

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  
国家検定の最適化と国際整合化のための研究

令和7年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石井 孝司

令和8(2026)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と国際整合化のための研究

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あり方について」に関する研究

水上 拓郎 ..... 18

#### 2. 動物試験に係る 3Rs の検討

花木 賢一 ..... 24

#### 3. 不活化ウイルスワクチンの国家検定の見直し

伊藤 睦代 ..... 35

#### 4. 生ウイルスワクチンの国家検定の見直しに関する研究

大槻 紀之 ..... 41

#### 5. 細菌ワクチンの国家検定の見直し

妹尾 充敏 ..... 44

#### 6. 国家検定の試験頻度の見直し等に関する研究

落合 雅樹 ..... 47

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 53

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と  
国際統合化のための研究

研究代表者 石井 孝司

国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター センター長

研究要旨：

国家検定（令和 8 年 5 月より検査）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。本研究では国際的な整合性の確保を図りながら、本邦の国家検定制度をより効果的かつ効率的なものにするための検討を進める。国立感染症研究所（感染研）の特殊法人国立健康危機管理研究機構（JIHS）への移行に伴い実地試験を除きロットリリース機能は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に移管されることが決定しているが、本研究班では移管に伴う課題等の検討を行い、厚生労働省、PMDA との緊密な連携を図ることによりスムーズな移管を進める。また、動物試験代替法の開発は国際的にも強く求められているところであり、本研究班での検討により国家検定で実施される動物試験を減らしていくことが可能になる。

品質管理試験法の評価と改良

抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の力価試験である、抗 D 抗体価測定法の国際調和を目指した研究について、共同測定に向け測定サンプルを輸入するとともに、欧州薬局方（EP）にて指定のない試薬の選定等の競合酵素免疫測定（EIA）法の最適化を進めた。併せて従来の間接クームス法による測定を実施した。致死性動物試験における動物の苦痛を早期に軽減することを目的として、死亡に依存しない客観的かつ再現性の高い人道的エンドポイントの確立を試みた。体温および臨床症状を組み合わせ、時間経過に応じて評価する本モニタリング手法は、客観的かつ実用的な人道的エンドポイントとして適用可能であり、動物福祉の向上と試験の信頼性確保の両立に寄与することが示唆された。動物を使用しない狂犬病ワクチンの抗原 ELISA 法の導入に向け、欧州医薬品品質部門（EDQM）の国際共同研究 Phase3 として、国内承認ワクチンの 12 サンプルを用いた検証を実施した。その結果、ELISA 法は高い精度と安定性を示し、品質評価に十分機能することが実証された。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っている。本試験法の代替法として、培養細胞を用いた試験法について検討したところ、本法はウサギを用いた試験法の代替法となり得ることが示された。また、毒性復帰試験として、同検体を 37℃で 20 日間保温した後、試験を行ったところ、本法で毒性復帰も検出可能であることが示された。

国家検定制度の最適化と強化

国家検定制度の最適化と強化については、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤（乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン）の国家検定からの力価試験の削除を進め、pH4 処理酸性人免疫グロブリンおよび抗 HBs 人免疫グロブリン製剤に関しては、令和 8 年度より PMDA に移管可能となった。風しん生ワクチン中間段階に国家検定として設定されているマーカー試験について削除が可能かを検討し、当該製剤の自家試験及び国家検定の結果がある程度収集できたのちに国家検定から削除することは概ね可能と考えられた。ワクチン等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、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、試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、ワクチン等のリスク評価に用いるリスク評価シートの見直し及び検討を行った。

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

水上拓郎 国立健康危機管理研究機構  
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  
花本賢一 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
安全管理研究センター  
センター長  
伊藤睦代 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
ウイルス第一部 室長  
大槻紀之 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
呼吸器系ウイルス研究部 室長  
妹尾充敏 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
細菌第二部 室長  
落合雅樹 国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

