した共通の重要度)のものを用いるのがよいとの回答が圧倒的に多かった。そこで、本年度は共通の重要度を導入したリスク評価方法を検討した。その結果、共通の重要度を導入しても全体像に極端な変更は認められなかった。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できる。一方、個別の順位については変動が認められた。基準が共通化されたことにより、客観的な評価に繋がっているのかは、個別に検討を進める必要がある。アンケート調査では、共通重要度を用いることによって評価者ごとのバラつきや偏りを避けることが可能となるとの意見が多かった一方で、製剤ごとの特性を反映するためには「生ワクチン」、「不活化ワクチン」といったグループ分類ごとに共通の重要度を設定するのがよいのではないかとの意見が複数寄せられていた。しかしながら、本研究で不活化ワクチンの製剤担当経験者と

生ワクチン製剤担当経験者各 1 名によって、独立して重要度の値付けを行った結果、評価項目の 2. 本質の「生ワクチンのタイプ」、「不活化ワクチンのタイプ」以外は、「生ワクチン」や「不活化ワクチン」といったグループ分類ごとの共通の重要度ではなく、全ワクチンに共通の重要度を設定し、一括して解析を行うことが可能と考えられた。設定した共通の重要度及び「生ワクチン」と「不活化ワクチン」に分けて解析する必要性の要否については、WG のコンセンサスを得る必要がある。

次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討を行った。本研究で検討した方法は、いずれも標準的なワクチンを仮定して、試験・製造実績部分のリスクスコアによって区分を行った。試験・製造実績部分に重み付けをせずに検討したいずれの方法も、同じ順位付けで、区分としては同じカテゴリーに分類された。一方、アンケート調査で、リスク評価の試行で得られた各製品のリスクスコアについて、イメージに近いとの意見が多かった試験・製造実績部分のスコアを 2 倍にして加算したものをを用いて区分分けを行うと、7 製剤について区分されたカテゴリーに違いが認められた。これが、実際の区分分けのイメージに近いかについては、より詳細な解析が必要である。また、アンケート結果から、評価者の大部分はリスク評価では試験・製造実績と SLP 審査での不合格の発生状況は重要な項目と考えていることが推察され、試験・製造実績や SLP 審査に関連する評価項目を多くするなどにより、これらの配点を相対的に大きくすることで重み付けをすることも検討に値すると

考えられた。以上の解析結果を踏まえて、今後、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めたWGにおいて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。

1.2. リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、以下の「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)」を作成した。リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年1回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合(後述の必須要件を満たさなくなった場合)は、直ちにレベル変更を行う。一部ロット試験に移行できる前提として、新規承認後、連続した一定のロット数以上で検定に合格している製品を対象とする。製品ごとの評価を原則とするが、製造方法や成分組成(濃度)が同じ容量違い、剤形違い等の製品は、同一製品として評価することができる。試験の実施頻度は、製品のリスク評価及び各試験項目に対する「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」(感染研内で国家検定における試験項目の廃止を検討する際に使用されるガイダンス文書)に基づき、全ロット(100%)、一部ロット(10~50%)、試験なし(0%)のレベル分類を行い、試験実施頻度を低くする場合、原則として1段階ずつ低くする(100%→50%→25%→10%→0%等)。ただし、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づき国家検定の試験項目を廃止する場合は、対象としない。試験実施頻度の下限は、「試験実施頻度の下限の考え方」を原則とする。試験実施頻度の下限の考え方として、試験なしと分類された場

合を除き、年1ロット以上の試験を実施する(例えば、試験実施頻度50%、25%、10%では、それぞれ出検頻度が年2ロット、4ロット、10ロット以上の製品が対象となる)ことにより、メーカーが実施する自家試験成績と検定機関である感染研が実施する検定試験成績の一致度に変化がないか定期的にモニタリングすることができ、メーカーの自家試験成績の信頼性が担保されていることの確認に有用と考えられた。また、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件として、国家検定での不合格状況、国家検定の対象となる試験項目の本質的な変更、GMP調査の状況等に係る要件を定める。GMP調査の状況は、PMDAで行われている調査結果を原則として年1回評価に反映(ただし、不適合、重大な指摘事項等があった場合は速やかに反映)することを計画しているが、関係組織間のGMP調査結果の共有については、更なる調整が必要である。試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行する必須要件として極めて重大な評価項目を定めることにより、該当する評価項目のリスクを直接レベル分類に反映することが可能になる。試験品の提出については、検定申請されるすべてのロットについて提出させ、感染研が設定した試験実施頻度に基づき試験を実施するロットを決定することが妥当と考えられた。WHOワクチンロットリリースガイドライン¹においても、同様の方法が推奨されている。

リスク評価に基づき一部ロット試験を導入する国家検定制度への落とし込み方等については、感染研(研究班)として想定している提案を踏まえ厚労省監麻課との調整

が必要になるが、国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用し、リスクが低い製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を現在の全ロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式等を導入することにより、試験の実施が免除されたロットの国家検定においてはその実施期間の短縮が可能になり、ワクチン等の安定供給に資することが期待される。国際的にもリスク評価結果等に応じて国家検定の試験頻度や試験項目を見直す仕組みを導入する流れがあり、国際的な整合性の確保を図りながら、我が国の国家検定をより効果的かつ効率的な制度に向上させる見直しと考えられる。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²の「3 生物学的製剤(乾燥品)の溶解液について(2)」の取り扱いについては、製造所において溶解液の製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的に溶解液の品質が均一であることが保証されている場合には、溶解液のロットが異なる事由により、別ロットとして検定申請する必要はないと考えられた。しかしながら、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)³の通則25において「溶剤が添付されている各条医薬品の試験は、含湿度試験及び別に規定する場合を除き、その溶剤を用いて直接の容器等に記載された方法に従って溶液又は浮遊液としたものについて行う」とされていることから、生物学的製剤基準との整合性、製造所における試験実施状況等を考慮した見直しが必要と考えられた。また、生物学的製剤基準

の医薬品各条において溶解液等の試験が設定されている場合は、製剤に応じた取り扱いが必要である。

E. 結論

ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の設定を行い、リスク評価の区分の基準設定を試みた。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。また、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)」を作成した。

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²で定められている取り扱い等の見直しは、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえると品質確認の質的な低下等を招くことなく不必要な検定試験の重複を避けて、国家検定の効率化を図ることができるため、早急に検討すべき課題である。

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 なし

関連資料

1. World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Technical Report Series 978, Annex 2
https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release_of_vaccines/en/
2. 生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて（昭和41年6月30日付け薬
3. 菌第34号）
生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）
4. 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和38年厚生省告示第279号）

大項目	小項目	重要度	単純リスク	重み付リスク
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（該当する場合）			
	製造工程の複雑さ			
	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）			
	製品の物理化学的安定性（熱安定性、保存安定性等）			
	3. 製造実績	重大な逸脱等の発生状況		
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）				
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）				
承認からの使用実績				
国内での製造実績（出検数）（ロット数、ドーズ）				
4. 試験実績	再試験の発生状況（自家試験）			
	試験不成立の発生状況（自家試験）			
	不合格の発生状況（検定試験）			
	再試験の発生状況（検定試験）			
	試験不成立の発生状況（検定試験）			
	規格／基準値に対する余裕度（自家試験）			
	規格／基準値に対する余裕度（検定試験）			
	試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（自家試験）			
	試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（検定試験）			
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			

表1 リスク評価シート

各評価項目の重要度及び単純リスクを、リスクに応じて1(低い)から5(高い)の値で評価して、重要度と単純リスクの積を重み付リスクとした。各評価項目の重み付リスクの総和を各製剤のリスクスコアとした。黄色の項目は、製剤固有部分になり、無色の項目は試験及び製造実績部分になる。

