

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
政策研究事業

ワクチン等の品質確保を目的とした
新たな国家検定システムの構築のための研究

平成30年度～令和2年度 総合研究報告書

研究代表者 脇田 隆字

令和3(2021)年 3月

目 次

	頁
I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	15

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

総合研究報告書

ワクチン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：ワクチン等の生物学的製剤は保健衛生上、特別の注意を要する医薬品として製造販売承認後もロットごとに国家検定を受けなければならない。国家検定は我が国独自の制度ではなく、国際的にも国が行うべき必須の制度と位置づけられている。我が国は長い間、専ら試験による国家検定を行ってきたが、平成 21 年度からの厚生労働科学研究班による提言を経て平成 24 年に「製造・試験記録等要約書 (SLP)」の審査制度が予防用ワクチンの国家検定に加えられた。本研究では、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としており、1) ワクチンの国家検定においては、すでに導入されている SLP 審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大、2) 国家検定に用いられている動物実験の試験精度、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。本研究班での研究の成果は、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		板村繁之	国立感染症研究所
浜口 功	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
	血液・安全性研究部 部長	長谷川秀樹	国立感染症研究所
西條政幸	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 センター長
	ウイルス第一部 部長	原田勇一	国立感染症研究所
高橋宜聖	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
	免疫部 部長		
花木賢一	国立感染症研究所	研究協力者	
	動物管理室 室長／安全実験	大西 真	国立感染症研究所
	管理部 部長		副所長
石井孝司	国立感染症研究所	大隈 和	国立感染症研究所
	品質保証・管理部 部長		血液・安全性研究部 室長
染谷雄一	国立感染症研究所	野島清子	国立感染症研究所
	ウイルス第二部 室長		血液・安全性研究部
森 茂太郎	国立感染症研究所	松岡佐保子	国立感染症研究所
	細菌第二部 室長		血液・安全性研究部 室長

楠 英樹	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
百瀬暖佳	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	加藤はる	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
水上拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 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
林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	佐藤佳代子	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
伊藤睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	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
河原円香	国立感染症研究所 ウイルス第一部	阿戸 学	国立感染症研究所 感染制御部 部長
松村隆之	国立感染症研究所 免疫部 室長	竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第三部 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	大槻紀之	国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長
妹尾充敏	国立感染症研究所 細菌第二部	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
田原口元子	国立感染症研究所 安全実験管理部	多屋馨子	国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長
落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長	西塔 哲	国立感染症研究所 総務部業務管理課
内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部	草柳秀雄	国立感染症研究所 総務部業務管理課
藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部	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
板村繁之	国立感染症研究所 品質保証・管理部		
木所 稔	国立感染症研究所 品質保証・管理部		
鈴木亮介	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長		
清原知子	国立感染症研究所 ウイルス第二部		

A. 研究目的

国家検定制度は、製造販売承認制度、GMP 調査制度、製造販売後調査制度等とともに、我が国に流通するワクチン、血液製剤等の生物学的製剤の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。近

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

ワクチンの国家検定においては、製造・試験記録等要約書（SLP）審査が導入され、ワクチンの品質保証体制が質的に向上し、国家検定制度（ロットリリース制度）の国際的な調和が図られることになったが、その他の国家検定対象製剤（血液製剤、抗毒素製剤等）については、未だ SLP 審査が導入されておらず、国際標準に合わせるためにも SLP 審査を導入すべき時期に来ている。一方、国家検定で実施する試験で不適合になる場合は極めて稀となり、ワクチン、血液製剤等の品質向上がうかがえる。本研究ではワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みを提案し、国家検定試験に必要なリソースの有効活用を目指す。また、国家検定に用いられている動物実験に関しては、試験精度、再現性等の改善及び欧州を中心に進められている動物愛護の観点からの 3Rs 対応を検討する。さらに、WHO が主催する

国際会議等に積極的に参加するなどして他国のロットリリース制度の状況を参考にしながら、我が国のワクチン、血液製剤等の国家検定制度の国際整合性の確保、並びに国家検定から得られる情報を適切に評価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