品質管理研究センター 室長

#### 研究協力者

手塚健太 国立健康危機管理研究機構  
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  
池邊詠美 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
次世代生物学的製剤研究センター  
倉光 球 国立健康危機管理研究機構  
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  
谷生道一 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所  
次世代生物学的製剤研究センター  
平賀 孔 国立健康危機管理研究機構  
国立感染症研究所

|       |                 |       |               |
|-------|-----------------|-------|---------------|
|       | 次世代生物学的製剤研究センター |       | ウイルス第一部       |
| 百瀬暖佳  | 国立健康危機管理研究機構    | 河原円香  | 国立健康危機管理研究機構  |
|       | 国立感染症研究所        |       | 国立感染症研究所      |
|       | 次世代生物学的製剤研究センター |       | ウイルス第一部       |
| 関 洋平  | 国立健康危機管理研究機構    | 金 玄   | 国立健康危機管理研究機構  |
|       | 国立感染症研究所        |       | 国立感染症研究所      |
|       | 次世代生物学的製剤研究センター |       | 細菌第二部         |
|       | 室長              | 嶋崎典子  | 国立健康危機管理研究機構  |
| 野島清子  | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | インフルエンザ研究センター |
|       | 次世代生物学的製剤研究センター | 油谷雅広  | 国立健康危機管理研究機構  |
| 櫻木小百合 | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 細菌第二部         |
|       | 次世代生物学的製剤研究センター | 藤田賢太郎 | 国立健康危機管理研究機構  |
| 村方好子  | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 品質管理研究センター    |
|       | 安全管理研究センター      | 湯浅磨里  | 国立健康危機管理研究機構  |
| 田原口元子 | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 品質管理研究センター    |
|       | 安全管理研究センター      | 加藤文博  | 国立健康危機管理研究機構  |
| 網 康至  | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 品質管理研究センター    |
|       | 安全管理研究センター      | 内藤誠之郎 | 国立健康危機管理研究機構  |
| 米満研三  | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 品質管理研究センター    |
|       | 安全管理研究センター      | 佐々木裕子 | 国立健康危機管理研究機構  |
| 岡村智崇  | 国立健康危機管理研究機構    |       | 国立感染症研究所      |
|       | 国立感染症研究所        |       | 品質管理研究センター    |
|       | 安全管理研究センター 室長   |       |               |
| 滝本一広  | 国立健康危機管理研究機構    | 松井美紀子 | 医薬品医療機器総合機構   |
|       | 国立感染症研究所        |       | 医薬品品質管理部      |
|       | 安全管理研究センター 室長   | 松倉裕二  | 医薬品医療機器総合機構   |
| 岩城正昭  | 国立健康危機管理研究機構    |       | ワクチン等審査部 部長   |
|       | 検定部             |       |               |
| 仲山紀子  | 国立健康危機管理研究機構    |       |               |
|       | 国立感染症研究所        |       |               |

## 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、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、早期の制度導入に向けた検討を行う。また、国家検定における各品目の試験項目について試験の削除が可能と思われる項目の検討を行い、SLP 審査のみによるロットリリースが可能と思われる品目を選定する。令和7年度に国立感染症研究所（感染研）は特殊法人国立健康危機管理研究機構（JIHS）に移行したが、それに伴い実地試験を除き国家検定のロットリリース機能は順次独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ移管されることが決定している。厚生労働省及び PMDA との緊密な連携を図り、国家検定のスムーズな PMDA への移管を進めるために必要な検討を行う。また、現在の検定基準は、生物学的製剤基準の医薬品各条単位で国家検定において実施する試験項目を定めているが、同一の医薬品各条の製剤には複数のメーカーによって製造され

るケースがあり、これらの製剤の製造実績や製造方法等は製品ごとに違いがあるため、実状を踏まえたより適切な検定基準のあり方について検討する。

## B. 研究方法

### 試験方法の評価と改良

#### 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

ヨーロッパ（欧州）薬局方（European Pharmacopoeia: EP）の3種の抗 D 抗体価測定法の中から国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および感染研において、導入可能であることが確認された競合 EIA 法について、EP 指定の標準品、及び試薬を NIBSC より入手するとともに、測定サンプルを入手し、競合 EIA 法、および間接クームス法にて測定を実施した。競合 EIA 法については、EP にて指定されず、かつ試験精度・感度に影響を与える可能性の高い要素として、3種の試薬類（赤血球、アルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質）の比較検討を実施した。測定は、競合 EIA 法は EP に、間接クームス法は生物基に従い実施した。

#### 人道的エンドポイントの検討

＜安楽死処分の対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討＞

過去に実施したボツリヌス毒素接種試験で取得したデータを用い、データロガーによる連続的体温測定値および臨床症状の推移を対象として、新たに ROC（Receiver Operating Characteristic）解析および AUC（Area Under the Curve）評価を導入し、「対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討を行った。本解析では、R6 年