大項目	小項目	A		B		調整		評価者別平均重要度 (平均重要度)
		変更重要度	比(変更重要度/平均重要度)	変更重要度	比(変更重要度/平均重要度)	共通重要度	比(共通重要度/平均重要度)	
1. 適用	対象年齢	5	1.46	3	0.88	4	1.17	3.42
	対象者数	5	1.56	3	0.94	4	1.25	3.20
	接種回数	3	0.99	3	0.99	3	0.99	3.04
	接種経路	3	1.03	3	1.03	3	1.03	2.92
2. 本質	生ワクチンのタイプ	1	0.34	1	0.34	1	0.34	2.92
	不活化ワクチンのタイプ	5	1.67	5	1.67	5	1.67	3.00
	アジュバント	5	1.79	5	1.79	5	1.79	2.79
	添加物	3	1.07	3	1.07	3	1.07	2.80
	生物由来原料、不純物等	4	1.33	4	1.33	4	1.33	3.00
	製造株の変更	4	1.47	5	1.84	5	1.84	2.72
	細胞基質等のタイプ(該当する場合)	3	0.98	5	1.64	4	1.31	3.05
	製造工程の複雑さ	4	1.27	2	0.63	3	0.95	3.16
	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	1.62	5	1.62	5	1.62	3.08
	製品の物理化学的安定性(熱安定性、保存安定性等)	5	1.67	3	1.00	4	1.33	3.00
3. 製造実績	重大な逸脱等の発生状況	5	1.39	5	1.39	5	1.39	3.60
	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)	4	1.26	3	0.95	4	1.26	3.17
	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)	4	1.28	5	1.60	5	1.60	3.13
	承認からの使用実績	3	1.14	3	1.14	3	1.14	2.64
	国内での製造実績(出検数)(ロット数、ドーズ)	5	1.69	3	1.01	4	1.35	2.96
4. 試験実績	再試験の発生状況(自家試験)	4	1.19	5	1.49	4	1.19	3.36
	試験不成立の発生状況(自家試験)	4	1.23	3	0.93	4	1.23	3.24
	不合格の発生状況(検定試験)	5	1.21	5	1.21	5	1.21	4.12
	再試験の発生状況(検定試験)	4	1.28	3	0.96	4	1.28	3.12
	試験不成立の発生状況(検定試験)	3	1.08	3	1.08	4	1.44	2.78
	規格/基準値に対する余裕度(自家試験)	3	0.97	4	1.30	4	1.30	3.08
	規格/基準値に対する余裕度(検定試験)	3	1.00	4	1.33	4	1.33	3.00
	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(自家試験)	5	1.62	5	1.62	5	1.62	3.08
	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(検定試験)	5	1.69	5	1.69	5	1.69	2.96
自家試験と検定試験の一致度	4	1.20	5	1.51	5	1.51	3.32	
5. その他の状況	SLP審査での不合格の発生状況	5	1.33	5	1.33	5	1.33	3.76
	平均値	4.03		3.87		4.10		3.11

表2 リスク評価シートへの共通重要度の導入

製剤	製剤固有部分 (共通重要度)	製剤	製剤固有部分 (評価者別重要度)
A	66	A	48
B	102	B	90
C	126	C	90
D	128	D	91
E	129	E	92
F	129	H	94
G	131	I	96
H	132	K	97
I	132	L	97
J	134	M	97
K	136	O	100
L	136	F	101
M	136	Q	109
N	137	J	111
O	142	U	112
P	144	V	112
Q	154	R	114
R	155	G	115
S	157	S	117
T	157	W	119
U	158	P	120
V	158	X	120
W	159	Y	120
X	160	Z	120
Y	160	a	120
Z	160	b	120
a	160	c	120
b	160	d	120
c	160	e	120
d	160	f	120
e	160	g	120
f	160	v	120
g	160	k	121
h	163	N	127
i	166	T	127
j	166	w	133
k	167	z	139
l	169	i	141
m	169	j	141
n	169	x	142
o	169	y	142
p	169	h	144
q	169	Aa	145
r	169	l	161
s	169	m	161
t	169	n	161
u	170	o	161
v	171	p	161
w	185	q	161
x	191	r	161
y	191	s	161
z	195	t	161
Aa	195	u	174
Ave.	155	Ave.	124
Median	160	Median	120

表3 評価者別重要度と共通重要度を用いたときの製剤固有部分のリスクスコアの比較

製剤	リスクスコア (製剤固有部分)	リスクスコア 製剤固有部分 + 実績部分(標準ワクチン)	リスクスコア 製剤固有部分 + 2倍実績部分(標準ワクチン)
A	66	249	432
B	102	285	468
C	126	309	492
D	128	311	494
E	129	312	495
F	129	312	495
G	131	314	497
H	132	315	498
I	132	315	498
J	134	317	500
K	136	319	502
L	136	319	502
M	136	319	502
N	137	320	503
O	142	325	508
P	144	327	510
Q	154	337	520
R	155	338	521
S	157	340	523
T	157	340	523
U	158	341	524
V	158	341	524
W	159	342	525
X	160	343	526
Y	160	343	526
Z	160	343	526
a	160	343	526
b	160	343	526
c	160	343	526
d	160	343	526
e	160	343	526
f	160	343	526
g	160	343	526
h	163	346	529
i	166	349	532
j	166	349	532
k	167	350	533
l	169	352	535
m	169	352	535
n	169	352	535
o	169	352	535
p	169	352	535
q	169	352	535
r	169	352	535
s	169	352	535
t	169	352	535
u	170	353	536
v	171	354	537
w	185	368	551
x	191	374	557
y	191	374	557
z	195	378	561
Aa	195	378	561
Ave.	155	338	521
Median	160	343	526



表4 ワクチンのリスクスコアの中央値

製剤	リスクスコア	カテゴリー	リスクスコア (試験・製造実績を2倍)	カテゴリー	製剤固有部分	実績部分	カテゴリー
A	139	1	188	2	66	73	1
B	211	2	298	3	102	109	2
F	216	2	291	3	129	87	2
N	220	2	269	2	137	83	2
G	222	3	301	3	131	91	3
E	227	3	292	3	129	98	3
S	240	3	305	3	157	83	3
u	241	3	290	3	170	71	3
h	246	3	295	3	163	83	3
R	251	3	316	3	155	96	3
D	252	3	347	3	128	124	3
H	255	3	350	3	132	123	3
T	255	3	320	3	157	98	3
J	255	3	350	3	134	121	3
C	265	3	376	3	126	139	3
v	278	3	373	3	171	107	3
W	278	3	373	3	159	119	3
M	283	4	410	4	136	147	4
K	291	4	418	4	136	155	4
k	292	4	387	3	167	125	4
L	297	4	424	4	136	161	4
r	303	4	420	4	169	134	4
s	303	4	420	4	169	134	4
V	313	4	440	4	158	155	4
i	314	4	441	4	166	148	4
j	314	4	441	4	166	148	4
U	318	4	458	4	158	160	4
P	319	4	462	4	144	175	4
o	323	4	460	4	169	154	4
p	323	4	460	4	169	154	4
X	323	4	474	4	160	163	4
a	323	4	474	4	160	163	4
b	327	4	478	4	160	167	4
z	328	4	439	4	195	133	4
Q	329	4	466	4	154	175	4
q	329	4	466	4	169	160	4
l	331	4	468	4	169	162	4
m	331	4	468	4	169	162	4
n	331	4	468	4	169	162	4
Y	331	4	482	4	160	171	4
Z	331	4	482	4	160	171	4
d	331	4	482	4	160	171	4
t	332	4	474	4	169	163	4
g	335	4	486	4	160	175	4
c	339	4	490	4	160	179	4
e	339	4	490	4	160	179	4
O	340	4	510	4	142	198	4
y	348	5	483	4	191	157	5
f	353	5	534	5	160	193	5
w	358	5	513	4	185	173	5
x	362	5	511	4	191	171	5
Aa	382	5	547	5	195	187	5
I	413	6	658	6	132	281	6
Ave.	300		421		155	145	
Median	318		441		160	155	

