

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 孝司

令和5(2023)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 .....	20
2.	蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直し	
	高橋 宜聖 .....	26
3.	動物試験に係る 3 R s の検討	
	花木 賢一 .....	29
4.	副反応等に係る情報の国家検定への活用に関する研究	
	多屋 馨子 .....	33
5.	異常毒性否定試験の実施方策の検討	
	倉光 球 .....	37
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 .....	43
7.	細菌ワクチンの国家検定の見直し	
	妹尾 充敏 .....	47
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 .....	51
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 .....	65

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) 品質管理試験法の評価と改良に関しては、試験値の正規分布仮定が困難な場合を想定し、矩形（一様）分布仮定における評価法を新たに開発した。複数の試験データ群について、正規分布法と矩形分布法の評価結果を比較した結果、いずれの評価結果においても、現場感覚と合致した判定が得られた。一方、基準値に近い値を含むデータ群では、矩形分布法の方がより厳しい判定になることが分かり、今回開発した矩形分布評価法は、試験値の異常値評価として利用可能であることが示唆された。異常毒性否定試験に関して検討を進め、結合型ワクチン、インフルエンザ HA ワクチン、四種混合ワクチンおよび関連ワクチン、組織培養ワクチン、およびウマ抗毒素類について異常毒性否定試験を実施しない品質管理の方法へ移行可能であることが確認された。これらの製剤の生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の削除は 2023 年 3 月までに厚生労働省から告示され、現在国内で販売されているすべての生物学的製剤について、生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の削除が完了した。動物実験については、毒素接種後の体温変化についてより正確な情報を得るために、データロガーを用いて毒素接種後の体温・運動量の推移を継続的に測定した。その結果、10LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、接種から死亡までの時間が異なる様々な接種濃度における体温変化について情報を得ることで、より正確な人道的エンドポイントの設定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ている。プロトコルの細かい点について見直しを行ったところ安定した結果が得られたため、今後は国内のワクチンについて、同方法で力価測定が可能か検証する。蛇毒抗毒素製剤については、たん白質含量試験および異常毒性否定試験について国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認したところ、蛇毒抗毒素製剤の国家検定における両試験の省略は可能であると考えられた。毒素定量法の検討については、培養細胞を用いた試験法の検討を開始した。無毒化試験で使用するために感度とアジュバントであるアルミニウムの影響を調べたところ、感度はウサギを用いた試験法のおよそ 10 倍、アルミニウムが培養細胞に大きな影響を及ぼすことはなく、判定においても一定の希釈で対応できることが明らかになった。今後、トキシド化が不完全なトキシドを用いた検討を行い、現行法の代替法になり得るかを判断する。

- 2) 2021 年 2 月から始まった新型コロナワクチンについて、厚生科学審議会で公表された結

果について検討した。新型コロナワクチン接種後の VVR は 10～20 代で頻度が高く、1 回目接種後は 2 回目より頻度が高かったことから、10～20 代への初回接種後は、VVR の好発時期である接種後 30 分間の体調観察が重要と考えられた。ワクチンの国家検定へのリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に向けて、リスク評価シートを見直し、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近の実績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、感染研でも ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられ、(公財)日本適合性認定協会に認定を申請した。認定取得の過程で見いだされた課題等への取組みは、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。

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

研究分担者		室長	
浜口 功	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長	谷生道一	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター
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	野島清子	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター
花木賢一	国立感染症研究所 安全実験管理部 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 室長
多屋馨子	神奈川県衛生研究所 所長	滝本一広	国立感染症研究所 安全実験管理部 室長
倉光 球	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 室長	田原口元子	国立感染症研究所 安全実験管理部
伊藤睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	網 康至	国立感染症研究所 安全実験管理部
妹尾充敏	国立感染症研究所 細菌第二部 室長	岩城正昭	国立感染症研究所 安全実験管理部・細菌第二部
落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長	木村睦未	神奈川県衛生研究所 企画情報部衛生情報課
		奥山 舞	国立感染症研究所 感染症疫学センター
		林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
<b>研究協力者</b>			
脇田隆宇	国立感染症研究所 所長	河原円香	国立感染症研究所 ウイルス第一部
水上拓郎	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	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  
 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  
 佐藤佳代子 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  
 阿戸 学 国立感染症研究所  
 感染制御部 部長  
 柗元 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  
 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

### 試験方法の評価と改良

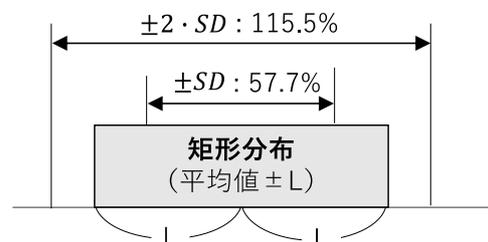
#### 国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

検定・検査に用いられる試験手法は多種多様であり、得られる結果のばらつき方も試験の性質によって異なる。このため、試験結果の安定性および同等性の判定方法については統一的な見解はない。これを踏まえ、データが一定範囲に分布し試験値のどの値も同じくらい確からしい場合に適用される矩形(一様)分布を仮定した評価法(矩形分布法)を新たに開発することを目的とした。また、昨年度開発した正規分布法と今回開発した矩形分布法を用いて、38 試験の実データについて安定性および同等性の評価を行った。試験値データ分布が平均値 $\pm L$ の矩形分布を示す場合、その標準偏差SDは一般に以下で算出される。

$$SD = \frac{L}{\sqrt{3}} = 0.577 \cdot L$$

これより矩形分布では、平均値 $\pm SD$ の範囲

において全データの57.7%を含有し、平均値 $\pm 2 \cdot SD$ の範囲で全データ分布を超えた115.5%の領域を含むことが分かる。



正規分布仮定における工程能力指数の概念では、データのほぼ100%が含まれる平均値 $\pm 3 \cdot SD$ (99.7%を含有)を判断基準とすることから、矩形分布仮定においても100%のデータを含む平均値 $\pm 2 \cdot SD$ を判断基準とした。

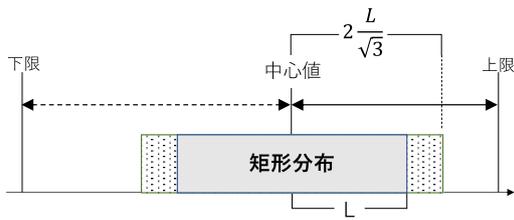
尚、実際の試験値では分布の偏りがあるため、矩形分布法での平均値は、実測データの平均値ではなく、データ分布の中心値、即ち最大値と最小値の相加平均値を使用する。

#### <安定性判断基準の定義>

測定値の中心値が、基準から $2 \cdot SD$ 以上離れている場合、試験は安定に実施されていると判断する。具体的には以下のS値が1以下であるときに、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = 2 \cdot SD / |\text{基準} - \text{中心値}| \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合は、式Sの分母は、[上限値-中心値]または[中心値-下限値]のいずれか小さい方に置き換える。尚、この評価法では最大値または最小値が基準値と一致または規格外である場合は、必ず $S > 1$ となる。



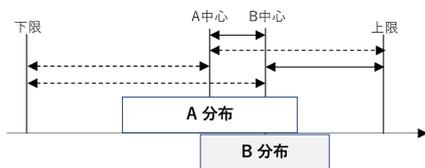
$$S = \frac{\frac{2L}{\sqrt{3}}}{\min\{\text{上限値} - \text{中心値}, \text{中心値} - \text{下限値}\}} \leq 1$$

<同等性判断基準>

2施設間の中心値 (A、B) について比較する場合、以下の E 値が 1 以下であるとき、同等と判断する。

$$E = |A - B| / \min\{|\text{基準} - A|, |\text{基準} - B|\} \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合、式 E の分母は、[上限値-A]、[上限値-B]、[A-下限値] または [B-下限値] のうち、最も小さい方に置き換える。



$$E = \frac{|A - B|}{\min\{(\text{上限値} - A), (\text{上限値} - B), (A - \text{下限値}), (B - \text{下限値})\}}$$

### 異常毒性否定試験の実施方策の検討

これまでの国家検定および自家試験で実施された試験結果を精査し、これまでの異毒の結果が基準を満たし、均一性が安定して維持されてきたことを確かめた。製造所へ異毒の削除の品質管理への影響について確認した。試験結果の精査等について製剤担当室および品質保証管理部と協議し、異毒を削除してもこれまでと同等の品質管理が可能であることを確認した。これらの結果を総合的に

判断し、異毒を用いない品質管理の方法へ移行可能であることを判断し、検定検査業務委員会へ各製剤の生物基からの削除の審議を提案した。

### 蛇毒抗毒素製剤の国家検定からのたん白質含量試験の削除の検討

乾燥まむしウマ抗毒素および乾燥はぶウマ抗毒素のたん白質含量試験の省略について、過去 23 年間を対象期間とし、この期間における異常毒性否定試験の検定および自家試験の結果の評価に基づいて検討した。

### 致死性動物試験の人的エンドポイントの検討

ddY (5-6 週齢♀) マウスの体内へのデータロガー (“nano tag”、キッセイコムテック社) の埋め込み固定は麻酔下で行った。マウスの背面の皮膚を切開 (1cm 程度) し、nano tag のアンテナ部分が外側になるように皮下に埋め込んだのちクリップで縫合した。装着 2-3 日後、0.01LD<sub>50</sub> から 10LD<sub>50</sub> の間の 4 段階に希釈した A 型ボツリヌス毒素を腹腔内投与 (2 匹/群、0.5mL/マウス) し、投与直後よりデータロガーにより経時的に体温と運動量を記録し、死亡するまで、あるいは最大 7 日間観察を続けた。死亡に至るまでの症状の変化を記録し、体温の変化と照合することにより、体温低下と症状進行・死亡の関係を解析した。

### 狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

抗原 ELISA はは EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って行われた。EDQM の担当者との協議により一部のプロトコールを変更して試験を行った。

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。解析モデルを Sigmoid curves (In dose)、Transformation を 5-parameters (asymmetric) に設定した。

#### ジフテリア毒素無毒化試験の 3Rs に対応した検出法の開発

ジフテリアトキソイド無毒化試験について、ウサギの代替として発育鶏卵もしくは培養細胞の使用を検討した。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、発育鶏卵もしくは培養細胞を用いてジフテリア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られる。

##### 1. 発育鶏卵への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を用いた。国家検定で用いる濃度のジフテリア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。昨年度の検討結果からサンプルは気室の反対側から注射針 25 G x 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub>’ ’ を使用して接種した。

##### 2. Vero 細胞でのジフテリア毒素活性測定

Vero 細胞と濃度の異なるジフテリア毒素を混和し、96 ウェルプレートに添加し、CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) で 4 日間培養した。その後、3 次元培養細胞イメージング装置 Cell3iMager duos (SCREEN ホールディングス) を用いて、生細胞率を測定した。アルミニウムアジュバントの影響を調べる際は、Vero 細胞とジフテリア毒素に、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド (DT) もしくは沈降

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 (DPT-IPV) を追加し、混和した。

#### **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

新型コロナワクチン接種後の副反応疑い報告について検討するとともに、アナフィラキシーとの鑑別が必要で、新型コロナワクチン接種後に多く報告されている血管迷走神経反射について日本の現状を検討した。

WHO が発行している COVID-19 ワクチン安全性サーベイランスマニュアル第 2 版「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2<sup>nd</sup> edition」を翻訳した。

##### ワクチンのリスク評価

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制度の実運用開始に向けて、リスク評価シート (評価項目及び指標等) の見直しを実施した。令和 4 年 2 月～5 月に各ワクチンの製剤担当部署に令和 3 年 12 月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析を実施した。さらに令和 4 年 11 月に各ワクチンの製剤担当部署に令和 4 年 9 月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析の実施後、ワクチンのリスク区分 (試験頻度の設定) 及び試験頻度を減じる対象ワクチン (品目) について検討した。

##### 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、(公財)日本適合性認定協会(以下、JAB)にエンドトキシン試験での認定を申請することとして準備を進め、認定申請書類一式を提出して2022年9月27日に予備審査である第一段階審査を受けた。

(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、国立感染症研究所動物実験委員会による審査、所長の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 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

合計 38 試験の国家検定値および自家試験値の各データについて正規分布法および矩形分布法により評価した。各データのヒストグラムを確認した結果、殆どの試験において正規分布様の分布を示したが、2 件の試験の国家検定値データ群では矩形分布様を示した。

評価の結果、ロット数の大小に関わらず、殆どの試験において、正規分布法と矩形分布

法の S 値と E 値はそれぞれ近い値を示した。E 値については、いずれの評価法においても全て 1 以下となり、各試験において国家検定値と自家試験値は同等と評価された。一方、安定性評価である S 値については、矩形分布法のみで不適合と判断されたのは 4 試験、正規分布法と矩形分布法の両方で不適合と判断されたのは 2 試験であった。正規分布法のみで不適合となった試験はなかった。

### 異常毒性否定試験の実施方策の検討

#### ・結合型ワクチン

4 価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体)について、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認された。すでに異毒が削除された他の結合型ワクチンのヒブワクチンや海外実績等から異毒が設定されなかった肺炎球菌結合型ワクチン等と同様に異毒を実施せずともこれまでと同等の品質管理が可能であると確認された。

#### ・インフルエンザ HA ワクチン

本製剤は、過去の異毒による均一性が確認され、2020 年に試験の省略が導入された製剤である。よって、2018 年の試験省略の業務委員会の承認以降の過去データを精査し、これまで全ロットで異毒による均一性が確認され、問題ないこと確認した。また、本製剤は製造株が頻繁に変更される特徴があることから、過去 13 年間の 12 回の株の変更と異毒の結果への影響を解析した。その結果、これまで製造株の変更は、すべて異毒の試験結果には影響していないことが確かめられ、現在の製造方法で製造される限り、製造株の

変更も試験結果へ影響しないことが確認された。

- ・四種混合ワクチンおよび関連ワクチン

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（四種混合ワクチン）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（三種混合ワクチン）、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、成人用沈降ジフテリアトキソイド、沈降破傷風トキソイドについて、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認されてきたことが確認された。異毒を削除してもこれまでと同等の品質管理が可能であることが確認された。

- ・組織培養ワクチン

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチンおよび乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンについて、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認された。一部製剤で日本での製造販売開始後間もなく国内での試験実績が少ない製剤があるものの承認審査時において海外の多数のロットでの異毒結果に問題がないことが精査されていたことから、海外および国内において、他の製剤と同様に異毒による長期の均一性が確認された。これらのワクチンについても異毒を実施しない品質管理へ移行可能と確認された。

- ・ウマ抗毒素類

乾燥ガスエソウマ抗毒素、乾燥ジフテリアウマ抗毒素、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素、乾燥はぶウマ抗毒素、および乾燥まむしウマ抗

毒素の5製剤について、過去の検定、自家試験の確認し、これまで均一性が確認されてきたことを確かめた。一部の製剤は出検頻度が極めて低く、多数のロットでの長期の均一性の評価が現実的に困難であったものの、製造法の高い類似性から異毒の結果評価に関しては、これらの5製剤は同種製剤としての評価できると考えられたことから、全5製剤の異毒による製剤の均一性が確認された。また、製造、品質管理環境を確認（GMP等）した。WHOの方針に従って、異毒を実施せずともこれまでと同等の品質管理が可能であると確認された。

#### 蛇毒抗毒素製剤の国家検定からのたん白質含量試験の削除の検討

過去23年間のたん白質含量試験について、国家検定成績と製造所の自家試験成績とを比較した。両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」の「国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況」と「試験項目の廃止を検討する時に考慮すべき点」に基づいて検討したところ、当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