度に設定した体温基準を再評価し、より適切な体温閾値の算出を目的とした。

#### 1) データロガーの埋込みおよび測定スケジュール

毒素接種の3日前（D-3）に、マウス背部皮下へデータロガー nano tag® を麻酔下で埋め込み、皮下体温および運動量の記録を開始した。測定間隔は5分とし、毒素接種前から接種後最大7日間（D7）まで連続的にデータを取得した。ボツリヌス毒素はD0に接種し、以降D1、D2、D3...と経時的に皮下体温および行動変化を追跡した。

#### 2) 症状のスコア化

体温データと並行して、マウスの臨床症状を以下の基準に基づきスコア化した。

| スコア | 症状レベル | 症状の定義                                            |
|-----|-------|--------------------------------------------------|
| 0   | －     | 症状なし（腹部を両側から押した時に強い反発がある）                        |
| 1   | ＋     | 弱い症状（腹部を両側から押した時の反発が弱い）                          |
| 2   | ++    | やや強い症状（腹部を両側から押した時に反発がなく、マウスを上から見たときに腹部の陥凹がみられる） |
| 3   | +++   | 強い症状（マウスが動けない）                                   |
| 4   |       | 死亡                                               |

これらの症状スコアを体温変化と対応づけて解析を行い、後の介入判断基準およびROC解析に用いる基礎データとして位置づけた。

体温データを用いた介入判断基準の再評価として、R6年度に nano tag® により取得した各時点の皮下体温データについてROC解析を実施した。アウトカムは最終的な生死とし、各時点における体温の判別能をAUCにより評価した。体温の閾値は、感度および特異度のバランスを考慮し、Youden index が最大となる点を基準として算出した。

＜マウスの系統および性別による体温差の検討 “nano tag® と非接触赤外線体温計による測定値の比較”＞

本実験では、nano tag® を用いて測定した体温と、非接触赤外線体温計および直腸体温計による測定値との関係を明らかにすることを目的とした。系統および性別ごとに、両測定法による体温の相関性を評価するとともに、測定値間に生じる温度差の程度について検討した。

#### 1) 測定条件

ddY マウスおよびICR マウスを用い、各系統について雄および雌を対象として、以下の3条件下で体温測定を実施した。

##### 1. 無処置群

特別な処置を行わず、通常飼育下における体温を測定した。

##### 2. 加温生理食塩水接種群

37°Cに加温した生理食塩水を、体重30g当たり0.75 mLの用量で、無麻酔下に腹腔内接種した。

##### 3. エタノール接種群（体温低下誘発条件

生理食塩水中20%（w/v）に調製したエタノール溶液を用い、エタノール量として4 g/kg（0.75 mL/30 g）を、無麻酔下に腹腔内接種した。

## 2) 体温測定方法

体温測定は以下の3手法により実施した。

### 1. 直腸温測定

実験動物用電子直腸体温計（直腸体温計）を用いて、無麻酔下で直腸温を測定し、深部体温の指標とした。

### 2. 非接触赤外線体温計による腹部表皮温測定

非接触型赤外線体温計を用い、無麻酔下で剃毛せずに腹部表皮温を物体温度測定モードで測定した。

### 3. nano tag® による皮下体温測定

nano tag® を背部皮下に埋め込み、5 分間隔で皮下体温を連続的に測定した。

## 狂犬病ワクチン力価検定の見直し

抗原 ELISA については EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って3回の試験を行った。Capture Mab を Buffer で希釈し、プレートに播種して 4°C で 16—20 時間放置した。プレートを 0.05% Tween20 含有 DPBS で洗浄後、BSA1%含有 DPBS でブロッキングし、洗浄後前希釈したワクチン試料を 1.8 倍段階希釈して添加した。ビオチン化 Detection Mab、Streptavidin-Peroxidase、OPD を毎回洗浄後に順に反応させた後、stop solution を加えた。492nm で測定した数値より 620nm で測定した数値を引き、結果を GraphPad Prism10 および CombiStats ソフトウェアで 5-parameter logistic (5PL) model を用いて解析した。

## 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

国内でジフテリアトキソイドを製造しているメーカー2社において、トキソイド化が不完全な検体を調製した。残存毒性試験の検討のため、実際のワクチン製造と同じ方法で検

体を調製し、トキソイド化のステップのみ、ホルマリン処理期間を短縮した検体を調製し、アルミニウムアジュバントを含む沈降検体とした後、細胞培養法にて評価した。これまでの研究成果から、Vero 細胞の生死判定には生細胞の代謝能を利用する方法である MTT 法（細胞増殖/細胞毒性アッセイキット Cell Counting Kit-8：同仁科学研究所）を用いた。また、毒性復帰（37°C、20 日間保温）の調査は、メーカー2社が調製した全てのトキソイド化が不完全な検体について検討した。