表5 リスクスコアによるリスク区分

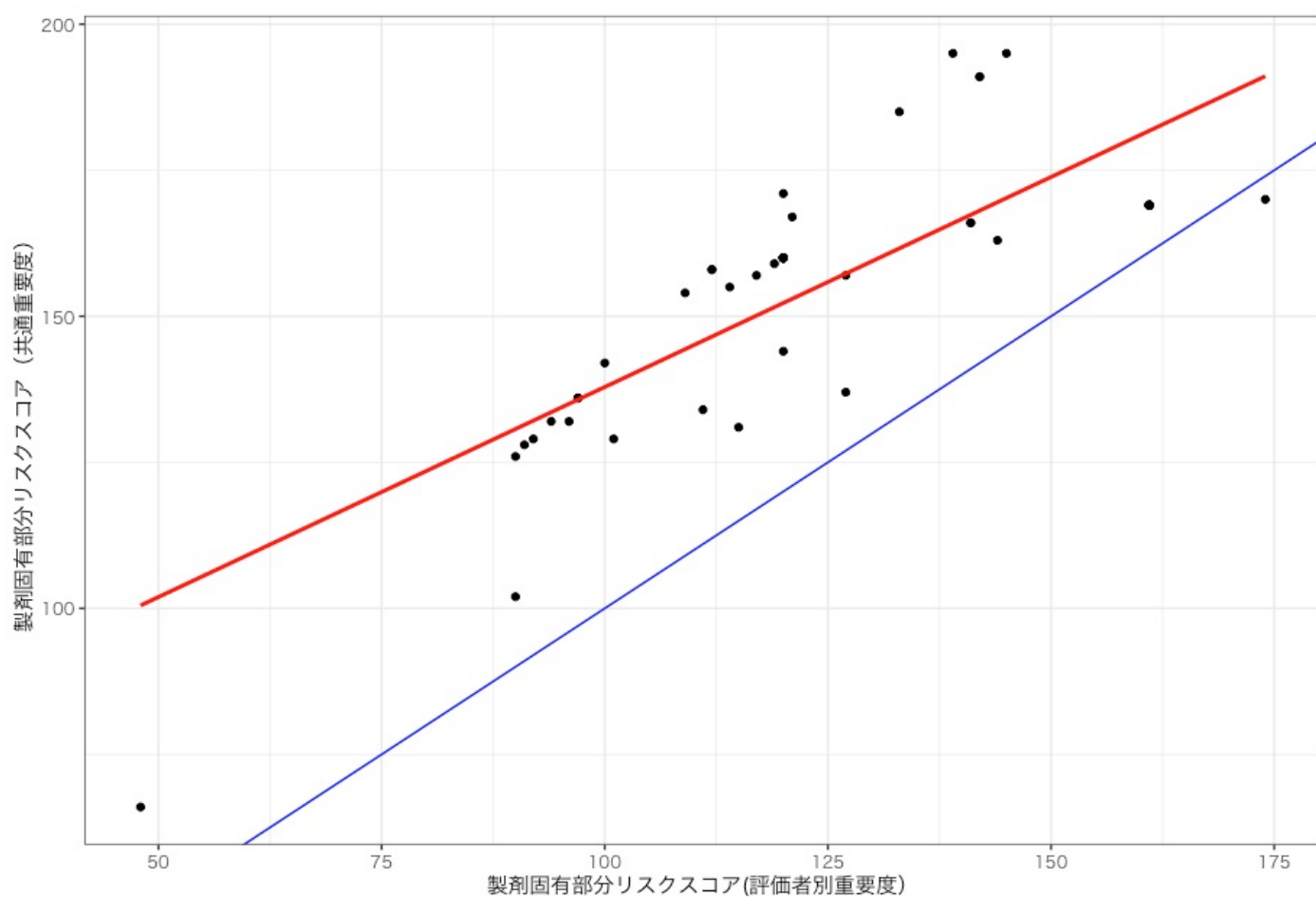


図 1 製剤固有部分の評価項目について評価者別重要度及び共通重要度によるリスクスコアの相関性

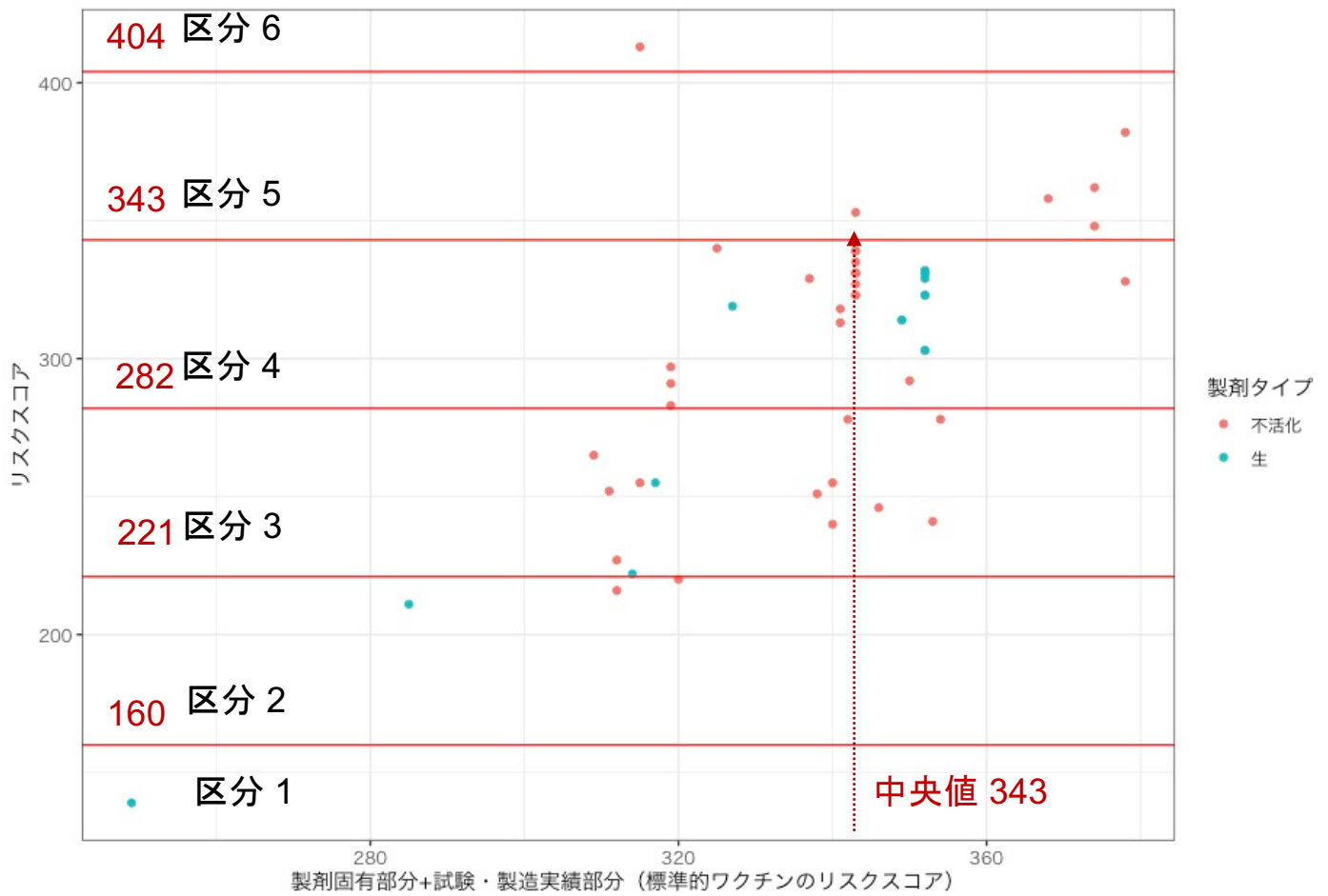


図2 各ワクチンの製剤固有部分の評価項目の重み付リスクスコアに、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクに標準的なスコア3としたときの重み付リスクスコアを加えたリスクスコアの中央値を用いたリスク区分

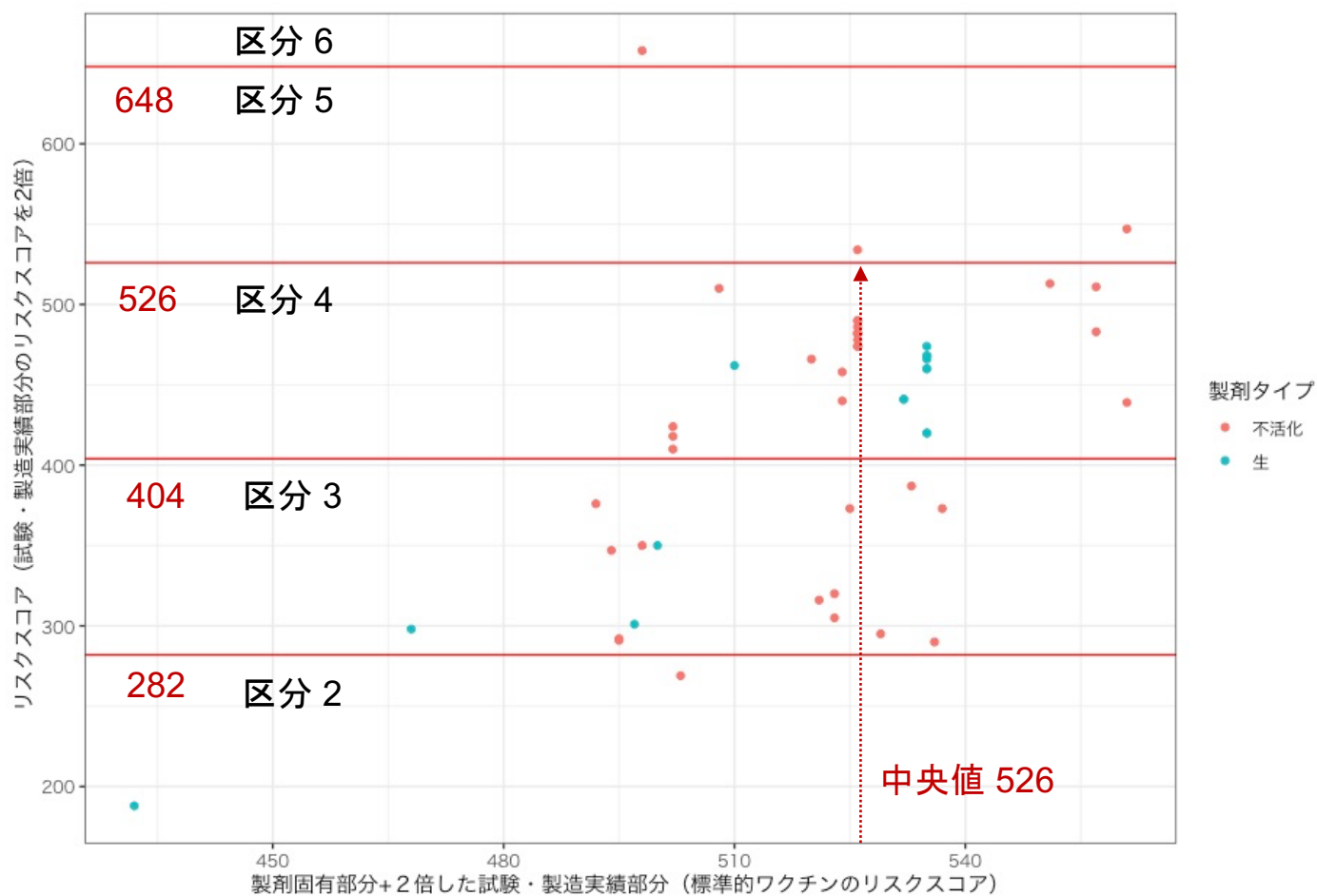


図3 各ワクチンの製剤固有部分の評価項目の重み付リスクスコアに、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクに標準的なスコア3としたときの重み付リスクスコアを2倍して加えたリスクスコアの中央値を用いたリスク区分