本研究では、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としており、1) ワクチンの国家検定においては、すでに導入されている SLP 審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大、2) 国家検定に用いられている動物実験の試験精度、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。

SLP 審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大

平成 24 年 10 月より WHO のガイドラインに従って SLP 審査が国家検定に加わった。しかしながら、この時に SLP 審査が開始されたのは予防目的のワクチンに限られ、国家検定の約半分（年間約 500 ロット）を占める血液製剤及び非予防目的のワクチン、抗毒素製剤等の生物学的製剤には導入され

なかった。血液製剤や体外診断薬等のレギュレーションを国際的に先導する組織として、WHO に米国など 7 カ国の規制当局から成る Blood Regulators Network (BRN) が組織され、我が国もこの組織の中で国際的な品質イニシアチブの一翼を担うことを期待されているが、BRN 参加 7 カ国は我が国を残して既に血液製剤の国家検定に SLP 審査を導入しているのが現状である。我が国が血液製剤の品質や規格について国際社会を先導し活躍するためには、国家検定の約半数を占める血液製剤への SLP 審査制度導入は最優先課題と考えられた。

国内外の血液製剤メーカーと感染研 WG、厚生労働省監視指導・麻薬対策課との間で、複数回の会合を実施し、協力体制を築いた。ワクチン製剤の SLP 様式及び SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の様式案 (SLP 基本様式案) を作成し、適宜各社へ情報提供した。また、ワクチン製剤の SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の SLP 様式作成指針案を作成し、適宜更新して各社へ情報提供した。SLP 様式を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、令和 3 年 7 月の SLP 審査全面導入のための試行を実施した。SLP 審査自体の電子化を目指し、メーカーから提出された電子媒体をそのまま読み込み、PC 上で審査判定可能なシステムの構築を目指し、仕様を定めた。

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 審査導入の検討を

行った。これらの製剤についても、血液製剤と同様に SLP 審査を令和 3 年 7 月から全面的に導入することになった。

試験方法の評価と改良

国家検定に用いられる動物試験は、ヒトでは実施できない試験を代替する有益な試験ではあるが、生き物を使うが故に準備ならびに実施に時間を要し、また一般的に個体差による試験結果のばらつきも大きく、特に時間や労力を要する要因となる。そのため、試験精度及び再現性等の改善に向けた試験法の改良、開発が必要である。加えて、主に欧州で 3Rs 対応 (Reduction : 使用動物数の削減、Refinement : 動物が受ける苦痛の軽減、Replacement : 動物を使用しない代替法への置き換え) の観点から代替試験の導入が進んでいる。そこで、このような国際的潮流を踏まえ、致死性動物試験の人道的エンドポイントの設定について検討を行った。また、他国、他地域における動物試験代替法の導入状況も参考にして肝炎ワクチン、ポリオワクチン、狂犬病ワクチン、破傷風トキソイド、インフルエンザ HA ワクチン等の試験法の改良を進めた。異常毒性否定試験に関しては、過去のデータを精査し、国家検定の廃止、および生物学的製剤基準 (生物基) の改正の方法等について検討した。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

平成 24 年 10 月に SLP 審査が開始され、現在は試験と書類審査が同時に行われている。メーカーのワクチン製造技術が向上し、

国家検定の試験合格率が99%を超えていること、試験に合格してもSLP審査で不適合となる事例があることを考えると、全ての製品の全てのロットに均等に注力して国家検定を実施するよりも、SLP審査は全てのロットで行うが、国家検定で実施する試験頻度は製品の品質リスクに応じて柔軟に設定し、注力すべき製品に集中するほうが合理的であると考えられる。

国家検定における試験の実施は、時間、施設、経費、人手を要し、安価なワクチンの迅速な市場供給の妨げになっているとの指摘をする声もある。メーカーの製品の品質向上努力を、検定試験の免除という形で反映させることができれば、更なる品質向上を促進し、より安価なワクチンをもっと迅速に市場供給できる利点を生むものと思われる。加えて、国家検定の現場では国家検定に係るリソースを有効的に活用できる利点があると思われる。

