

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
国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 孝司

令和4(2022)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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究	
	研究代表者 石井 孝司	1
II.	分担研究報告	
1.	血液製剤の国家検定の見直し	
	浜口 功	19
2.	蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直し	
	高橋 宜聖	22
3.	動物試験に係る 3 R s の検討	
	花木 賢一	25
4.	副反応等に係る情報の国家検定への活用	
	多屋 馨子	29
5.	異常毒性否定試験の実施方策の検討	
	水上 拓郎	33
6.	不活化ウイルスワクチンの国家検定の見直し	
	伊藤 睦代	38
7.	細菌ワクチンの国家検定の見直し	
	妹尾 充敏	44
8.	国家検定の試験頻度等の見直し及び試験検査機関の品質システムに関する検討	
	落合 雅樹	48
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	60

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国家検定の最適化や
国際統合化を目指すための研究

研究代表者 石井 孝司 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究要旨：

国家検定は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品（特に高度な製造技術や試験技術を要するもの）について、製造販売業者等で実施する出荷判定に加えて、検定機関がロットリリースを行う制度であり、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いる。国家検定制度は、ワクチン、血液製剤、抗毒素等（ワクチン等）の品質確保において重要な役割を担っている一方で、近年の医薬品の製造及び品質管理技術の向上に伴い、国家検定制度のあり方については国際的にも検討が進められているところである。こうした背景を踏まえ、過去の厚生労働科学研究で得られた成果及び諸外国の国家検定制度の状況を参考にしながら、本邦の国家検定制度をより効果的かつ効率的な制度に向上させるため、国家検定試験の最適化、品質管理試験法の評価と改良に関する検討、検定検査機関の品質システム強化に関する検討、を主として実施した。

- 1) 生物学的製剤への SLP 導入については、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 3 年 7 月より血液製剤および抗毒素製剤、BCG 等での SLP 審査を開始し、すべての生物学的製剤への SLP 導入を完了した。
- 2) 品質管理試験法の評価と改良に関しては、定量的試験結果の安定性及び同等性の評価基準について、これまで明確な判断基準が無かった試験結果の安定性及び同等性についての評価法の基盤構築に成功した。ただし、まだ検証数が少ないため、さらなる検討および改良が求められる。異常毒性否定試験に関して検討を進め、血液製剤については生物学的製剤基準（生物基）から削除された。また、ウイルス生ワクチンおよび省略規程が最初に導入された組換え B 型肝炎ワクチンについても、本試験を実施しなくても品質管理に問題がないことが確認され、生物基から削除される予定である。動物実験については、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されたボツリヌス抗毒素力価試験において、「時間単位」での死亡予測が可能かどうか検討した。その結果、死亡に先立って明らかな体温の低下が認められ、「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）につながると考えられた。狂犬病ワクチンの力価試験の改良に関しては、EDQM の国際共同研究に参加し、プロトコルに従って 3 回の試験結果を解析して報告した。今後引き続き試験の安定化および国内ワクチンを用いたバリデーションを行う。毒素定量法の検討については、ジフテリア毒素、破傷風毒素、A 型ボツリヌス毒素の毒性を発育鶏卵で検出することが可能であることが明らかになった。今後、さらに詳細な検討を行い、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドの無毒化試験、ボツリヌス抗毒素製剤の力価試験で用いられている現行法の代替法となり得るかを検討する。
- 3) 検定検査機関の品質システム強化に関しては、国家検定が実施されているワクチン接種後に報告された副反応疑い報告についてまとめるとともに、異常な集積がないかについて検討した。2021 年 2 月から供給が始まった新型コロナワクチンについては、複数の厚生科学審議会に集計・解析結果の一部を公表し、心筋炎・心膜炎については接種後 2 日目をピークとして 4 日目までに多く報告されていることを発表した。リスク評価に基づく試験頻度の検討については、リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）を厚生労働省に提案した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進

め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることで、国家検定の最適化や国際統合化が期待できる。試験検査機関の品質システムに関する検討については、PIC/S や WHO において ISO 17025 が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研としても認定を取得することが望ましいと判断した。

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

			血液・安全性研究部
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長	松村隆之	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター
高橋宜聖	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター センター長	滝本一広	国立感染症研究所 安全実験管理部 室長
花木賢一	国立感染症研究所 安全実験管理部 部長	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 総括研究官	岩城正昭	国立感染症研究所 安全実験管理部・細菌第二部
水上拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	新井 智	国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長
伊藤睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	森野紗衣子	国立感染症研究所 感染症疫学センター
妹尾充敏	国立感染症研究所 細菌第二部 室長	高梨さやか	国立感染症研究所 感染症疫学センター
落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長	三輪晴奈	国立感染症研究所 感染症疫学センター

研究協力者

		奥山 舞	国立感染症研究所 感染症疫学センター
脇田隆宇	国立感染症研究所 所長	田中佳織	国立感染症研究所 感染症疫学センター
大西 真	国立感染症研究所 副所長	吉田敏恵	国立感染症研究所 感染症疫学センター
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	浅野彩香	国立感染症研究所 感染症疫学センター
倉光 球	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
谷生道一	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	河原円香	国立感染症研究所 ウイルス第一部
池辺詠美	国立感染症研究所		

仲山紀子 国立感染症研究所
ウイルス第一部

染谷雄一 国立感染症研究所
ウイルス第二部 室長

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

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

原田勇一 国立感染症研究所
ウイルス第三部 室長

嶋崎典子 国立感染症研究所
ウイルス第三部

小川道永 国立感染症研究所
細菌第一部 室長

見理 剛 国立感染症研究所
細菌第二部 部長

森 茂太郎 国立感染症研究所
細菌第二部 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

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

湯浅磨里 国立感染症研究所
品質保証・管理部

板村繁之 国立感染症研究所
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

新井万柚子 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

安藤逸人 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

国家検定は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品(特に高度な製造技術や試験技術を要するもの)について、製造販売業者等で実施する出荷判定に加えて、検定機関がロットリリースを行う制度であり、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いる。国家検定制度は、ワクチン、血液製剤、抗毒素等(ワクチン等)の品質確保において重要な役割を担っている一方で、近年の医薬品の製造及び品質管理技術の向上に伴い、国家検定制度のあり方については国際的にも検討が進められているところである。こうした背景を踏まえ、過去の厚生労働科学研究で得られた成果及び諸外国の国家検定制度の状況を参考にしながら、本邦の国家検定制度をより効果的かつ効率的な制度に向上させるための調査及び研究を行う。

具体的には、これまでの国家検定の試験成績、製造・試験記録等要約書(SLP)の情報等を活用したワクチンの品質等のリスク評価結果等に応じて国家検定で実施する試験頻度等を見直す仕組みについて基本的な考え方を整理し、ワクチンのリスク評価結果等を国家検定で実施する試験頻度等に反映する制度のモデルを提案する。また、令和3年度にSLP審査の導入が予定されている血

液製剤等に対するリスク評価方法等について検討を開始する。試験方法に関しては、異常毒性否定試験等の動物を用いた品質管理試験の今後のあり方について国際的な動向等を踏まえながら幅広く検証し、代替試験法による生物学的製剤基準の改定や廃止等を検討する。また、国家検定等を担当する試験検査機関において国際標準となっている品質システムの要件等を整理し、国際的な認定資格の取得を検討する。さらに、研究期間を通して WHO が主催する国際会議等に積極的に参加し、国際的な整合性の確保を図りながら、本邦に適した国家検定制度を検討する。これらは検定機関しかできないことである。

B. 研究方法

生物学的製剤への SLP 導入

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

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から出検された抗毒素製剤の国家検定試験判定結果を調査した。「乾燥はぶウマ抗毒素」については昭和 51 年から直近の平成 30 年までの合否判定結果、「乾燥まむしウマ抗毒素」については平成 2 年から直近の令和 3 年までの合否判定結果を調査した。

試験方法の評価と改良

国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

現在、検定・検査における試験結果の安定性および乖離の判定基準はない。これは様々な試験方法が存在し、得られる結果のばらつき方も、試験の性質によって大きく異なるこ

とが原因である。本研究では、規格値と平均値から許容あるいは目標とする SD の基準を定め、実測 SD 値との比較から、試験結果の安定性判断基準および乖離判断基準を設定する方法を考案し、試験結果の安定性および同一性に対する評価法の開発を目的とした。

品質管理の分野では、定められた規格範囲内において製品を生産する能力を示す指標として工程能力指数という概念が導入されている。この工程能力指数の概念を参考に、規格値と平均値から許容および目標とする SD の基準を、それぞれ SD_{per} および SD_{tar} とし、以下で定義する。

$$SD_{per} = L / 3$$

$$SD_{tar} = L / 4$$

ここで L は [上限値—平均値] または [平均値—下限値] のいずれか小さい方とする。尚、規格が上限値または下限値のいずれかのみで決められている場合は、上式の L は、|規格値—平均値| に置き換える。

<安定性判断基準の定義>

試験が安定に実施されている場合、測定値の実際の SD は、 SD_{per} 以下と期待されるが、データ数や偶然誤差により SD が SD_{per} を超えることも想定される。そこで、SD の 95% 信頼区間の下限値 SD_{95L} を使用し、以下で定義された S が 1 以下である場合、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = SD_{95L} / SD_{per} \leq 1$$

SD の 95% 信頼区間に SD_{per} が含まれる場合

は、SD と SD_{per} は同等と判断する。SD = SD_{per} の場合、規格範囲に測定値が 99.7%含まれることが期待される。

<同等性判断基準>

平均値と規格範囲内の乖離疑いの値を比較する場合、平均値とそれに対応する SD_{tar} から、新たに同等性判定の規格幅（平均値 ± 3SD_{tar}）を設定する。疑値がこの規格範囲内に含まれる場合、同等であると判断する。具体的には、次式 E が 1 以下の場合、同等と判断する。

$$E = | \text{平均値} - \text{疑値} | / (3 \cdot \text{SD}_{\text{tar}}) \leq 1$$

規格範囲内の 2 つの平均値（A、B）を比較する場合、E 式は以下で定義する。

$$E = | A - B | / (3 \cdot \text{SD}_{\text{tar_max}})$$

ここで SD_{tar_max} は、平均値 A と B の各 SD_{tar} のうちの大きい方の値とする。

異常毒性否定試験の実施方策の検討

血液製剤に関しては、異常毒性否定試験は 2005 年に既に国家検定から廃止されており、現在は製造所における自家試験のみが引き続き実施されている。各製造所に自家試験記録の提出を依頼し、未出検のロットも含め、製造記録を含め、検定廃止以降過去 16 年間の結果を精査した。

生ワクチン等に関しては、全製造所からロットリリースの対象となる製剤ごとの直近 50 ロットの自家試験結果の提供を依頼し、得られた製剤の各 6～50 ロット分の製造履歴および異常毒性否定試験結果について検

証した。

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）に関しても、製造所より国家検定省略規定導入後の試験結果（実施していれば）及び製造記録を提出していただき、異常毒性否定試験結果について検証した。

また、異常毒性否定試験結果解析に基づき、生物学的製剤基準からの削除が可能と考えられた製剤に関しては、製造所に異常毒性否定試験を生物学的製剤基準より削除しても、製造上、品質管理上問題ないかを確認した。

致死性動物試験の人的エンドポイントの検討

さまざまな量の A、B、E、F 型ボツリヌス毒素を含むボツリヌス菌培養液（濾過滅菌したもの）またはさまざまな程度に抗毒素で中和されたそれらの濾液を ddY マウス（4 週齢、♀；80 匹）に腹腔内接種（0.5mL/マウス）した。接種直後、接種 2.5 時間後、接種 5 時間後、接種翌日（18 時間後）に動物を観察して症状と生死を記録するとともに、それぞれの観察時に生存しているマウスについては腹部表面温度を非接触赤外線体温計 FS-700 で測定して記録した。

狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

試験は EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って行われた。IS および一部サンプルを用いたプレテスト 7 回の後、本試験 3 回を行った。EDQM が品質管理試験のために開発したソフトウェアである Combi Stats を用いて試験結果を解析した。

ジフテリア毒素、破傷風毒素、ボツリヌス毒

素の 3Rs に対応した検出法の開発

本研究では、ジフテリア毒素、破傷風毒素、ボツリヌス毒素の無毒化試験に着目し、ウサギおよびモルモットの代替として発育鶏卵の使用を検討した。孵化前の発育鶏卵は動物個体ではないと考えられていることから、発育鶏卵を用いてジフテリア毒素および破傷風毒素の毒性を検出する方法が開発できれば、3Rs に対応した無毒化試験法になると考えている。

1. 接種方法の検討

各毒素の毒性を発育鶏卵（10 日卵）で検出するための接種法を確立するため、長さの異なる注射針を用い、墨汁を投与することで検討した。また、接種箇所の検討も併せて行った。

2. ジフテリア毒素の接種

ジフテリア毒素としてシック試験毒素 Lot.59-2 を用いた。異なる濃度のシック試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

3. 破傷風毒素の接種

破傷風毒素として破傷風試験毒素 Lot. 5 を用いた。異なる濃度の破傷風試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

4. ボツリヌス毒素の接種

ボツリヌス毒素として、A 型ボツリヌス試験毒素 Lot. 5 を用いた。異なる濃度の A 型ボツリヌス試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

国家検定制度の効率化と強化

副反応等に係る情報の国家検定への活用

予防接種後に認められ、医療機関あるいは

企業から PMDA に送付された副反応疑い報告について集計し、時・人・場所の観点から検討した。

2021 年 2 月 17 日から始まった新型コロナワクチンについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）に報告すべき内容を検討した。

WHO が発行している予防接種後副反応疑い報告の因果関係評価に関するマニュアル「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を翻訳した。

ワクチンのリスク評価

リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制、これまでに検討してきたリスク評価に基づき国家検定における試験頻度を設定する際の基本方針（案）について、実運用開始に向けて再検討した。リスク評価方法については、リスク評価の試行データ等を活用しリスク評価シート（評価項目及び指標等）の見直し、解析の流れについて検討し、令和 2 年度の実績を含むリスク評価を実施し、ワクチンのリスク区分（試験頻度の設定）について検討した。なお、リスク評価の大項目として、適用、本質、製造実績、試験実績及びその他の状況を定めることにした。

試験検査機関の品質システムに関する検討

公的試験検査機関の品質システムに求められる要件について、国内外の考え方を整理し、各国の試験検査機関の対応状況について調査した。さらに、試験・校正機関の品質シス

テムの国際規格である ISO/IEC 17025:2017 (JIS Q 17025:2018)「試験及び校正を行う試験所の能力に関する一般要求事項」(以下、ISO 17025) について、国内の ISO 認定機関から情報収集して、認定取得について具体的に検討した。

(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

生物学的製剤への SLP 導入

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

KM バイオロジクス株式会社(旧・化血研)から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去 46 年間で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 32 年間で 22 ロット存在した。両製剤の国家検定記録を調査したところ、今回記録を入手したロット全てで合格実績が確認された。

試験方法の評価と改良

国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

血液・安全性研究部で実施している定量試験のうち、両側規格の 4 試験 (a~d) および片側規格の 1 試験 (e, f) の合計 6 試験について、当該評価法を適用した(表 1)。その

結果、試験 e の国家検定値において、S 値が 1 以上となり不適合という判定が得られた。一方、2 施設間の結果の同等性評価については、6 試験で全て $E \leq 1$ を満たしたため、2 施設間に乖離はないと評価された。

表 1. 6 試験の判定結果

試験	S 値*	S 判定*	E 値	E 判定
a	0.72 0.44	適合 適合	0.27	適合
b	0.79 0.49	適合 適合	0.21	適合
c	0.90 0.91	適合 適合	0.01	適合
d	0.69 0.30	適合 適合	0.20	適合
e	1.24 0.66	不適合 適合	0.09	適合
f	0.37 0.20	適合 適合	0.01	適合

*上段：国家検定値、下段：自家試験値

血液製剤の異常毒性否定試験について

検定廃止以降過去 16 年間の結果を精査した結果、対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく、試験結果により検定申請を取り止めたロットがないこと、再試験率は低く、試験成績も安定していたことが確認された。また、病理検査等による異常所見等の報告もなかった。以上の結果より、過去 16 年、血液製剤等においては、異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず、今後、異常毒性否定試験を廃止しても問題がないことが確認された。また、血漿分画メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