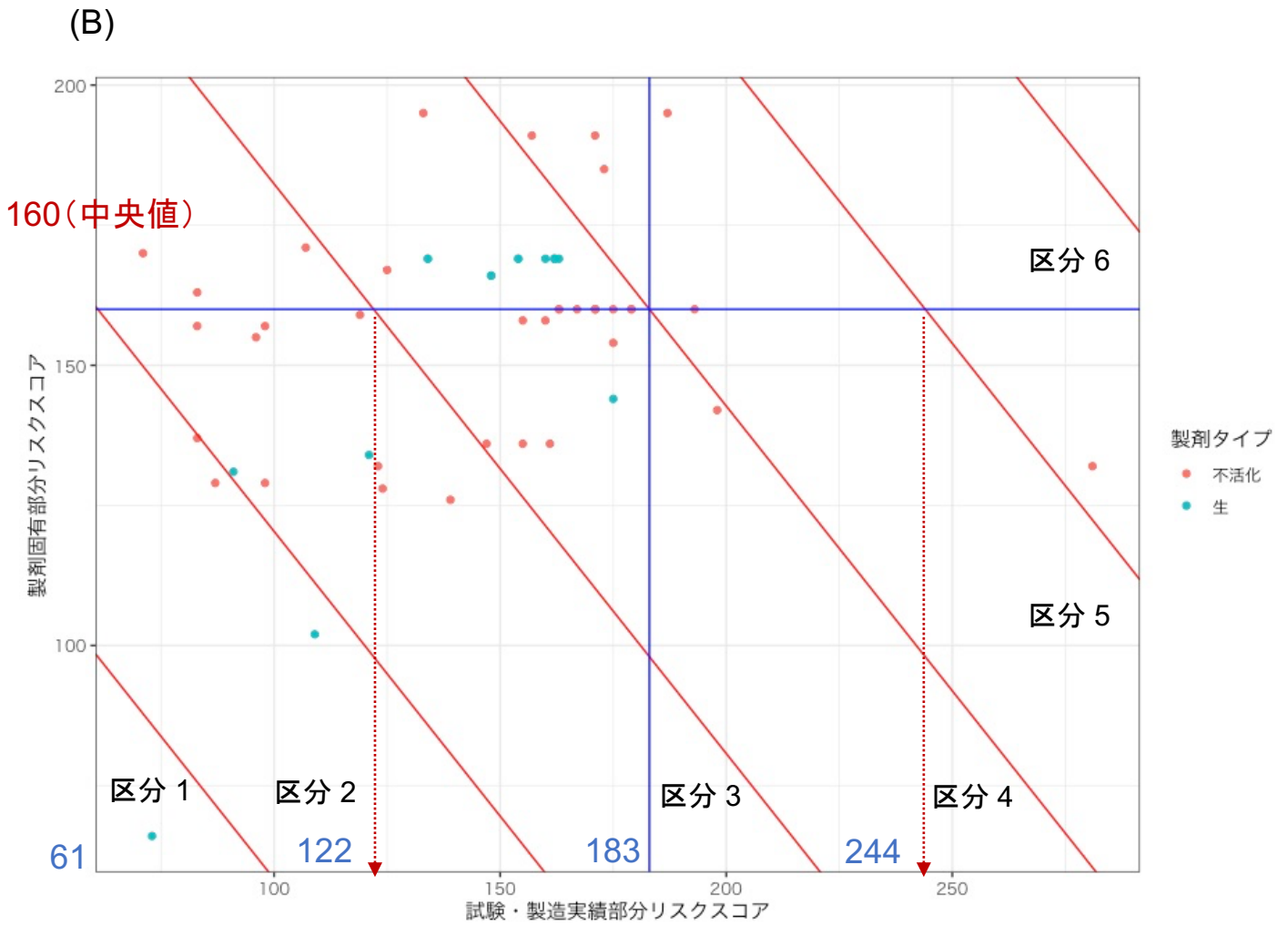
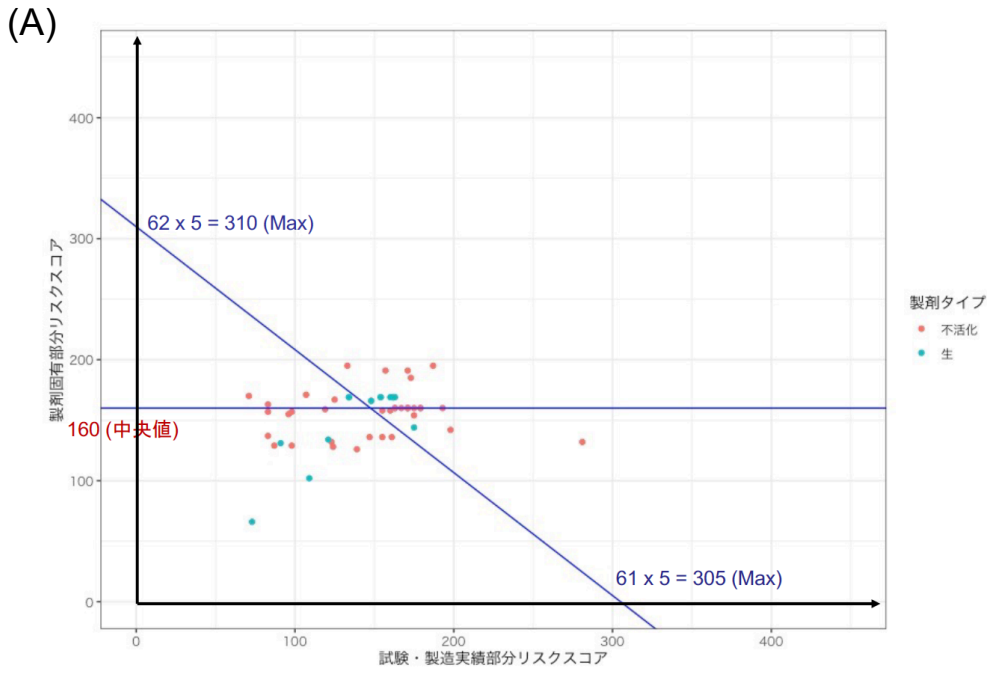


図4 製剤固有部分と試験実績部分の分布に基づいたワクチンのリスク区分

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

セービン株由来不活化ポリオワクチンと肝炎ワクチンの
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：海外で使用される 5 種混合ワクチンに含まれる不活化ポリオワクチン成分のラット免疫原性試験と D 抗原含量試験を国内で実施される試験法に基づき行ったところ、問題なく力価を測定することができた。Hib 成分の追加は試験法に影響はないと言える。セービン株由来不活化ポリオワクチン (sIPV) 韓国国内標準品制定のための共同研究に参加した。この共同研究で実施した試験成績から、sIPV 国際標準品に付された国際単位 SDU と国内 sIPV 製剤に付された単位 DU との比較を行い、両単位間の換算が可能と推測された。共同研究での n 数が少ないので、今後更なる検討を行う。in vivo 試験から in vitro 試験への移行を想定し、数年間にわたり国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験を国家検定外の試験として行ってきた。感染研での試験成績はメーカーの自家試験成績と大きく乖離することはなく、in vitro 試験でも同等に品質評価ができると言える。

一方、肝炎ワクチンに関しては、国内未承認肝炎ワクチン三製剤について、現行の力価試験であるマウス力価試験 (in vivo 試験) における至適免疫濃度を検討した。他抗原による干渉作用、異なるアジュバントによる免疫賦活性の違いなどが懸念されたが、三製剤とも既存単味ワクチンとほぼ同様の免疫応答を誘導した。既存の単味 B 型肝炎ワクチンについては、in vitro 試験の性能確認を行った。評価パラメータ (真度、併行精度、特異性、直線性、範囲) についてバリデーションを行い、in vivo 試験と同等の結果を示すことを確認した。

A. 研究目的

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 (sIPV)、A 型肝炎ワクチン、および、B 型肝炎ワクチンの国家検定では、その力価測定に小動物 (ラット、あるいは、マウス) 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 試験の導入が必須である。日本国内で実用化されているワクチン製剤について、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 不活化ポリオワクチン

(1) 5 種混合ワクチンの力価試験：ソークワ

クチン (cIPV) を含む GSK の Infanrix IPV Hib, Sanofi の Pentavac を購入し、国内 sIPV 向けに実施される試験法に従い、ラット免疫原性試験、D 抗原含量試験を行った。国内に導入されている単味製剤 (サノフィ イモバックスポリオ)、4 種混合ワクチン (第一三共バイオテック スクエアキッズ) を対照とした。