SLP審査を実施しているワクチンについて、諸外国のリスク評価項目を参考に製剤担当部にアンケート形式で品質リスク調査を実施し、その結果を評価した。その際に多かった意見を反映させ、リスク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。

これまでの研究により、国家検定の実施に要する期間を短縮することは簡単ではな

いが、製造所の試験と国家検定試験を同時並行に進めること（並行検定）により、国家検定の判定の時期を前倒しすることが可能であり、これにより医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでの期間を短縮できる可能性が示された。そこで本研究班では、感染研の国家検定担当者、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課の担当官、及びワクチン製造所から広く意見を聴取し、特段の理由が無くとも通常から並行検定を受け付けること（並行検定の常時実施）を多くの製剤に導入した場合に生じ得る問題点を抽出し、その対策について検討した。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果及び考察

SLP審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大

血液製剤の国家検定へのSLP審査の導入

令和元年度から、感染研から血液製剤メーカー各社へのSLP相当様式の通知を順次行い、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により解決をはかっている。

また、SLP 審査の信頼性の向上と効率化を目指し、SLP 電子審査システムの構築を検討した。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。

抗毒素製剤等の国家検定への SLP 審査の導入

国家検定は行っているが SLP 審査未導入の生物学的製剤としては、BCG 膀胱内用、ツベルクリン、水痘抗原並びに抗毒素製剤としてまむし抗毒素、はぶ抗毒素、ジフテリア抗毒素、ボツリヌス抗毒素、ガスエソ抗毒素がある。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。「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤については、令和 2 年 5 月に 1 回目の 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。令和 3 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」製剤は当分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。

個別の検定試験方法の改良、開発と評価

ワクチン、血液製剤、抗毒素製剤等は生物学的製剤であるが故に、品質規格試験の多くに細胞、動物を用いた試験が設定されている。なかでも動物試験は、特に試験に要する時間や労力が多く、一般的に試験結果のばらつきも大きい。そのため本研究班では、国家検定で実施されている規格試験を中心に、試験法の改良、代替試験の開発、評価を行った。

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た。また、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、動物を使用しない抗原 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 direct immunofluorescence assay (DIFA) 法の方がより鋭敏であることが示されたが、ELISA 法の検出限界が非常に低いことから、現実的には問題とされないと考えられた。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 *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 (sIPV 国際標準品に付された国際単位) に対する DU (国内 sIPV 製剤に付された単位) 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。

インフルエンザ HA ワクチンの国家検定試験である力価試験 (SRD 試験) の再現性について解析を行ったところ、シーズン毎に株が変動するという特殊性のある製剤であったとしても、製造業者と感染研で一定回数、二重に独立して試験を実施すると、かなり再現性の良い試験法であることが分かった。従って、全ロット検定から一部ロ

ット検定の実施も充分検討に値すると考えられたが、実用化には条件等のさらなる詳細な検討が必要である。

異常毒性否定試験に関しては、過去のデータを精査し、国家検定の廃止、および生物基の改正の方法等について検討した。どの程度のロットの均一性の検証が必要かについては、統計学的な必要数を算出した上で、同様に製剤の特性を考慮する必要がある。ワクチンの性質に係る種々の情報を総合的に検討し、例えば、一般的な不活化ワクチン製剤に関しては、50 ロット程度が適当であると考えた。組換えタンパク質製剤の場合、その精製度や均一性がより高いことが想定され、現在では 20 ロット程度が適当であると考えられた。本研究班での検討で省略規程の導入が可能と考えられた製剤 (23 価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、インフルエンザ HA ワクチン、乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン) に関しては、令和 2 年 5 月の生物基改正で、連続 50 ロットの検定合格で試験を省略できる規程が導入された。なお、インフルエンザ HA ワクチンの場合、そもそもの製造株が毎年変わり、株による反応性の変化が認められる可能性を否定できないことから、毎年事前に確認を行い、問題ないことを確認した上で試験を省略できるスキームを導入した。