生ワクチン等の異常毒性否定試験について

対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく、試験結果により検定申請を取り止めたロットはないこと、試験成績も

安定していたこと、病理検査等による異常所見等の報告もなかったことから、生ワクチン等においては、異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず、今後、異常毒性否定試験を生物学的製剤基準(各条)から削除しても、製剤の品質管理等に問題がないことが確認された。また、製造メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) における異常毒性否定試験について

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) については、2013 年の省略規定導入後、省略規定および再省略規定に基づき、一定ロット数の異常毒性否定試験が国家検定・自家試験として再開されたが、実施期間において国家検定・自家試験いずれも全て適合であり、問題は認められず、過去 10 年に渡り、異常毒性否定試験を実施しなくても、品質管理上問題は発生しておらず、生物学的製剤基準から異常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられた。

また一変等によって異常毒性否定試験が再開された場合に関しても製剤及び本試験の問題は確認されておらず、一変等で承認を受けていれば省略導入後に試験を再開する意義は低いことが確認された。

また、製造メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

人道的エンドポイントの検討

致死性動物試験における動物の体温推移を検討した。マウスにボツリヌス毒素を含む検体を接種したのち、経時的に症状と生死を観

察すると、早いものでは接種後 2.5 時間の観察で死亡した個体がみられ、その後時間を追うに従ってさらに多くの個体が死亡してゆく。これまでは、体温を指標として将来の死亡が予測可能かどうかを、日単位のタイムスケールで検討したが、今年度は時間単位での予測が可能かどうかについて検討した。

接種 2.5 時間後から接種 5 時間後までの間に死亡したマウスと、接種 5 時間後の観察時に生存していたマウスを比較すると、死亡したマウスは、生存したマウスに比べて、観察の 2.5 時間前(接種 2.5 時間後)に平均で 4.6°C 低い体温を示していた。同様に、接種 5 時間後から翌日の観察時までの間に死亡したマウスと、観察時に生存していたマウスを比較すると、死亡したマウスは、生存したマウスに比べて、観察の 13 時間前(接種 5 時間後)に平均で 3.0°C 低い体温を示していた。

これらのことから、死亡に先立ち体温の顕著な低下が見られることが明らかになった。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

EDQM の BSP148 Phase 2 Study Protocol を元にチェックリスト形式のプロトコルを作成した。これに従い試験結果が安定するまで 7 回のプレテストを行った。IS の結果が安定したところで本試験 3 回を行ったところ、ほとんどのサンプルでは、3 回の試験で安定して予想と近い値が得られたが、結果にばらつきが見られたサンプルもあった。

孵化鶏卵を用いた毒素定量法の検討

孵化鶏卵と接種方法の検討を行った後、ジフテリア、破傷風、ボツリヌス毒素の胎仔への影響を調べた。ジフテリア毒素を尿膜腔に接種した場合、胎仔への影響は認められなか

った。一方で、卵黄へ接種した場合、20日卵を割卵し胎仔の状態を観察すると、高濃度（400 MRD/0.1 mL）の場合は、接種後まもなく成長が止まったことが確認された。また、中濃度（40 MRD/0.1 mL）および低濃度（4 MRD/0.1 mL）では、コントロール（緩衝液接種）に比べ、卵黄の回収が遅れていた。

破傷風毒素に関してもジフテリア毒素と同様の検討を行った。その結果、尿膜腔に接種した場合、破傷風毒素においても胎仔への影響は認められなかったが、卵黄へ接種した場合は、20日卵の胎仔の状態を観察すると、高濃度（30000 LD₅₀/0.1 mL）の場合であっても成長が止まることがなく、中濃度（3000 LD₅₀/0.1 mL）と同様に卵黄の回収が遅れるに留まった。さらに、低濃度（300 LD₅₀/0.1 mL）では卵黄の回収の遅れは観察されなかった。

ボツリヌス毒素については卵黄へ接種した場合についてのみ検討した。その結果、高濃度（590 LD₅₀/0.1 mL）の場合は高濃度のジフテリア毒素を接種した場合と同様に接種後まもなく成長が止まったことが確認された。低濃度（59 LD₅₀/0.1 mL）では、卵黄の回収が遅れた上、一部の卵黄が漏れている状態が観察された。

国家検定制度の効率化と強化

副反応等に係る情報の国家検定への活用

国家検定が実施されているすべてのワクチンの接種後副反応疑い報告については、2015年第1週～2021年第52週までに医療機関から報告された副反応疑い報告は37,448件であった。2021年2月17日以降は、新型コロナワクチン接種後の報告が最も多かった。

毎週、年齢別、報告都道府県別に集計し、報告の集積が認められないかについて検討

した。また、ワクチン別・症状別に集計し、過去3年間の当該週±2週の平均との差、予防接種法が改正された2013年第14週から比較する前の週までの平均との差、当該週を含む5週間の平均と2013年第14週から比較する前の週までの平均との差について検討し、当該週の報告が過去と比較して多くなっているかについて検討した。

ワクチンのリスク評価について

これまでは主に国家検定制度に関する研究班内でリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に関する検討が進められてきたが、その実用化に当たっては、具体的な運用方針等を定める必要があるため、感染研のワクチン検定の実務を担当している部署の室長等で構成されるワーキンググループ（WG）会議を開催し、意見を収集した。

WG会議における検討を踏まえ、リスク評価及び試験頻度設定の組織体制については、提案していた所内委員会（リスク評価小委員会）がリスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織として新たに設置（令和3年6月）された。共通の重要度（案）を設定したリスク評価シートについては、WG会議において、共通重要度は提案のとおりで問題ないことが確認された。また、WGによりリスク評価項目の見直し内容の了承が得られたため、見直しを反映したリスク評価シート改訂版を作成し、製剤担当者に対して各品目のリスク評価（リスク評価シートへの単純リスクスコア（各評価項目に設定した指標に基づく配点）等の記入）を依頼した。提出されたリスク評価シートを基にした委員会での検討結果に基づき、単純リスクスコアの見直し（再確認）、スコ

アの集計・解析を行い、試験頻度のレベル区分（案）を検討した。

リスク評価項目の単純リスクスコア及び重要度に基づいて、各製剤の全体リスクスコア（各評価項目の単純リスクスコアを重要度に基づき重み付けしたリスクスコアを合計したスコア）を計算した。また評価項目の内容に従って「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアに分けて、各製剤のリスク評価を実施した。各ワクチンのリスクスコアの集計結果を評価し、試験頻度を減じる対象として全体リスクスコアが低いワクチンを選び、これらの品目がグラフの左下（低リスク側）に来るように基準線を設定した。再度委員会を開催し、解析の流れ、解析結果に基づき設定した試験頻度のレベル区分（案）を提案し、試験頻度を減じる対象ワクチン（品目）を選定した。選定したワクチンの副反応の発生状況については、予防接種後副反応疑い報告の状況として、報告頻度が比較的高いワクチンがあるものの、特に重篤な報告が多い状況ではないことが確認された。選定したワクチンの試験頻度は、リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）（図1）にしたがい50%とした。

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 リスク評価に基づく一部ロット試験の導入対象は小分製品の検定とする。
- ② リスク評価に基づき SLP 審査（全ロット）＋試験（全ロット or 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。
- ③ 全ロット試験を求める要件を定める。
- ④ 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、

全ロット試験を求める要件（必須要件）に該当する事由が生じた場合は、直ちにレベル変更を行う。要件として、承認後の実績、不合格の発生状況、製造方法や試験方法の大きな変更、重篤な副反応の発生状況と国家検定で実施する試験結果の関連性、GMP の状況など、国家検定で試験を実施する必要性を考慮する。

⑤ 出検頻度を考慮し、試験頻度（一部ロット試験の場合）の下限を設定する。

⑥ 試験品は、全ロット提出とする。

リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）を厚生労働省に提案し、方針内容について意見交換等を行った。国家検定では入手できない情報（GMP 調査の状況、市販後の安全性状況）の評価に関しては、スコアリングではなく、全ロット試験を求める要件項目として評価することになった。試験品の提出については、事前に感染研に提出される出検予定表から、感染研が試験を実施するロットを選出し、当該ロットの試験品のみが提出される見込みである。

試験検査機関の品質システムに関する検討

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme; 以下、PIC/S）は、医薬品分野における GMP 基準の国際調和、及び GMP 査察における相互信頼の維持と査察品質の向上を目的とした査察当局間の非公式な協力組織である。日本は2014年に加盟しているが、PIC/S のガイドラインでは、GMP 査察当局の要件として試験検査機関へのアクセスを確保することを求めており、その委託試験検査機関は、国際的に認知された基準に従ってクオリファイさ

れていなければならない。「国際的に認知された基準」としては、ISO 17025 が例示されている。

ISO 17025 の認定を取得するためには、認定機関の審査を受ける必要がある。そこで国内の認定機関である（公財）日本適合性認定協会（以下、JAB）にコンタクトをとり、認定取得についての検討を行った。

D. 考察

生物学的製剤への SLP 導入

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

抗毒素製剤の年間ロット数は少ないが、今回記録を入手したロット全てが合格であることや、長期的な製剤の製造実績から、現在唯一の製造所である KM バイオロジクス株式会社の抗毒素製剤であれば、一定の基準を設定した上での試験省略が可能と考えられた。この可能性について他製剤の動向も踏まえながら今後検討を進めることとする。

試験方法の評価と改良

国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

血液・安全性研究部で実施されている定量試験のうち、研究結果表 1 の a~d および f の 5 試験について、試験は安定に実施されていること、また国家検定値と自家試験値に乖離はないという判定が得られた。これら 5 試験については、試験現場感覚としても国家検定値および自家試験値が極めて安定しており、互いによく一致した試験結果が得られていると考えられていた。なお、5 試験のうち 4 試験についてはダブルチェックの必要

性がないと判断され、既に国家検定項目から削除されている。

一方、試験 e の国家検定値については、合計 19 ロット中、不合格値が 1 ロット、合格値だが基準値に近い値が 1 ロット出ており、この 2 ロットの試験値が、S 値に影響していると予想された。実際、この 2 ロットを削除して再評価すると、 $S = 0.88$ となり適合と判定された。しかし、どちらか一方のみの削除では、S 値は 1 以上となり不適合と判定された。これは、試験現場感覚としても妥当な評価であると考えられる。

異常毒性否定試験について

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては、国家検定に製造・試験記録等要約書 (SLP) 制度が導入され、長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、多くの製剤で 20-50 回の合格確認後に異常毒性否定試験が省略可能となる「省略規定」を導入し、国家検定及びメーカー自家試験が順次省略されてきた。

今回、異常毒性否定試験の「省略規定」を初めて導入した組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）に関し、省略以降、おおよそ 10 年に渡る製造実績、異常毒性否定試験の再開、再省略の経過とその試験記録を確認、精査した。その結果、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、省略規定導入時に設定した「再開規定」に関しても、一部変更承認申請が適切に実施されていれば、再開する意義も低いことが確認された。上記の結果に基づき、

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）に関しては、生物学的製剤基準より異常毒性否定試験を削除することが確定した。現在、2022 年 4 月の告示にて削除が予定されている。

また、生ワクチン等に関しては、そもそも国家検定として異常毒性否定試験が実施されておらず、メーカーのみが自家試験を実施している状況であった。このような状況で、過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。こちらも、2022 年 4 月の告示にて削除が予定されている。

血液製剤に関しては、2005 年に国家検定の廃止が決まったが、それ以降は生ワクチン同様にメーカーのみが自家試験を実施している状況であった。このような状況で、過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。パブリックコメントを経て、2021 年 10 月 21 日付で生物学的製剤基準が改正され、血液製剤のすべての各条より異常毒性否定試験の項目が削除された（厚生労働省告示第 376 号）。

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施され、品質管理上、一定の役割を果たしてきたといえる。今後、すでに省略規定を導入した製剤や今回、生物学的製剤基準より削除した組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）などのように、遺伝子組み換え製剤に分類される他製剤などについても、生物学的製剤基準からの削除を検討が可能となると考えられる。その一方で異常毒性否定

試験に代わる、新たな品質管理試験法の開発も期待されている。製剤の特性に鑑みた試験法が開発され、ワクチンの品質管理が向上することが期待される。

人道的エンドポイントの検討

本研究では、ボツリヌス毒素による致死試験における人道的エンドポイントの設定について検討した。80 匹のマウスにさまざまな毒素型・量・中和の程度の毒素を接種して、死亡に先立つ体温の低下について検討したところ、死亡に先立ち明らかな体温の低下が認められた。この結果から「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛を与える時間の短縮につながると考えられた。

一方で、体温が低下しても死亡しないマウス、体温が低下しないが死亡したマウスが少数ながら存在した。体温低下を指標として、人道的エンドポイントによる安楽死処置を実行した場合、上記のマウスの存在は、実験誤差につながる可能性がある。そのようなマウスの存在が、実験結果に影響するかどうかを今後統計的に検証する必要があると考えられる。

将来的には、メーカーとの共同研究を視野に、体温低下を人道的エンドポイントとした安楽死処置の実用性について考慮してゆく予定である。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

プレテストでは試験結果が安定しなかったが、EDQM のサポートを受け様々な改善を重ね、ほとんどの検体では予想通りの安定した結果を得ることが出来た。結果にばらつきが見られたサンプルについては明確な原因

を見出すことはできなかったが、試験に使用したピペットの精度によるブレの可能性が考えられ、今後ピペットおよびチップの精度管理をより厳しくし、EDQM より提供された追加のサンプルを用いて追加の実験を行う予定である。また、Phase3 のプロトコルの決定を待ち、国内のワクチンサンプルを使用した試験を行う予定である。

孵化鶏卵を用いた毒素定量法の検討

発育鶏卵（10日卵）の尿膜腔および卵黄に毒素を接種する方法を確立し、それに従い、ジフテリア毒素、破傷風毒素を接種すると、どちらの毒素においても尿膜腔では胎仔に影響がなく、卵黄に入った場合に胎仔に影響が現れた。これは毒素が胎仔の体内に入るか否かが影響を左右するのだと考えられる。ジフテリア毒素およびボツリヌス毒素では、高濃度において胎仔の成長が止まったが、破傷風毒素では高濃度であってもそのような影響は観察されず、卵黄回収の遅れに留まった。これは破傷風毒素が神経細胞を逆行性に移動し、シナプス前終末に移行し、抑制性伝達物質の放出を抑制する、という作用機序を持つため、神経系が未発達の胎仔では、ジフテリア毒素やボツリヌス毒素ほど影響がなかったと推測される。

国家検定制度の効率化と強化

副反応等に係る情報の国家検定への活用

予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度は、2009年の新型インフルエンザワクチン開始時にはなかった制度で、来るべきパンデミックに備え、ワクチンの安全性を迅速に評価することを目的に、2013年第14週から始まった制度である。この制度ができ

た後、国立感染症研究所では、副反応アプリを作成し、毎週の報告をリアルタイムに集計・解析できる方法を構築していた。この制度があったことは、2021年2月17日から始まった新型コロナワクチンの安全性評価には大きな力となった。特に、新型コロナワクチン接種後の心筋炎・心膜炎については接種後2日目をピークとして4日目までに多く報告されていることを迅速に公表できたのは、この副反応アプリを構築していたことが功を奏した。2013年の予防接種法改正で、副反応疑い報告制度が確立されていたこと、厚生労働省、PMDA、感染研が三位一体となって副反応疑い報告の集計・解析にあたるようになったことは、この9年間の大きな成果であったと考える。

今後は、翻訳した「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を参考に、世界標準の手法で予防接種後副反応疑い報告を解析していくことが求められる。

ワクチンのリスク評価について

国家検定におけるワクチンのリスク評価に基づく一部ロット試験導入の実運用開始に向けて、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制を検討した。ま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）を作成し、厚生労働省との意見交換を行った。一部ロット試験を導入する対象は、小分製品とした。所内WG、委員会の意見を参考にリスク評価項目（評価指標、重要度）を見直すとともに、解析方法の検討を進め、見直し後の評価項目（SLP審査に係る評価項目の追加等）に基づきリスク評価を実施し、