(2) sIPV の D 抗原量単位の比較：韓国国内標準品制定の共同研究で得られた実験データの一部を使用した。この共同研究で我々は、第 3 次 cIPV 国際標準品 (12/104)、第 1 次 sIPV 国際標準品 (17/160)、3 つの国内標準品候補と BIKEN が製造した D 抗原含量試験用標準物質 (TIPV) の D 抗原含量試験を実施し、12/104、17/160、あるいは、TIPV に対して、相互に D 抗原含量を算出した。本研究では 17/160 の提示 D 抗原量 (1 型、2 型、3 型とも 100 SDU/mL) と TIPV の提示 D 抗原量 (1 型 25.9 DU/mL、2 型 956 DU/mL、3 型 976 DU/mL) を用い、比較した。

(3) 国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験：BIKEN、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン (それぞれ、テトラビック、クアトロバック) の D 抗原含量試験を実施し、メーカーの自家試験成績と比較した。

② 肝炎ワクチン

(1) 国内未承認肝炎ワクチンのマウス力価試験 (in vivo 試験)：GSK の Infanrix hexa (6 種混合ワクチン：DTP-IPV-HB-Hib)、Twinrix (2 種混合ワクチン：HA-HB)、Dynavax の Hcpilisav-B (CpG アジュバント：HB) について検討

した。それぞれ 2.5 倍から 160 倍に希釈し、BALB/c マウスに接種した。HBs-adr 抗原、adw 抗原を固相化したプレートを用いて B 型肝炎抗体を検出し、50% のマウスが抗体陽転化する濃度 (ED50) を Reed and Muench 法で算出した。比較のため、既存の単味 B 型肝炎ワクチン (KMB ビームゲン) も同様に ED50 を算出した。

(2) B 型肝炎ワクチン in vitro 試験の性能確認：抗原量が既知のワクチン (20 µg/ml) と同ワクチンを加温変性した低力価ワクチンをそれぞれ Duplicate で 2 倍階段希釈し、in vitro 試験で抗原の検出を行った。OD 値を測定し、併行精度、特異性、直線性、範囲について検討した。また、真度については 11 ロットについて、in vivo および in vitro 相対力価のトレンド比較を行った。

(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 不活化ポリオワクチン

(1) 5 種混合ワクチンの力価試験：D 抗原含量試験では、cIPV を含む 2 種の 5 種混合ワクチンは、国内の単味ワクチン、4 種混合ワクチンと同等の D 抗原を含むと算出された。また、ラット免疫原性試験でも、4 種混合ワクチンと同等の免疫原性力価が認められた。

(2) sIPV の D 抗原量単位の比較：第 1 次 sIPV 国際標準品 (IS) (17/160) に対する BIKEN TIPV の定量値を表 1 に示す。

表1. sIPV IS に対する BIKEN TIPV の定量: sIPV IS の D 抗原含量はどの型も 100 SDU/mL

TIPV	1 型	2 型	3 型
算出値 SDU/mL	36.9	549	475
提示 D 抗原量 DU/mL	25.9	956	976
DU/SDU	0.70	1.74	2.05

また、BIKEN TIPV に対する第 1 次 sIPV IS (17/160) の定量値を表 2 に示す。

表 2. BIKEN TIPV に対する sIPV IS の定量: TIPV の D 抗原含量は 1 型 25.9 DU/mL、2 型 956 DU/mL、3 型 976 DU/mL

sIPV IS	1 型	2 型	3 型
算出値 DU/mL	70.2	174	208
提示 D 抗原量 SDU/mL	100	100	100
DU/SDU	0.70	1.74	2.08

表 1、表 2 の D 抗原量算出法で、それぞれ、DU と SDU の比較 (DU/SDU) を行ったところ、ほぼ一致した数値が算出された。

(3) 国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験: BIKEN、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン製剤 (テトラビック、クアトロバック) について、我々が実施して得た D 抗原含量試験の結果をメーカーの自家試験成績と比較したところ、大きな乖離がないことが分かった。

② 肝炎ワクチン

(1) 国内未承認肝炎ワクチンの in vivo 試験: 混合ワクチンの ED50 は 0.16~0.37 µg/mL (54~125 倍希釈) であった。各

ワクチンの ED50 を表 3 に示す。

表 3. BALB/c マウスにおける混合ワクチンおよび単味ワクチンの ED50

ワクチン	ED50 (µg/mL)	
	adr	adw
Infanrix hexa	0.24	0.16
Twinrix	0.27	0.27
Heplisav-B	0.32	0.37
ビームゲン	0.23	0.35

(2) B 型肝炎ワクチン in vitro 試験の性能確認: 既知ワクチンと低力価ワクチンに含まれる抗原はいずれも検出され、明確に区別することができた (感度)。一方、HBs 抗原を含まない検体での非特異反応は認められなかった (特異性)。各ワクチンの繰り返し測定値はほぼ一致し (併行精度)、3~167 ng/mL の範囲で直線性を示した (範囲、直線性) (図 1)。in vivo 相対力価と in vitro 相対力価のトレンド (11 ロット分) は、順に平均値 5.789 (95%信頼区間 4.932~6.797)、平均値 6.185 (95%信頼区間 5.585~6.850)、で推移し、各群の有意差は認められなかった (Student の t 検定) (図 2)。

図 1

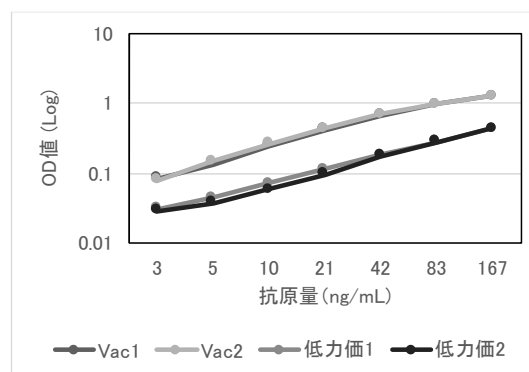
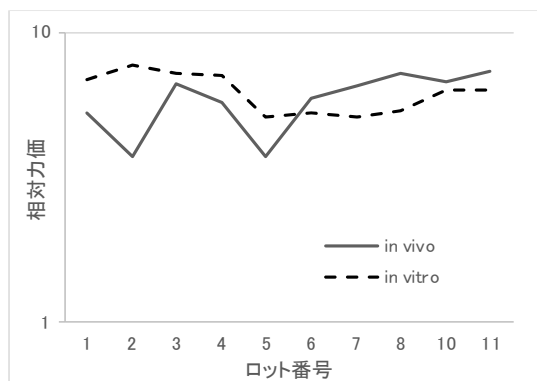


図 2



D. 考察

① 不活化ポリオワクチン

(1) 5種混合ワクチンの力価試験：5種混合ワクチンに含まれる Hib 成分はラット免疫原性試験および D 抗原含量試験にはほぼ影響しないと言える。

(2) sIPV の D 抗原量単位の比較：SDU に対する DU の相対値は、1 型で 0.7、2 型で 1.7、3 型で 2.1 と算出された。韓国国内標準品制定の共同研究では、データ数が限られており、今後更なる検討が必要であるが、おおまかな目安が得られたものとする。

(3) 国内 sIPV 製剤の D 抗原含量試験：BIKEN、KM バイオロジクスの 4 種混合ワクチン製剤の D 抗原含量試験は感染研においてもメーカーと同等に実施でき、品質評価上問題はないと考えられる。

② 肝炎ワクチン

(1) 国内未承認肝炎ワクチンの in vivo 試験：未承認ワクチンと既知単味ワクチンの ED50 は近似した結果となった。今回検討した三製剤については、他抗原の干渉やアジュバントの違いによる試験阻害はないと推察された。単味ワクチンと

同じ希釈範囲で in vivo 試験の実施が可能である。

(2) B 型肝炎ワクチン in vitro 試験の性能確認：in vitro 試験は評価パラメータにおいて十分な性能を示した。トレンド解析では in vivo 試験との相同性も示された。メーカー試験成績との比較や参照ワクチンの調整など残された課題はあるが、試験法の移行について議論を進める土台ができたと考えている。

E. 結論

① 不活化ポリオワクチン：さまざまな製剤に含まれる sIPV 成分ならびに cIPV 成分のラット免疫原性試験 (in vivo 試験) と D 抗原含量試験 (in vitro 試験) を実施したことにより、両試験成績間で大きな矛盾が発生することはない、いずれの方法でもワクチン製剤の品質管理が可能であると言える。cIPV 製剤の国家検定は D 抗原含量試験であるが、sIPV 製剤については現時点でラット免疫原性試験が採用されている。実験動物に関する 3R の観点とともに、試験に要する時間、費用、人員を加味すると、sIPV 製剤についても D 抗原含量試験への移行は進められるべきである。現在、sIPV 接種後の抗体価が高く維持される状況も明らかになってきており、規定の D 抗原量の確保が高い免疫原性を担保していることを示す有力なデータと言える。