## 国家検定制度の最適化と強化

### 血液製剤における国家検定試験の削除

過去のロットリリース試験の結果を精査し、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合物否定試験の削除が可能か検証した。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D（Rho）人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能か検証した。

さらに pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能かを検証した。

### 生ウイルスワクチンの国家検定の見直し

現在国内で製造・販売されている風しんワ

クチン3社・4製剤（ワクチン製剤としては単味ワクチンの他、麻しん風しん混合生ワクチンとしても製造・販売されている）の中間段階の自家試験成績並びに国家検定成績を比較検討した。比較検討した試験成績は、1977年以降2025年12月末までのデータ全てを用い、感染研の内規で定められている「国家検定削除に関する考え方」（非公開資料）への該当状況について検討した。

#### 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等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、各ワクチン等の製剤担当部署に令和7年9月末までを評価対象期間としてリスク評価シート（適用、本質、製造実績、試験実績、SLP審査に対する評価項目をスコアリングするために用いる）を用いてリスクスコアの集計・解析を行い、試験頻度を減じることができる製剤の選定とリスク区分（試験頻度の設定）について検討した。今年度は、令和3年7月にSLP審査が導入された医薬品（血液製剤、乾燥BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤）のうち、乾燥BCG膀胱内用（日本株）をリスク評価の対象に加えた。また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。

（倫理面への配慮）

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**

#### 国際調和を目指した抗D人免疫グロブリン

#### 製剤 抗体価測定法の確立

競合EIA法に使用するアルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質は、ExtrAvidin®-アルカリホスファターゼ（Sigma-Aldrich、E2636）、およびp-Nitrophenyl phosphate（Sigma-Aldrich、N2770）で最も高い感度、広いダイナミックレンジが得られた。赤血球（R2R2）は、採血後7日以内の赤血球をEPに従いパパイニン処理した赤血球と市販のパパイニン処理済みの赤血球（Bio-Rad）を比較し、どちらも同程度の測定値となることを確認した。

間接クームス法については、国内製：3ロット（表示力価：1000倍）、海外製：2ロット（表示力価：1500IU/バイアル）、国際標準品（297IU/バイアル）の測定を実施し、力価は国内製、海外製ともに4000倍、国際標準品は2000倍であった。

#### 人道的エンドポイントの検討

＜「安楽死処分の対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討＞

R6年度のボツリヌス毒素接種マウスデータにおいて、nano tag®による皮下体温を用いた死亡・生存の判別能をROC解析で評価した結果、接種15時間後が最も高い判別精度（AUC 0.97、感度 0.96、特異度 0.96）を示した。体温による判別は6時間後以降に精度が急上昇し、最適閾値は時間経過とともに33～34℃付近へ低下する傾向が見られた。

＜最適体温閾値に基づく個体分布の可視化＞

初期（3～6時間）は体温分布の重なりが大きく、閾値での生死の分離は困難であるが、中期（12時間～）は生存群は高温、死亡群は低温へと分布が分かれ始め、後期（15時間）では閾値34.1℃を境に生死が明確に分離し、

介入判断の妥当性が実証された。

体温判定の見逃しを補完するため、ボツリヌス毒素接種後の臨床症状を経時評価した。接種後 3 時間で症状が出た群は早期に死亡したが、症状の出なかった個体の約 90%は最終的に生存した。結論として、接種後 3 時間時点の臨床症状評価は、予後予測の有用な指標となる。

ROC 解析と体温分布解析の結果を統合し、時間経過に応じた体温閾値を用いる人道的エンドポイント判定プロトコルを策定した。本プロトコルは接種後 6 時間

(35.7°C : 注意)、12 時間 (33.7°C : 確定)、15 時間 (34.1°C) および 24 時間

(33.9°C : 後期死亡群用) を主要な評価時点として段階的に判定する。本プロトコルにより、従来の 72 時間から 12~24 時間への大幅な観察期間短縮が実現し、体温という客観的指標によって観察者の主観を排除した厳密な判定が可能となった。