試験頻度を減じる対象品目を選定し、試験頻度を 50%とした。

提出されたリスク評価シートを基に、単純リスクスコア等を整理する過程で見いだされた要検討事項（担当者（製剤）間の各評価項目に対するスコアリングの平準化等）に関しては、委員会において評価指標等の見直しを行い単純リスクスコアの再確認を実施することで解決を図った。リスク評価については、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入などに応じて、評価項目や解析方法等の継続的な見直しが必要になると考えられることから、リスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織が設置されたことは、リスク評価を適切に運用していく上で重要な進展と考えられた。

本研究では、SLP 審査実績が十分に蓄積されたワクチンを対象にリスク評価を検討したが、令和 3 年 7 月に新たに SLP 審査が開始されたワクチン以外の製剤（血液製剤、抗毒素製剤、BCG 膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原）へのリスク評価の導入について、本研究班の各製剤を分担する研究項目として検討を進めることが望ましいと考えられた。また、副反応の発生状況の評価については、症状の重篤度を反映したスコア化が望ましいとの意見、副反応の発生状況を継続的にモニターし、副反応発生率が高くなる傾向が認められれば試験頻度を変更できるような仕組みが望ましいとの意見が出されたことから、本研究班の分担研究項目（副反応等に係る情報の国家検定への活用）と連携した検討が引き続き必要である。

ワクチンのリスク評価に基づく国家検定の一部ロット試験方式の運用については、厚生

労働省と感染研の意見交換、業界団体からの意見等を踏まえて、本制度の導入時に厚生労働省から通知される見込みである。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入された後は、低リスクとみなすワクチン（品目）を段階的に拡げていくこと、またリスクが低いと評価された品目については次回以降のリスク評価で再度リスクが低いと評価されれば試験頻度を更に低くすることで、国家検定の最適化を進められることが期待できる。

試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO では、いずれもガイドライン等により公的試験検査機関において適切な品質システムを運用することを求めており、ISO の認定取得を要件とはしていないが、ISO 17025 を国際的な標準規格として例示している。国家検定（NRA Lot Release）において試験を実施している各国の NCL の多くが、すでに ISO 17025 の認定を取得済みであることが明らかとなり、国家検定の分野でも、ISO 17025 が実質的な国際標準として広く受け入れられている状況が明確となった。認定を取得していないことは、将来的に、公的試験検査機関としての国際的な評価にとってマイナスとなることが懸念されることから、感染研としても ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられる。もとより、国家検定の信頼性を確保するためには品質システムを運用することが必須であり、ISO 17025 の認定を取得する過程では、品質システムの強化と向上が図られる効果も期待できることから、ISO 17025 の認定を取得することは、この点からも意味があることと考える。

E. 結論

生物学的製剤への SLP 導入

抗毒素製剤は令和 3 年 7 月より SLP 審査対象製剤となった。今回の SLP 審査導入により、原材料から小分製品までの製造工程における様々な試験結果を確認可能となったが、試験担当室による小分製品の試験については、年間ロット数が少ないため、省略されないのが現状である。今回、過去の国家検定記録を調査したところ、KM バイオロジクス株式会社が製造した「乾燥はぶウマ抗毒素」、「乾燥まむしウマ抗毒素」については両製剤共に過去 22 ロットの合格実績が確認された。抗毒素製剤の年間ロット数は少ないが、今回記録を入手したロット全てが合格であることや、長期的な製剤の製造実績から、現在唯一の製造所である KM バイオロジクス株式会社の抗毒素製剤であれば、一定の基準を設定した上での試験省略が可能と考えられた。

試験方法の評価と改良

定量的試験結果の安定性及び同等性の評価基準について、これまで、明確な判断基準が無かった、試験結果の安定性および同等性についての評価法の基盤構築に成功した。ただし、まだ検証数が少ないため、さらなる検討および改良が求められる。また、本評価法は試験結果の正規分布を仮定しているが、そうではない試験結果についても同様の評価法の確立が求められているため、引き続き検討を行う。

血液製剤に関しては、検定廃止以降過去 16 年間の結果を精査した結果、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、

問題がないことが確認された。また生ワクチン等に関しても、過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。省略規定が初めて導入された組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）に関し、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、省略規定導入時に設定した「再開規定」に関しても、一部変更承認申請が適切に実施されていれば、再開する意義も低いことが確認された。

死亡前日の顕著な体温低下による「日単位」の死亡予測により、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されたボツリヌス抗毒素力価試験において、「時間単位」での死亡予測が可能かどうか検討した。その結果、死亡に先立って明らかな体温の低下が認められ、「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）につながると考えられた。一方で、体温が低下しても死亡しないマウス、体温が低下しないが死亡したマウスが少数ながら存在し、顕著な体温変化が必ずしも死の予兆とはならなかった。体温低下を指標とした人道的エンドポイントによる安楽殺死処置の実用化には、これらのマウスの存在が試験結果に与える影響の検証等、さらなる検討が必要である。

狂犬病ワクチンの力価試験の改良に関しては、EDQM の国際共同研究に参加し、プロトコルに従って 3 回の試験結果を解析して報告した。今後引き続き試験の安定化および国内ワクチンを用いたバリデーションを行う。

毒素定量法の検討については、ジフテリア毒素、破傷風毒素、A型ボツリヌス毒素の毒性を発育鶏卵で検出することが可能であることが明らかになった。今後、さらに詳細な検討を行い、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドの無毒化試験、ボツリヌス抗毒素製剤の力価試験で用いられている現行法の代替法となり得るかを判断する予定である。

国家検定制度の効率化と強化

国家検定が実施されているワクチン接種後に報告された副反応疑い報告についてまとめるとともに、異常な集積がないかについて検討した。2021年2月から始まった新型コロナウイルスワクチンについては、複数の厚生科学審議会に集計・解析結果の一部を公表し、心筋炎・心膜炎については接種後2日目をピークとして4日目までに多く報告されていることを発表した。WHOが発行している「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を翻訳し、接種後の症状と予防接種との因果関係を評価する世界的な標準手法について検討した。

ワクチンのリスク評価については、リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)を厚生労働省に提案した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることで、国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

試験検査機関の品質システムに関する検討については、PIC/SやWHOにおいて、ISO 17025が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研としても認定を取得することが望ましいと判断した。認定を取得する過程は、品質システムの強化と向上にも資することが期待できる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses. *PLoS Pathog.* 2021;17(8): e1009890. doi: 10.1371/journal.ppat.1009890.
- 2) Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 α secretion. *J Immunotoxicol.* 2021;18:163-172. doi: 10.1080/1547691X.2021.1979699.
- 3) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M,

- Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Maeda K, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med.* 2022;3(4):249-261.e4. doi:10.1016/j.medj.2022.02.006.Epub 2022 Mar 4.
- 4) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. *J Travel Med.* 2021 Dec 29;28(8):taab151. doi:10.1093/jtm/taab151.
- 5) 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 70:59-63. doi:10.1016/j.biologicals.2021.01.002. Epub 2021 Jan 29.
2. 学会発表
- 1) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Hamaguchi I. Systems vaccinology enable us to evaluate vaccine safety and quality *in vitro*. *WC11 – the 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences*, August 23 – September 2, 2021, virtual congress
- 2) Ochiai M., Yamamoto, A., Fujimoto, H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 2021年8-9月
- 3) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. September 7th, 2021 Virtual Meeting. Organized by Taiwan FDA.
- 4) 多屋馨子 : VPD を考える.第36回日本環境感染学会総会. 2021年9月19-20日(愛知県名古屋市)
- 5) Mizukami T. “Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test. Planning common next steps”. A workshop organized by AFSA/HSI and EFPIA in collaboration with IABS. October 14th, 2021, Zoom webinar
- 6) 水上拓郎, 佐々木永太, 百瀬暖佳, 古畑啓子, 瀧口功. システム・ワクチノロジーを応用した *in vitro* 次世代アジュバント・ワクチン安全性評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第34回大会. 2021年11月11日-13日(オンライン共催)
- 7) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 瀧口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する

中和能の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸. 2021 年 11 月 16 日 (火) ~18 日 (木)

- 8) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清パネルを用いた mRNA ワクチンの有効性・安全性に関する研究。第 25 回日本ワクチン学会学術集会, 長野県軽井沢, 2021 年 12 月 3 日-5 日(日)
- 9) Ochiai M. Current Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC

(China) NIFDS (Korea)

- 10) Mizukami T. Current Status of Abnormal Toxicity Test in Japan -Removal of Abnormal Toxicity Test in Japan-. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
- 11) Ishii K. On-going Activities and Major Achievements by NIID as WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)

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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

血液製剤の国家検定の見直し-国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

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 谷生 道一 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究要旨：現在、国家検定における試験結果の安定性および自家試験値との同等性の判断基準は無い。本研究では、日本産業規格における工程能力指数の概念を基に、試験の規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差を定義し、許容標準偏差と実測の標準偏差の95%信頼区間の下限値との比較により試験の安定性を評価する方法、また2施設間の平均値の差と目標標準偏差値との比較から同等性を評価する方法を開発した。複数の試験について、当該評価法を適用した結果、全ての試験に於いて現場感覚と合致した判定が客観的に得られた。

A. 研究目的

現在、検定・検査における試験結果の安定性および乖離の判定基準は無い。これは様々な試験方法が存在し、得られる結果のばらつき方も、試験の性質によって大きく異なることが原因である。また、実際の測定値と標準偏差(SD)をもとに、 $\pm 2SD$ や $\pm 3SD$ などの基準を設定すると、試験精度が高い(SDが小さい)場合などでは、規格を十分満たすにも関わらず、異常値と判定されることもある。一方、結果が数値として得られる多くの試験では、上限値と下限値のいずれか、または両方により規格が定められており、そのような試験では測定値の平均値とばらつきが、予め想定されていると考えられる。

分析精度の視点では、得られる試験値のばらつきが規格範囲内において一定(あるいはそれ以下)であることが望まれる。一方、規格への適合可否の視点では平均値が規格値

に近い場合と離れている場合とではばらつきが同じである必要はなく、平均値が規格値から十分離れている場合は、ばらつきが大きくても試験として成立し得る。しかし、どの程度までのばらつきを認めて良いかについて明確な基準はない。

本研究では、規格値と平均値から許容あるいは目標とするSDの基準を定め、実測SD値との比較から、試験結果の安定性判断基準および乖離判断基準を設定する方法を考案し、試験結果の安定性および同一性に対する評価法の開発を目的とする。また、実際の国家検定値および自家試験値の結果について、評価したので合わせて報告する。

B. 研究方法

品質管理の分野では、定められた規格範囲内において製品を生産する能力を示す指標として工程能力指数という概念が導入され

ている (JIS Z 8101-2 2015; ISO 3534-2 2006)。工程能力指数は、規格値 (上限値と下限値の両方がある場合は、平均値に近い方) から平均値までの範囲が $3SD$ である場合を基準とし、 $|規格値-平均値| < 3SD$ の場合は、「工程能力不足」と評価され、 $|規格値-平均値| \geq 3SD$ の場合は「工程能力有り」と評価される (JIS Z 9020-2 : 2016; ISO 7870-2 : 2013)。実際にはサンプリング変動が必ず存在することから、さらに余裕を持たせた $|規格値-平均値| = 4SD$ を「工程能力は十分」の基準とするのが一般的である。この工程能力指数の概念を参考に、規格値と平均値から許容および目標とする SD の基準を、それぞれ SD_{per} および SD_{tar} とし、以下で定義する。

$$SD_{per} = L / 3$$

$$SD_{tar} = L / 4$$

ここで L は [上限値-平均値] または [平均値-下限値] のいずれか小さい方とする。

尚、規格が上限値または下限値のいずれかのみで決められている場合は、上式の L は、 $|規格値-平均値|$ に置き換える。

<安定性判断基準の定義>

試験が安定に実施されている場合、測定値の実際の SD は、 SD_{per} 以下と期待されるが、データ数や偶然誤差により SD が SD_{per} を超えることも想定される。そこで、 SD の 95% 信頼区間の下限値 SD_{95L} を使用し、以下で定義された S が 1 以下である場合、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = SD_{95L} / SD_{per} \leq 1$$

SD の 95% 信頼区間に SD_{per} が含まれる場合は、 SD と SD_{per} は同等と判断する。 $SD = SD_{per}$ の場合、規格範囲に測定値が 99.7% 含まれることが期待される。

<同等性判断基準>

平均値と規格範囲内の乖離疑いの値を比較する場合、平均値とそれに対応する SD_{tar} から、新たに同等性判定の規格幅 (平均値 $\pm 3SD_{tar}$) を設定する。疑値がこの規格範囲内に含まれる場合、同等であると判断する。具体的には、次式 E が 1 以下の場合、同等と判断する。

$$E = |平均値-疑値| / (3 \cdot SD_{tar}) \leq 1$$

規格範囲内の 2 つの平均値 (A 、 B) を比較する場合、 E 式は以下で定義する。

$$E = |A-B| / (3 \cdot SD_{tar_max})$$

ここで SD_{tar_max} は、平均値 A と B の各 SD_{tar} のうちの大きい方の値とする。

(倫理面への配慮) 該当しない

C. 研究結果

当部で実施している定量試験のうち、両側規格の 4 試験 (a~d) および片側規格の 1 試験 (e、f) の合計 6 試験について、当該評価法を適用した (表 1)。その結果、試験 e の国家検定値において、 S 値が 1 以上となり不適合という判定が得られた。一方、2 施設間の結果の同等性評価については、6 試験で全

て $E \leq 1$ を満たしたため、2 施設間に乖離はないと評価された。

表 1. 6 試験の判定結果

試験	S 値*	S 判定*	E 値	E 判定
a	0.72 0.44	適合 適合	0.27	適合
b	0.79 0.49	適合 適合	0.21	適合
c	0.90 0.91	適合 適合	0.01	適合
d	0.69 0.30	適合 適合	0.20	適合
e	1.24 0.66	不適合 適合	0.09	適合
f	0.37 0.20	適合 適合	0.01	適合

*上段：国家検定値、下段：自家試験値

D. 考察

当該評価法により、a~d および f の 5 試験について、試験は安定に実施されていること、また国家検定値と自家試験値に乖離はないという判定が得られた。これら 5 試験については、試験現場感覚としても国家検定値および自家試験値が極めて安定しており、互いによく一致した試験結果が得られていると考えられていた。尚、5 試験のうち 4 試験についてはダブルチェックの必要性がないと判断され、既に国家検定項目から削除されている。

一方、試験 e の国家検定値については、合計 19 ロット中、不合格値が 1 ロット、合格値だが基準値に近い値が 1 ロット出ており、この 2 ロットの試験値が、S 値に影響していると予想された。実際、この 2 ロットを削除して再評価すると、 $S = 0.88$ となり適合と判定された。しかし、どちらか一方のみの削除では、S 値は 1 以上となり不適合と判定さ

れた。これは、試験現場感覚としても妥当な評価であると考えられる。

E. 結論

これまで、明確な判断基準が無かった、試験結果の安定性および同等性についての評価法の基盤構築に成功した。ただし、まだ検証数が少ないため、さらなる検討および改良が求められる。また、本評価法は試験結果の正規分布を仮定しているが、そうではない試験結果についても同様の評価法の確立が求められているため、引き続き検討を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I, Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses, 2021, *PLoS Pathog*, Aug 30;17(8):e1009890. doi: 10.1371/journal.ppat.1009890.

2) Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 α secretion. *J Immunotoxicol*. 2021; 18: 163-172.