② 肝炎ワクチン：B 型肝炎ワクチンを含む国内未承認ワクチンの in vivo 力価試験の条件設定が完了した。一方、既存の単味 B 型肝炎ワクチンについては in vitro 試験のバリデーションがほぼ終了した。

in vivo 試験と in vitro 試験の成績が矛盾することはなく、いずれの方法でも品質管理が可能であることが示唆された。現行の国家検定は in vivo 試験であるが、不活化ポリオワクチン同様、実験動物に関する 3R の観点とともに、試験に要する時間、費用、人員を加味すると、in vitro 試験への移行は進められるべきである。2016 年 10 月以降、B 型肝炎ワクチンは定期接種化され、出検ロット数、ロットリリース数も増加している。B 型肝炎ワクチンの in vitro 試験採用による国家検定の合理化は引き続き喫緊の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Murakami K, Fujii Y, Someya Y. Effects of the thermal denaturation of Sabin-derived inactivated polio vaccines on the D-antigenicity and the immunogenicity in rats. *Vaccine*, 38(17), 3295-3299, 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.027.
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	安全実験管理部	主任研究官
	妹尾 充敏	国立感染症研究所	細菌第二部	主任研究官

研究要旨：本研究では、細菌製剤ならびに抗毒素製剤への製造試験記録等要約書（SLP）審査導入についての検討を継続して行なっている。本年度は、乾燥 BCG 膀胱内用と精製ツベルクリンの SLP 相当様式を作成するとともに、乾燥 BCG 膀胱内用については SLP 審査の試行を行った。抗毒素製剤については、ヘビ毒の抗毒素製剤と合わせて SLP 審査導入について引き続き検討を行った。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、破傷風トキソイドの力価試験においては、3R 対応の観点から動物の苦痛軽減に関する検討を進めた。その結果、ELISA キットを用いて「吸光度スコア」を定義することによって、マウス攻撃法による破傷風トキソイド力価試験の代替法が構築できる可能性が示された。

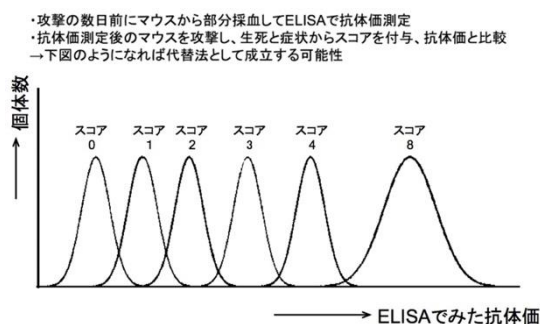
A. 研究目的

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 日から施行されたが、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。今後、これらの製剤については血液製剤と合わせて令和 3 年 7 月 1 日から SLP 審査が導入される予定であることから、SLP 審査導入

に向けた検討を行うことを目的とした。

一方、動物実験における 3Rs が最近重要な検討課題となっている。WHO においても「生物学的製剤の品質管理における 3Rs 対応」を主題にしたワーキンググループが発足しており、WHO の生物学的製剤の品質管理に関する recommendation (Technical Report Series: TRS) に記載された試験方法に記載されている動物実験を抽出し、その妥当性について検討する作業が始まっている。破傷風トキソイドの力価試験は、検討の対象として典型的な例と思われる。破傷風トキソイドワクチンの力価試験においては、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している。この試験では、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、力価を算出する。毒素攻撃により発症した動物に非常な苦痛を強いる。令和元年度の本研究では、人道的エンドポイントの設定による苦痛軽減が可能かどうかについて検討を行ない、適用可能性が限定的であることを示した。一方で、令和元年度に引き続き、代替法の開発についての検討を継続した。令和元年度の報告書にも記述したように、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。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てきたが、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」を用いることによって代替法を開発する。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（図 1）、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できる系を構築することを目的とした。



（図 1）

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

マウスを破傷風トキソイドで免疫し、4 週後にマウス尾部から部分採血（上限 200 μ L）し、血清を分取した。分取した血清中の破傷風抗体価は、デンカ生研（株）により試作された破傷風抗体測定キット（ヒト用）を利用して、二次抗体に HRP 標識抗マウス IgG 抗体を用いることで測定した。

採血の翌週に、マウスの大腿部皮下に破傷

風毒素を注射することにより毒素攻撃を行った。攻撃後のマウスは4日間観察し、生死および症状（図2）を記録した。

死亡までの日数または 攻撃4日目の症状	スコア
攻撃翌日に死亡	0
攻撃2日目に死亡	1
攻撃3日目に死亡	2
攻撃4日目に死亡または 重篤な症状	3
攻撃4日目に軽度の症状	4
攻撃4日目に無症状	8

（図2）

（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。本研究は、動物に苦痛を与える現行の試験法を動物福祉にかなう試験法へと改良することを目指した研究であるため、現行試験法によるデータを用いることは避けられない。本研究の実験は、国立感染症研究所動物実験委員会の承認（No. 118170-II）を得て行なわれた。

C. 研究結果

1. 細菌製剤・抗毒素製剤への SLP 導入

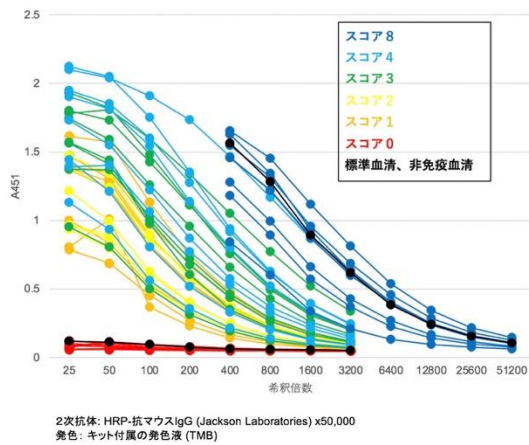
本年度は、乾燥 BCG 膀胱内用と精製ツベルクリンの SLP 相当様式を作成するとともに、乾燥 BCG 膀胱内用については SLP 審査の試行を行った。抗毒素製剤については、へ

び毒の抗毒素製剤と合わせて SLP 審査導入について引き続き検討を行った。

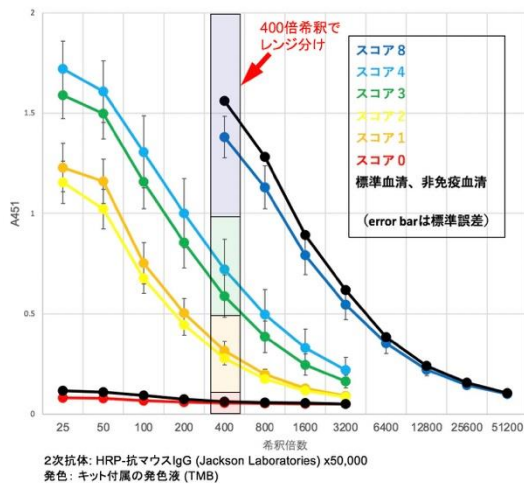
2. 破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発

46 匹の免疫マウスを攻撃後のスコア（症状スコア）ごとに分類し、それぞれの個体における血中抗体価を階段希釈倍数ごとの EILSA 吸光度としてプロットしたものを図3に示した。また、同じ症状スコアを示したマウス集団の血中抗体価プロットを平均したものを図4に示した。症状スコアごとに、相互に区別可能な血中抗体価の分布が示された（図4）。

次に、血中抗体価をもとに、吸光度に基づく「吸光度スコア」を定義した。400 倍希釈した血清の吸光度 0.1 未満を吸光度スコア 0、0.1-0.5 を吸光度スコア 2、0.5-1 を吸光度スコア 4、1 以上を吸光度スコア 8 と定義した（図4）。46 個体の症状スコアから導かれた用量反応曲線を標準曲線とし、同じ 46 個体から得られた吸光度スコアを「検体」として扱って、吸光度スコアから得られる「相対力価」を計算したところ 1.02 となった。このことは、吸光度スコアを用いて、症状スコアを用いたのと極めて近い計算結果が得られるということを意味している。吸光度スコア体系が症状スコアの代替として利用できる可能性が示された。



(図 3)



(図 4)

D. 考察

細菌製剤や抗毒素製剤における SLP 審査の導入を進めた。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。

代替法の開発では、ELISA キットを用いて「吸光度スコア」を定義することにより、症状スコアを用いたのと極めて近い計算結果が得られ、吸光度スコア体系が症状スコアの代替として利用できる可能性が示された。今後、さらにデータを集積し、代替法としての可能性を詳細に検討する予定である。

E. 結論

細菌製剤や抗毒素製剤における SLP 審査の導入をすすめた。破傷風トキソイド力価試験においては、ELISA による吸光度スコアの定義と利用による代替法が開発できる可能性が示された。

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 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研究 (インフルエザワクチン国家検定の見直し)

研究分担者	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
研究協力者	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
	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
	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
	中村 一哉	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：ワクチンの品質を維持する制度の1つとして、現在、重要品質管理試験の確認試験と、製造・試験記録等要約書に対する審査による、全ロットの国家検定試験を実施しているが、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する必要性について、見直しが検討されている。本研究では、インフルエンザ HA ワクチンの国家検定試験のうち、力価試験について、平成30年度から令和2年度まで3年間のワクチン製造所の自家試験成績と、感染研の国家検定試験成績の一致度について解析を行った。力価試験の製造所成績と感染研成績は、基本的によく一致しており、平成30年度に問題となった、標準品の安定性も維持されていた。しかしながら、令和2年度の国家検定において、感染研成績と製造所成績の間に、一部乖離がみられた。この原因として、標準抗原の取り扱いと、ウイルス株の性状の双方が関与することが示唆されたが、具体的な要因を特定するまでに至らなかった。従って、国家検定を全ロット試験から一部ロット試験へと移行する検討は継続可能と考えるが、原因の究明と適切な対応法の確立が必要である。