一方、生ワクチンに関しては、生物基が策定された時点で検定項目に当該試験は入っておらず、不活化ワクチンのような製造所と感染研の一致度の検証等、データ比較

等はできない。しかし、自家試験においては、同種製剤母集団に基づく品質の均一性が確認されており、同様な精査を経て試験省略が可能と考えられ、今後の検証課題となっている。

国家検定システムの見直し

ワクチンのリスク評価

本研究班では、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。

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。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。

並行検定の常時実施について

並行検定の常時実施を導入するにあたっては、幾つかの実際的な問題点があることが明らかになった。これらの問題点は、いずれも並行検定を導入する製剤と試験法について、制度的な工夫を施すことによって解消又は軽減できると考えられた。また、並行検定の常時実施を導入する効果は、製剤や試験法により異なると考えられた。このことから、費用対効果の観点から、並行検定を導入する製剤の優先度を順位づけることができると考えられる。以上のことから、優先度が高く問題点が少ない製剤から並行検定を導入して、効果と問題点を検証しながら、対象製剤を広げていくのが現実的と考えられた。対象製剤を選択する目安としては、以下のようなことが考えられた。

- ①製造所の自家試験で不適となる確率が低い製品。
- ②国家検定の試験を実施するのに、自家試験の結果を参照する必要のない試験及びその製剤。

- ③実施するのに長期間を要する試験及びその製剤。標準的事務処理期間が長い製剤。
- ④有効期間の起算日を製造日に置いている製品。
- ⑤安定供給が求められる定期接種対象製剤。
- ⑥導入の全体へのインパクトを考慮すれば、製造ロット数の多い製剤。

以上の検討結果から、令和2年6月に、医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知および監視指導・麻薬対策課長通知（薬生薬審発0630第1号、薬生監麻発0630第1号）により、インフルエンザHAワクチン、乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン、組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン、沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン、次の原液に係る中間段階のもの（乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、乾燥弱毒生風しんワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン）が、自家試験と国家検定が並行する場合にも検定申請を受け付けることができる対象製剤として指定された。

D. 結論

1. 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審査制度の導入が進展している。令和3年7月より、全血液製剤について一斉にSLP審査を施行する予定で

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」製剤については令和2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。

2. 実験動物を使用する国家検定試験を中心に、人道的エンドポイントの新たな指標の検討、試験法の改良、代替試験の開発と評価を行った。その結果、肛門周囲温度を指標として人道的エンドポイントの設定、不活化狂犬病ワクチンの力価試験への人道的エンドポイントの導入などの成果が得られ、B型肝炎ワクチン、sIPV、破傷風トキソイドなどの力価試験の代替法についての検討も進んだ。

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。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。ただ、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。

4. 本研究班での検討結果から、令和2年5月の生物基の改正により4品目について異常毒性否定試験の省略規程が導入された。また、同年6月の医薬品審査管理課帳および監視指導・麻薬対策課長通知により、7品目と中間段階5品目において並行検定の常時実施のシステムが導入された。いずれについても、医薬品の製造後のメーカー側の負担を軽減でき、市場への出荷までの期間を短縮することが可能になることになるため、本研究班における大きな研究成果であると考えている。

E. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget*, 2018,

9(40):25751-25763.