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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直し

研究分担者 高橋 宜聖 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

研究協力者 松村 隆之 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

研究要旨：

令和3年4月に「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の2回目のSLP審査試行を行った。本製剤および「乾燥はぶウマ抗毒素」等の抗毒素製剤は同年7月よりSLP審査対象製剤となったが、抗毒素製剤間の承認書記載統一に伴い、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤のSLP様式修正案が同年12月にKMバイオロジクス株式会社より提出された。品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を進め、令和4年1月に第3版(ver.003)へと更新した。また、SLP審査導入により、原材料から小分製品までの製造工程における様々な試験結果を確認可能となったが、試験担当室による小分製品の含湿度試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、および発熱試験については、年間ロット数が少ないため、省略されないのが現状である。今後の国家検定のあり方について検討するために過去の検定記録を調査したところ、KMバイオロジクス株式会社(旧・化血研)から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去46年間で22ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去32年間で22ロット存在し、これらのロット全てで合格実績が確認された。抗毒素製剤の国家検定における各試験について、当面は試験の省略なしで進めていくことが妥当であると考えられるが、どういった基準をクリアすれば、将来的に省略可能となるかの検討を開始した。

A. 研究目的

我が国で承認されている蛇毒抗毒素製剤には、「乾燥はぶウマ抗毒素」と「乾燥まむしウマ抗毒素」がある。抗毒素製剤においても令和3年7月からSLP審査が導入された。しかしながら、年間ロット数が少ないとの理由から、国家検定において、試験担当室による含湿度試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、および発熱試験については、SLP導入後も省略されないのが現状である。本研究では、これら抗毒素製剤の各種試験について、どういった基準をクリアすれば将来的に省略可能となるか検討することを目的とし

た。

B. 研究方法

SLP様式の修正

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免疫部第二室(現・治療薬・ワクチン開発研究センター第三室)とで作成された「乾燥まむしウマ抗毒素」のSLP様式(ver.001)について適宜修正を進めている。修正案(ver.003)は、品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を行った。

蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果の調査

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から出検された抗毒素製剤の国家検定試験判定結果を調査した。

「乾燥はぶウマ抗毒素」については昭和 51 年から直近の平成 30 年までの合否判定結果、「乾燥まむしウマ抗毒素」については平成 2 年から直近の令和 3 年までの合否判定結果を調査した。

(倫理面への配慮) 該当なし。

C. 研究結果

SLP 様式の修正

令和 3 年 4 月に「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の 2 回目の SLP 審査試行を行った。本製剤および「乾燥はぶウマ抗毒素」等の抗毒素製剤は同年 7 月より SLP 審査対象製剤となったが、抗毒素製剤間の承認書記載統一に伴い、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の SLP 様式修正案が同年 12 月に KM バイオロジクス株式会社より提出された。品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を進め、令和 4 年 1 月に第 3 版 (ver.003) へと更新した。

蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果

KM バイオロジクス株式会社(旧・化血研)から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去 46 年間で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 32 年間で 22 ロット存在した。両製剤の国家検定記録を調査したところ、今回記録を入手したロット全てで合格実績が確認さ

れた。

D. 考察

抗毒素製剤の年間ロット数は少ないが、今回記録を入手したロット全てが合格であることや、長期的な製剤の製造実績から、現在唯一の製造所である KM バイオロジクス株式会社の抗毒素製剤であれば、一定の基準を設定した上での試験省略が可能と考えられた。この可能性について他製剤の動向も踏まえながら今後検討を進めることとする。

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、これまで令和 2 年 5 月および令和 3 年 4 月に SLP 審査試行を行った。また、本製剤について、抗毒素製剤間の承認書記載統一に伴い、令和 4 年 1 月に SLP 様式を更新した (ver.003)。本製剤および「乾燥はぶウマ抗毒素」等の抗毒素製剤は令和 3 年 7 月より SLP 審査対象製剤となった。

また、SLP 審査導入により、原材料から小分製品までの製造工程における様々な試験結果を確認可能となったが、試験担当室による小分製品の含湿度試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、および発熱試験については、年間ロット数が少ないため、省略されないのが現状である。今回、過去の国家検定記録を調査したところ、KM バイオロジクス株式会社が製造した「乾燥はぶウマ抗毒素」、「乾燥まむしウマ抗毒素」については両製剤共に過去 22 ロットの合格実績が確認された。抗毒素製剤の年間ロ

ロット数は少ないが、今回記録を入手したロット全てが合格であることや、長期的な製剤の製造実績から、現在唯一の製造所である KM バイオロジクス株式会社の抗毒素製剤であれば、一定の基準を設定した上での試験省略が可能と考えられた。抗毒素製剤の国家検定における各試験について、当面

は試験の省略なしで進めていくことが妥当であると考えられるが、こういった基準をクリアすれば、将来的に省略可能となるかの検討を開始することとした。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

動物試験に係る 3Rs の検討

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
	滝本 一広	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苦痛の軽減を目的として、体温低下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。これまでの研究で、致死性動物試験の一つであるボツリヌス抗毒素力価試験では、死亡前日の顕著な体温低下による「日単位」の死亡予測により、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されている。本研究では、昨年度同様にヒト用赤外線体温計を用いた「時間単位」での死亡予測により苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）が可能かどうかを検討した。その結果、接種 2.5 時間後から接種 5 時間後までの間に死亡したマウスでは、接種 5 時間後の観察時に生存していたマウス比べて、観察の 2.5 時間前（接種 2.5 時間後）に平均で 4.6℃低い体温を示していた。同様に、接種 5 時間後から翌日の観察時まで死亡したマウスでは、観察時に生存していたマウスに比べて、観察の 13 時間前（接種 5 時間後）に平均で 3.0℃低い体温を示していた。これらのことから、死亡に先立ち体温の顕著な低下が見られることが明らかとなり、「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛軽減につながると考えられた。

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、ヒト用非接触赤外線体温計による簡便なマウスの体温測定法について検討したところ、測温範囲の広い物体温度測定モードで測定した温度はヒト体温測定モードに比べてマウス体温を非常に良く反映すること、肛門周囲、腹部表面の温度により直腸温度を推定できることが確認された。両部位ともに剃毛が不要であり、特に腹部は測定部位の範囲が広いこと、実用性が高いと考えられる。このヒト用非接触赤外線体温計による体温測定法を用い、3つの致死性動物試験で体温変化が死の前兆として認められるか検討したところ、ボツリヌス抗毒素力価試験において、死の前日に顕著な体温低下が認められ、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆された。そこで本研究では、ボツリヌス抗毒素力価試験において、昨年度の「日単位」の死亡予測に引き続き、腹部表面温度の変化による「時間単位」の死亡予測について検討し、苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）の可否について検討を行った。

B. 研究方法

致死性動物試験

村山庁舎動物管理区において、ボツリヌス抗毒素力価試験の生物学的製剤基準に従って実施した。

さまざまな量の A、B、E、F 型ボツリヌス毒素を含むボツリヌス菌培養液（濾過滅菌したもの）またはさまざまな程度に抗毒素で中和されたそれらの濾液を ddY マウス（4 週齢，♀；80 匹）に腹腔内接種（0.5mL/マウス）した。接種直後、接種 2.5 時間後、接種 5 時間後、接種翌日（18 時間後）に動物を観察して症状と生死を記録するとともに、それ

ぞれの観察時に生存しているマウスについては腹部表面温度を非接触赤外線体温計 FS-700 で測定して記録した。

（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：120046-II）。

C. 研究結果

致死性動物試験における動物の体温推移

ボツリヌス毒素で攻撃したマウスは、図 1 に示すように脇腹の著しい凹みが観察される。さらに症状が進むと死に至る。



図 1. ボツリヌス毒素を接種されたマウス

マウスにボツリヌス毒素を含む検体を接種したのち、経時的に症状と生死を観察すると、早いものでは接種後 2.5 時間の観察で死亡した個体がみられ、その後時間を追うに従ってさらに多くの個体が死亡してゆく。

昨年度は、体温を指標として将来の死亡が予測可能かどうかを、日単位のタイムスケールで検討したが、今年度は時間単位での予測が可能かどうかについて検討した。実験の概要を図 2 に示す。

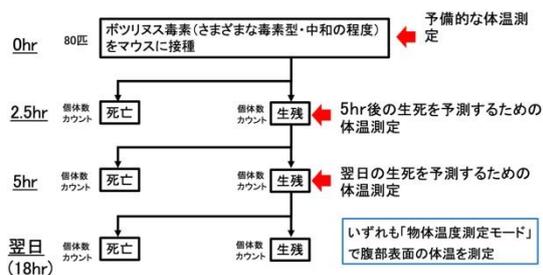


図2. 実験の概要

接種 2.5 時間後の体温と 5 時間後の生死の関係、および接種 5 時間後の体温と翌日の生死の関係を図3に示す。

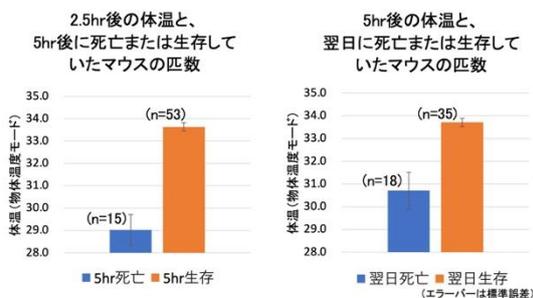


図3. 死亡に先立ってみられた体温の低下

接種 2.5 時間後から接種 5 時間後までの間に死亡したマウスと、接種 5 時間後の観察時に生存していたマウスを比較すると、死亡したマウスは、生存したマウスに比べて、観察の 2.5 時間前（接種 2.5 時間後）に平均で 4.6°C 低い体温を示していた。

同様に、接種 5 時間後から翌日の観察時までの間に死亡したマウスと、観察時に生存していたマウスを比較すると、死亡したマウスは、生存したマウスに比べて、観察の 13 時間前（接種 5 時間後）に平均で 3.0°C 低い体温を示していた。

これらのことから、死亡に先立ち体温の顕著な低下が見られることが明らかになった。

D. 考察

本研究では、ボツリヌス毒素による致死試験における人道的エンドポイントの設定について検討した。昨年度（R2 年度）の「日単位」の死亡予測に引き続き、本年度（R3 年度）は「時間単位」の死亡予測を検討した。80 匹のマウスにさまざまな毒素型・量・中和の程度の毒素を接種して、死亡に先立つ体温の低下について検討したところ、死亡に先立ち明らかな体温の低下が認められた。この結果から「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛を与える時間の短縮につながると考えられた。

一方で、体温が低下しても死亡しないマウス、体温が低下しないが死亡したマウスが少数ながら存在した。体温低下を指標として、人道的エンドポイントによる安楽死処置を実行した場合、上記のマウスの存在は、実験誤差につながる可能性がある。そのようなマウスの存在が、実験結果に影響するかどうかを今後統計的に検証する必要があると考えられる。

将来的には、メーカーとの共同研究を視野に、体温低下を人道的エンドポイントとした安楽死処置の実用性について考慮してゆく予定である。

E. 結論

死亡前日の顕著な体温低下による「日単位」の死亡予測により、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されたボツリヌス抗毒素力価試験において、「時間単位」での死亡予測が可能かどうか検討した。その結果、死亡に先立って明らかな体温の低下が認められ、「時間単位」でも死亡予測が可能であることが

示唆され、苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）につながると考えられた。一方で、体温が低下しても死亡しないマウス、体温が低下しないが死亡したマウスが少数ながら存在し、顕著な体温変化が必ずしも死の予兆とはならなかった。体温低下を指標とした人道的エンドポイントによる安楽殺死

処置の実用化には、これらのマウスの存在が試験結果に与える影響の検証等、さらなる検討が必要である。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

副反応等に係る情報の国家検定への活用

研究分担者	多屋 馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター
研究協力者	新井 智	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	森野紗衣子	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	高梨さやか	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	三輪 晴奈	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	奥山 舞	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	田中 佳織	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	吉田 敏恵	国立感染症研究所	感染症疫学センター
	浅野 彩香	国立感染症研究所	感染症疫学センター

研究要旨：国家検定が実施されているワクチンについて、予防接種法、医薬品医療機器総合機構法（薬機法）に基づいて厚生労働大臣に報告（医薬品医療機器総合機構：PMDA に送付）されている副反応疑い報告についてまとめ、異常な集積がないかについて検討した。2021年2月から始まった新型コロナワクチンについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）に、国立感染症研究所で実施した集計・解析結果の一部を公表し、心筋炎・心膜炎については接種後2日目をピークとして4日目までに多く報告されていることを発表した。WHO が発行している「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を翻訳し、接種後の症状と予防接種との因果関係を評価する世界的な標準手法について検討した。

A. 研究目的

予防接種後に認められた副反応疑い報告を集計・解析することで、国家検定が実施されているワクチンの安全性について評価し、世界的な標準手法とあわせて検討することで、国民の安心・安全につなげることを目的とした。

B. 研究方法

予防接種後に認められ、医療機関あるいは企業から PMDA に送付された副反応疑い報告について集計し、時・人・場所の観点から検討した。

2021年2月17日から始まった新型コロナワクチンについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）に報告す

べき内容を検討した。

WHO が発行している予防接種後副反応
疑い報告の因果関係評価に関するマニユアル「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を翻訳した。

(倫理面への配慮)

本研究では、取り扱う情報の中に個人が特定されるような情報が含まれたとしても、機密保護を徹底し、それを研究の結果として含むようなことはしない。従って研究成果の公表にあたって個人的情報が含まれることはない。万が一、個人的情報が本研究の中に含まれる場合には、それに関する機密保護に万全を期する。

C. 研究結果

1. 国家検定が実施されているすべてのワクチンの接種後副反応疑い報告

2015年第1週～2021年第52週までに医療機関から報告された副反応疑い報告は37,448件であった(2015年1,435件、2016年1,099件、2017年1,035件、2018年915件、2019年816件、2020年859件、2021年31,289件)。2021年2月17日以降は、新型コロナワクチン接種後の報告が最も多かった。

毎週、年齢別、報告都道府県別に集計し、報告の集積が認められないかについて検討した。また、ワクチン別・症状別に集計し、過去3年間の当該週±2週の平均との差、予防接種法が改正された2013年第14週から比較する前の週までの平均との差、当該週を

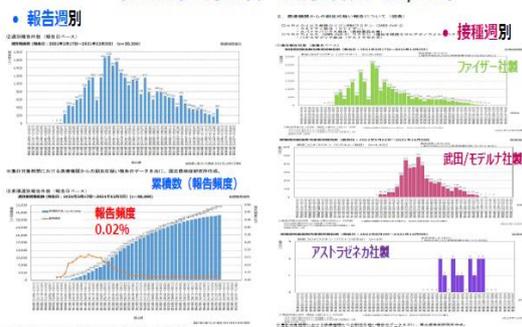
含む5週間の平均と2013年第14週から比較する前の週までの平均との差について検討し、当該週の報告が過去と比較して多くなっていないかについて検討した。

2. 新型コロナワクチン接種後の副反応疑い報告について

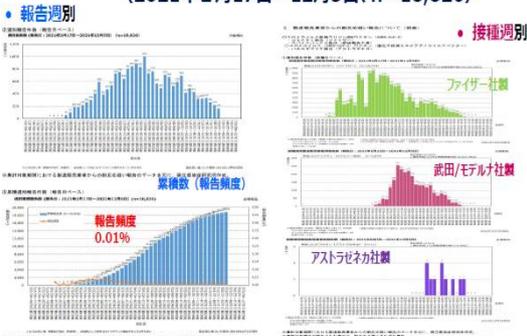
新型コロナワクチン接種後副反応疑い報告基準

法律に基づいて、報告義務がある疾患/症状
○アナフィラキシー (接種後4時間以内に発生した場合)
○血柱症 (血栓性症を含む。) (血小板減少症を伴うものに限る。) (接種後28日以内に発生した場合)
○心筋炎、心膜炎 (接種後28日以内に発生した場合) (2021年12月3日の部会で、追加決定)
医師が予防接種との関連性が高いと認める症状であって、以下に該当するもの (予防接種との関連性が高いと医師が認める期間に発生した場合)
○入院治療を必要とするもの
○死亡、身体の機能の障害に至るもの
○死亡若しくは身体の機能の障害に至るおそれのあるもの
ワクチン接種との因果関係が示されていない症状も含め、幅広く評価を行うため、当面の間、積極的に報告することと検討されている疾患/症状
けいれん、キラン/ハレ症候群、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、血小板減少性紫斑病、血管炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、関節炎、脊髄炎、心筋炎、顔面神経麻痺、血管迷走神経反射 (失神を伴うもの)

予防接種法に基づく医療機関からの週別報告件数 (2021年2月17日～12月5日、n=30,206)



薬機法に基づく製造販売企業からの週別報告件数 (2021年2月17日～12月5日、n=18,826)