A. 研究目的

ワクチンの品質を担保する制度の一部として実施される国家検定試験については、現在、重要な品質管理試験の確認試験と、製造・試験記録等要約書に対する審査を、製造されたワクチンの全ロットについて実施している。しかしながら、ワクチン製造技術の発達による品質の向上、GMPに基づく品質管理能力の向上などから、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、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独立して試験を実施する必要性を検討するため、継続して令和2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。感染研と製造所との試験成績の間に乖離が認められたものについては、その原因を調査した。

B. 研究方法

平成30年度から令和2年度までに国家検定の試験品として提出された、インフルエンザ HA ワクチンの力価試験（以下、SRD 試験という）について、感染研での検定成績と、製造所での試験成績を比較解析した。試験ワクチンは、デンカ株式会社、一般財団法人阪大微生物病研究会、第一三共バイオテック株式会社、KM バイオロジクス株式会社の4製造所で製造されたものを使用した。各年度のワクチン製造に使用されたワクチン製造株を表1に示した。各ワクチンの力価について、製造所における測定値と、感染研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。

標準品の安定性評価では、標準抗原の力価について4℃、-30℃、-80℃保存で7ヶ月または16ヶ月までの安定性を調べた。

試験成績の乖離の原因調査では、感染研における試験実施者が受講した、SRD 試験の精度及び技能維持訓練時のデータを検証するとともに、試験条件についても検討を行った。

C. 研究結果

SRD 試験は、ワクチンの有効成分であるヘマグルチニンたん白質の含有量を、アガロースゲル内に一定量のヘマグルチニン特異的な抗血清を添加し、ゲルに穿った小孔からワクチン抗原をゲル内に浸透させ、抗原抗体反応によって形成される沈降輪の直径（以下、リング径という）を、力価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 HA ワクチンは、ウイルス流行状況から毎年ワクチン製造株

の見直しがなされるため、ワクチン株が頻繁に変更される。これに応じて SRD 試験に使用する標準抗原や参照抗血清の大部分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、製造所と感染研における測定値の比を計算し、その対数値の分布を解析した（図1）。通常、SRD 試験では、異なる実験室で測定した同一検体の力価の対数比は正規分布で近似され、その値の99%が-0.1 から 0.1 の範囲に含まれることが分かっている。

令和2年度のデータについて、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率（積算%）を求めたところ、A(H1N1)pdm09（H1）、B型 Victoria 系統（Bvic）では100%と、精度を維持していた。B型 Yamagata 系統（Byam）についても、積算率は100%となり、昨年度よりも精度の向上が見られた。A(H3N2）（H3）については、積算率92.6%（63/68ロット）と、乖離の認められるロットが観察された。

H3 については、平成30年度にも同様の解析で一部乖離するロットが観察され、標準抗原の保管温度による劣化がその原因と考えられた。そこで、令和2年度からは、標準品保管温度を4℃から-30℃に変更している。令和元年度に使用した標準抗原について、安定性の解析を実施したが、変更後の保管温度で少なくとも16ヶ月は安定であることが確認できた（図2）。また、令和2年度に使用した標準抗原についても、検定試験に供していた期間を含む7ヶ月間、-30℃で安定性が維持されていた。従って、本年度に観察された乖離は、標準抗原の安定性によるもので

はないことが明らかとなった。

本乖離が観察された国家検定試験についてその成績を調査したところ、本乖離は特定の作業者（以下、作業者 A とする）が従事した試験に集中していたため、同一ロットの検体を使用して、他の作業者が試験を実施した。その結果、作業者 A の成績は再現されず、製造所成績との一致度も問題ないことが明らかとなった。さらに、その原因は、標準抗原で形成させる SRD リング径が小さいことに起因することが示唆された。

そこで、全ての検定試験作業者が、同一の検体を用いて SRD 試験を行った、技能維持訓練時の成績を解析したところ、標準抗原の SRD 試験で形成させる 4 濃度の SRD リングのうち、最も高濃度のリング径にのみ、作業者 A とその他の作業者の間に差異が認められた。この差異の原因調査のため、作業者 A の各試験手順の検証を行ったところ、問題のリング径が小さくなる現象は、試験作業中の抗原調製時に生じていることが明らかとなった。しかしながら、作業者間の差異は、H3 の標準抗原では高い再現性が見られたものの、H3 を含む被験ワクチン検体や、その他の型、亜型の標準抗原では、国家検定試験時同様、差異は全く観察されなかった。

D. 考察

令和 2 年度インフルエンザ HA ワクチン国家検定試験の力価試験において、H3 を除く型、亜型の成績については、昨年度と同様の精度や製造所成績との一致が観察されるか、昨年度から改善が見られた。これは、毎年国家検定試験が開始される前に、感染研と製造所との間で力価試験の測定に関する標準化作業を実施していることが寄与してい

るものと考えられる。H3 については、平成 30 年度と同程度の一致率にとどまったが、その原因は標準抗原の安定性によるものではなく、しかも、特定の作業者と特定の標準抗原が組み合わさった場合にのみ高い再現性をもって観察される現象であった。本年度の解析では、この原因の特定には至っていないが、予備試験段階で、同一 H3 ウイルス株が使用されている国際標準抗原を用いる場合には、作業者間の差異は観察されず、標準抗原の製法も原因としては否定されている。また、技能維持訓練時に、作業者 A は、他の作業者と比較して高い検体測定値を記録していたが、作業者間での検体測定値のばらつきは、許容される範囲内であった。作業者 A は、既に数年に渡って国家検定試験に従事しており、技能習熟にも問題はない。従って、今回の事象には、標準抗原の取り扱いと、ウイルス株の性状の双方が関与している可能性が高い。本問題については、引き続き原因調査と、その対応法の確立が必要である。

E. 結論

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験では、標準抗原の品質を維持し、事前に試験条件を検討することで、かなり高い再現性を得られることが確認された。令和 2 年度に観察された、感染研成績と製造所成績の乖離の原因と考えられる事象については、類似の事象が試験機関に関係なく発生する可能性もあり、場合によっては国家検定試験の合否に影響を与える事態にもなりかねないため、その対応法の確立は試験精度維持のために必須である。一方で、今回観察された乖離の原因への対応として、全ロットの検定試験実施が必要となる可能性は低

いと考えられる。従って、全ロット検定から一部ロット検定への移行については、検討を継続することが可能と考える。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi H, Fujimoto T, Horikoshi F, Uotani T, Okutani M, Shimasaki N, Hamamoto I, Odagiri T and Nobusawa N.

Determination of the potency of a cell-based seasonal quadrivalent influenza vaccine using a purified primary liquid standard. *Biologicals*. 68(2020), 32-39.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

製造年度	型・亜型	株名	標準抗原ロット番号	参照抗血清ロット番号
平成30	A (H1N1) pdm09	A/Singapore/GP1908/2015 (IVR-180)	2017AH1B	2017AH1-1
	A (H3N2)	A/Singapore/INF1MH-16-0019/2016 (IVR-186)	2018AH3B	2016AH3-1
	B型Yamagata系統	B/Phuket/3073/2013	2018ABYA	2017BY-1
	B型Victoria系統	B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A)	2018BVA 2018BYA	2018BV-1
令和元	A (H1N1) pdm09	A/Brisbane/02/2018 (IVR-190)	2019AH1B	2017AH1-1
	A (H3N2)	A/Kansas/14/2017 (X-327)	2019AH3A	2016AH3-1
	B型Yamagata系統	B/Phuket/3073/2013	2019BYB 2019BVB	2017BY-1
	B型Victoria系統	B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A)	2019BYB 2019BVB	2018BV-1
令和2	A (H1N1) pdm09	A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (CNIC-1909)	2020AH1B	2020AH1-1
	A (H3N2)	A/Hong Kong/2671/2019 (NIB-121)	2020AH3A	2020AH3-1
	B型Yamagata系統	B/Phuket/3073/2013	2020BYB	2017BY-1
	B型Victoria系統	B/Victoria/705/2018 (BVR-11)	2020BVB	2020BV-1