#### 人道的エンドポイントの検討

毒素接種後のマウスの運動量と体温の変化を観察したところ、マウスは活発な運動と休息を周期的に繰り返し、そのパターンは接種した毒素量と関係なくどのマウスでもほぼ類似していた。10LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスは接種後約10-11時間で死亡したと考え

られた。死亡に先立ち、接種後 5 時間前後から著しい運動量の減少が認められた。ボツリヌス毒素による弛緩性の麻痺が運動量の計測値に反映されたと考えられる。運動量の低下とともに 6°C 以上の急速な体温低下が観察された。一方で、それ以外の毒素量を投与されたマウスは、観察期間を通して生存した。1 LD<sub>50</sub> の毒素を投与したマウスは中程度の症状を示したが、運動量が大きく損なわれることはなく、体温の低下もみられなかった。0.1 LD<sub>50</sub>、0.01 LD<sub>50</sub> を投与したマウスは症状をほぼ示さず、運動量、体温とも対照マウスと同様であった。

#### 狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

低希釈帯での OD 値がプラトーに達しないサンプルがあるものの、5-parameter ロジスティック回帰で標準品およびサンプルの測定値をプロットしたところ、逆シグモイド曲線が得られた。国際標準品の OD 値の推移は、前回同様試験間でほぼ一致していた。各サンプルの力価は明らかにされていないため、今回は KMB 社の結果から平均値および SD を算出し、平均値 ± 3SD 以上および以下のものを外れ値として太字で示した。旧プロトコルの結果 (1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup>) では sample G, H, K といった前希釈が高いもの(ワクチン力価が高いもの)において外れ値が出ていたが、改善後の新プロトコル (4<sup>th</sup>–5<sup>th</sup>) では外れ値は認められなかった。

#### ジフテリア毒素無毒化試験の 3Rs に対応した検出法の開発

1. 発育鶏卵へのジフテリア毒素の接種  
発育鶏卵は 10 日卵を使用し、気室と反対側の外殻にドリルで 0.5 mm 程度の穴

を開け、25 G x 1<sup>1/2</sup> の注射針を挿入し、濃度の異なるジフテリア毒素、および陰性コントロールとして生理食塩水を投与した。孵卵器にて 10 日間保温し、20 日卵を割卵し、胎仔の状態を観察した。その結果、高濃度 (400 MRD/0.1 mL) のジフテリア毒素で観察されると考えていたサンプル接種後まもなく成長が止まる状態が、ジフテリア毒素の濃度や有無に関わらず一定の割合 (約 20%程度) で見られた。

2. Vero 細胞でのジフテリア毒素活性測定  
1. の結果より、発育鶏卵の結果が不安定であることが示されたため、Vero 細胞を用いた試験法の開発に切り替え、検討を始めた。ウサギ試験法で使用している濃度のジフテリア毒素が Vero 細胞法で検出可能かを調べたところ、ウサギ試験法で使用している濃度以下でも検出可能であることが示された。そこで、検出限界を確認したところ、ウサギ試験法の 10 倍から 20 倍程度感度が良いことが示された。次に、アジュバントであるアルミニウムの影響を調べるため、市販されている DT および DPT-IPV を試験系に添加した。その結果、アルミニウムが Vero 細胞の生死や増殖などに影響することはないが、濃度が高いとイメージング装置の判定に多少の影響を及ぼすことが分かった。しかし、DT で 2 倍、DPT-IPV で 4 倍希釈するとその影響は検出されないレベルまで低下した。

#### **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

日本では 2021 年 2 月から新型コロナワクチ

ンの接種が開始され、2021年12月時点で、12歳以上の約75%が2回接種を完了した。予防接種後副反応疑い報告に関するデータを使用して、新型コロナワクチン接種後のVVRについて検討した。

VVRはアナフィラキシーとの鑑別が必要で、失神を起こして時に重大な外傷に繋がることもあり、迅速な緊急対応が必要な症状である。わが国における新型コロナワクチン接種後のVVRの報告率は10万回接種あたり9.6であり、10代および20代でそれぞれ28.6、37.2と高かった。頻度が高かった10～20代においては男女差がなかった（それぞれ33.0、34.2、 $p = 0.53$ ）。また、2回目接種後より1回目接種後の方に頻度が高いことが判明した（1回目接種後：57.4、2回目接種後：8.8、 $p < 0.001$ ）。

#### ワクチンのリスク評価について

##### 1) リスク評価シートの見直し

これまでは、評価対象期間を定めることが必要な項目についてのみ、ワクチンのリスク評価に使用するリスク評価シートで評価対象期間を定めていたが、一部の評価項目では評価対象期間が明確でなかったため、これらの評価項目に対して標準的な評価対象期間を定めた。リスク評価の信頼性を確保するためには一定以上の実績に基づいて評価を行う必要があると考えられるため、標準評価対象期間中の検定申請ロットが20ロット未満の場合は、過去20ロットまで遡る（ただし、SLP審査が導入された2012年10月以降を評価対象とする）こととした。また、異常毒性否定試験の生物学的製剤基準及び検定基準からの削除が順次進められており、令和4年度中には現時点において製造実績及び検

定実績があるすべての製剤から異常毒性否定試験が削除される方針が示されたことから、試験実績の評価項目において、異常毒性否定試験はリスク評価の対象外にすることとした。SLP審査に係る評価項目では、リスク評価シートで用いる用語をSLP様式に定められている用語に統一した。さらに、逸脱（SLPの記載対象となる重大な逸脱）以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況について評価する項目を追加した。

##### 2) リスクスコアの集計・解析及び評価

令和3年12月末までを評価対象期間としたリスクスコアの集計・解析は、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課（監麻課）からリスク評価に基づく一部ロット試験導入の延期の連絡があったため、国家検定の試験頻度を減じる対象ワクチン（品目）の選定は実施しなかった。

監麻課から法改正までの暫定的な運用の位置づけとして一部ロット試験方式の運用を事務連絡ベースで実施する方針が示され、令和5年度から運用を開始したいとの強い要望があり、令和4年11月に各ワクチンの製剤担当部署に令和4年9月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析結果に基づき国家検定の試験頻度を減じる対象ワクチン（品目）等について検討した。

令和4年11月に実施したリスク評価では、3回分（評価対象期間：①令和3年3月末まで、②令和3年12月末まで、③令和4年9月末まで）の実績等の集計結果等を比較検討に加え評価を実施した。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、各製剤の特性を考慮してリスク評価を実施した。各ワクチンの「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアを等価に評価するために、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択する際に、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1:評価対象期間①、図2:評価対象期間②、図3:評価対象期間③)。評価対象期間①(令和3年3月末まで)のリスク評価においては、試験頻度を減じる対象として全体リスクスコアの低いものから6ワクチンを選定し、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(図4)にしたがい50%とされた。過去3回の全体リスクスコアを比較したところ、①の評価対象期間において、試験頻度を50%に減じることが可能と評価されたワクチンのうち2ワクチンの全体リスクスコアが比較的顕著に高くなっている状況が見られたため、その要因を調べたところ、試験実績、SLP審査に係る状況の評価項目においてリスクスコアが上昇し、その結果として全体リスクスコアが高くなったことが確認され、実績部分のリスクを反映したスコアの変動であった。直近(③の評価対象期間)における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の低いものから7ワクチンを選定した。これらのワクチンはいずれも過去(①の評価対象期間、②の評価対象期間)の

リスク評価においてもリスクが低い(全体リスクスコアが下位10位以内)と評価されたワクチンであった。ただし1ワクチンは、既に全ての検定試験項目が削除されSLP審査のみとなっていたため、試験頻度を減じることが可能と評価するワクチンとして、6ワクチンを選定し、試験頻度を50%とした。なお、国家検定の試験頻度を減じる対象は最終段階のみとし、出検数が少ない品目については最低でも年間1ロット(出検数が0ロットの場合を除く)の試験を実施することとした。

#### 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、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。

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-benc>

hmarking-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り、生物系の試験の認定に実績のある 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→第一段階審査→第二段階審

査→是正処置→認定証の発行であることが分かった。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取得するかについては検討を要する。検討の結果、治療薬・ワクチン開発研究センターが試験担当となっているエンドトキシン試験で認定を申請することに決定した。第一段階審査の結果、以下の2点について是正処置が求められた。

- ・不確かさの評価について
- ・リスク及び機会への取組みについて

また、proficiency test (技能試験) は第一段階審査時にはまだ受けていなかったため、第二段階審査は技能試験終了後に行うとされた。これらの点については是正処置計画を12月21日に提出して受理された。第二段階審査は、技能試験終了後の2023年6月ごろに実施される予定である。

## D. 考察

### 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

38試験中の4試験では規格外の値は含まれていないが、矩形分布法において国家検定値または自家試験値において  $S \geq 1$  となった。

これらの試験では、規格は満たすが基準値に極めて近い値を含んでいた。うち1試験の国家検定値では、基準値に近い値が頻発しており、正規分布法による評価でも  $S \geq 1$  となった。

また、国家検定値において規格外が1ロット含まれていた試験については、正規分布法では  $S = 0.75$  と安定評価に対し、矩形分布法では  $S = 1.68$  と不安定評価となった。この違いは、正規分布法ではロット数の増加に伴い低確率において規格外値の発生を許容するのに対し、矩形分布法ではロット数に関わらず最大値または最小値が規格を越える場合は必ず  $S > 1$  となることが原因と考えられる。実際、ロット数の少ない試験（19ロット）では正規分布法と矩形分布法のいずれの評価法においても  $S > 1$  と評価された。これらの結果は、正規分布法に比べ矩形分布法の方がより厳しい評価となることを示しており、矩形分布法は疑外れ値の検出感度が高いことが示唆された。

国家検定値のヒストグラムが矩形分布を示した2試験については、疑外れ値を含まない、ヒストグラムが正規分布様を示す試験では、いずれの評価法においても、 $S$  値および  $E$  値が同等の値を示した。これは、施設間差も小さく、疑外れ値も無い結果が得られている試験では、いずれの評価法を用いても、ほぼ同等の判定結果が得られることを示している。

#### 異常毒性否定試験の実施方策の検討

結合型ワクチン、インフルエンザ HA ワクチン、四種混合ワクチンおよび関連ワクチン、組織培養ワクチン、ウマ抗毒素類について、それぞれの製剤の検定および自家試験の結果を精査し、削除の可能性について検討した

ところ、すべての製剤の全ロットにおいて、異毒の結果に問題はないことを確認できた。これらのことから、今後は異常毒性否定試験を用いない品質管理の方法へ移行可能であることが確認されたため、製剤担当室および品質保証・管理部と協議の上、これらの製剤について生物基からの異毒削除を本年度の検定検査業務委員会および検定協議会にて審議提案し、それぞれの審議にてすべての提案について承認された。

#### 蛇毒抗毒素製剤の国家検定からのたん白質含量試験の削除の検討

乾燥ウマ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、試験の結果の再現性・安定性の観点から、当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、現在は製造所において GMP や包括的な品質管理の技術が十分に整っていると考えられ、さらに SLP 審査の導入によって製造所で実施される品質管理試験について詳細な検証ができるようになっており、当該試験の自家試験成績を確認することで十分に当該製剤の品質を確保できると考えられた。

#### 人道的エンドポイントの検討

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、これまでに、「日単位」「時間単位」での死亡予測を検討したが、より正確な死亡予測のためには時間間隔をおいた定点での体温測定では情報が不十分なため、nano tag をマウスの背部皮下に埋め込み、毒素接種後の体温および運動量の推移について継続的に測定した。

今回の実験では、nano tag により 10LD<sub>50</sub> の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、毒素濃度を変更し、より急速に死亡する場合あるいは死亡までの時間が長い場合の体温変化を測定することで、より正確な死亡予測が可能と考えられた。

また、前年度までの実験において少数存在した「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」は、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、実験誤差につながる可能性がある。そのようなマウスの体温推移を nano tag を用いて観察することができれば、不要な安楽死処置を回避できるような人道的エンドポイントの設定に繋がると思われた。

体温低下を指標として人道的エンドポイントを設定する場合、その体温測定は直腸温度との間に高い相関が認められている非接触型体温計を用いるのが実用的であるため、nano tag により測定された体温と非接触型体温計により測定された体温との相関を調べ、どの程度の温度差が生じているかについても確認する必要がある。

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

プロトコル改善後の2回の試験では、外れ値は確認されず、新しいプロトコルにより試験の安定性が向上したことが分かった。次年度は新プロトコルでさらに数回試験を行い、安定性を確認後、国内のワクチンについて、

同方法で力価測定が可能か検証する。

#### ジフテリア毒素無毒化試験の3Rsに対応した検出法の開発

ジフテリア毒素の検出を発育鶏卵で試みたが、毒素の濃度や有無に関わらず接種後まもなく成長が止まる鶏卵が一定の割合（約20%程度）で認められることが明らかになったため、ジフテリアトキソイド無毒化試験で使用しているウサギの代わりに発育鶏卵を用いる試験法を開発することは困難であると判断した。Vero 細胞を用いた実験では、感度とアジュバントであるアルミニウムの影響を調べたところ、ウサギ試験法に比べ、感度は10倍から20倍高かった。アルミニウムの影響については、製剤によって多少異なるが、2倍から4倍希釈することによって、その影響は検出されないレベルまで下がるが示された。

#### **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

予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度は、2013年の予防接種法改正により始まった制度である。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。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）で安全性サーベイランスが実施され、予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度で幅広い救済が実施され、審議結果は厚生労働省のホームページに公表されている。

新型コロナワクチン接種後のVVRは10～

20代で頻度が高く、1回目接種後は2回目より頻度が高かったことから、特に、10～20代への初回接種後は、VVRの好発時期である接種後30分間は背もたれの椅子に座って体調を十分に観察し、外傷に繋がらないような注意が必要と考えられた。

また、今年度は翻訳したWHOの「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2nd edition」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期待される。

### 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、リスク評価シートを見直すとともに、見直し後のリスク評価シート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。

リスク評価シートの見直しについては、評価対象期間が明確に定められていなかった評価項目に対して標準評価対象期間を定めることにより、担当者（製剤）間で対象とする期間にばらつきが生じることを防ぐことが期待できる。異常毒性否定試験をリスク評価の対象外とする見直しにより、順次生物学的製剤基準、検定基準あるいは製造販売承認書から削除が進められているなかで、削除の時期により製品間でリスクスコアに生じる可能性がある影響を防ぐことが期待できる。また、リスク評価で考慮すべき事項として以下のことが考えられた。1) 直近のリスク評価結果に加えて、過去のリスク評価結果も考慮し、低いスコアが安定して維持されていることの確認が重要である、2) 逸脱の発生状況と逸脱への対応状況は、SLPのカバーペー

ジに記載される逸脱（GMP省令によるところの重大な逸脱）を評価の対象にしているが、メーカー間で逸脱の判断にばらつきがないか注視する必要がある、3) 出検数が0又は極めて少ない品目ではリスクスコアが過小評価される可能性がある。1) に関しては過去のリスク評価結果も比較検討に加えた上で評価を行い、2) は新たにSLP審査の評価項目として追加した「逸脱以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況」により逸脱（重大な逸脱）以外のイレギュラーな事象を評価に反映できるようにした、3) は来年度にリスク評価シートの見直しを検討する。