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

- 23(2), 61-69
- 7) Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine. *Heliyon*, 2019; 5 (1), e01113
 - 8) Sun L, Kono N, Toh H, Xue H, Sano K, Suzuki T, Ainai A, Orba Y, Yamagishi J, Hasegawa H, Takahashi Y, Itamura S, Ohnishi K. Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing. *J Vis Exp*, 2019; (145), e58804.
 - 9) 染谷雄一、清水博之「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」*ウイルス* 68(1):31-40, 2018.
 - 10) Sasaki E, Kusunoki H, Momose H, Furuhashi K, Hosoda K, Wakamatsu K, Mizukami T, Hamaguchi I. Changes of urine metabolite profiles are induced by inactivated influenza vaccine inoculations in mice. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 16249
 - 11) Kato A, Fujita K, Ochiai M, Naito S, Konda T. Study on Procedure for Lot Release of Vaccines in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2019; 72(3): 133–141
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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*
 - 17) 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
 - 18) 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) Kayoko Sato, Hideki Asanuma, Takato Odagiri, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Establishment of in vitro assays for the potency of the influenza vaccines based on the macrophage activations. 6th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 2018年9月
- 2) Noriko Shimasaki, Takato Odagiri, Shigeyuki Itamura, Development of antigen-capture ELISA to measure the HA content of two influenza B vaccine viruses included in quadrivalent influenza vaccine. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月
- 3) 水上 拓郎、百瀬 暖佳、佐々木 永太、平舘 裕希、古畑 啓子、佐藤 結子、楠 英樹、浅沼 秀樹、濱口 功. ワクチン及びアジュバントの安全性に関する in vitro 代替試験法の開発. 第46回 日本毒性学会, 毒性発現機構・代替法セッション5, 6月28日, 徳島
- 4) 佐々木 永太、浅沼 秀樹、百瀬 暖佳、古畑 啓子、水上 拓郎、濱口功. 遺伝子発現プロファイルを応用したワクチン・アジュバントの安全性・有効性予測システムの構築. 第26回 日本免疫毒性学会, 北九州, 9月9日
- 5) 佐々木永太、浅沼秀樹、百瀬暖佳、古畑啓子、水上拓郎、濱口功. アジュバント開発を目指したゲノミクス技術によるワクチン・アジュバントの 有効性・安全性プロファイル予測評価システムの開発, 第回日本ワクチン学会, 11月30日, 東京. 学術集会若手奨励賞受賞
- 6) Takuo Mizukami. Application of Systems Vaccinology for Evaluating the Safety of Vaccines and Adjuvants in Preclinical and Lot Release Tests. 4th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines (NIFDS-NIFDC-NIID), South Korea, Seoul, 18-20 September, 2019
- 7) Haruka Momose, Eita Sasaki, Yuki Hiradate, Isao Hamaguchi, Takuo Mizukami. An approach to establish an in vitro evaluation assay for the safety control of influenza vaccines for batch release in Japan. International Society of Vaccine meeting 2019, Ghent, Belgium, October 27-29, 2019
- 8) Noriko Shimasaki, Shigeyuki Itamura. Development of an alternative potency assay to measure the HA content of two influenza B vaccine viruses included in quadrivalent influenza vaccine in Japan. Option X for the Control of Influenza, Singapore, 2019年9月.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- F. 知的財産権の出願・登録状況** なし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I	Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine.	Oncotarget	9(40)	25751 - 25763	2018
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I	In vitro Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans.	J. Immunotoxicol.	15(1)	53 - 62	2018
Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T	Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza vaccines and adjuvants in Japan.	Vaccine	36 (43)	6449 - 6455	2018
Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, Hamaguchi I	Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development.	Vaccine	36 (46)	7112 - 7118	2018
Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J.	The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific.	Osong Public Health Res Perspect	9(3)	133 - 139	2018

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noriko Shimasaki, Akira Okaue, Ritsuko Kikuno, Katsuaki Shinohara.	Comparison of the filter efficiency of medical nonwoven fabrics against three different microbe aerosols.	Biocontrol Science	23(2)	61 - 69	2018
Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura.	Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine.	Heliyon	5 (1)	e01113	2019
Sun, L., Kono, N., Toh, H., Xue, H., Sano, K., Suzuki, T., Ainai, A., Orba, Y., Yamagishi, J., Hasegawa, H., Takahashi, Y., Itamura, S., Ohnishi, K.	Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing.	J. Vis. Exp.	(145)	e58804	2019
染谷雄一、清水博之	「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」	ウイルス	68(1)	31 - 40	2018
Sasaki E, Kusunoki H, Momose H, Furuhata K, Hosoda K, Wakamatsu K, Mizukami T, Hamaguchi I.	Changes of urine metabolite profiles are induced by inactivated influenza vaccine inoculations in mice.	Sci Rep.	9(1)	16249	2019
Kato A, Fujita K, Ochiai M, Naito S, Konda T.	Study on Procedure for Lot Release of Vaccines in Japan.	Jpn J Infect Dis.	72(3)	133 - 141	2019

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
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
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