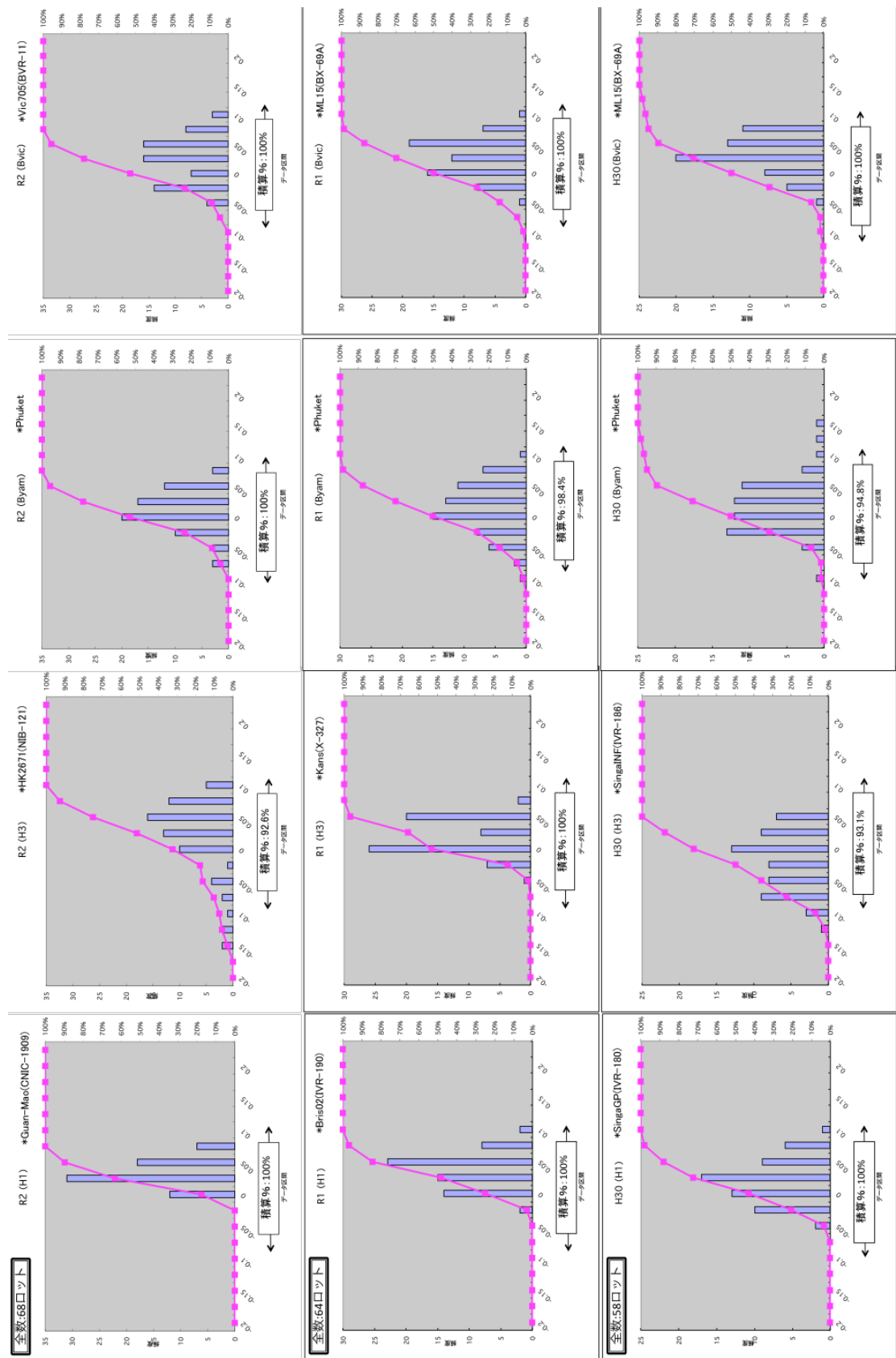


図1. 過去3年度分の国家検定試験成績と製造所試験成績の一致度

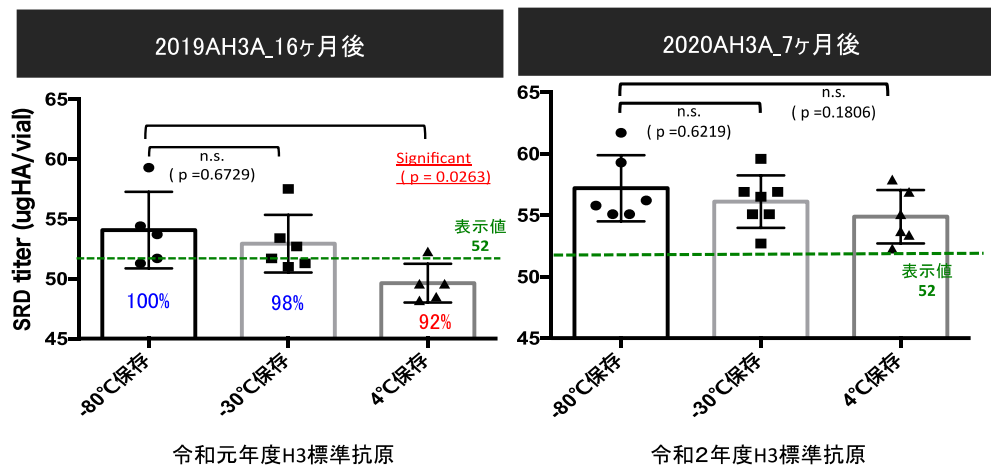


図2. 令和元年度及び令和2年度H3標準抗原の安定性解析

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
Tanio M, Nakamura T, Kusunoki H, Ideguchi K, Nakashima K, Hamaguchi I.	Validation of HPLC method for the determination of histamine in human immunoglobulin formulations	J AOAC Int.	103(5)	1223-1229	2020
Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I.	Immunogenicity and Toxicity of Different Adjuvants Can Be Characterized by Profiling Lung Biomarker Genes After Nasal Immunization.	Front Immunol.	11: 2171		2020
Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T.	Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design.	Expert Opin Drug Metab Toxicol.	16(11)	1051-1061	2020
Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M.	Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay.	Biologicals	<i>In press</i>		
Han K, Song H, Choi CW, Park S, Kang YS, Jung K, Lee BH, Takahashi Y, Matsumura T, Yamamoto A, Kim YJ, Jee S, Kim J.	Standardization of the first Korean national reference standard for snake (<i>Gloydius brevicaudus</i>) antivenom.	Toxicol Res.	36(4)	407-413	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Murakami K, Fujii Y, Someya Y.	Effects of the thermal denaturation of Sabin-derived inactivated polio vaccines on the D-antigenicity and the immunogenicity in rats.	Vaccine	38(17)	3295-3299	2020
Takahashi H, Fujimoto T, Horikoshi F, Uotani T, Okutani M, Shimasaki N, Hamamoto I, Odagiri T, Nobusawa N.	Determination of the potency of a cell-based seasonal quadrivalent influenza vaccine using a purified primary liquid standard.	Biologicals	68	32-39	2020

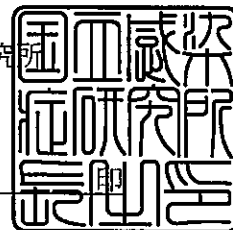
令和3年4月13日

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 隆字



次の職員の令和2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・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:)

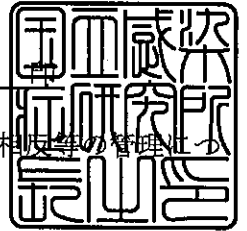
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年4月13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 隆字



次の職員の令和2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) 血液・安全性研究部 部長
(氏名・フリガナ) ハマガチ イサオ 功

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

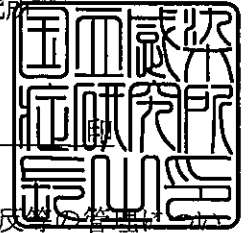
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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



次の職員の令和2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・職名) ウイルス第一部・部長
(氏名・フリガナ) 西條 政幸・サイジョウ 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。

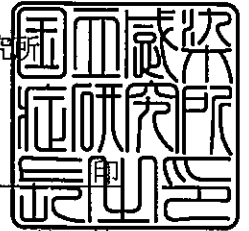
令和3年4月13日

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



次の職員の令和2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・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。

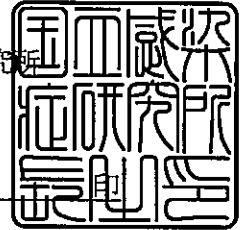
令和3年4月13日

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 隆字



次の職員の令和2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・職名) 安全実験管理部・部長
(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 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) ・該当する口を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。

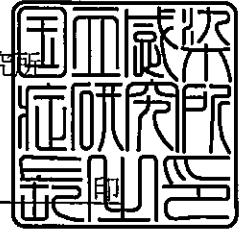
令和3年4月13日

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 隆字



次の職員の令和2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・職名) 品質保証・管理部・部長
(氏名・フリガナ) 石井 孝司 (イシイ コウジ)

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

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



次の職員の令和2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 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:)

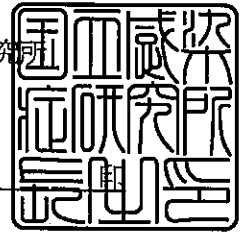
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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



次の職員の令和2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・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"/>
-------------	---

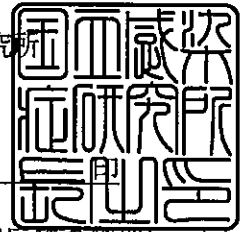
6. 利益相反の管理

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) ・該当する口を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

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



次の職員の令和2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・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) 原田 勇一・ハラダ 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 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。