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、本研究班の分担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、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考えられることから、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、低リスクと認められるワクチン（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。一方で、承認書等の製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反のほか、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が相次ぎ、令和3年以降に多くの製造業者が行政処分を受ける状況が続いている。こうした処分を受け、製品の出荷停止や出荷調整が広範に実施され、医薬品の供給不足が生じている。このような状況に鑑みると、国家検定の制度を一律に緩和するのではなく、リスクを評価した上で、リスクが低いと評価された製品は国家検定の試験頻度を減じることができる一方で、リスクが高いと評価された製品あるいは違反等が発覚し行政処分を受けた業者の製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を全ロットにするなど、リスクに応じて国家検定を厳格に実施することができる柔軟な制度への見直しが必要であることが改めて浮き彫りになった。

#### 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。また欧州においては ISO 17025 基準に基づく OMCL ネットワークが構築され、ロットリリースにおける試験結果の相互利用が行われている。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、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、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、本年度から取得のための作業を開始した。JAB による書類審査、第一段階審査の過程で、マネジメントシステム及び試験実施のいずれにおいても ISO 17025 取得のために改善が必要な点が存在するとの指摘を受けたことから、2023 年 6 月ごろに予定されている本審査である第二段階審査に向けて、指摘された点の改善を図っている。

## E. 結論

### 試験方法の評価と改良

試験値の正規分布仮定が困難である場合の対応として矩形分布仮定における試験結果の安定性・同等性の評価法の基盤構築に成功した。38 試験について、正規分布法と矩形分布法で評価を実施したところ、殆どの試験で同等の評価結果が得られた。一方、疑外れ値を含む試験では、矩形分布法の方がより厳しい判定になる傾向があった。これらの結果より、正規分布法と矩形分布法の両方を組み合わせることで、より客観的な試験結果の評価法となることが期待された。今後、モデルデータ等を用いた検証を行い、開発した評価法の実用性について検討を続ける。

異常毒性否定試験は、長年に渡り製剤の均一性を確認する重要な品質管理試験として役割を果たして来たが、2018年に国際的に試験の設定のあり方が整理されたことに伴い、試験法の国際調和への協力のため、試験削除の検討を進めた。すべての製剤についてこれまでの試験結果を精査し、すべての結果について問題が無かったことを確認し、またそれぞれの製剤の特徴および製造環境等の確認からも異毒削除による影響がない事を確認し、今後は異常毒性否定試験を用いない品質管理の方法へ移行可能であることが確認された。2023年3月の厚生労働省告示をもって、国内で販売されている全製剤からの異常毒性否定試験の削除が完了した。

蛇毒抗毒素製剤の国家検定からのたん白質含量試験の削除についても、国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認した結果から、国家検定におけるたん白質含量試験の省略は可能であると考えられた。

ボツリヌス毒素による致死試験において、これまで「日単位」「時間単位」での死亡予測を検討したが、より正確な死亡予測のためには時間間隔をおいた定点での体温測定では情報が不十分なため、nano tagをマウスの背部皮下に埋め込み、毒素接種後の体温および運動量の推移について継続的に測定した。今回の実験では、nano tagにより10LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、接種から死亡までの時間が異なる様々な接種濃度における体温変化について情報を得ることで、より正確な人道的エンドポイントの設定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、プロトコル改善後の2回の試験結果を解析したところ、試験プロトコルの見直しによって、結果の安定性が得られた。

破傷風トキソイドの無毒化試験については、現在ウサギを用いて実施しているジフテリアトキソイド無毒化試験の3Rsに対応した試験法として、Vero細胞を用いた方法が代替法として可能性があることが示された。今後、トキソイド化が不完全であり、残存毒性のあるトキソイドを人工的に調製した後、アルミニウムに吸着させ、沈降ジフテリアトキソイドを作製し、ウサギ試験法とVero細胞法を比較することで、現行法の代替法になり得るかを判断する。

## 国家検定制度の効率化と強化

2021年2月から始まった新型コロナワクチンについて、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）で公表された結果について検討し、健康被害救済制度に基づく救済状況について紹介した。新型コロナワクチン接種後のVVRは10～20代で頻度が高く、1回目接種後は2回目より頻度が高かったことから、10～20代への初回接種後は、VVRの好発時期である接種後30分間の体調観察が重要と考えられた。

WHOが発行している「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2nd edition」を翻訳し、新型コロナワクチン接種後の安全性サーベイランスについて、世界的な標準手法について検討した。

リスク評価方法については、リスク評価シートを見直し、過去のリスク評価結果を考慮

した上で直近（令和4年9月末まで）の実績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。

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で見いだされた課題等への取組みは、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) Okuno H, Satoh H, Morino S, Arai S, Ochiai M, Fujita K, Naito S, Kato A, Ishii K, Oishi K, Suzuki M, Tanaka-Taya K. Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guérin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017. *Vaccine*. 40(33):4922-4928, 2022. doi:10.1016/j.vaccine.2022.05.055
- 2) Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, Ochiai M, Ishii K, Suzuki M, Oka A, Morio T, Tanaka-Taya K. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. *Vaccine*. 40(41):5997-6000, 2022. doi:10.1016/j.vaccine.2022.08.056
- 3) Horiya M, Posadas-Herrera G,

Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Iizuka-Shiota I, Kato H, Okamoto A, Saijo M, Lim CK. Genetic Characterization of Human Rabies Vaccine Strain in Japan and Rabies Viruses Related to Vaccine Development from 1940s to 1980s. *Viruses*. 2022 ;14(10):2152. doi:10.3390/v14102152

- 4) Iwaki M, Kenri T and Senoh M. An ELISA System for Tetanus Toxoid Potency Test: An Alternative to Lethal Challenge. *Biologicals in press*. doi:10.1016/j.biologicals.2023.101681

##### 2. 学会発表

- 1) 多屋馨子：新型コロナワクチンの副反応とその対応. 第70回日本化学療法学会総会. 2022年6月4日（岐阜市：ウェブ発表）
- 2) Madoka Kuramitsu, Takuo Mizukami, Isao Hamaguchi. Removal of abnormal toxicity test from minimum requirements for biological products in Japan. 7th WPR NCL workshop Global Bio Conference (GBC) 2022. Sep 5-7, 2022, Seoul, KOREA (ZOOM)
- 3) 多屋馨子：コロナ禍におけるワクチンや感染症. 第223回日本小児科学会千葉地方会. 2022年9月11日（千葉市：ウェブ発表）
- 4) 多屋馨子：新型コロナワクチンの副反応. 第41回トラベラーズワクチンフォーラム研修会. 2022年9月17日（ウェブ開催）
- 5) 松村隆之. 蛇毒抗毒素の国家検定の状況. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会（熊本、2022年10月14日）

- 6) 多屋馨子：予防接種に関する最近の話題.  
第 71 回日本感染症学会東日本地方会学  
術集会、第 69 回日本化学療法学会東日  
本支部総会合同学会. 2022 年 10 月 28  
日（札幌市）
- 7) 妹尾充敏，岩城正昭，山本明彦，嶋崎典

子，見理剛. ジフテリアトキソイド無毒  
化試験の *in vitro* 法の開発. 第 96 回日  
本細菌学会総会. 2023 年 3 月. 姫路.

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 次世代生物学的製剤研究センター

研究協力者 谷生 道一 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

研究要旨：昨年度の分担研究では、正規性の仮定の下、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評価法を開発した。本年度は、試験値の正規分布仮定が困難な場合を想定し、矩形（一様）分布仮定における評価法を新たに開発した。複数の試験データ群について、正規分布法と矩形分布法の評価結果を比較した結果、いずれの評価結果においても、現場感覚と合致した判定が得られた。一方、基準値に近い値を含むデータ群では、矩形分布法の方がより厳しい判定になることが分かり、今回開発した矩形分布評価法は、試験値の異常値評価として利用可能であることが示唆された。

#### A. 研究目的

検定・検査に用いられる試験手法は多種多様であり、得られる結果のばらつき方も試験の性質によって異なる。このため、試験結果の安定性および同等性の判定方法については統一的な見解はない。これを踏まえ、昨年度の分担研究では、日本工業規格の工程能力指数の概念を応用して、規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差（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同等性（乖離）判断基準を設定する方法を開発した（正規分布法）。当該評価法は、試験値の正規性を前提としているが、検証した 6 試験については現場感覚と合致した評価結果が得られた。一方、データ分布が幅広い場合やサンプルサイズが小さい場合などでは、試験値の正規分布仮定が妥当か判断困難である場合も想定さ

れる。そこで本研究では、データが一定範囲に分布し試験値のどの値も同じくらい確からしい場合に適用される矩形（一様）分布を仮定した評価法（矩形分布法）を新たに開発することを目的とした。また、昨年度開発した正規分布法と今回開発した矩形分布法を用いて、38 試験の実データについて安定性および同等性の評価を行ったので合わせて報告する

#### B. 研究方法

試験値データ分布が平均値±L の矩形分布を示す場合、その標準偏差 SD は一般に以下で算出される。

$$SD = \frac{L}{\sqrt{3}} = 0.577 \cdot L$$

これより矩形分布では、平均値±SD の範囲において全データの 57.7%を含有し、平均

値 $\pm 2 \cdot SD$ の範囲で全データ分布を超えた115.5%の領域を含むことが分かる。



正規分布仮定における工程能力指数の概念では、データのほぼ100%が含まれる平均値 $\pm 3 \cdot SD$  (99.7%を含有)を判断基準とすることから、矩形分布仮定においても100%のデータを含む平均値 $\pm 2 \cdot SD$ を判断基準とした。

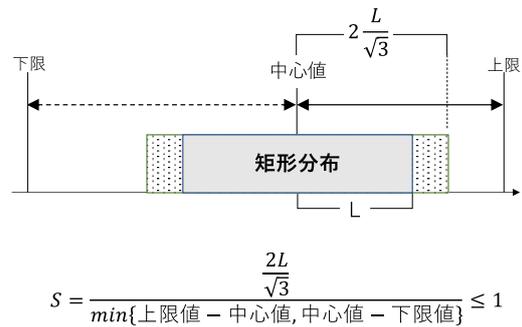
尚、実際の試験値では分布の偏りがあるため、矩形分布法での平均値は、実測データの平均値ではなく、データ分布の中心値、即ち最大値と最小値の相加平均値を使用する。

#### <安定性判断基準の定義>

測定値の中心値が、基準から $2 \cdot SD$ 以上離れている場合、試験は安定に実施されていると判断する。具体的には以下のS値が1以下であるときに、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = 2 \cdot SD / |\text{基準} - \text{中心値}| \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合は、式Sの分母は、[上限値-中心値]または[中心値-下限値]のいずれか小さい方に置き換える。尚、この評価法では最大値または最小値が基準値と一致または規格外である場合は、必ず $S > 1$ となる。

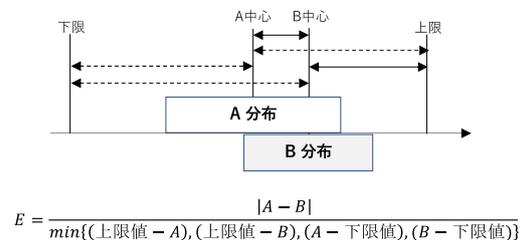


#### <同等性判断基準>

2施設間の中心値(A、B)について比較する場合、以下のE値が1以下であるとき、同等と判断する。

$$E = |A - B| / \min\{|\text{基準} - A|, |\text{基準} - B|\} \leq 1$$

規格が上限値と下限値で設定されている場合、式Eの分母は、[上限値-A]、[上限値-B]、[A-下限値]または[B-下限値]のうち、最も小さい方に置き換える。



(倫理面への配慮) 該当しない

### C. 研究結果

当センターおよび他部より提供された合計38試験の国家検定値および自家試験値の各データについて正規分布法および矩形分布法により評価した結果を表1に示す。試験1-4および6については、昨年度の報告に用いたデータを使用した。尚、各データのヒストグラムを確認した結果、殆どの試験におい

て正規分布様の分布を示したが、試験 3 および試験 33 の国家検定値データ群では矩形分布様を示した（図 1）。また、試験 6 および 13 では国家検定において規格外となった値が各 1 ロット含まれている。

評価の結果、ロット数の大小に関わらず、殆どの試験において、正規分布法と矩形分布法の S 値と E 値はそれぞれ近い値を示した。E 値については、いずれの評価法においても全て 1 以下となり、各試験において国家検定値と自家試験値は同等と評価された。一方、安定性評価である S 値については、矩形分布法のみで不適合と判断されたのは、4 試験（試験 2、3、11 および 13）、正規分布法と矩形分布法の両方で不適合と判断されたのは、2 試験（試験 6 および 14）であった。正規分布法のみで不適合となった試験はなかった。

#### D. 考察

試験 2、3、11 および 14 では、規格外の値は含まれていないが、矩形分布法において国家検定値または自家試験値において  $S \geq 1$  となった。これらの試験では、規格は満たすが基準値に極めて近い値を含んでいた。特に試験 14 の国家検定値では、基準値に近い値が頻発しており、正規分布法による評価でも  $S \geq 1$  となった。

試験 13 では、国家検定値において規格外が 1 ロット含まれているが、正規分布法では  $S = 0.75$  と安定評価に対し、矩形分布法では  $S = 1.68$  と不安定評価となった。この違いは、正規分布法ではロット数の増加に伴い低確率において規格外値の発生を許容するのに対し、矩形分布法ではロット数に関わらず最大値または最小値が規格を越える場合は

必ず  $S > 1$  となることが原因と考えられる。実際、ロット数の少ない試験 6（19 ロット）では正規分布法と矩形分布法のいずれの評価法においても  $S > 1$  と評価された。これらの結果は、正規分布法に比べ矩形分布法の方がより厳しい評価となることを示しており、矩形分布法は疑外れ値の検出感度が高いことが示唆された。

試験 3 と試験 33 の国家検定値のヒストグラムは矩形分布を示したが、試験 3 の矩形分布法の S 値（0.68）は、正規分布法の S 値（0.90）よりもやや低値となり、より安定評価となった。試験 33 では、いずれの評価法でもほぼ同等の S 値となった。その他、疑外れ値を含まない、ヒストグラムが正規分布様を示す試験では、いずれの評価法においても、S 値および E 値が同等の値を示した。これは、施設間差も小さく、疑外れ値も無い結果が得られている試験では、いずれの評価法を用いても、ほぼ同等の判定結果が得られることを示している。

#### E. 結論

試験値の正規分布仮定が困難である場合の対応として矩形分布仮定における試験結果の安定性・同等性の評価法の基盤構築に成功した。38 試験について、正規分布法と矩形分布法で評価を実施したところ、殆どの試験で同等の評価結果が得られた。一方、疑外れ値を含む試験では、矩形分布法の方がより厳しい判定になる傾向があった。これらの結果より、正規分布法と矩形分布法の両方を組み合わせることで、より客観的な試験結果の評価法となることが期待された。今後、モデルデータ等を用いた検証を行い、開発した評価法の実用性について検討を続ける。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表 1. 検証した 38 試験の評価結果 (判定基準  $S \leq 1$ 、 $E \leq 1$ )