ピークとして 4 日目までに多く報告されていることを迅速に公表できたのは、この副反応アプリを構築していたことが功を奏した。

2013 年の予防接種法改正で、副反応疑い報告制度が確立されていたこと、厚生労働省、PMDA、感染研が三位一体となって副反応疑い報告の集計・解析にあたるようになったことは、この 9 年間の大きな成果であったと考える。

リアルタイムに集計、作図、作表可能な副反応アプリ開発が迅速なシグナル探知に活躍した。危機の時こそ、今動いているシステムを強化し、軌道にのってから次の課題に取り組んでいくことが大切と考えられた。

今後は、翻訳した「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を参考に、世界標準の手法で予防接種後副反応疑い報告を解析していくことが求められる。

E. 結論

国家検定が実施されているワクチン接種後に報告された副反応疑い報告についてまとめるとともに、異常な集積がないかにつ

いて検討した。2021 年 2 月から始まった新型コロナウイルスワクチンについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同部会）に集計・解析結果の一部を公表し、心筋炎・心膜炎については接種後 2 日目をピークとして 4 日目までに多く報告されていることを発表した。WHO が発行している「Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI) : User manual for the revised WHO classification Second edition 2019 update」を翻訳し、接種後の症状と予防接種との因果関係を評価する世界的な標準手法について検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

多屋馨子: VPD を考える. 第 36 回日本環境感染学会総会. 2021 年 9 月 19-20 日 (愛知県名古屋市)

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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

異常毒性否定試験の実施方策の検討

研究分担者	水上 拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	第1室	室長
研究協力者	濱口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	部長	
	倉光 球	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	第4室	室長
	池辺 詠美	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	第2室	主任研究官

研究要旨：

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては、国家検定に製造・試験記録等要約書 (SLP) 制度が導入され、長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、多くの製剤で 20-50 回の合格確認後に異常毒性否定試験が省略可能となる「省略規定」を導入し、国家検定及びメーカー自家試験が順次省略されてきた。2021 年 7 月より血液製剤においても SLP 制度が本施行され、品質管理が強化されることをきっかけに、現状における異常毒性否定試験の実施の必要性について過去の試験記録、製造記録を確認することで検討した結果、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認され、2021 年 10 月 21 日付で生物学的製剤基準が改正され、血液製剤のすべての各条より異常毒性否定試験の項目が削除された (厚生労働省告示第 376 号)。一方、生ワクチン等に関しては、国家検定としては設定されず、自家試験のみが実施されてきた。生ワクチンに関してもすでに SLP 審査導入後 10 年以上を経ていることから、異常毒性否定試験の必要性について過去の試験記録、製造記録を確認することで検討を行った結果、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) は、同規定を初めて導入した製剤で、2013 年に省略規定が導入され、約 10 年が経過しようとしていた。省略以降、おおよそ 10 年に渡る製造実績、異常毒性否定試験の再開、再省略の経過とその試験記録を確認、精査した結果、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、省略規定導入時に設定した「再開規定」に関しても、一部変更承認申請が適切に実施されていれば、再開する意義も低いことが確認された。

A. 研究目的

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては、国家検定に製造・試験記録等要約書

(SLP) 制度が導入され、長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、多くの製剤で 20-50 回の合格確認後に異常毒性否定試験が省略可能となる「省略規定」を導入し、国家検定及びメーカー自家試験が順次省略されている。

2021年7月より血液製剤においてもSLP制度が本施行され、品質管理が強化されることとなる。そこで、現状における異常毒性否定試験の実施の必要性について検討することとした。

一方、生ワクチン等に関しては、国家検定としては設定されず、自家試験のみが実施されてきた。生ワクチンに関してもすでにSLP審査導入後10年以上を経ていることから、異常毒性否定試験の必要性について検討を行うこととした。また、精製ツベルクリンや水痘抗原に関しては血液製剤と同時期にSLP制度が導入され、今後、品質管理が強化されることから、合わせて検討対象とした。

また、組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)は、同規定を初めて導入した製剤で、2013年に省略規定が導入され、約10年が経過しようとしている。一方、WHOやFDA、EMAでは過去の実績や3Rの観点から異常毒性否定試験が削除され、日本においても国際調和に基づく異常毒性否定試験削除の対応が求められている。そこで、省略規定導入後の製造・出検状況を検証し、生物学的製剤基準(各条)からの削除について検討することとした。

B. 研究方法

血液製剤に関しては、異常毒性否定試験は2005年に既に国家検定から廃止されており、現在は製造所における自家試験のみが引き続き実施されている。各製造所に自家試験記録の提出を依頼し、未出検のロットも含め、製造記録を含め、検定廃止以降過去16年間の結果を精査した。

生ワクチン等に関しては、全製造所からロットリリースの対象となる製剤ごとの直近

50ロットの自家試験結果の提供を依頼し、得られた製剤の各6~50ロット分の製造履歴および異常毒性否定試験結果について検証した。

組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)に関しても、製造所より国家検定省略規定導入後の試験結果(実施していれば)及び製造記録を提出していただき、異常毒性否定試験結果について検証した。

また、異常毒性否定試験結果解析に基づき、生物学的製剤基準からの削除が可能と考えられた製剤に関しては、製造所に異常毒性否定試験を生物学的製剤基準より削除しても、製造上、品質管理上問題ないかを確認した。

(倫理面への配慮)

本研究課題は過去に実施された国家検定試験の結果およびメーカー自家試験のデータ解析に基づく研究課題であり、追加で動物実験をするものではない。また国立感染症研究所で実施された試験に関しては、全て動物実験委員会において承認されている。

C. 研究結果

血液製剤の異常毒性否定試験について

検定廃止以降過去16年間の結果を精査した結果、対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく、試験結果により検定申請を取り止めたロットがないこと、再試験率は低く、試験成績も安定していたことが確認された。また、病理検査等による異常所見等の報告もなかった。以上の結果より、過去16年、血液製剤等においては、異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず、今後、異常毒性否定試験を廃止しても問題がないことが確認され

た。また、血漿分画メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

生ワクチン等の異常毒性否定試験について

対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく、試験結果により検定申請を取り止めたロットはないこと、試験成績も安定していたこと、病理検査等による異常所見等の報告もなかったことから、生ワクチン等においては、異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず、今後、異常毒性否定試験を生物学的製剤基準(各条)から削除しても、製剤の品質管理等に問題がないことが確認された。また、製造メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (酵母由来) における異常毒性否定試験について

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来)については、2013 年の省略規定導入後、省略規定および再省略規定に基づき、一定ロット数の異常毒性否定試験が国家検定・自家試験として再開されたが、実施期間において国家検定・自家試験いずれも全て適合であり、問題は認められず、過去 10 年に渡り、異常毒性否定試験を実施しなくても、品質管理上問題は発生しておらず、生物学的製剤基準から異常毒性否定試験の削除が可能な状況であると考えられた。

また一変等によって異常毒性否定試験が再開された場合に関しても製剤及び本試験の問題は確認されておらず、一変等で承認を受けていれば省略導入後に試験を再開する意義は低いことが確認された。

また、製造メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

D. 考察

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施されてきた。ワクチンにおいては、国家検定に製造・試験記録等要約書 (SLP) 制度が導入され、長期に安定した試験結果を得ているワクチン製剤に関しては、多くの製剤で 20-50 回の合格確認後に異常毒性否定試験が省略可能となる「省略規定」を導入し、国家検定及びメーカー自家試験が順次省略されてきた。

今回、異常毒性否定試験の「省略規定」を初めて導入した組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来)に関し、省略以降、おおよそ 10 年に渡る製造実績、異常毒性否定試験の再開、再省略の経過とその試験記録を確認、精査した。その結果、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、省略規定導入時に設定した「再開規定」に関しても、一部変更承認申請が適切に実施されていれば、再開する意義も低いことが確認された。上記の結果に基づき、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン(酵母由来)に関しては、生物学的製剤基準より異常毒性否定試験を削除することが確定した。現在、2022 年 4 月の告示にて削除が予定されている。

また、生ワクチン等に関しては、そもそも国家検定として異常毒性否定試験が実施されておらず、メーカーのみが自家試験を実施している状況であった。このような状況で、

過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。こちらも、2022年4月の告示にて削除が予定されている。

血液製剤に関しては、2005年に国家検定の廃止が決まったが、それ以降は生ワクチン同様にメーカーのみが自家試験を実施している状況であった。このような状況で、過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。パブリックコメントを経て、2021年10月21日付で生物学的製剤基準が改正され、血液製剤のすべての各条より異常毒性否定試験の項目が削除された（厚生労働省告示第376号）。

異常毒性否定試験は生物学的製剤基準の一般試験法に記載され、ワクチン等及び血液製剤の安全性試験、品質管理試験として長年にわたり実施され、品質管理上、一定の役割を果たしてきたといえる。今後、すでに省略規定を導入した製剤や今回、生物学的製剤基準より削除した組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）などのように、遺伝子組み換え製剤に分類される他製剤などについても、生物学的製剤基準からの削除を検討が可能となると考えられる。その一方で異常毒性否定試験に代わる、新たな品質管理試験法の開発も期待されている。製剤の特性に鑑みた試験法が開発され、ワクチンの品質管理が向上することが期待される。

E. 結論

血液製剤に関しては、検定廃止以降過去16年間の結果を精査した結果、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、

問題がないことが確認された。また生ワクチン等に関しても、過去の試験記録、製造記録を確認することで、同様に異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。省略規定が初めて導入された組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）に関し、異常毒性否定試験を実施しなくても、製造上、問題がないことが確認された。また、省略規定導入時に設定した「再開規定」に関しても、一部変更承認申請が適切に実施されていれば、再開する意義も低いことが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, **Mizukami T**, Hasegawa H, Ebihara H, Ken M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants. *Med.* 2022;3(4):249-261.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006.Epub 2022 Mar 4.
- 2) Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, **Mizukami T**, **Hamaguchi I**. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate

- fine particle-induced IL-1 α secretion. *J Immunotoxicol.* 2021; 18: 163-172.
- 3) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses. *PLoS Pathog.* 2021;17: e1009890
 2. 学会発表
 - 1) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 瀧口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第 68 回日本ウイルス学会学術集会. 神戸. 2021 年 11 月 16 日 (火) ~18 日 (木)
 - 2) 水上拓郎, 佐々木永太, 百瀬暖佳, 古畑啓子, 瀧口功. システム・ワクチノロジーを応用した in vitro 次世代アジュバント・ワクチン安全性評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第 34 回大会. 2021 年 11 月 11 日-13 日 (オンライン共催)
 - 3) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 瀧口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清パネルを用いた mRNA ワクチンの有効性・安全性に関する研究. 第 25 回日本ワクチン学会学術集会, 長野県軽井沢, 2021 年 12 月 3 日-5 日(日)。
 - 4) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Hamaguchi I. Systems vaccinology enable us to evaluate vaccine safety and quality *in vitro*. *WCII – the 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences*, August 23 – September 2, 2021, virtual congress
 - 5) Mizukami T. “Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test. Planning common next steps” . **A workshop organized by AFSA/HSI and EFPIA in collaboration with IABS**. October 14th, 2021, Zoom webinar
 - 6) Mizukami T. Current Status of Abnormal Toxicity Test in Japan -Removal of Abnormal Toxicity Test in Japan- **5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines**. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
- 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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

不活化ウイルスワクチンの国家検定の見直し

研究分担者 伊藤 睦代 国立感染症研究所 ウイルス第一部

研究協力者 河原 円香 国立感染症研究所 ウイルス第一部

研究協力者 仲山 紀子 国立感染症研究所 ウイルス第一部

研究要旨：ヒト用狂犬病ワクチンの力価試験は動物を用いる方法で行われているが、動物愛護の観点から見直しが求められている。本研究では、欧州医薬品品質部門（EDQM）が主催する狂犬病ワクチンの力価試験を抗原 ELISA に置き換えるための国際共同研究に参加し、力価試験法を動物を用いる試験から抗原 ELISA に変更することを目的としている。本年度は EDQM から提供されたプロトコルに従い、国際標準品と試験サンプルを用いた ELISA 試験を行い、概ね良好な結果を得た。ただし、いくつかのサンプルでは結果にばらつきが見られたことから、引き続き原因究明と試験結果の安定化のための研究を行う。

A. 研究目的

狂犬病は日本では 1957 年以降、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っているとされており、トラベラーズワクチンとして需要がある。2006 年に 2 件、2020 年に 1 件の輸入狂犬病が国内で発生したことから狂犬病ワクチンに対する関心が高まり、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（乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン）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（ラビピュール）も供給されている。

ヒト用狂犬病ワクチンの力価試験では、マウスの腹腔内に段階希釈したワクチンを 2 回接種した後、致死性の狂犬病ウイルスを脳内接種してその生死によりワクチンの効果を見る方法が使用されている。しかしながら、動物愛護の観点より問題があるこ

とが指摘されている。我々はこれまでに、生物学的製剤基準に動物の苦痛を和らげるための人道的エンドポイントを導入してきた。しかし、最終的には動物を全く用いない代替試験法の導入が望まれる。

欧州医薬品品質部門（EDQM）では、2018 年から **Biologocal Standarisation Programme 148 (BSP148)** としてヒト用狂犬病ワクチン力価試験法を抗原 ELISA 法に置き換えるための国際共同研究を組織している。この研究の目的は①様々なウイルス株および製法を用いて製造されたヒト狂犬病ワクチンに対する抗原 ELISA の適応性および頑健性を評価すること。②抗原 ELISA のバッチリリースに対するグローバルな適用性と、欧州薬局法における実装を評価すること。となっており、**Phase1** では準備と事前評価、**Phase2** では国際共同研究による適応性および頑健性を評価、**Phase3** では各国で市販さ

れているワクチンの試験成績による適用性と頑健性の評価することになっている。コロナウイルスの世界的流行や抗体の準備などのためにスケジュールは大幅に遅れているが、2021年3月にはPhase2が開始された。本研究では、BSP148の国際共同研究に参加しその結果を評価することで、力価試験法を動物を用いる試験から抗原ELISAに変更することを目的としている。

B. 研究方法 抗原 ELISA

試験は EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って行われた (図 1)。抗原補足用モノクローナル抗体(clone 1112-1)を Dilution buffer (Tween 20 0.05%および BSA 0.1%を含む DPBS : GIBCO 14190) により 200 倍に希釈して ELISA プレート (NUNC#439454) に 100 μ L/well 分注し、16–20 時間 4°C で放置した。プレートウォッシャー (MW-96EX : BioTec) で Washing buffer (0.05% Tween 20 を含む DPBS) を用いて 3 回の洗浄を行った。Blocking solution (BSA 1%を含む DPBS) を分注して 1 時間 37°C でブロッキングを行った。ワクチンサンプル 10 種類 (A–K) および国際標準品 (IS) を 0.4%NaCl または H₂O により溶解した。溶解したサンプルおよび IS は Dilution buffer (0.05%Tween 20 および 0.1%BSA を含む DPBS) を用いて適当な濃度に前希釈した。Washing buffer で 3 回の洗浄を行った後、希釈したサンプルおよび IS を 100 μ L/well 分注した。プレートをプレートシェーカー (BIOSAN LTD. PSU-2T) により 650rpm で振とうしながら 37°C で 1

時間感作した。Washing buffer で 3 回の洗浄を行い、Dilution buffer で 2500 倍に希釈した検出用モノクローナル抗体 (D1-25,biotin) を 100 μ L/well 分注し、振とうしながら 37°C で 1 時間感作した。Washing buffer で 3 回の洗浄を行い、Dilution buffer で 5500 倍に希釈した Streptavidin, Peroxidase Conjugated (SIGMA S2438) 100 μ L/well を分注し、振とうしながら 37°C で 1 時間感作した。o-phenylenediamine dihydrochloride (OPD : SIGMA P3804) をクエン酸リン酸緩衝液で溶解した液に 30%過酸化水素水を溶解液の 0.03%分加えて 100 μ L/well 分注し、37°C で 30 分感作した。50 μ L/well の 2N 規定の H₂SO₄ を加え反応を止め、マイクロプレートリーダー (Multiskan FC:Thermo Fisher Scientific) を使用して OD492 nm および OD620nm での吸光度を測定した。IS および一部サンプルを用いたプレテスト 7 回の後、本試験 3 回を行った。