試験	正規分布法		矩形分布法		Lot 数	試験	正規分布法		矩形分布法		Lot 数
	S 値*	E 値	S 値*	E 値			S 値*	E 値	S 値*	E 値	
1	0.72 0.44	0.27	0.80 0.46	0.26	131	20	0.72 0.29	0.46	0.71 0.25	0.43	30
2	0.79 0.49	0.21	<b>1.15</b> 0.64	0.29	99	21	0.01 0.01	0.14	0.01 0.01	0.12	2
3	0.90 0.91	0.01	0.68 <b>1.01</b>	0.07	60	22	0.06 0.01	0.08	0.04 0.00	0.07	3
4	0.71 0.31	0.21	0.65 0.36	0.10	57	23	0.15 0.03	0.13	0.12 0.02	0.14	4
5	0.37 0.20	0.01	0.47 0.26	0.05	63	24	0.13 0.05	0.15	0.14 0.04	0.16	13
6**	<b>1.24</b> 0.66	0.09	<b>1.21</b> 0.71	0.49	19	25	0.19 0.12	0.11	0.16 0.10	0.08	6
7	0.61 0.36	0.01	0.68 0.30	0.02	19	26	0.39 0.22	0.11	0.48 0.27	0.15	157
8	0.76 0.25	0.24	0.56 0.28	0.03	14	27	0.52 0.33	0.16	0.54 0.31	0.23	214
9	0.71 0.79	0.28	0.76 0.59	0.86	13	28	0.26 0.09	0.22	0.23 0.07	0.24	5
10	0.52 0.47	0.29	0.45 0.36	0.10	7	29	0.20 0.11	0.10	0.13 0.09	0.12	8
11	0.77 0.62	0.09	<b>1.13</b> 0.98	0.20	507	30	0.30 0.15	0.14	0.35 0.18	0.11	147
12	0.11 0.08	0.01	0.17 0.09	0.06	507	31	0.30 0.09	0.22	0.37 0.10	0.23	97
13**	0.75 0.28	0.16	<b>1.68</b> 0.31	0.96	162	32	0.44 0.13	0.23	0.68 0.12	0.54	17
14	<b>1.27</b> 0.71	0.19	<b>1.07</b> 0.88	0.02	40	33	0.28 0.40	0.08	0.24 0.69	0.32	21
15	0.92 0.52	0.43	0.84 0.80	0.88	83	34	0.23 0.13	0.10	0.26 0.11	0.11	58
16	0.26 0.35	0.20	0.25 0.36	0.14	37	35	0.20 0.12	0.09	0.28 0.13	0.13	110
17	0.23 0.30	0.11	0.19 0.22	0.11	6	36	0.17 0.12	0.15	0.15 0.11	0.17	7
18	0.06 0.06	0.02	0.05 0.04	0.02	5	37	0.10 0.05	0.07	0.08 0.04	0.05	6
19	0.62 0.70	0.24	0.64 0.65	0.06	6	38	0.60 0.44	0.29	0.68 0.47	0.34	52

\*上段：国家検定値、下段：自家試験値

\*\*国家検定において規格外となった値を含む試験

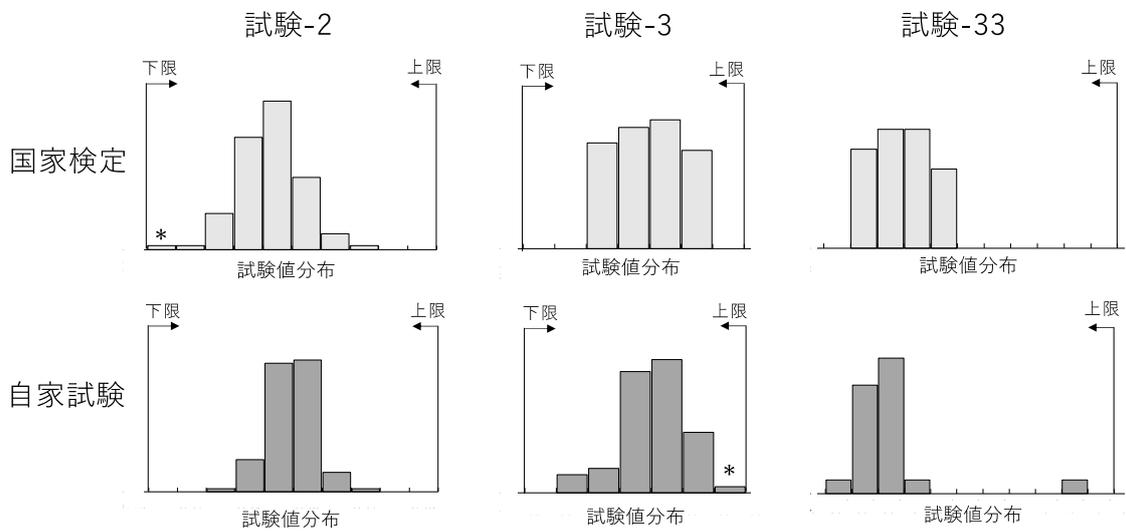


図1. 試験データのヒストグラムの例（上段：国家検定、下段：自家試験）。今回検証に用いた38試験の殆どのヒストグラムにおいて、試験2のような正規分布様を示したが、試験-3 および 33 の国家検定では矩形様の分布を示した。試験2の国家検定値では下限値付近、試験3の自家試験値では上限値付近の値があるため（\*）、矩形分布法によるS値が1を越えたと推測される。

## 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：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精査可能となったが、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、現在のところ省略されていない。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、現在の製造所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 48 年間で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間で 24 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。年間ロット数は少ないが、過去の記録においてすべて合格していることや、動物試験における 3R の観点や WHO により異常毒性否定試験を用いない方法（GMP や包括的な品質管理による製造管理）が推奨されていることから、試験省略を検討することは妥当であると考えられる。今回、たん白質含量試験および異常毒性否定試験について、国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認した。以上の結果から、蛇毒抗毒素製剤の国家検定におけるたん白質含量試験および異常毒性否定試験の省略は可能であると考えられた。

#### A. 研究目的

我が国で承認されている蛇毒抗毒素製剤には、「乾燥はぶウマ抗毒素」と「乾燥まむしウマ抗毒素」があり、国家検定において令和 3 年 7 月から SLP 審査が導入されている。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 導入後も省略されてい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の省略について検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

##### 蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果の調査

国内抗毒素製剤の現在の製造所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」については過去 48 年間の合否判定結果、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間の合否判定結果を調査した。

##### 国家検定からのたん白質含量試験の削除の検討

乾燥まむしウマ抗毒素および乾燥はぶウマ抗毒素のたん白質含量試験の省略について、過去 23 年間の対象期間とし、この期間

における異常毒性否定試験の検定および自家試験の結果の評価に基づいて検討した。

#### 異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除の検討

乾燥まむしウマ抗毒素および乾燥はぶウマ抗毒素の異常毒性否定試験の省略について、過去 15 年間を対象期間とし、この期間における異常毒性否定試験の検定および自家試験の結果の評価に基づいて検討した。

(倫理面への配慮) 該当なし。

### **C. 研究結果**

#### 蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果

乾燥ウマ抗毒素製剤は、現在、一つの製造所が製造しており、当該製造所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 48 年間で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間で 24 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。

#### 国家検定からのたん白質含量試験の削除の検討

過去 23 年間のたん白質含量試験について、国家検定成績と製造所の自家試験成績とを比較した。両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」の「国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況」と「試験項目の廃止を検討する時に考慮すべき点」に基づ

いて検討したところ、当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

#### 異常毒性否定試験の生物学的製剤基準からの削除の検討

過去 15 年間の異常毒性否定試験について、国家検定成績と製造所の自家試験成績とを比較した。その結果、ロット数が少ないものの、これまでの試験成績の確認できる限りにおいて、再現性・安定性の観点から問題がなかったことが確認された。このことから、今後の安全性や品質の管理は、WHO の方針の異常毒性否定試験を用いない方法 (GMP や包括的な品質管理による製造管理) に移行可能と考えられた。

### **D. 考察**

乾燥ウマ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、3R の観点、たん白質含量試験および異常毒性否定試験の結果の再現性・安定性の観点から、当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、現在は製造所において GMP や包括的な品質管理の技術が十分に整っていると考えられ、さらに SLP 審査の導入によって製造所で実施される品質管理試験について詳細な検証ができるようになっており、当該試験の自家試験成績を確認することで十分に当該製剤の品質を確保できると考えられた。

### **E. 結論**

現在の製造所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

48年間で22ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去34年間で24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。年間ロット数は少ないが、過去の記録においてすべて合格していることや、動物試験における3Rの観点やWHOにより異常毒性否定試験を用いない方法（GMPや包括的な品質管理による製造管理）が推奨されていることから、試験省略を検討することは妥当であると考えられる。今回、たん白質含量試験および異常毒性否定試験について、国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認した。以上の結果から、蛇毒抗毒素製

剤の国家検定におけるたん白質含量試験および異常毒性否定試験の省略は可能であると考えられた。

#### **F. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) 松村隆之. 蛇毒抗毒素の国家検定の状況. 日本の抗毒素製剤の必要性を論じる会（熊本、2022年10月14日）

#### **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
	網 康至	国立感染症研究所	安全実験管理部
	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、死亡前日に顕著な体温低下がみられることから、体温を指標とした「日単位」の人道的エンドポイントの設定が可能であることが示唆されている。また、昨年度の研究ではヒト用赤外線体温計を用いた「時間単位」での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。本研究では、毒素接種後の体温変化についてより正確な情報を得るために、データロガー（“nano tag”、キッセイコムテック社）を用いて毒素接種後の体温・運動量の推移を継続的に測定した。その結果、10LD<sub>50</sub>のボツリヌス毒素を接種したマウスでは接種5時間後頃から体温および運動量の著しい低下が認められ、運動量の推移から接種10～11時間後に死亡したことが推測された。一方、0.01～1LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスでは症状の有無に関わらず、体温・運動量に顕著な変化はなく、接種7日目まで生存した。今回の実験では、nano tagにより10LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、接種から死亡までの時間が異なる様々な接種濃度における体温変化について情報を得ることで、より正確な人道的エンドポイントの設定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「3Rs」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。また、ボツリヌス抗毒素力価試験において、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たところ、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前兆とはならなかった。そこで本研究では、毒素接種後の体温変化についてより正確な情報を得ることを目的として、データロガー

(“nano tag”、キッセイコムテック社) をマウスの背部皮下に埋め込み、毒素接種後の体温および運動量の推移について継続的な測定を行った。

## B. 研究方法

ddY (5-6 週齢♀) マウスを用いて実験を行った。nano tag の体内への埋め込み固定は、3 種混合麻酔薬 (塩酸メドミジン+ミダゾラム+酒石酸ブトルファノールの混合液、1 匹あたり 0.1mL/体重 10 g、腹腔内投与) による麻酔下で行った。マウスの背面の皮膚を切開 (1cm 程度) し、nano tag のアンテナ部分が外側になるように皮下に埋め込んだのちクリップで縫合した (図 1)。装着 2-3 日後、0.01LD<sub>50</sub> から 10LD<sub>50</sub> の間の 4 段階に希釈した A 型ボツリヌス毒素を腹腔内投与 (2 匹/群、0.5mL/マウス) し、投与直後よりデータロガーにより経時的に体温と運動量を記録し、死亡するまで、あるいは最大 7 日間観察を続けた。死亡に至るまでの症状の変化を記録し、体温の変化と照合することにより、体温低下と症状進行・死亡の関係を解析した。

(倫理面への配慮)

本実験は人道的エンドポイント設定のための知見を得る実験のため、あらかじめ人道的エンドポイントを設定することはできなかった。本実験は国立感染症研究所動物実験委員会による審査、所長の承認を得て行った (承認番号 122177)。

## C. 研究結果

### 致死性動物試験における動物の体温推移

毒素接種後のマウスの運動量と体温の変化を図 2 に示した。10LD<sub>50</sub> の毒素を接種した

マウスについては2匹、その他の毒素量を接種したマウスと陰性対照マウスのデータは、それぞれの群より1匹のデータを示した。マウスは活発な運動と休息を周期的に繰り返し（図2の黒縦棒グラフ）、そのパターンは接種した毒素量と関係なくどのマウスでもほぼ類似していた。

10LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスは接種後約10-11時間で死亡したと考えられた。死亡に先立ち、接種後5時間前後から著しい運動量の減少が認められた。ボツリヌス毒素による弛緩性の麻痺が運動量の計測値に反映されたと考えられる。運動量の低下とともに6℃以上の急速な体温低下が観察された（図3）。



図1. nano tag を皮下に埋め込んだマウス

一方で、それ以外の毒素量を投与されたマウスは、観察期間を通して生存した。1 LD<sub>50</sub>の毒素を投与したマウスは中程度の症状を示したが、運動量が大きく損なわれることはなく、体温の低下もみられなかった。0.1 LD<sub>50</sub>、0.01 LD<sub>50</sub>を投与したマウスは症状をほぼ示さず、運動量、体温とも対照マウスと同様であった。

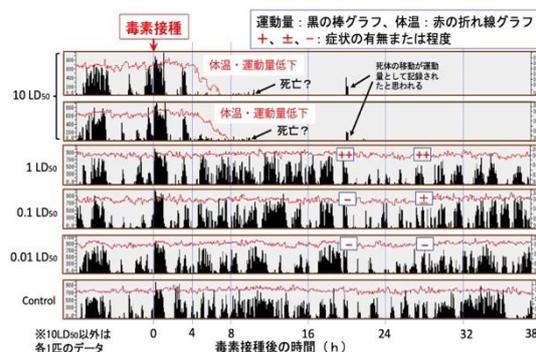


図2.毒素接種後の体温・運動量の推移

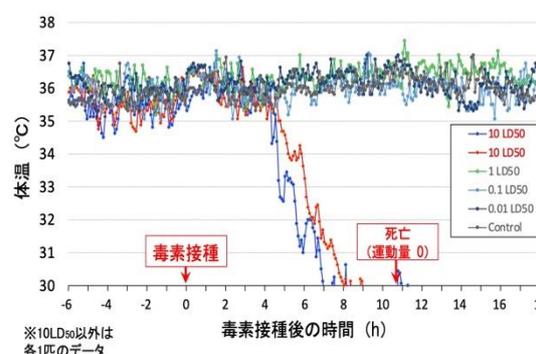


図3.毒素接種後の体温の推移

#### 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。これまでに、「日単位」「時間単位」での死亡予測を検討したが、より正確な死亡予測のためには時間間隔をおいた定点での体温測定では情報が不十分なため、nano tag をマウスの背部皮下に埋め込み、毒素接種後の体温および運動量の推移について継続的に測定した。

10LD<sub>50</sub>のボツリヌス毒素を接種したマウスでは体温低下から死亡までの急速な体温の推移を観察することができた。一方、0.01～1LD<sub>50</sub>の毒素を接種したマウスでは症状が認められても死亡しない場合は、体温低下

は観察されなかった。今回の実験では、nano tag により 10LD<sub>50</sub> の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、毒素濃度を変更し、より急速に死亡する場合あるいは死亡までの時間が長い場合の体温変化を測定することで、より正確な死亡予測が可能と考えられた。

また、前年度までの実験において少数存在した「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」は、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、実験誤差につながる可能性がある。そのようなマウスの体温推移を nano tag を用いて観察することができれば、不要な安楽死処置を回避できるような人道的エンドポイントの設定に繋がると思われた。

体温低下を指標として人道的エンドポイントを設定する場合、その体温測定は直腸温度との間に高い相関が認められている非接触型体温計を用いるのが実用的であるため、nano tag により測定された体温と非接触型体温計により測定された体温との相関を調べ、どの程度の温度差が生じているかについても確認する必要がある。