試験結果の解析

EDQM が品質管理試験のために開発したソフトウェアである Combi Stats を用いて試験結果を解析した。解析には OD492 nm から OD620nm を引いた値を使用した。サンプルを加えていないブランクの値が 0.02 以下であることを確認した。解析モデルを Sigmoid curves (In dose)、Transformation を 5-parameters (asymmetric) に設定して解析を行った。IS は 5 国際単位 (IU) /mL とした。結果をレポート用シートにまとめ、EDQM に送付した。

(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

EDQM の BSP148 Phase 2 Study Protocol を元にチェックリスト形式のプロトコルを作成した (図 2)。これに従いプレテストを行ったところ、予想より OD 値が高かったため、EDQM の管理者責任者とオンライン会議およびメールにより協議し、前希釈の濃度の調整を行った。さらに試験結果が安定しなかったため、試薬の変更、プレートやチューブ等プラスチックウェアの変更、試薬保管方法の変更、機器の変更などを適宜行いながら合計 7 回のプレテストを行った。IS の結果が安定したところで本試験 3 回を行ったところ、ほとんどのサンプルでは、3 回の試験で安定して予想と近い値が得られた (図 3)。一方、サンプル F, H および K では結果にばらつきが見られた。

D. 考察

プレテストでは試験結果が安定しなかったが、EDQM のサポートを受け様々な改善を重ね、ほとんどの検体では予想通りの安定した結果を得ることが出来た。結果にばらつきが見られたサンプルについて、明確な原因を見出すことはできなかった。しかし、全て前希釈の倍率が高いもの (原液の濃度が高いもの) であったことから、試験に使用したピペットの精度によるブレの可能性が考えられた。今後ピペットおよびチップ

の精度管理をより厳しくし、EDQM より提供された追加のサンプルを用いて追加の実験を行う予定である。また、Phase3 のプロトコルの決定を待ち、国内のワクチンサンプルを使用した試験を行う予定である。

E. 結論

EDQM の国際共同研究に参加し、プロトコルに従って 3 回の試験結果を解析して報告した。今後引き続き試験の安定化および国内ワクチンを用いたバリデーションを行う。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. J Travel Med. 2021 Dec 29;28(8):taab151.
- 2) 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 70:59-63.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし





European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare / Direction européenne de la qualité des médicaments & des soins de santé
 Funded by the European Union and the Council of Europe
 COUNCIL OF EUROPE / Implemented by the Council of Europe
 EUROPEAN UNION / CONSEIL DE L'EUROPE

EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION

MW/sw
 Working document, with no legally binding status, intended exclusively for the addressees and their associates, under the responsibility of the addressees (listed opposite). Level 4
 English / Anglais

PA/PH/BIO (20) 33 R1
 Strasbourg, February 2021

BIOLOGICAL STANDARDISATION PROGRAMME

BSP148 Phase 2 Study Protocol

- 1 **5. PROCEDURE**
- 2 **CAUTION: DO NOT LET THE MICROPLATES DRY OUT** during the whole procedure.
- 3 → always stack plates and cover the upper plate with an empty plate or a lid to
- 4 avoid plates to dry out.
- 5 **5.1. Plate coating**
- 6 - Dispense 100 µL/well of freshly prepared working solution of capture mAb in the 96-well
- 7 microplates.
- 8 - Seal plates with an adhesive plastic film and incubate for 16 to 20 hours at +5°C ± 3°C.
- 9 - After incubation, plates still filled with coating buffer can be stored at -70°C for up to 3
- 10 months until use.
- 11 **5.2. Blocking phase**
- 12 Washing volume should be adapted according to the available equipment:
- 13 • 500 µL/well if using an automated ELISA microplate washer (with liquid aspiration) or
- 14 • 300 µL/well if performing manual washing.
- 15 - If using coated microplates stored at -70°C: thaw plates at room temperature for about
- 16 30 min. (do not heat the plates).
- 17 - Wash plates 3 times with Washing buffer (PBS-T).

図1：EDQMから提供されたプロトコル

BSP148 Phase 2 Study Protocol

Trial No.

Laboratory of neuroviruses, National Institute of Infectious Diseases

<u>PLATE COATING</u>	
Date	
Sign	
Preparation of Capture Mab(clone 1112-1)	
Mab clone1112-1 RD biotech, Plate:NUNC#439454	
<input type="checkbox"/> Dilute capture Mab as below	
	:200 (Total 256well)
CaptureMab(clone 1112-1)	145 uL
Coating Buffer(Date: _____)	29 mL-145 uL
1. Plate coating	
<input type="checkbox"/> Dispense 100 µL/well of capture mAb.(Lane1–11)	
<input type="checkbox"/> Incubate plates at +5 °C ± 3 °C, 16 to 20 hours _____ : _____ ~ _____ : _____	
After incubation, plates still filled with coating buffer can be stored at -70°C for up to 3 months until use.	
<u>ELISA RE</u>	
<u>ACTION</u>	
Date	
Sign	
<input type="checkbox"/> If using coated microplates stored at –70°C: thaw plates at room temperature for about 30 min. (do not heat the plates).	
2(Pre) Preparation of reagent	
DPBS--GIBCO 14190(lot# _____), BSA: SIGMA A2153 (lot# _____), Tween20 WAKO 167-11515(lot# _____)	
<input type="checkbox"/> Blocking solution(PBS – BSA 1%) 0.35 g of BSA + 35 mL of PBS	
<input type="checkbox"/> Washing buffer: PBS 1X – Tween 20 0.05% (PBS-T) 1 mL Tween + 2 L PBS	
<input type="checkbox"/> Dilution buffer: PBS 1X – Tween 20 0.05% - BSA 0.1% (PBS-T-BSA) 0.2 g of BSA + 200 mL of Washing buffer (PBS-T)	

図 2 : 作成したチェックリスト方式のプロトコル

Calculated potencies vs. IS7 (IU/mL)

	Assay 1	Assay 2	Assay 3
Sample A	6.20601	6.05636	6.01132
Sample B	14.3831	13.3241	13.5208
Sample C	6.44070	6.24184	6.25614
Sample D	7.03583	6.66416	6.58243
Sample E	8.09377	9.49015	8.31316
Sample F	31.4241	35.4833	31.8947
Sample G	14.33565	9.08623	8.52608
Sample H	18.2601	26.7773	53.8101
Sample I	7.01303	7.02014	6.65297
Sample K	14.3983	14.8602	22.5646

Confidence limits do not have to be reported.

If CombiStats was used for the calculations, please submit the EPA files in addition to this reporting sheet.

図 3 : 本試験 3 回の試験結果

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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

「細菌ワクチンの国家検定の見直し」

—ジフテリア毒素、破傷風毒素、ボツリヌス毒素の 3Rs に対応した検出法の開発—

研究分担者 妹尾 充敏 国立感染症研究所 細菌第二部第三室 室長
研究協力者 岩城 正昭 国立感染症研究所 安全実験管理部 主任研究官
嶋崎 典子 国立感染症研究所 ウイルス第三部 主任研究官

研究要旨：ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドの無毒化試験およびボツリヌス抗毒素製剤の力価試験について、動物実験の 3Rs に対応した試験法を開発することを目的として、発育鶏卵で毒性の検出が可能かを調べたところ、程度の差はあるものの、3種全ての毒素の毒性が発育鶏卵で検出できることが示された。今後、詳細な検討を行い、現行法の代替法になり得るかを判断する。

A. 研究目的

現在、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドでは、有効性を確認するための力価試験、安全性を確認するための無毒化試験が国家検定として実施されている。力価試験では、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド共にマウス、無毒化試験では、ジフテリアトキソイドはウサギ、破傷風トキソイドはモルモットを使用することから、動物実験の 3Rs に対応した試験法の開発が必要とされている。本研究では、無毒化試験に着目し、ウサギおよびモルモットの代替として発育鶏卵を用いることを考えた。孵化前の発育鶏卵は動物個体ではないと考えられていることから、発育鶏卵を用いてジフテリア毒素および破傷風毒素の毒性を検出する方法が開発できれば、3Rs に対応した無毒化試験法になると考えている。また、国家検定は実施してい

ないが、ボツリヌス抗毒素製剤の力価試験についてもマウスを用いるため、ボツリヌス毒素についても発育鶏卵で毒性を検出できるかを検討した。

B. 研究方法

1. 接種方法の検討

各毒素の毒性を発育鶏卵（10 日卵）で検出するための接種法を確立するため、長さの異なる注射針（ $1/2$ "、 $3/4$ "、1"、 $1 1/4$ "、 $1 1/2$ "）を用い、墨汁を投与することで検討した。また、接種箇所の検討も併せて行った。

2. ジフテリア毒素の接種

ジフテリア毒素としてシック試験毒素 Lot.59-2 を用いた。異なる濃度（400, 40, 4 MRD(minimal reacting dose;ウサギ

皮内最小発赤毒素量)/0.1 mL) のシック試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

3. 破傷風毒素の接種

破傷風毒素として破傷風試験毒素 Lot. 5 を用いた。異なる濃度 (30000, 3000, 300 LD₅₀/0.1 mL) の破傷風試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

4. ボツリヌス毒素の接種

ボツリヌス毒素として、A 型ボツリヌス試験毒素 Lot. 5 を用いた。異なる濃度 (590, 59 LD₅₀/0.1 mL) の A 型ボツリヌス試験毒素を接種することによって、発育鶏卵での毒性の現れ方を確認した。

(倫理面への配慮) 発育鶏卵を用いることは動物実験に該当しないが、それは孵化前であり、孵化を伴う場合は該当するため、実験は全て孵化を伴わない条件で行った。

C. 研究結果

1. 接種方法の検討

発育鶏卵は 10 日卵を使用し、気室側もしくは気室と反対側の外殻にドリルで 0.5 mm 程度の穴を開け、異なる長さの注射針を挿入し、墨汁を接種した。その後、割卵し、墨汁が接種された箇所を確認した。結果は表 1 に示した。また、図 1 に接種された箇所別の画像を示した。

表 1. 接種条件と接種箇所

注射針長さ	気室側から接種	気室と反対側から接種
1/2"	尿膜腔	尿膜腔
3/4"	尿膜腔	卵白
1"	尿膜腔	卵白と卵黄
1 1/4"	尿膜腔	卵黄*
1 1/2"	卵黄*	卵黄

*卵黄に入ることが多いが再現性が低い

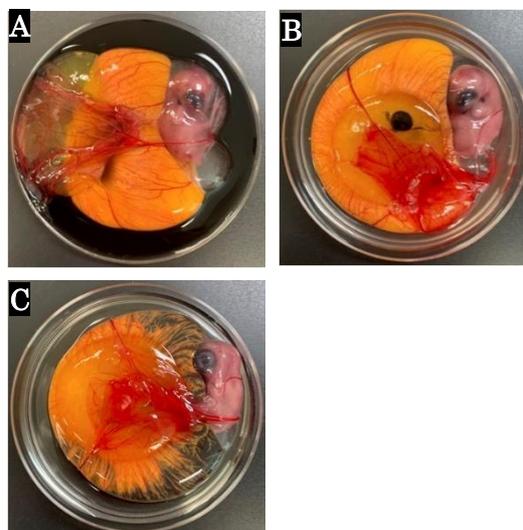


図 1. 墨汁が尿膜腔(A)、卵白(B)、卵黄(C)に接種された卵割後の状態

2. ジフテリア毒素

1. の検討から、「気室側から注射針 1/2" を用いて接種」し、尿膜腔へ接種した場合と「気室の反対側から注射針 1 1/2" を用いて接種」し、卵黄へ接種した場合について検討した。その結果、尿膜腔に接種した場合、ジフテリア毒素の胎仔への影響は認められなかった。一方で、卵黄へ接種した場合、胎仔へ影響が現れた。孵化前の 20 日卵を割卵し、胎仔の状態を観察すると、高濃度 (400 MRD/0.1 mL)

の場合は、接種後まもなく成長が止まったことが確認された（図 2B-1）。また、中濃度（40 MRD/0.1 mL；図 2B-2）および低濃度（4 MRD/0.1 mL；図 2B-3）では、コントロール（緩衝液接種；図 2A）では、コントロール（緩衝液接種；図 2A）に比べ、卵黄の回収が遅れていた。

3. 破傷風毒素

破傷風毒素に関してもジフテリア毒素と同様の検討を行った。その結果、尿膜腔に接種した場合、破傷風毒素においても胎仔への影響は認められなかったが、卵黄へ接種した場合は胎仔へ影響が現れた。20 日卵の胎仔の状態を観察すると、高濃度（30000 LD₅₀/0.1 mL；図 2C-1）の場合であっても成長が止まることなく、中濃度（3000 LD₅₀/0.1 mL；図 2C-2）と同様に卵黄の回収が遅れるに留まった。さらに、低濃度（300 LD₅₀/0.1 mL；図 2C-3）では卵黄の回収の遅れは観察されなかった。

4. ボツリヌス毒素

ボツリヌス毒素については「気室の反対側から注射針 1½”を用いて接種」し、卵黄へ接種した場合についてのみ検討した。その結果、高濃度（590 LD₅₀/0.1 mL）の場合は高濃度のジフテリア毒素を接種した場合と同様に接種後まもなく成長が止まったことが確認された（図 2D-1）。低濃度（59 LD₅₀/0.1 mL）では、卵黄の回収が遅れた上、一部の卵黄が漏れている状態が観察された。

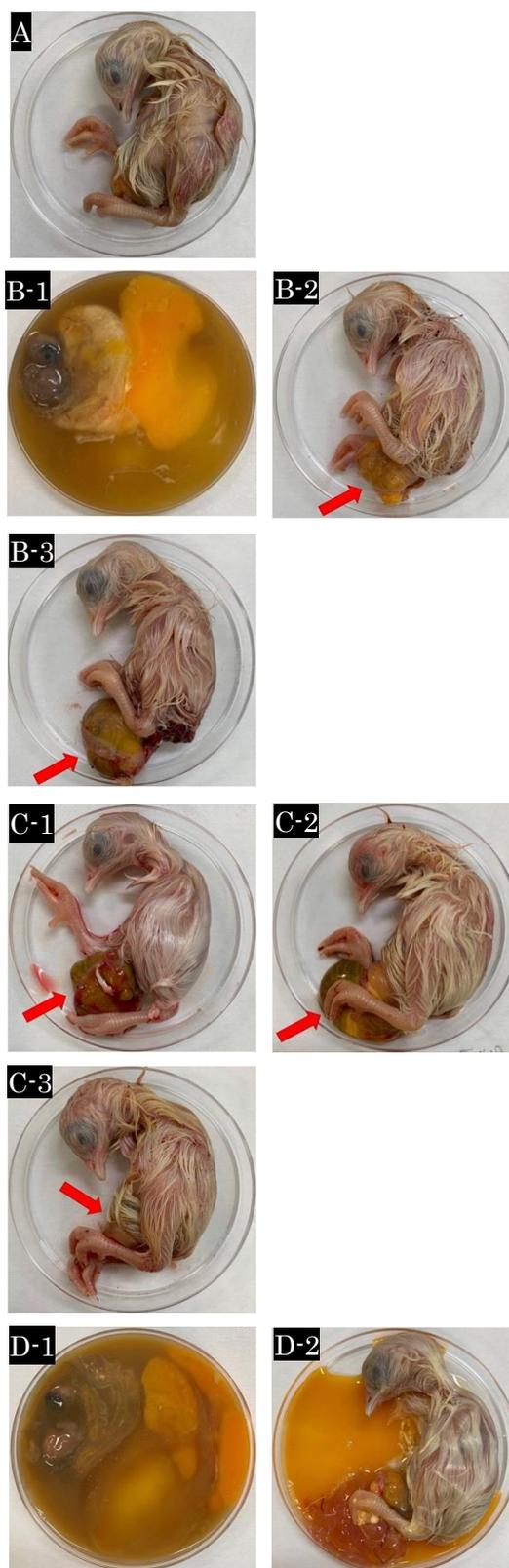


図 2. (A)緩衝液を接種した胎仔、(B)ジフテリア毒素を接種した胎仔（1: 400 MRD/0.1

mL, 2: 40 MRD/0.1 mL, 3: 4 MRD/0.1 mL)、(C)破傷風毒素を接種した胎仔 (1: 30000 LD₅₀/0.1 mL, 2: 3000 LD₅₀/0.1 mL, 3: 300 LD₅₀/0.1 mL)、(D)ボツリヌス毒素を接種した胎仔 (1: 590 LD₅₀/0.1 mL, 2: 59 LD₅₀/0.1 mL)

D. 考察

発育鶏卵 (10 日卵) の尿膜腔および卵黄に毒素を接種する方法を確立し、それに従い、ジフテリア毒素、破傷風毒素を接種すると、どちらの毒素においても尿膜腔では胎仔に影響がなく、卵黄に入った場合に胎仔に影響が現れた。これは毒素が胎仔の体内に入るか否かが影響を左右するのだと考えられる。ジフテリア毒素およびボツリヌス毒素では、高濃度において胎仔の成長が止まったが、破傷風毒素では高濃度であってもそのような影響は観察されず、卵黄回収の遅れに留まっ

た。これは破傷風毒素が神経細胞を逆行性に移動し、シナプス前終末に移行し、抑制性伝達物質の放出を抑制する、という作用機序を持つため、神経系が未発達の胎仔では、ジフテリア毒素やボツリヌス毒素ほど影響がなかったと推測される。

E. 結論

本研究において、ジフテリア毒素、破傷風毒素、A 型ボツリヌス毒素の毒性を発育鶏卵で検出することが可能であることが明らかになった。今後、さらに詳細な検討を行い、ジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドの無毒化試験、ボツリヌス抗毒素製剤の力価試験で用いられている現行法の代替法となり得るかを判断する予定である。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

国家検定の試験頻度等の見直し及び試験検査機関の品質システムに関する検討

研究分担者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	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
	湯浅 磨里	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：

ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入する基本方針（案）を作成した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制が整備された。国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることにより、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入などに応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

試験検査機関の品質システムについて検討した。PIC/S や WHO において ISO 17025 が実質的な国際標準となっている現状を踏まえると、感染研としても ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられた。認定取得の過程は、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。

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、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、我が国に流通するワクチン等の品質確保において重要な医薬品規制制度の一つである一方、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

チン等の迅速・安定供給の障壁にな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製造ロットごと実施しているが、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（以下、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がされており、こうした方式は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。過去の国家検定制度に関する研究（「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構築のための研究」等）において、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等の検討が行われてきたが、一部の製造業者で製造販売承認書と製造実態との齟齬が認められた事例等、医薬品に対する信頼を揺るがす重大な事例が発覚したことなどが逆風となり、国家検定において検定機関が実施する試験を従来の全ロット試験から一部ロット試験に移行するといった規制緩和については、実運用化が進められなかった側面がある。しかしながら、上記法令違反事例の後、製造販売承認書と製造実態との整合性に係る一斉点検や無通告査察を含めた GMP の強化等がなされ、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（以下、SLP）の審査が平成 24 年 10 月から導入され、ワクチン製品の品質等に係る情報が十分に蓄積されていることや、新型コロナウイルス感染症の蔓延を契機に新規モダリティのワクチンが次々と開発されていることなど、昨今の状況の変化に鑑みて、検定機関のリソース配分の最適化を含めた国家検定の合理化を早急に進める必要があると考えられた。したがって、本研究においては、国家検定の試験成績、SLP の情報等を活用したワクチンのリスク評価に基づく一部ロット試験導入の実運用開始に向けた検討を行った。

また、国家検定やその他の公的な試験検査を担当する公的試験検査機関における品質

システムをめぐる国内外の状況を整理し、感染研としてのあるべき対応を検討する。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制、これまでに検討してきたリスク評価に基づき国家検定における試験頻度を設定する際の基本方針（案）について、実運用開始に向けて再検討した。リスク評価方法については、リスク評価の試行データ等を活用しリスク評価シート（評価項目及び指標等）の見直し、解析の流れについて検討し、令和 2 年度の実績を含むリスク評価を実施し、ワクチンのリスク区分（試験頻度の設定）について検討した。なお、リスク評価の大項目として、適用、本質、製造実績、試験実績及びその他の状況を定めている。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

公的試験検査機関の品質システムに求められる要件について、国内外の考え方を整理し、各国の試験検査機関の対応状況について調査した。さらに、試験・校正機関の品質システムの国際規格である ISO/IEC 17025:2017 (JIS Q 17025:2018)「試験及び校正を行う試験所の能力に関する一般要求事項」（以下、ISO 17025）について、国内の ISO 認定機関から情報収集して、認定取得について具体的に検討した。

（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

これまでは主に国家検定制度に関する研究班内でリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に関する検討が進められてきたが、その実用化に当たっては、具体的な運用方針等を定める必要があるため、感染研のワクチン検定の実務を担当している部署の室長等で構成されるワーキンググループ（WG）会議を開催し、過去の研究班の検討結果である以下について説明し、意見を収集した。

- 1) リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）（図1）
- 2) リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制（図2）
- 3) 国家検定では入手できない情報（GMP調査の状況、市販後の安全性状況等、厚生労働省等との連携が必要な情報）の評価
- 4) リスク評価における各評価項目の重要度（リスク評価を行う上で各評価項目の重み付けの係数として設定する値）の設定（全製剤共通の重要度の採用）
- 5) ワクチンの品質リスク区分の設定方法
 - i) 製造・試験実績部分（リスク評価項目の大項目のうち、「製造実績」の一部、「試験実績」、「その他の状況」が該当）のみに基づいてワクチンのリスク区分を設定する方法
 - ii) ワクチン品質リスク中央値を基準としてワクチンのリスク区分を設定する方法
 - iii) 製剤固有部分（リスク評価項目の大項目のうち、「適用」、「本質」及び「製造実績」の一部が該当）と製造・試験実績部分の分布に基づいてワクチンのリスク区分を設定する方法（図3）

WG会議における検討を踏まえ、リスク評価及び試験頻度設定の組織体制については、提案していた所内委員会（リスク評価小委員

会）がリスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織として新たに設置（令和3年6月）された。共通の重要度（案）を設定したリスク評価シートについては、WG会議において、共通重要度は提案のとおりで問題ないことが確認されたが、リスク評価シートの大項目「その他の状況」中の小項目（評価項目）については、SLP 審査の実績に関する評価項目が1項目のみであるため、大項目を「SLP 審査」に変更し、SLP 審査に係る評価項目を整備することになった。そこで、SLP 審査の実績に係る評価項目、評価指標及び重要度の案を作成した。WGによりリスク評価項目の見直し内容の了承が得られたため、見直しを反映したリスク評価シート改訂版を作成し、製剤担当者に対して各品目のリスク評価（リスク評価シートへの単純リスクスコア（各評価項目に設定した指標に基づく配点）等の記入）を依頼した。

提出されたリスク評価シートを基に、単純リスクスコア等の整理、要検討事項（リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針、担当者（製剤）間の各評価項目に対するスコアリングの平準化等）を抽出し、令和3年9月に開催したリスク評価小委員会（以下、委員会）で検討した。検討事項と検討結果の概要を表1に示す。また、リスク評価に基づき国家検定に一部ロット試験を導入する対象については、小分製品とすることが確認された。委員会での検討結果に基づき、単純リスクスコアの見直し（再確認）、スコアの集計・解析を行い、試験頻度のレベル区分（案）を検討した。

リスク評価項目の単純リスクスコア及び重要度に基づいて、各製剤の全体リスクスコ

ア(各評価項目の単純リスクスコアを重要度に基づき重み付けしたリスクスコアを合計したスコア)を計算した。また評価項目の内容に従って「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアに分けて、各製剤のリスク評価を実施した。各ワクチンのリスクスコアの集計結果を評価し、試験頻度を減じる対象として全体リスクスコアが低いワクチンを選び、これらの品目がグラフの左下(低リスク側)に来るように基準線を設定した(図4)。不活化ワクチンの線の左下には上記ワクチン以外の不活化ワクチンがあり、スコアで見るとこのワクチンは上記ワクチンに次いで全体リスクスコアが低いため、本ワクチンも試験頻度を減じる対象に含めることとした。一方で、年間1ロット程度と出検頻度が低いワクチンは、試験頻度を減じる対象とするのは困難と考えられた。令和3年10月に再度委員会を開催し、解析の流れ(図5)、解析結果に基づき設定した試験頻度のレベル区分(案)を提案し、試験頻度を減じる対象ワクチン(品目)を選定した。選定したワクチンの副反応の発生状況については、予防接種後副反応疑い報告の状況として、報告頻度が比較的高いワクチンがあるものの、特に重篤な報告が多い状況ではないことが確認された。選定したワクチンの試験頻度は、リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)(図1)にしたがい50%とした。

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 リスク評価に基づく一部ロット試験の導入対象は小分製品の検定とする。
- ② リスク評価に基づき SLP 審査(全ロット) + 試験(全ロット or 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。

- ③ 全ロット試験を求める要件を定める。
- ④ 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、全ロット試験を求める要件(必須要件)に該当する事由が生じた場合は、直ちにレベル変更を行う。要件として、承認後の実績、不合格の発生状況、製造方法や試験方法の大きな変更、重篤な副反応の発生状況と国家検定で実施する試験結果の関連性、GMP 調査の状況など、国家検定で試験を実施する必要性を考慮する。
- ⑤ 出検頻度を考慮し、試験頻度(一部ロット試験の場合)の下限を設定する。
- ⑥ 試験品は、全ロット提出とする。

リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)を厚生労働省に提案し、方針内容について意見交換等を行った。国家検定では入手できない情報(GMP 調査の状況、市販後の安全性状況)の評価に関しては、スコアリングではなく、全ロット試験を求める要件項目として評価することになった。試験品の提出については、事前に感染研に提出される出検予定表から、感染研が試験を実施するロットを選出し、当該ロットの試験品のみが提出される見込みである。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme; 以下、PIC/S)は、医薬品分野における GMP 基準の国際調和、及び GMP 査察における相互信頼の維持と

査察品質の向上を目的とした査察当局間の非公式な協力組織である。法的な拘束力は無いが、事実上の GMP の国際標準として広く認知されており、日本は 2014 年に加盟を果たした。PIC/S のガイドラインでは、GMP 査察当局の要件として試験検査機関へのアクセスを確保することを求めており、その委託試験検査機関は、国際的に認知された基準に従ってクオリファイされていなければならない。「国際的に認知された基準」としては、ISO 17025 が例示されている。日本では PIC/S に加盟するにあたり、PIC/S の求める枠組みにしたがって GMP 調査要領（最新版は令和 4 年 3 月 17 日薬生監麻発 0315 第 5 号により通知）を改正し、その別添 2 で「医薬品等の試験検査を実施する公的認定試験検査機関に求められる要件について」（以下、公的認定試験検査機関の要件）が示されている。日本が PIC/S に加盟する際には、公的試験検査機関の一つとして感染研も PIC/S 査察団の調査を受け、ISO 17025 の枠組みや公的認定試験検査機関の要件に沿った品質システムを運用していることを説明した。

世界保健機関（以下、WHO）は、各国の薬事規制システムが、医薬品の品質、安全性及び有効性を確保する上で重要であり、世界保健の推進と進歩において必要不可欠な役割を果たしていることに鑑み、2014 年の WHO 総会決議（WHA Resolution 67.20）に基づいて、各国の薬事規制システムを評価してその強化に役立てるためのツール Global Benchmarking Tool（以下、GBT）（<https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>）を作成した。GBT は、「承認」や「査察」などの規制分野ごとに 9 つの

パートに分かれている。その中に Laboratory Testing と NRA Lot Release があり、国家検定を担当している感染研は、この 2 つのパートの評価対象となる。どちらの規制活動についても、その実施に当たり適切な品質システムを運用することが必須とされているが、参照すべき国際規格としては、Laboratory Testing では ISO 17025 が、NRA Lot Release では ISO 9001 が例示されている。

次に、各国の公的試験検査機関（National Control Laboratory; 以下、NCL）における、品質システムの運用状況について検討した。各国の規制当局（National Regulatory Authority; 以下、NRA）や NCL との間で、ワクチン等の生物学的製剤の品質情報や技術情報を共有し、ワクチン等の国際的な流通と利用を促進することを目的として、WHO に National Control Laboratory Network for Biologicals（以下、WHO-NNB）が設立された。2021 年 11 月の時点で 47 か国の NRA/NCL が加盟しており、日本は正式に加盟していないものの、オブザーバーとして参加している。WHO-NNB では、各国の NRA/NCL における品質システムの運用状況についても情報共有されており、その中で加盟国の NCL のほとんどが ISO 17025 の認定を取得済みであることが報告されている。

ISO 17025 の認定を取得するためには、認定機関の審査を受ける必要がある。そこで国内の認定機関である（公財）日本適合性認定協会（以下、JAB）にコンタクトをとった。認定取得までのおおよその流れを確認したところ、認定の申請→第 1 段階審査→第 2 段階審査→是正処置→認定証の発行である

ことが分かった(図6)。また、認定後には、毎年のサーベイランスと原則として4年ごとの再審査を受ける必要がある。認定取得の過程では専門家の審査を受け、その指摘事項に対応して是正処置を講じることにより、品質システムの強化と向上に資することが期待できる。認定は試験法ごとに与えられるが、審査の過程で技能試験(proficiency testing)の結果を提示する必要がある、どの試験法で認定を受けるかについては検討を要する。認定に要する費用は、申請料と登録料が各10万円、審査基本料21万円、審査料が人日あたり14万円程度である。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

国家検定におけるワクチンのリスク評価に基づく一部ロット試験導入の実運用開始に向けて、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制を検討し、図2に示すフロー及び組織体制が整備された。ま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)を作成し、厚生労働省との意見交換を行った。一部ロット試験を導入する対象は、小分製品とした。通常中間段階品は、複数ロットあるいは複数製品の小分製品の製造に用いられることなどから、中間段階品の国家検定への一部ロット試験の導入については、中間段階品の国家検定のあり方とあわせて慎重な検討が必要である。ワクチンのリスク評価に基づく国家検定の一部ロット試験方式の運用については、厚生労働省と感染研の意見交換、業界団体からの意見等を踏まえて、本制度の導入時に厚生労働省から通知される見込みである。

また本研究では、所内WG、委員会の意見

を参考にリスク評価項目(評価指標、重要度)を見直すとともに、解析方法の検討を進め(図5)、見直し後の評価項目(SLP審査に係る評価項目の追加等)に基づきリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定し、試験頻度を50%とした。

提出されたリスク評価シートを基に、単純リスクスコア等を整理する過程で見いだされた要検討事項(担当者(製剤)間の各評価項目に対するスコアリングの平準化等)に関しては、委員会において評価指標等の見直しを行い単純リスクスコアの再確認を実施することで解決を図った。ただし、大項目「本質」の評価項目である添加物については、来年度に引き続き指標の含めた再検討を行うことになった。また、SLP審査において見られる事例に関して現在のリスク評価ではリスクスコアに反映されないため、来年度にリスク評価シートの見直しの必要性を検討することになった。リスク評価については、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入などに応じて、評価項目や解析方法等の継続的な見直しが必要になると考えられることから、リスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織が設置されたことは、リスク評価を適切に運用していく上で重要な進展と考えられた。

本研究では、SLP審査実績が十分に蓄積されたワクチンを対象にリスク評価を検討したが、令和3年7月に新たにSLP審査が開始されたワクチン以外の製剤(血液製剤、抗毒素製剤、BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原)へのリスク評価の導入について、本研究班の各製剤を分担する研究項目として検討を進めることが望ましいと考え

られた。また、副反応の発生状況の評価については、症状の重篤度を反映したスコア化が望ましいとの意見、副反応の発生状況を継続的にモニターし、副反応発生率が高くなる傾向が認められれば試験頻度を変更できるような仕組みが望ましいとの意見が出されたことから、本研究班の分担研究項目（副反応等に係る情報の国家検定への活用）と連携した検討が引き続き必要である。

ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入された後は、低リスクとみなすワクチン（品目）を段階的に広げていくこと、またリスクが低いと評価された品目については次回以降のリスク評価で再度リスクが低いと評価されれば試験頻度を更に低くすることで、国家検定の最適化を進められることが期待できる。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO では、いずれもガイドライン等により公的試験検査機関において適切な品質システムを運用することを求めており、ISO の認定取得を要件とはしていないが、ISO 17025 を国際的な標準規格として例示している。国家検定 (NRA Lot Release) において試験を実施している各国の NCL の多くが、すでに ISO 17025 の認定を取得済みであることが明らかとなり、国家検定の分野でも、ISO 17025 が実質的な国際標準として広く受け入れられている状況が明確となった。認定を取得していないことは、将来的に、公的試験検査機関としての国際的な評価にとってマイナスとなることが懸念されることから、感染研としても ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられる。もとより、国家検定の信頼性を確保する

ためには品質システムを運用することが必須であり、ISO 17025 の認定を取得する過程では、品質システムの強化と向上が図られる効果も期待できることから、ISO 17025 の認定を取得することは、この点からも意味があることと考える。

E. 結論

1. ワクチンのリスク評価について

リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）を厚生労働省に提案した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることで、国家検定の最適化や国際統合化が期待できる。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO において、ISO 17025 が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研としても認定を取得することが望ましい。認定を取得する過程は、品質システムの強化と向上にも資することが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) Ochiai, M., Yamamoto, A., Fujimoto, H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th World Congress on Alternatives and Animal

Use in the Life Sciences, 2021 年 8-9 月

- 2) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. September 7th, 2021 Virtual Meeting. Organized by Taiwan FDA.
- 3) Ochiai M. Current Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
- 4) Ishii K. On-going Activities and Major

Achievements by NIID as WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

H. 謝辞

ワクチンに対するリスク評価の検討、リスク評価の実施及び試験頻度設定等にご協力いただいたワーキンググループ（ワクチン検定の担当室長等）、リスク評価小委員会など関係する先生方に深く感謝申し上げます。

図1 リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）概略

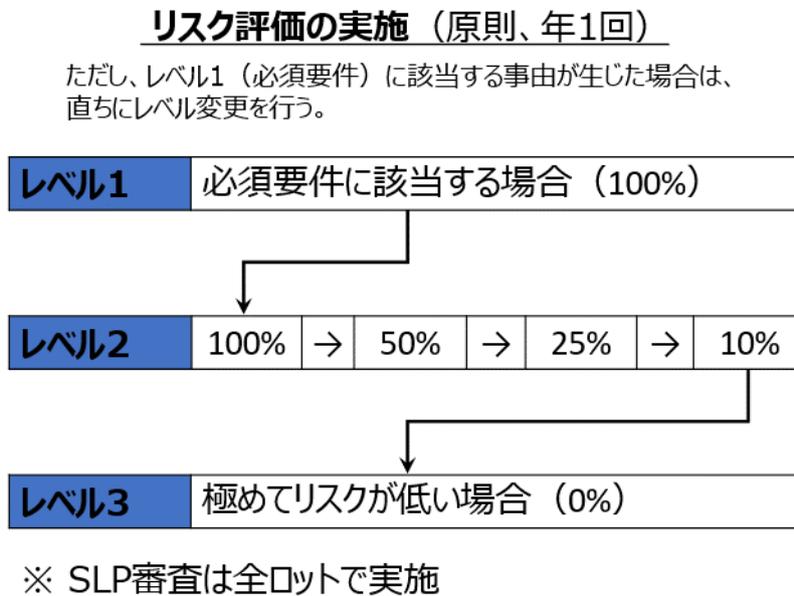


図2 リスク評価、試験頻度設定の流れ（案）

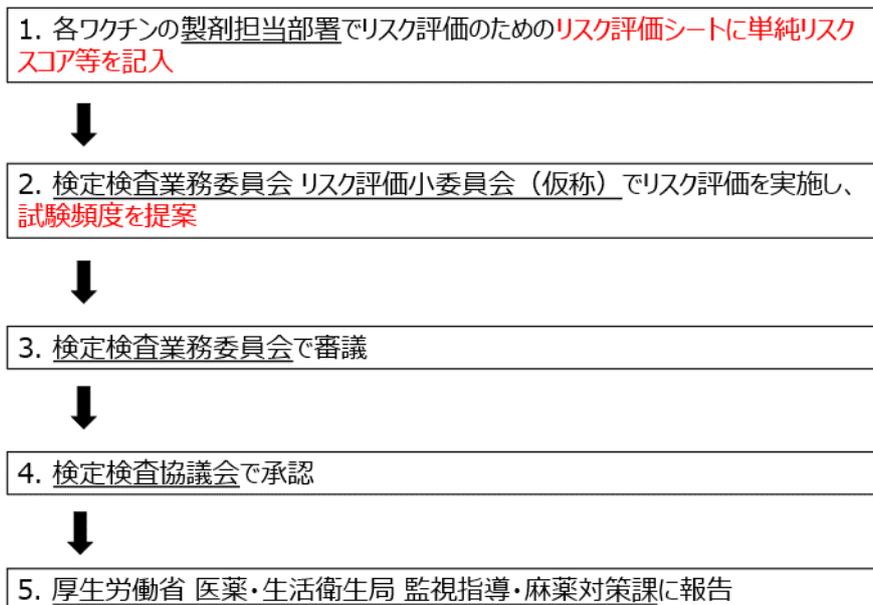


図3 解析の流れ（案）

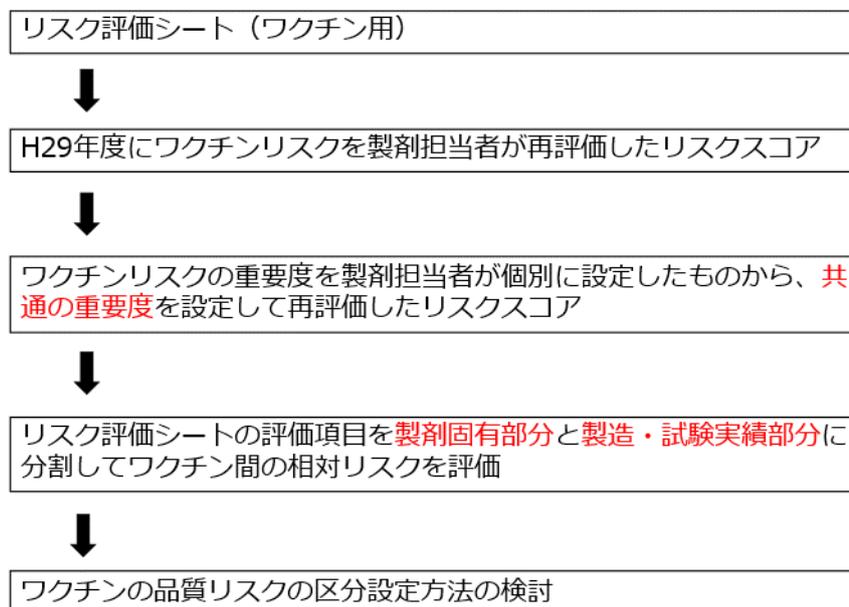
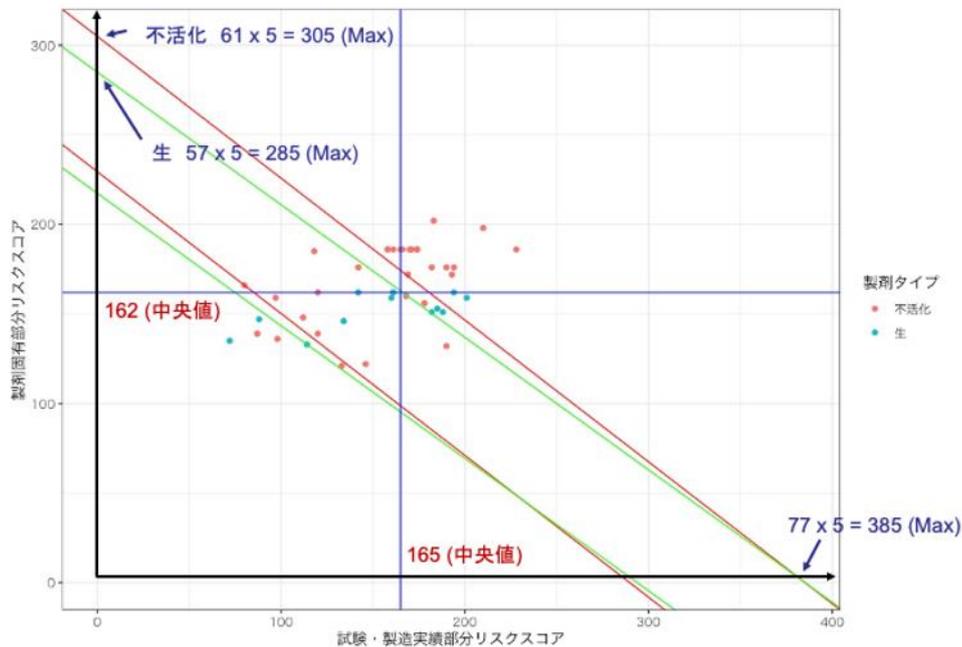


表1 検討事項一覧

No.	大項目	検討事項	検討結果
1	全般	リスク評価の対象期間は前年度を含む年間（20ロット未満の場合、20ロットまで遡る。ただし、SLP審査が導入された2012年10月以降を評価対象：将来的には最長10年間）にすることでよいか？	3 左記のとおり
2		リスクの過小評価を避けるため、原則として高リスク側で評価することでよいか？	左記のとおり
3		新規承認後、20ロット以上出検された製品、又は10年以上経過した製品は試験実施頻度を減じることができる対象とすることでよいか？	新規承認後3年以上経過し、20ロット以上出検された製品、又は10年以上経過した製品は試験実施頻度を減じることができる対象とする。
4		レベル1（全ロット試験）に該当する条件として、過去20ロット以内かつ10年以内に検定不合格がある製品にすることでよいか？	レベル1（全ロット試験）に該当する条件として、新規承認後3年未満又は過去20ロット以内かつ10年以内に検定不合格がある製品にする。
その他			
5～8	適用	対象年齢、対象者数、接種回数	
9～16	本質	不活化ワクチンのタイプ、添加物、生物由来原料、不純物等、製造株の変更、細胞基質等のタイプ、製造工程の複雑さ、製品の生物学的安定性、物理化学的安定性	
17	試験	再試験の発生状況（自家試験、検定試験）、	
18	実績	試験不成立の発生状況（自家試験、検定試験）	

図4 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定



リスクスコアのうち、「製造及び試験実績部分」の最大スコアは重要度総和 $77 \times$ 最大単純リスク 5 で 385 となる。一方、「製剤固有部分」では生ワクチンと不活化ワクチンでは異なる重要度を与える評価項目があるため、それぞれ生ワクチンの最大スコアは重要度総和 $57 \times$ 最大単純リスク 5 で 285 、不活化ワクチンの最大スコアは重要度総和 $61 \times$ 最大単純リスク 5 で 305 となる。今回評価した製剤の「製剤固有部分」と「製造・試験実績部分」のリスクスコアの中央値は、それぞれ 162 と 165 となった。全体リスクスコアの低い製剤の特徴を理解するために、生ワクチンと不活化ワクチンのそれぞれについて「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」で基準となる直線を定めた。

図5 解析の流れ

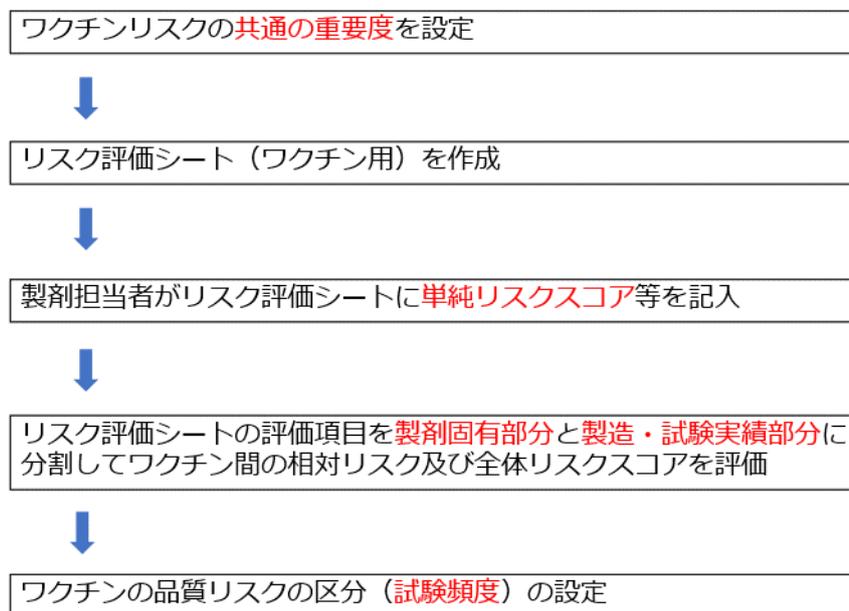
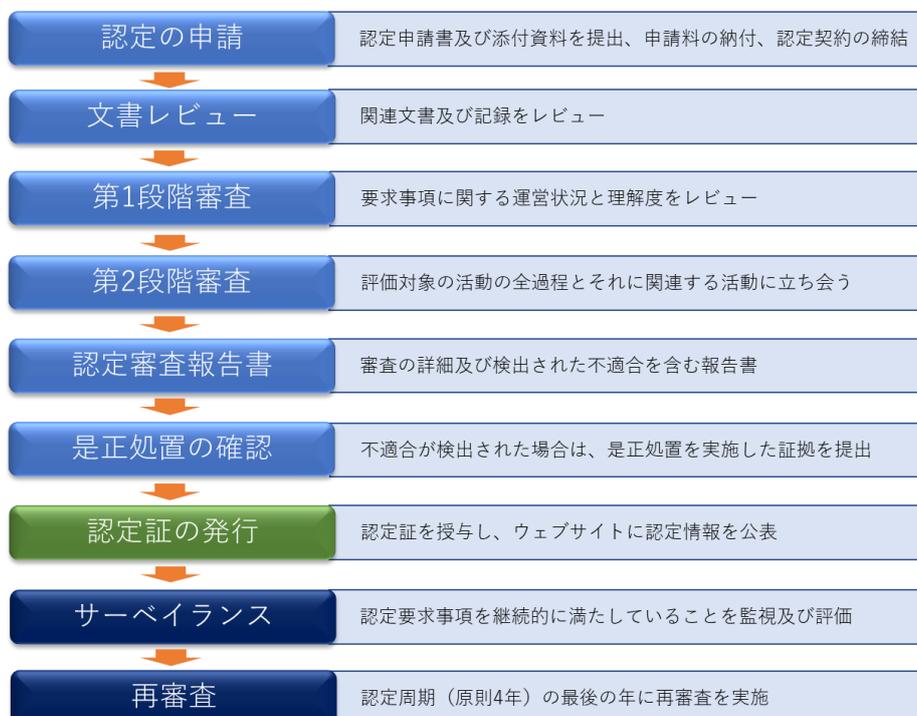


図6 ISO 17025認定までの流れ



Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I.	Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses	<i>PLoS Pathog</i>	17(8)		2021
Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I.	Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 α secretion	<i>J Immunotoxicol</i>	18(1)	163 - 172	2021
Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Ken M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T.	Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough infection by other variants.	<i>Med</i>	3(4)	249 - 261	2022

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M.	Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957.	J Travel Med.	28(8)		2021
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	70	59-63	2021

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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 藤田 隆宇

次の職員の令和3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液・安全性研究部 部長
(氏名・フリガナ) 浜口 功 (ハマグチ イサオ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 治療薬・ワクチン開発研究センター・センター長
(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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 隆宇

次の職員の令和3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
- 3. 研究者名 (所属部・職名) 感染症疫学センター・予防接種総括研究官
(氏名・フリガナ) 多屋馨子・タヤケイコ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 血液・安全性研究部 室長
(氏名・フリガナ) 水上 拓郎 (ミズカミ タクオ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) ウイルス第一部 第三室長
(氏名・フリガナ) 伊藤 睦代(イトウ ムツヨ)

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 共同研究契約について分担研究者と共有すべきとの指摘を受け、令和3年10月18日に文書にて情報共有を行った。)

(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3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
- 研究課題名 ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 細菌第二部・室長
(氏名・フリガナ) 妹尾 充敏・セノオ ミツシ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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3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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 品質保証・管理部 室長
(氏名・フリガナ) 落合 雅樹 オチアイ マサキ

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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。