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

これまでに、ボツリヌス毒素による致死試験において「日単位」「時間単位」での死亡予測を検討したが、より正確な死亡予測のためには時間間隔をおいた定点での体温測定では情報が不十分なため、nano tag をマウスの背部皮下に埋め込み、毒素接種後の体温および運動量の推移について継続的に測定した。10LD<sub>50</sub> のボツリヌス毒素を接種したマウスでは体温低下から死亡までの急速な体温の推移を観察することができた。一方、0.01～1LD<sub>50</sub> の毒素を接種したマウスでは症状が認められても死亡しない場合は、体温低下は観察されなかった。今回の実験では、nano tag により 10LD<sub>50</sub> の毒素を接種したマウスでのみ体温低下から死亡までの急速な体温の推移が観察されたが、今後、接種から死亡までの時間が異なる様々な接種濃度における体温変化について情報を得ることで、より正確な人道的エンドポイントの設定につながると思われた。

## F. 研究発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業  
ワクチン等の品質確保を目的とした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に関する研究

研究分担者 多屋 馨子 神奈川県衛生研究所  
研究協力者 木村 睦未 神奈川県衛生研究所企画情報部衛生情報課  
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

研究要旨：国家検定が実施されているワクチンの中で、特に予防接種後副反応疑い報告が最も多い新型コロナワクチンについて、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）で審議されている内容について検討した。また、アナフィラキシーとの鑑別が必要となる血管迷走神経反射（vasovagal reaction: VVR）について、新型コロナワクチン接種後の日本の現状を報告した。WHO が発行している「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2<sup>nd</sup> edition」を翻訳し、新型コロナワクチン接種後の安全性評価に関わるサーベイランスについて、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**

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）の委員の一人として、新型コロナワクチン接種後の副反応疑い報告について検討するとともに、アナフィラキシーとの鑑別が必要で、新型コロナワクチン接種後に多く報告されている血管迷走神経反射に

ついて日本の現状を検討した。

WHO が発行している COVID-19 ワクチン安全性サーベイランスマニュアル第 2 版「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2<sup>nd</sup> edition」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**



#### 4) アナフィラキシーとの鑑別が必要となる血管迷走神経反射 (vasovagal reaction: VVR) について～新型コロナワクチン接種での検討

日本では2021年2月から新型コロナワクチンの接種が開始され、2021年12月時点で、12歳以上の約75%が2回接種を完了した。予防接種後副反応疑い報告に関するデータを使用して、新型コロナワクチン接種後のVVRについて検討した。

VVRはアナフィラキシーとの鑑別が必要で、失神を起こして時に重大な外傷に繋がることもあり、迅速な緊急対応が必要な症状である。わが国における新型コロナワクチン接種後のVVRの報告率は100万回接種あたり9.6であり、10代および20代でそれぞれ28.6、37.2と高かった。頻度が高かった10～20代においては男女差がなかった（それぞれ33.0、34.2、 $p=0.53$ ）。また、2回目接種後より1回目接種後の方に頻度が高いことが判明した（1回目接種後：57.4、2回目接種後：8.8、 $p<0.001$ ）。

#### 2. 世界標準のワクチン安全性サーベイランスについて

WHOが発行している「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2nd edition」を翻訳した（別添）。

#### D. 考察

予防接種法に基づく予防接種後副反応疑い報告制度は、2013年の予防接種法改正により始まった制度である。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。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）で安全性サーベイランスが実施され、予防接種法に基づく予防接種健康被害救済制度で幅広い救済が実施され、審議結果は厚生労働省のホームページに公表されている。

新型コロナワクチン接種後のVVRは10～20代で頻度が高く、1回目接種後は2回目より頻度が高かったことから、特に、10～20代への初回接種後は、VVRの好発時期である接種後30分間は背もたれの椅子に座って体調を十分に観察し、外傷に繋がらないような注意が必要と考えられた。

また、今年も翻訳したWHOの「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2nd edition」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期待される。

#### E. 結論

2021年2月から始まった新型コロナワクチンについて、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）で公表された結果について検討し、健康被害救済制度に基づく救済状況について紹介した。新型コロナワクチン接種後のVVRは10～20代で頻度が高く、1回目接種後は2回目より頻度が高かったことから、10～20代への初回接種後は、VVRの好発時期である接種後30分間の体調観察が重要と考えられた。

WHOが発行している「COVID-19 vaccines: safety surveillance manual 2nd

edition」を翻訳し、新型コロナワクチン接種後の安全性サーベイランスについて、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

- 1) Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, Ochiai M, Ishii K, Suzuki M, Oka A, Morio T, Tanaka-Taya K. Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan. *Vaccine*. 40(41):5997-6000, 2022.
- 2) Okuno H, Satoh H, Morino S, Arai S, Ochiai M, Fujita K, Naito S, Kato A, Ishii K, Oishi K, Suzuki M, Tanaka-Taya K. Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guérin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017. *Vaccine*. 40(33):4922-4928, 2022.

### 2. 学会発表

- 1) 多屋馨子：新型コロナワクチンの副反応とその対応. 第 70 回日本化学療法学会総会. 2022 年 6 月 4 日（岐阜市：ウェブ発表）
- 2) 多屋馨子：コロナ禍におけるワクチンや感染症. 第 223 回日本小児科学会千葉地方会. 2022 年 9 月 11 日（千葉市：ウェブ発表）
- 3) 多屋馨子：新型コロナワクチンの副反応. 第 41 回トラベラーズワクチンフォーラム研修会. 2022 年 9 月 17 日（ウェブ開催）
- 4) 多屋馨子：予防接種に関する最近の話題. 第 71 回日本感染症学会東日本地方会学術集会、第 69 回日本化学療法学会東日本支部総会合同学会. 2022 年 10 月 28 日（札幌市）

## 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 倉光 球 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第4室室長  
研究協力者 浜口 功 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長  
研究協力者 谷生道一 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官  
研究協力者 水上拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第1室室長

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た試験として、ワクチン及び血液製剤の安全性や品質管理試験として長年にわたり重要な役割を果たして来た。近年国際的に試験の設定の考え方が検討・整理され、最終的に2018年に削除方針が決定したことに伴い、日本においても試験法の国際調和への協力のため生物学的製剤基準からの削除について検討を進めて来た。これまで血液製剤や生ワクチン、組換えワクチン等で生物学的製剤基準からの試験の削除の妥当性が確認され削除されたところである。本年度は、結合型ワクチン、インフルエンザHAワクチン、四種混合ワクチンおよび関連ワクチン、組織培養ワクチン、およびウマ抗毒素類について試験の削除の妥当性について検討した。その結果、それぞれの製剤についてこれまでのすべての試験結果は基準を満たし、問題が無いことの確認し、また加えてそれぞれの製剤の特徴、現在の製造環境等についても確認し、すべての製剤について異常毒性否定試験を実施しない品質管理の方法へ移行可能であることが確認された。これらの製剤の生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の削除は、2022年11月までに検定検査業務委員会において承認され、2023年3月までに厚生労働省から告示され、現在国内で販売されているすべての生物学的製剤について、生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の削除が完了した。

#### A. 研究目的

異常毒性否定試験（以下、異毒）は、製造工程中の予期しない異物等の混入をモルモットやマウスの腹腔内に製剤を接種し、体重変化等を含めて動物の異常がないことを確認する品質管理試験である。歴史的には1900年頃より用いられる。日本においても生物学的製剤基準（以下、生物基）に記載され、製剤の均一性を確認する目的で重要な試験としてこれまで長年に渡って設定されて来た。しかしながら、国際的に異毒の設定の考え方が、この約10年間で著しく変化し、

特に2015年頃からは試験の整理に向けた検討が進められて来た。最終的には2018年のWHO Expert Committee on Biological Standardizationにおいて、国際的に生物学的製剤の試験から削除する方針となった（WHO (ECBS) 69th TRS 1016, 3.1.3, 2018）。この方針に伴って、2020年改正のThe International Pharmacopoeia, Tenth Edition, 2020からは異毒が削除されている。日本においては2012年から長期に安定した結果を示す製剤については、異毒の試験免除を導入することで異毒の削減について取り

組み、2020年までに組換えHBVワクチン等の5製剤に試験免除を導入して来たところであったが、試験法の国際調和への協力のため、2021年から異毒の生物基からの削除について検討を進めた。昨年度までに血液製剤（全製剤）、生ワクチン等、組換えワクチン（組換え沈降B型肝炎ワクチン、組換え沈降ヒトパピローマワクチン、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン）、試験省略導入ワクチン（肺炎球菌ワクチン、日本脳炎ワクチン、ヒブワクチン）等について、生物基からの異毒削除を検討し、削除を進めた（表1）。

本年度は、最終的にこれまで国家検定で異毒を実施してきた全ての製剤の生物基からの異毒の削除の完了を目指して引き続き検討を進め、下記の結合型ワクチン、インフルエンザHAワクチン、四種混合ワクチンおよび関連ワクチン、組織培養ワクチン、ウマ抗毒素類について、これまでの試験結果の精査等より削除の可能性について検討し、検定検査業務委員会および検定協議会に審議提案した。

## B. 研究方法

これまでの国家検定および自家試験で実施された試験結果を精査し、これまでの異毒の結果が基準を満たし、均一性が安定して維持されてきたことを確かめた。製造所へ異毒の削除の品質管理への影響について確認した。試験結果の精査等について製剤担当室および品質保証管理部と協議し、異毒を削除してもこれまでと同等の品質管理が可能であることを確認した。これらの結果を総合的に判断し、異毒を用いない品質管理の方法へ移行可能であることを判断し、検定検査業務委員会へ各製剤の生物基からの削除の審議を

提案した。

（倫理面への配慮）

特になし。

## C. 研究結果

### ・結合型ワクチン

4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）について、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認された。すでに異毒が削除された他の結合型ワクチンのヒブワクチンや海外実績等から異毒が設定されなかった肺炎球菌結合型ワクチン等と同様に異毒を実施せずともこれまでと同等の品質管理が可能であると確認された。

### ・インフルエンザHAワクチン

本製剤は、過去の異毒による均一性が確認され、2020年に試験の省略が導入された製剤である。よって、2018年の試験省略の業務委員会の承認以降の過去データを精査し、これまで全ロットで異毒による均一性が確認され、問題ないこと確認した。また、本製剤は製造株が頻繁に変更される特徴があることから、過去13年間の12回の株の変更と異毒の結果への影響を解析した。その結果、これまで製造株の変更は、すべて異毒の試験結果には影響していないことが確かめられ、現在の製造方法で製造される限り、製造株の変更も試験結果へ影響しないことが確認された。

### ・四種混合ワクチンおよび関連ワクチン

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合

ワクチン（四種混合ワクチン）、沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（三種混合ワクチン）、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド、成人用沈降ジフテリアトキソイド、沈降破傷風トキソイドについて、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認されてきたことが確認された。異毒を削除してもこれまでと同等の品質管理が可能であることが確認された。

#### ・組織培養ワクチン

乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチンおよび乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンについて、過去の国家検定、自家試験の結果を精査し、これまで異毒で問題はなく、長期に渡って製剤の均一性が確認された。一部製剤で日本での製造販売開始後間もなく国内での試験実績が少ない製剤があるものの承認審査時において海外の多数のロットでの異毒結果に問題がないことが精査されていたことから、海外および国内において、他の製剤と同様に異毒による長期の均一性が確認された。これらのワクチンについても異毒を実施しない品質管理へ移行可能と確認された。

#### ・ウマ抗毒素類

乾燥ガスエソウマ抗毒素、乾燥ジフテリアウマ抗毒素、乾燥ボツリヌスウマ抗毒素、乾燥はぶウマ抗毒素、および乾燥まむしウマ抗毒素の5製剤について、過去の検定、自家試験の確認し、これまで均一性が確認されてきたことを確かめた。一部の製剤は出検頻度が極めて低く、多数のロットでの長期の均一性の評価が現実的に困難であったものの、対象

5製剤の製造方法を確認し、製造方法に微細な違いがあるもののそれらの違いは異毒の結果に影響するものではないことを確認し、製造法の高い類似性から異毒の結果評価に関しては、これらの5製剤は同種製剤としての評価できると考えられたことから、全5製剤の異毒による製剤の均一性が確認された。また、製造、品質管理環境を確認（GMP等）した。WHOの方針に従って、異毒を実施せずともこれまでと同等の品質管理が可能であると確認された。

#### D. 考察

結合型ワクチン、インフルエンザHAワクチン、四種混合ワクチンおよび関連ワクチン、組織培養ワクチン、ウマ抗毒素類について、それぞれの製剤の検定および自家試験の結果を精査し、削除の可能性について検討したところ、すべての製剤の全ロットにおいて、異毒の結果に問題はないことを確認できた。これらのことから、今後は異常毒性否定試験を用いない品質管理の方法へ移行可能であることが確認されたため、製剤担当室および品質保証管理部と協議の上、これらの製剤について生物基からの異毒削除を本年度の検定検査業務委員会（2022年4月、7月、9月、11月）および検定協議会にて審議提案し、それぞれの審議にてすべての提案について承認された（表1）。

#### E. 結論

異常毒性否定試験は、長年に渡り製剤の均一性を確認する重要な品質管理試験として役割を果たして来たが、2018年に国際的に試験の設定のあり方が整理されたことに伴い、試験法の国際調和への協力のため、試験

削除の検討を進めた。

すべての製剤について、これまでの試験結果を製剤担当室および品質保証管理部と精査し、すべての結果について問題が無かったことを確認し、またそれぞれの製剤の特徴および製造環境等の確認からも異毒削除による影響がない事を確認し、今後は異常毒性否定試験を用いない品質管理の方法へ移行可能であることが確認された。2022 年内に国内で販売されている全製剤について、生物基からの試験削除が検定検査業務委員会および検定協議会で承認された。2023 年 3 月の厚生労働省告示をもって、試験の削除が完了した (表 1)。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) Madoka Kuramitsu, Takuo Mizukami, Isao Hamaguchi. Removal of abnormal toxicity test from minimum requirements for biological products in Japan. 7th WPR NCL workshop Global Bio Conference (GBC) 2022. Sep 5-7, 2022, Seoul, KOREA (ZOOM)

## G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表 1 生物学的製剤基準からの異常毒性否定試験の削除の経過のまとめ

年度	製剤名(カッコ：製剤数)	製剤担当室	検定検査 業務委員会承認	厚生労働省告示
令和2年度	血液製剤(29)	血液・安全性研究部*第一室 血液・安全性研究部第二室 血液・安全性研究部第四室	2021年2月	2021年10月21日 厚生労働省告示第376号
令和3年度	乾燥弱毒生水痘ワクチン 乾燥弱毒生麻疹ワクチン 乾燥弱毒生麻疹風疹ワクチン 乾燥弱毒生風疹ワクチン 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン 精製ツベルクリン 水痘抗原 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) 組換え沈降ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(3) 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) 肺炎球菌ワクチン 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン 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)	ウイルス第一部第四室 ウイルス第三部第一室 ウイルス第三部第一室 ウイルス第三部第二室 ウイルス第三部第三室 細菌第二部第四室 ウイルス第一部第四室 ウイルス第二部第五室 病原体ゲノム解析研究センター第一室 ウイルス第一部第四室 細菌第一部第三室 ウイルス第一部第二室 細菌第二部第二室	2021年11月 2021年12月 2022年1月 2022年3月	2022年4月28日 厚生労働省告示第177号 2022年6月28日 厚生労働省告示第296号
令和4年度	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体) インフルエンザHAワクチン 沈降破傷風トキソイド 成人用沈降ジフテリアトキソイド 沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン(2) 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 乾燥ガスエソウマ抗毒素 乾燥ジフテリアウマ抗毒素 乾燥ボツリヌスウマ抗毒素 乾燥はぶウマ抗毒素 乾燥まむしウマ抗毒素	細菌第一部第五室 ウイルス第三部第四室 細菌第二部第三室 細菌第二部第三室 細菌第二部第三室 細菌第二部第一室 ウイルス第二部第一室 ウイルス第二部第五室 ウイルス第一部第三室 細菌第二部第三室 細菌第二部第三室 細菌第二部第三室 治療薬・ワクチン開発研究センター第三室 治療薬・ワクチン開発研究センター第三室	2022年4月 2022年7月 2022年9月 2022年11月	2022年9月26日 厚生労働省告示第295号 2022年12月28日 厚生労働省告示第377号 2023年3月27日 厚生労働省告示第93号

\*: 2022年4月より次世代生物学的製剤研究センターに名称変更。

# Removal of Abnormal Toxicity Test (Innocuity Test) from Minimal Requirement of Biological Products in Japan

Madoka Kuramitsu<sup>1</sup>, Michikazu Tanio<sup>1</sup>, Takuo Mizukami<sup>1</sup>, Isao Hamaguchi<sup>1,\*</sup>

1. Research Center for Biological Products in the Next Generation, National Institute of Infectious Diseases.

## Abstract

The abnormal toxicity test (ATT), also known as the innocuity test or general safety test, is a quality control test used historically to confirm uniformity of composition during lot release of biological products. However, international policy on ATT implementation has changed significantly during 2010s, and in 2018 the WHO Expert Committee on Biological Standardization decided its discontinuation. Efforts to reduce testing in Japan since 2013 have led to an exemption for products that show stable results in the ATT; furthermore, a policy change in 2021 directed the elimination of the ATT from all Minimal Requirement of Biological Products (MRBP) monographs to ensure international harmonization.

Ongoing evaluation of the ATT for all preparations marketed in Japan has confirmed that all results met the criteria. Therefore, it was concluded that the transition to quality control without ATT could be ensured with adequate Good Manufacturing Practice and comprehensive quality control of manufacturing processes. Up until November 2022, proposals for the deletion of ATT from product monographs were evaluated and approved at the scientific committee in National Institute of Infectious Diseases. After approval, the ATT requirement was removed from the applicable MRBP monograph by the Ministry of Health, Labour and Welfare, resulting in the complete removal of the ATT for all biological products marketed in Japan in March 2023.

This study was supported by MHLW grant number JP21KC1001.

## 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について、動物愛護の観点から動物を用いない方法への転換が求められている。本研究では、欧州医薬品品質部門（EDQM）が主催する国際共同研究に参加し、力価試験法として抗原 ELISA を導入することを目的としている。昨年度の試験の結果、力価の高いワクチンサンプルについて算出された力価が安定しないという問題があった。そこで、本年度はプロトコルの細かい点について見直しを行い、改めて試験を行った。その結果、安定した結果が得られた。今後は国内のワクチンについて、同方法で力価測定が可能か検証する。

#### A. 研究目的

狂犬病は狂犬病ウイルスによる人獣共通感染症であり、発症した場合その致死率はほぼ 100%となる恐ろしい人獣共通感染症である。日本は狂犬病清浄国であるが、1970年、2006年、2020年に計4例のヒトの輸入例が報告されている。特に36年ぶりとなった2006年の発症後、国内での狂犬病ワクチンの予防ワクチンとしての需要が高まり、KM バイオロジクス（KMB）社製の国産品の生産が追い付かなくなったため、2019年からはグラクソスミスクライン（GSK）社製の輸入ワクチン（ラビピュール）が供給されている。

ヒト用狂犬病ワクチンの力価試験では、マウスを用いた方法が行われている。本方法は致死的な動物実験であり、動物愛護の観点より改善が求められている。そこで、本研究で

は、*in vitro* 力価試験である抗原 ELISA 法を導入することを目的としている。

現在、欧州医薬品品質部門（EDQM）では、Biological Standardisation 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行っている。我々と KMB 社、GSK 社はそれぞれこの共同研究に参加している。

狂犬病ワクチンは世界中で製造されているが、それらの細胞基材、添加物、pH、ウイルス株等は統一されていない。EDQM は本共同研究の目標として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方における実装を評価する

こと。を掲げており、ヨーロッパだけではなくアジアやアメリカ地域のラボも多数参加している。

これまでに、EDQM のプロトコルに沿って3回の試験を行った結果、濃度の濃いサンプルで力価の値のブレが大きいという問題があった。そこで、本年度は安定性を高めるための改善を行った。

## B. 研究方法

抗原 ELISA は EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って行った。詳細は昨年の報告書を参照のこと。

EDQM の担当者との協議により以下の点を変更して試験を行った。

1. 前希釈：最初に設定された前希釈の条件では測定に用いた ELISA プレートリーダー（Multiskan FC: Thermo Fisher Scientific）の測定上限を超えてしまうため、希釈率を高く設定した。
2. 反応条件：抗体の反応に用いるプレートシェーカーについて、回転数の表示のないモデルでは条件を合わせることが難しかったため、表示のあるモデル（BIOSAN LTD. PSU-2T）に変更した。
3. ピペット：前希釈で 20 もしくは 30 $\mu$ L の計量を行う際 20–200 $\mu$ L を測定可能な P200 ピペットを用いていたが、より正確な計量を行うため、10–100 $\mu$ L の GILSON 社 P100 ピペットに変更した。
4. プラスチックウェア：プラスチックウェアを全て EDQM 推奨のものに変更した。
5. DPBS：試験に用いる DPBS について汎用の pH 7.1–7.7（Wako 048-29805）を使用していたが、プロトコルの pH7.2 により近い pH 7.0–7.3 の DPBS（Gibco 14190235）

を用いた。

試験結果の解析は 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。解析モデルを Sigmoid curves (In dose)、Transformation を 5-parameters (asymmetric) に設定した。

（倫理面への配慮）該当なし

## C. 研究結果

低希釈帯での OD 値がプラトーに達しないサンプルがあるものの、5-parameter ロジスティック回帰で標準品およびサンプルの測定値をプロットしたところ、逆シグモイド曲線が得られた。図 1 に示すように、国際標準品の OD 値の推移は、前回同様試験間ではほぼ一致していた。算出された各サンプルの力価試験品の力価を表 1 に示した。各サンプルの力価は明らかにされていないため、今回は KMB 社の結果から平均値および SD を算出し、平均値 $\pm$ 3SD 以上および以下のものを外れ値として太字で示した。旧プロトコルの結果（1<sup>st</sup>–3<sup>rd</sup>）では sample G, H, K といった前希釈が高いもの（ワクチン力価が高いもの）において外れ値が出ていたが、改善後の新プロトコル（4<sup>th</sup>–5<sup>th</sup>）では外れ値は認められなかった。

## D. 考察

プロトコル改善後の2回の試験では、外れ値は確認されず、新しいプロトコルにより試験の安定性が向上したことが分かった。次年度は新プロトコルでさらに数回試験を行い、安定性を確認後、国内のワクチンについて、同方法で力価測定が可能か検証する。

## E. 結論

試験プロトコルの見直しによって、結果の安定性が得られた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Horiya M, Posadas-Herrera G, Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Iizuka-Shiota I, Kato H, Okamoto A, Saijo M, Lim CK. Genetic Characterization of Human Rabies Vaccine Strain in Japan and Rabies Viruses Related to Vaccine Development from 1940s to 1980s. *Viruses*. 2022 ;14(10):2152. doi: 10.3390/v14102152.

2. 学会発表 なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## H. 経済的利益相反

本研究班に関係し、共同研究契約（課題名：狂犬病ワクチン抗原含量試験法に関する研究）をKMバイオロジクス株式会社と締結している。内容：情報及び技術交換などの協力を行う（金銭の授受はない）。

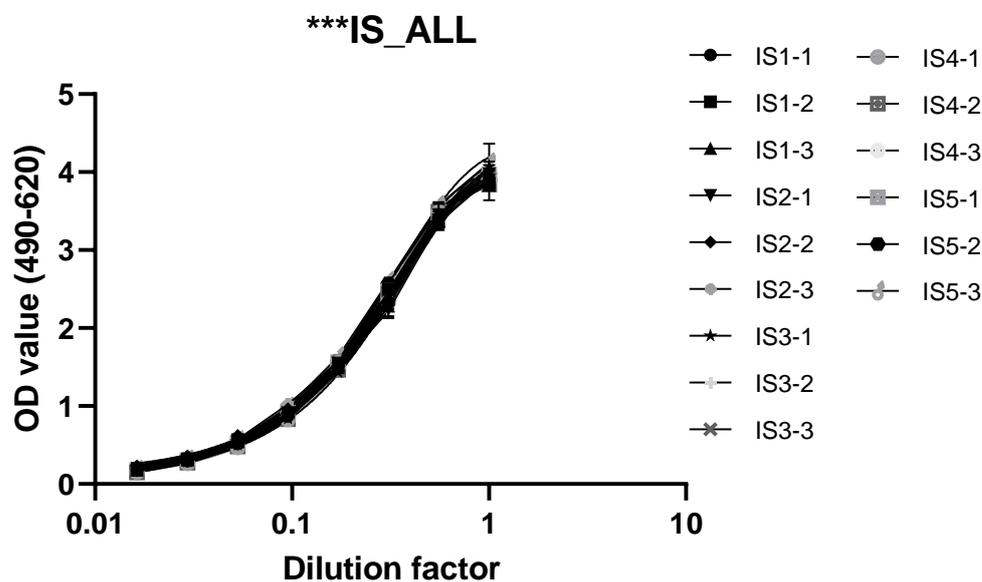


図 1：国際標準品の結果

IS-1–IS3 が 2021 年のプロトコル改定前のデータ。IS-4–IS-5 がプロトコル改定後のデータを示す。各試験でそれぞれ 3 回ずつ測定を行った。

表 1：算出力価

1st–3rd が 2021 年のプロトコル改定前のデータ。4th と 5th がプロトコル改定後のデータを示す。太字は KMB 社の平均±3SD から外れた値を示す。

	前希釈	旧プロトコル			新プロトコル	
		1st	2nd	3rd	4th	5th
SampleA	50	6.20601	6.05636	6.01132	6.26359	6.19984
SampleB	100	14.3831	13.3241	13.5208	14.46	13.5485
SampleC	50	6.4407	6.24184	6.25614	6.06868	5.80058
SampleD	50	7.03583	6.66416	6.58243	7.21845	6.71471
SampleE	50	8.09377	<b>9.49015</b>	7.58242	7.28382	7.39043
SampleF	150	31.4241	35.4833	29.0905	29.8397	29.3869
SampleG	80	<b>14.33565</b>	9.08623	<b>7.77555</b>	9.89433	9.25398
SampleH	150	<b>18.2601</b>	26.7773	<b>49.069</b>	27.5573	26.5921
SampleI	50	7.01303	7.02014	6.65297	6.60785	5.97588
SampleK	100	14.3983	14.8602	<b>22.5646</b>	13.1763	13.3188

## 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」

#### ジフテリアトキソイド無毒化試験の 3Rs 対応試験法の開発

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無毒化試験は、モルモットおよびウサギを使用する方法で実施されており、国家検定ではウサギを用いた試験を行なっている。本研究では、この試験法の代替法として、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いる。昨年度、発育鶏卵でジフテリア毒素の毒性検出が可能であることが示唆されたため、引き続き検討を行なったが、試験結果が不安定であることが明確になったため、発育鶏卵を用いた試験法の開発は困難であると判断した。次に、培養細胞を用いた試験法の検討を開始した。培養細胞でジフテリア毒素の毒性を検出できることはジフテリアトキソイド力価試験からも既知であるが、無毒化試験で使用する場合、感度とアジュバントであるアルミニウムの影響を調べる必要があるため、これらについて検討を行った。その結果、感度はウサギを用いた試験法のおよそ 10 倍、アルミニウムが培養細胞に大きな影響を及ぼすことはなく、判定においても一定の希釈で対応できることが明らかになった。今後、トキソイド化が不完全なトキソイドを用いた検討を行い、現行法の代替法になり得るかを判断する。

#### A. 研究目的

ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイドは、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、ジフテリアトキソイド無毒化試験について、ウサギの代替として発育鶏卵もしくは培養細胞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の毒性を検出する方法を開発すること、もしくは培養細胞を用いた方法を開発することで無毒化試験法を 3Rs に対応した方法で実施できるようになると考えている。

#### B. 研究方法

1. 発育鶏卵への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。国家検定で用いる濃度 (8, 4, 2, 1 MRD(minimal reacting dose; ウサギ皮内最小発赤毒素量)/0.1

mL) のジフテリア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。昨年度の検討結果からサンプルは気室の反対側から注射針 25 G x 1½”を使用して接種した。

2. Vero 細胞でのジフテリア毒素活性測定  
Vero 細胞 (3 x 10<sup>4</sup> cell/well) と濃度の異なるジフテリア毒素 (細胞培養用培地で懸濁および希釈) を混和し、96 ウェルプレートに添加し、CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) で 4 日間培養した。その後、3 次元培養細胞イメージング装置 Cell3iMager duos (SCREEN ホールディングス) を用いて、生細胞率を測定した。アルミニウムアジュバントの影響を調べる際は、Vero 細胞とジフテリア毒素に、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド (DT) もしくは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 (DPT-IPV) を追加し、混和した。

(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. 発育鶏卵へのジフテリア毒素の接種  
発育鶏卵は 10 日卵を使用し、気室と反対側の外殻にドリルで 0.5 mm 程度の穴を開け、25 G x 1½”の注射針を挿入し、濃度の異なるジフテリア毒素、および陰性コントロールとして生理食塩水を投

与した。孵卵器にて 10 日間保温し、20 日卵を割卵し、胎仔の状態を観察した。その結果、高濃度 (400 MRD/0.1 mL) のジフテリア毒素で観察されると考えていた (昨年度の結果より) サンプル接種後まもなく成長が止まる状態 (図 1) がジフテリア毒素の濃度や有無に関わらず一定の割合 (約 20%程度) で見られた。



図 1. サンプル接種後、成長が止まった胎仔 (20 日卵)

2. Vero 細胞でのジフテリア毒素活性測定  
1.の結果より、発育鶏卵の結果が不安定であることが示されたため、Vero 細胞を用いた試験法の開発に切り替え、検討を始めた。ウサギ試験法で使用している濃度のジフテリア毒素が Vero 細胞法で検出可能かを調べたところ、ウサギ試験法で使用している濃度以下でも検出可能であることが示された (図 2)。そこで、検出限界を確認した。その結果、ウサギ試験法の 10 倍から 20 倍程度感度が良いことが示された (図 3)。次に、アジュバントであるアルミニウムの影響を調べるため、市販されている DT および DPT-IPV を試験系に添加した。その結

果、アルミニウムが Vero 細胞の生死や増殖などに影響することはないが、濃度が高いとイメージング装置の判定に多少の影響を及ぼすことが分かった。しかし、DT で 2 倍、DPT-IPV で 4 倍希釈するとその影響は検出されないレベルまで低下した (図 4)。

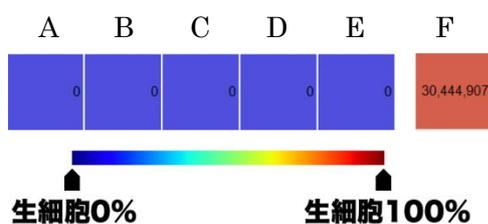


図 2. ジフテリア毒素 (A. 40 MRD/well, B. 4 MRD/well, C. 2 MRD/well, D. 1 MRD/well, E. 0.5 MRD/well, F. 細胞培養用培地のみ) と Vero 細胞 ( $3 \times 10^4$  cell/well) を混和し、96 ウェルプレートに添加した後、CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) で 4 日間培養し、イメージング装置で生細胞率を測定

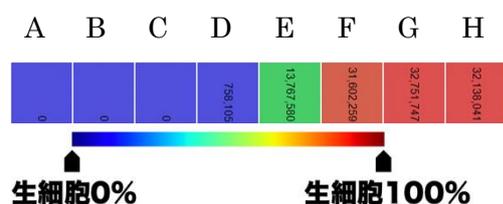


図 3. ジフテリア毒素 (A. 4 MRD/well, B. 0.4 MRD/well, C. 0.2 MRD/well, D. 0.1 MRD/well, E. 0.05 MRD/well, F. 0.025 MRD/well, G. 0.0125 MRD/well, H. 0.00625 MRD/well) と Vero 細胞 ( $3 \times 10^4$  cell/well) を混和し、96 ウェルプレートに添加した後、CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) で 4 日間培養し、イメージング装置で生細胞率を測定

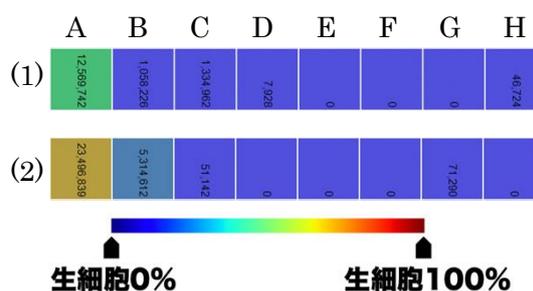


図 4. ジフテリア毒素 (1 MRD/well)、Vero 細胞 ( $3 \times 10^4$  cell/well)、および DT (1) もしくは DPT-IPV (2) を細胞培養用培地で段階希釈 (A. 原液, B. 2 倍希釈, C. 4 倍希釈, D. 8 倍希釈, E. 16 倍希釈, F. 32 倍希釈, G. 64 倍希釈, H. 128 倍希釈) したものを混和し、96 ウェルプレートに添加した後、CO<sub>2</sub> インキュベーター (37°C、5% CO<sub>2</sub>) で 4 日間培養し、イメージング装置で生細胞率を測定

#### D. 考察

ジフテリア毒素の検出を発育鶏卵で試みたが、毒素の濃度や有無に関わらず接種後まもなく成長が止まる鶏卵が一定の割合 (約 20%程度) で認められることが明らかになったため、ジフテリアトキソイド無毒化試験で使用しているウサギの代わりに発育鶏卵を用いる試験法を開発することは困難であると判断した。

Vero 細胞を用いた実験では、感度とアジュバントであるアルミニウムの影響を調べた。その結果、ウサギ試験法に比べ、感度は 10 倍から 20 倍高かった。アルミニウムの影響については、製剤によって多少異なるが、2 倍から 4 倍希釈することによって、その影響は検出されないレベルまで下がること示された。

## E. 結論

本研究において、現在ウサギを用いて実施しているジフテリアトキソイド無毒化試験の 3Rs に対応した試験法として、Vero 細胞を用いた方法が代替法として可能性があることが示された。今後、トキソイド化が不完全であり、残存毒性のあるトキソイドを人工的に調製した後、アルミニウムに吸着させ、沈降ジフテリアトキソイドを作製し、ウサギ試験法と Vero 細胞法を比較することで、現行法の代替法になり得るかを判断する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Iwaki M, Kenri T and Senoh M. An ELISA System for Tetanus Toxoid Potency Test: An Alternative to Lethal Challenge. *Biologicals in press.*

### 2. 学会発表

1) 妹尾充敏, 岩城正昭, 山本明彦, 嶋崎典子, 見理剛. ジフテリアトキソイド無毒化試験の *in vitro* 法の開発. 第 96 回日本細菌学会総会. 2023 年 3 月. 姫路.

## 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へのリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に向けて、リスク評価シートを見直し、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和4年9月末まで）の実績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。認定取得の過程で見いだされた課題等への取組みは、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

向けた検討を行う。

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、国際的な標準に照らして、感染研としてあるべき姿や改善すべき事項等について検討する。

## B. 研究方法

### 1. ワクチンのリスク評価について

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制度の実運用開始に向けて、リスク評価シート（評価項目及び指標等）の見直しを実施した。令和 4 年 2 月～5 月に各ワクチンの製剤担当部署に令和 3 年 12 月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析を実施した。さらに令和 4 年 11 月に各ワクチンの製剤担当部署に令和 4 年 9 月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析の実施後、ワクチンのリスク区分（試験頻度の設定）及び試験頻度を減じる対象ワクチン（品目）について検討した。

### 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、(公財)日本適合性認定協会(以下、JAB)にエンドトキシン試験での認定を申請することとして準備を進め、認定申請書類一式を提出して2022年9月27日に予備審査である第一段階審査を受けた。

(倫理面への配慮)

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

## C. 研究結果

### 1. ワクチンのリスク評価について

#### 1) リスク評価シートの見直し

これまでは、評価対象期間を定めることが必要な項目についてのみ、ワクチンのリスク評価に使用するリスク評価シートで評価対象期間を定めていたが、一部の評価項目では評価対象期間が明確でなかったため、これらの評価項目に対して標準的な評価対象期間を定めた。リスク評価の信頼性を確保するためには一定以上の実績に基づいて評価を行う必要があると考えられるため、標準評価対象期間中の検定申請ロットが20ロット未満の場合は、過去20ロットまで遡る(ただし、SLP審査が導入された2012年10月以降を評価対象とする)こととした。また、異常毒性否定試験の生物学的製剤基準及び検定基準からの削除が順次進められており、令和4年度中には現時点において製造実績及び検定実績があるすべての製剤から異常毒性否定試験が削除される方針が示されたことから、試験実績の評価

項目において、異常毒性否定試験はリスク評価の対象外にすることとした。SLP審査に係る評価項目では、リスク評価シートで用いる用語をSLP様式に定められている用語に統一した。さらに、逸脱(SLPの記載対象となる重大な逸脱)以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況について評価する項目を追加した。

(別紙)

#### 2) リスクスコアの集計・解析及び評価

令和4年度中のリスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、令和4年2月～5月に各ワクチンの製剤担当部署に令和3年12月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析を実施したが、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課(監麻課)からリスク評価に基づく一部ロット試験導入の延期の連絡があったため、国家検定の試験頻度を減じる対象ワクチン(品目)の選定は実施しなかった。

監麻課から法改正までの暫定的な運用の位置づけとして一部ロット試験方式の運用を事務連絡ベースで実施する方針が示され、令和5年度から運用を開始したいとの強い要望があり、令和4年11月に各ワクチンの製剤担当部署に令和4年9月末までを評価対象期間としてリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析結果に基づき国家検定の試験頻度を減じる対象ワクチン(品目)等について検討した。

令和4年11月に実施したリスク評価で

は、3 回分（評価対象期間：①令和 3 年 3 月末まで、②令和 3 年 12 月末まで、③令和 4 年 9 月末まで）の実績等の集計結果等を比較検討に加え評価を実施した。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、各製剤の特性を考慮してリスク評価を実施した。各ワクチンの「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアを等価に評価するために、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択する際に、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 1：評価対象期間①、図 2：評価対象期間②、図 3：評価対象期間③）。評価対象期間①（令和 3 年 3 月末まで）のリスク評価においては、試験頻度を減じる対象として全体リスクスコアの低いものから 6 ワクチンを選定し、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（図 4）にしたがい 50%とされた。過去 3 回の全体リスクスコアを比較したところ、①の評価対象期間において、試験頻度を 50%に減じることが可能と評価されたワクチンのうち 2 ワクチンの全体リスクスコアが比較的顕著に高くなっている状況が見られたため、その要因を調べたところ、試験実績、SLP 審査に係る状況の評価項目においてリスクスコアが上昇し、その結果として

全体リスクスコアが高くなったことが確認され、実績部分のリスクを反映したスコアの変動であった。直近（③の評価対象期間）における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の低いものから 7 ワクチンを選定した。これらのワクチンはいずれも過去（①の評価対象期間、②の評価対象期間）のリスク評価においてもリスクが低い（全体リスクスコアが下位 10 位以内）と評価されたワクチンであった。ただし 1 ワクチンは、既に全ての検定試験項目が削除され SLP 審査のみとなっていたため、試験頻度を減じることが可能と評価するワクチンとして、6 ワクチンを選定し、試験頻度を 50%とした。なお、国家検定の試験頻度を減じる対象は最終段階のみとし、出検数が少ない品目については最低でも年間 1 ロット（出検数が 0 ロットの場合を除く）の試験を実施することとした。

## 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 Cooperation 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。さらに、EU 領域内では、ロットリリース（Official Control Authority Batch Release）において、領域内の国々に存在する公的試験機関である OMCL（Official Medicine Control Laboratory）がネットワークを形成し、お互いの試験結果を受け入れることにより、不要な試験の繰り返しの回避、リソースの最適化が図られているが、各 OMCL の ISO 17025 基準への準拠が当該ネットワークの礎となっている。

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り、生物系の試験の認定に実績のある 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→第一段階審査→第二段階審査→是正処置→認定証の発行であることが分かった（図5）。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取得するかについては検討を要する。検討の結果、治療薬・ワクチン開発研究センターが試験担当となっているエンドトキシン試験で認定を申請することに決定した。認定申請書に添付が必要な書類のリストは表1のとおりであるが、申請時に必要な書類は1から16までであり、感染研は国立研究機関のため登記事項証明書は不要とされた。17から26については、書類審査により第一段階審査を行うことが妥当と判断された後、実際の審査までの間に提出が求められた。第一段階審査の結果、以下の2点について是正処置が求められた。

- ・不確かさの評価について
- ・リスク及び機会への取組みについて

また、proficiency test（技能試験）は第一段階審査時にはまだ受けていなかったため、第二段階審査は技能試験終了後に行うとされた。これらの点についての是正処置計画を12月21日に提出して受理された。第二段階審査は、技能試験終了後の2023年6月ごろに実施される予定である。

## 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、リスク評価シートを見直すとともに、見直し後のリスク評価シート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。

リスク評価シートの見直しについては、評価対象期間が明確に定められていなかった評価項目に対して標準評価対象期間を定めることにより、担当者（製剤）間で対象とする期間にばらつきが生じることを防ぐことが期待できる。異常毒性否定試験をリスク評価の対象外とする見直しにより、順次生物学的製剤基準、検定基準あるいは製造販売承認書から削除が進められているなかで、削除の時期により製品間でリスクスコアに生じる可能性がある影響を防ぐことが期待できる。また、リスク評価で考慮すべき事項として以下のことが考えられた。1) 直近のリスク評価結果に加えて、過去のリスク評価結果も考慮し、低いスコアが安定して維持されていることの確認が重要である、2) 逸脱の発生状況と逸脱への対応状況は、

SLP のカバーページに記載される逸脱 (GMP 省令によるところの重大な逸脱) を評価の対象にしているが、メーカー間で逸脱の判断にばらつきがないか注視する必要がある、3) 出検数が 0 又は極めて少ない品目ではリスクスコアが過小評価される可能性がある。1) に関しては過去のリスク評価結果も比較検討に加えた上で評価を行い、2) は新たに SLP 審査の評価項目として追加した「逸脱以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況」により逸脱 (重大な逸脱) 以外のイレギュラーな事象を評価に反映できるようにした、3) は来年度にリスク評価シートの見直しを検討する。

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、本研究班の分担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、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考えられることから、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

スクと認められるワクチン (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。一方で、承認書等の製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反のほか、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が相次ぎ、令和 3 年以降に多くの製造業者が行政処分を受ける状況が続いている。こうした処分を受け、製品の出荷停止や出荷調整が広範に実施され、医薬品の供給不足が生じている。このような状況に鑑みると、国家検定の制度を一律に緩和するのではなく、リスクを評価した上で、リスクが低いと評価された製品は国家検定の試験頻度を減じることができる一方で、リスクが高いと評価された製品あるいは違反等が発覚し行政処分を受けた業者の製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を全ロットにするなど、リスクに応じて国家検定を厳格に実施することができる柔軟な制度への見直しが必要であることが改めて浮き彫りになった。

## 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

で例示している。また欧州においては ISO 17025 基準に基づく OMCL ネットワークが構築され、ロットリリースにおける試験結果の相互利用が行われている。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、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、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、本年度から取得のための作業を開始した。JAB による書類審査、第一段階審査の過程で、マネジメントシステム及び試験実施のいずれにおいても ISO 17025 取得のために改善が必要な点が存在するとの指摘を受けたことから、2023 年 6 月ごろに予定されている本審査である第二段階審査に向けて、指摘された点の改善を図っている。

## E. 結論

### 1. ワクチンのリスク評価について

リスク評価方法については、リスク評価シートを見直し、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近 (令和 4 年 9 月末まで) の実績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。

### 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で見いだされた課題等への取組みは、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 なし

## 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クチン検定の担当室長、リスク評価小委員会など関係する先生方、ISO 17025 の審査の際に多大なご協力をいただいた治療薬・ワクチン開発研究センターの高橋センター長とエンドトキシン試験担当の先生方に深く感謝申し上げます。

## 別紙 リスク評価シートの見直し

### 全般(リスク評価の対象期間)

- ・ **リスク評価シートに評価対象期間を明記する。**
- ・ 標準評価対象期間:期間を定めていない評価項目の評価対象期間は、3年度分+運用通知(監麻課)に定める期間の最後までにする。20ロット未満の場合は、過去20ロットまで遡る(ただし、SLP審査が導入された平成24年10月以降を評価対象とする)。
- ・ 評価対象期間が直近1年間の項目は、運用通知に定める期間に合わせる。
- ・ 上記以外で評価対象期間が設定されている評価項目の期間の最後は、上記の直近1年間に合わせる。

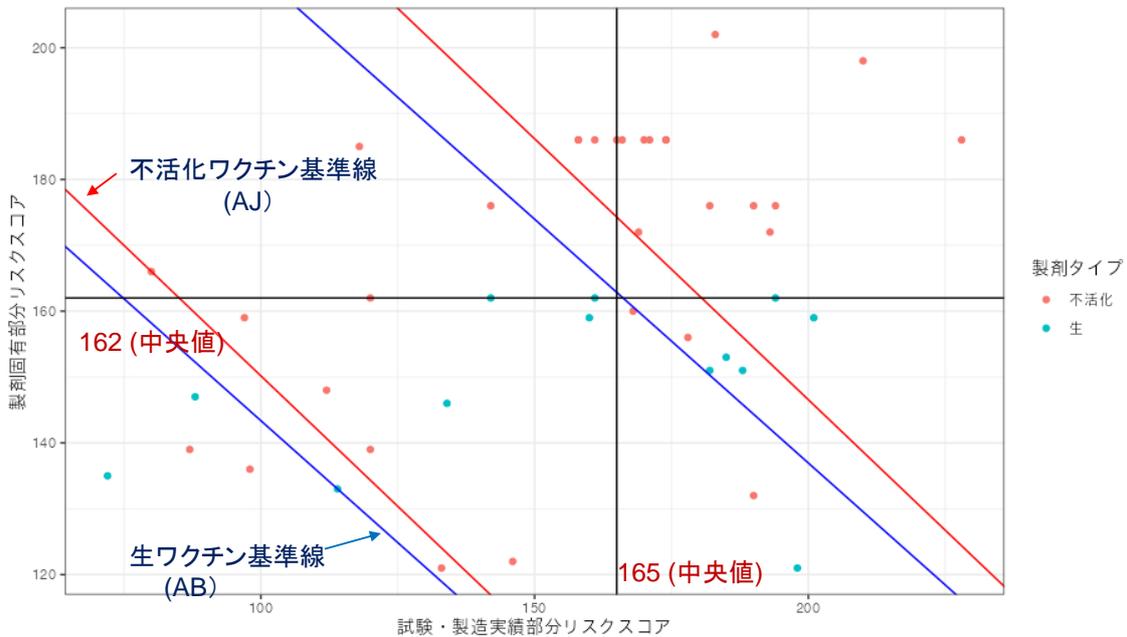
### 試験実績(大項目)

- ・ **異常毒性否定試験をリスク評価の対象外とする。**
- ・ 脚注「※」の追加及びカバーページに記載  
「異常毒性否定試験は、リスク評価の対象としないでください。」(追加)
- ・ 関連する脚注「※」を修正

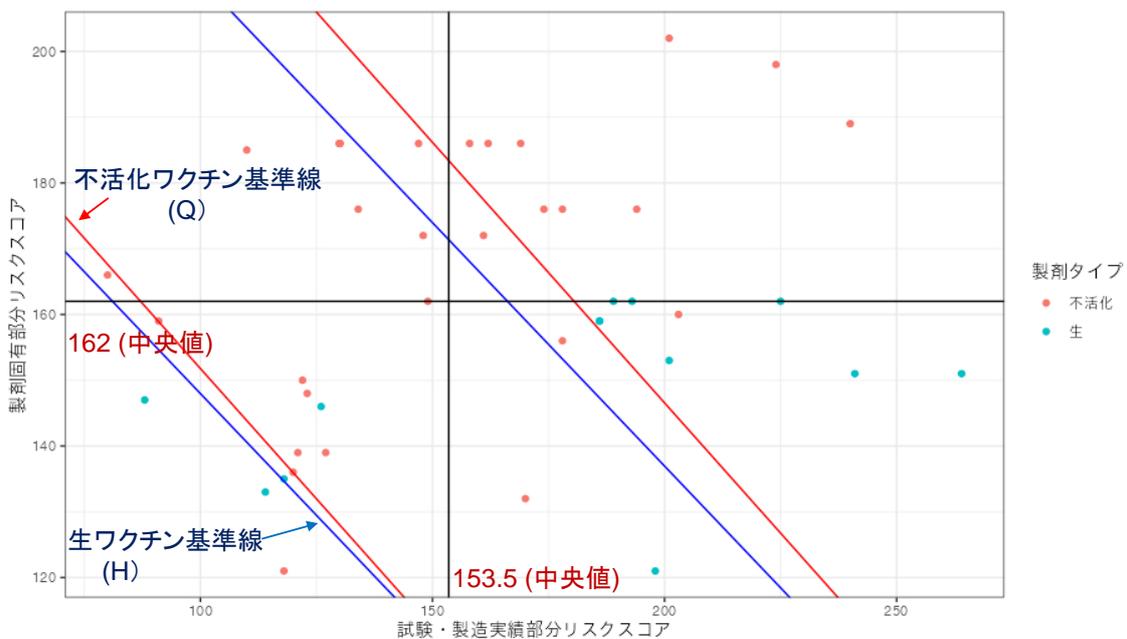
### SLP 審査(大項目)

- ・ **項目(小項目)の修正、追加**
- ✓ 項目名の変更:「重大な逸脱の発生状況」→「逸脱の発生状況」※5  
指標の削除:「逸脱の内容を考慮可(配点:任意)」(削除)
- ✓ 項目名の変更:「逸脱等への対応状況」→「逸脱への対応状況」※5  
指標の修正:「逸脱等なし(過去3年以内)」→「逸脱なし(具体的な評価対象期間を明記:●年●月～●年●月)」
- ✓ 脚注※1に「:非該当の場合は0」(下線部分)の記載を追加する。  
※1 単純リスク(高リスク5→低リスク1:非該当の場合は0)を入力してください。
- ✓ 脚注※5(「SLPカバーページに記載された「逸脱処理」の状況について入力してください。)」の追加
- ✓ 項目(小項目)の追加  
「逸脱<sup>※5</sup>以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況」

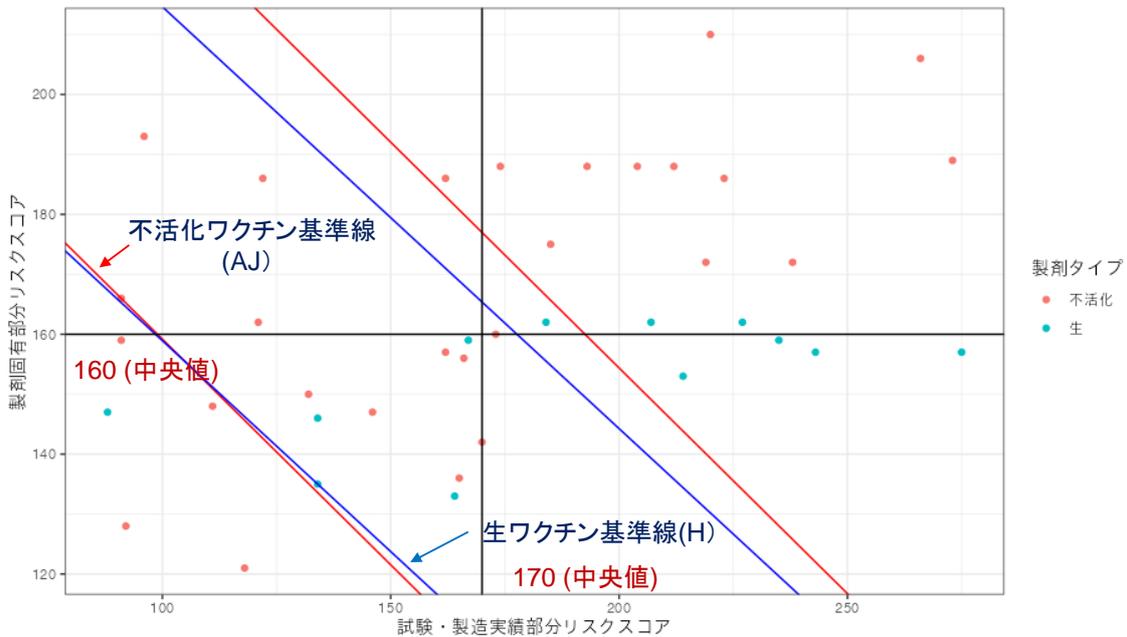
**図1 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定  
(対象期間①：令和3年3月まで)**



**図2 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定  
(対象期間②：令和3年12月まで)**



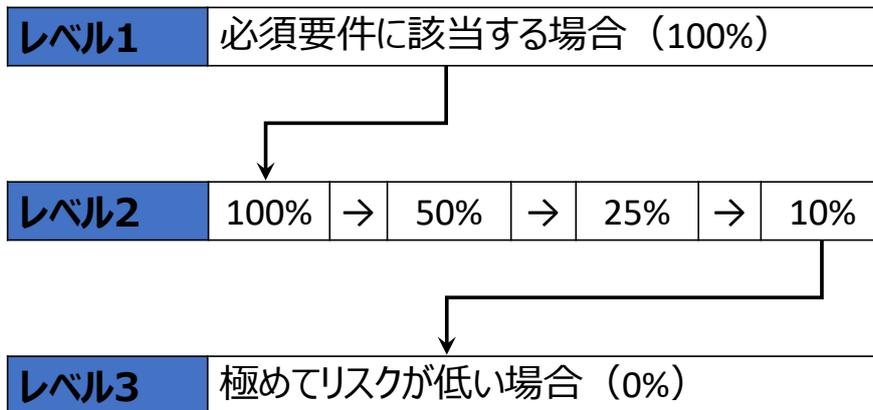
**図3 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定  
(対象期間③：令和4年9月まで)**



**図4 リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針**

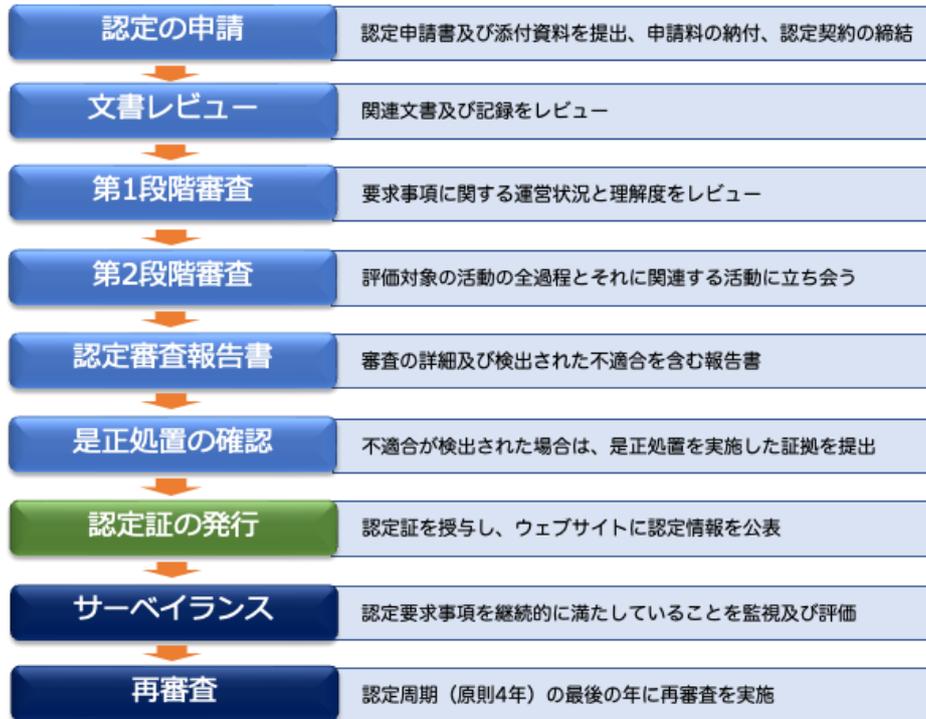
**リスク評価の実施（原則、年1回）**

ただし、レベル1（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。



※ SLP審査は全ロットで実施

図5 ISO 17025認定までの流れ



## 認定申請書添付書類リスト [JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017) 用]

	No	書類名称／内容	備 考
申請時に必要	1	認定契約書	様式 JAB RF30 を使用 貴機関捺印済の原本を 2 部提出
	2	登記事項証明書	5.1 又は、登記簿謄本（原則 6 か月以内に発行された、最新のもの）
	3	定款（又は、寄附行為）	5.1
	4	事業概要書	5.1 法人の規模、事業内容等を記したのもの
	5	組織図	5.3, 5.5 法人全体組織及び試験所組織（支援部門（例：営業）を含む） 後者は主要な要員の規格上の役割(*)と、氏名を記載した機能組織図 (*)フレキシブルな認定範囲で申請する場合は管理要員の識別を含む
	6	職員リスト	6.2.5 認定業務に係るものすべて（支援部門の要員を含む）主要な要員の規格上の役割(*)と、氏名を記載 (*)フレキシブルな認定範囲で申請する場合は管理要員の識別を含む
	7	マネジメントシステムを文書化したもの（品質マニュアル）	8.1.1
	8	内部校正対象設備一覧表	6.5.1 様式 JAB RFL103 を使用
	9	品質文書リスト	8.1.1 認定に係る品質マニュアル、規定・規準・規格、手順書、様式、記録等。外部文書を含む
	10	技能試験参加計画書及び技能試験参加履歴	7.7 技能試験参加履歴は様式 JAB RFL19 を使用のうえ、Excel ファイルのまま提出
	11	認定シンボル付校正証明書の写し又はそのリスト、内部校正がある場合はその計量トレーサビリティの体系図	6.5.1 校正が必要なものについて
	12	内部監査の記録	8.8 是正処置記録を含む JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017) Option B を選択する場合は、ISO 9001 認証における記録を提出
	13	マネジメントレビューの記録	8.9 JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017) Option B を選択する場合は、ISO 9001 認証における記録を提出
	14	活動リスト	5.3 フレキシブルな認定範囲で申請する場合にのみ提出 記載する内容の詳細については、JAB RL301 参照（様式は任意）
	15	検証及び／又は妥当性確認の手順及び記録	7.2 フレキシブルな認定範囲で申請する場合にのみ提出
	16	管理要員の力量要求事項、教育訓練及び権限付与の記録	6.2 フレキシブルな認定範囲で申請する場合にのみ提出
	17	申請用チェックリスト（及び分野別チェックリスト）	様式 JAB RFL35 使用(電子ファイル(Word ファイル)も併せて提出)。分野別チェックリストは該当する場合にのみ提出
	18	標準物質リスト	6.4.1 該当する場合にのみ提出

19	主要な試験、校正又はサンプリング設備のリスト 及び 配置図	6.4.13 設備配置図及び試験室建屋配置図
20	下請負契約者の登録簿 及び 適合証拠記録	6.6.2 該当する場合にのみ提出
21	標準作業手順書または校正手順書(SOP) (内部校正がある場合は、内部校正の手順書を含む)	7.2.1.3 該当する場合にのみ提出。書類番号は必ず記載
22	サンプリング手順書	7.3.1 該当する場合にのみ提出
23	測定の不確かさの評価手順書 及び 計算結果	7.6 校正機関の場合は校正測定能力
24	試験報告書、校正証明書又はサンプリング報告書の様式	7.8.2.1 初回申請のサンプルには認定シンボルはつけずに位置とサイズのみを表示する。
25	ISO 9001 認証書の写し	8.1.3 JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017) Option B を選択する場合のみ提出
26	ISO 9001 認証審査の不適合及び是正処置記録	8.7 JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017) Option B を選択する場合のみ提出

### 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
Okuno H, Satoh H, Morino S, Arai S, Ochiai M, Fujita K, Naito S, Kato A, Ishii K, Oishi K, Suzuki M, Tanaka-Taya K.	Characteristics and incidence of vaccine adverse events after Bacille Calmette-Guérin vaccination: A national surveillance study in Japan from 2013 to 2017.	Vaccine	40(33)	4922 - 4928	2022
Okuyama M, Morino S, Tanaka K, Nakamura-Miwa H, Takanashi S, Arai S, Ochiai M, Ishii K, Suzuki M, Oka A, Morio T, Tanaka-Taya K.	Vasovagal reactions after COVID-19 vaccination in Japan.	Vaccine	40(41)	5997 - 6000	2022
Horiya M, Posadas-Herrera G, Takayama-Ito M, Yamaguchi Y, Iizuka-Shiota I, Kato H, Okamoto A, Saijo M, Lim CK.	Genetic Characterization of Human Rabies Vaccine Strain in Japan and Rabies Viruses Related to Vaccine Development from 1940s to 1980s.	Viruses	14(10)		2022
Iwaki M, Kenri T, Senoh M.	An ELISA System for Tetanus Toxoid Potency Test: An Alternative to Lethal Challenge.	Biologicals	<i>In press</i>		

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4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・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。

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4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) 次世代生物学的製剤研究センター センター長  
(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。

令和5年4月3日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆宇

次の職員の令和4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統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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立感染症研究所	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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。

令和5年4月3日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4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統合化を目指すための研究
- 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) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4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統合化を目指すための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 次世代生物学的製剤研究センター 室長  
(氏名・フリガナ) 倉光 球

## 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。

令和5年4月3日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4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統合化を目指すための研究
- 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。

令和5年4月3日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4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) 細菌第二部第三室・室長  
(氏名・フリガナ) 妹尾 充敏・セノオ ミツトシ

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。

令和5年4月3日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立感染症研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 脇田 隆字

次の職員の令和4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) 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。