＜マウスの系統および性別の違いを考慮した体温測定手法間の相関評価＞

ddy マウスを用いて nano tag®による体温測定値、非接触赤外線体温計による腹部表皮温、および直腸体温計による深部体温を比較し、人道的エンドポイント判定における各手法の妥当性を検証した。評価は「無処置」「加温生理食塩水接種」「エタノール接種による低体温誘発」の 3 条件下で行った。その結果、無処置および加温生食接種ではいずれの手法でも体温は安定して同様の推移を示し、低体温誘発時においても、nano tag®と非接触赤外線は直腸温と同等の速やかな低下および回復のプロセスを捉えた。定量的には、nano tag®が非接触赤外線よりも約 0.4~

0.6°C高値を示したものの、両者の間には高い相関関係が認められた。以上から、絶対値の差を考慮すれば、nano tag®および非接触赤外線体温計は深部体温の変化を正確に反映しており、人道的エンドポイント判定の指標として十分に妥当であることが示された。

ddy マウスでの体温測定結果の系統間再現性を検証するため、ICR マウスを用いて同様の実験を行った。無処置および加温生食接種では体温が安定し、エタノール接種による低体温誘発時ではすべての測定手法 (nano tag®、非接触赤外線体温計、直腸体温計) で同様の低下・回復推移を示した。定量的に、nano tag®は腹部皮膚温より約 1°C高く、両者には高い相関 (メス :  $R^2=0.887$ )、オス :  $R^2=0.736$ ) が認められ、ddy マウスと一致する再現性が確認された。

ddy および ICR マウスを用いた実験において、直腸体温計、nano tag®、非接触赤外線体温計の 3 手法による体温測定値を比較した結果、いずれの条件でも同様の時間的推移と高い相関関係が確認された。測定値自体は直腸体温計が最も高値を示したものの、その変動には他 2 手法も一貫して追従しており、この相関性はマウスの系統や性別に影響されなかった。特に、非接触赤外線体温計による腹部表皮温は、従来の直腸体温や nano tag®の測定値と高い整合性を示したことから、信頼性の高い代替指標として有用であることが示された。

#### 狂犬病ワクチン力価試験法の見直し

前年に決定した希釈倍率 (100 倍) でサンプルを希釈し、国際標準品と比較した結果、ほぼ同等のカーブが得られたため、本試験 3 回を行なった。

#### <標準品による精度検証>

国内標準品を指標に全3回(各4プレート)の試験を実施して再現性を評価した結果、第3回試験でプレート間の変動(CV値10.73%)がやや大きくなったものの、全体の総合平均値は10.69、総CV値は3.53%であった。この結果は一般的な許容基準であるCV値15%未満を十分に満たしており、本アッセイ系が高い一貫性と信頼性を有していることが確認された。

#### <検体の結果解析>

機器特性によりシグナル上限のプラトーが形成されず5PLモデルの解析が困難となったため、PLAを適用して12検体の力価を算出した。力価は15~20 i.u.の範囲内で、最小は15.32 i.u.、最大は19.33 i.u.であった。再現性の指標であるCV値は、12検体中10検体が10%未満(最小0.51%)と極めて高い測定精度を示した。一部の検体でばらつきが見られたものの、本アッセイ系全体の高い再現性が証明された。

#### <ELISA法とNIH法の比較および相関性>

バーバリアンノルディック社より提供されたNIH法による力価情報と、本試験におけるELISA法による測定結果を比較評価したところ、全体としてELISA法による算出値がNIH法を上回る傾向が認められた。例外として、NIH法で42.1 I.U.という突出した高値が報告されていたのに対し、ELISA法では16.47 I.U.である検体があった。ELISA法およびNIH法による力価測定結果の相関について、NIH法の結果が得られていない検体およびNIH法で異常な高値を示した検体を解析から除外し、両試験法間のPearsonの相関係数を算出したところ $r=0.08550$ であり、両者間に有意な相関関係は認められなかった。

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

##### <トキシイド化が不完全な検体の細胞培養法による毒性検出>

国内メーカー2社のうちβ社の調製した検体(検体β)を2倍段階希釈し、培地に加えたものを用いて、4日間、37°C、5%CO<sub>2</sub>の条件下でVero細胞を培養した。その結果、無希釈の検体においても毒性は検出されなかった。そこで、通常の2倍量の検体について検討を行ったところ、毒性が検出された。

##### <トキシイド化が不完全な検体のウサギ法による毒性検出>

国内メーカー2社のうちα社の調製した3種類のトキシイド化が不完全な検体(実際のワクチン製造と同じ濃度のホルマリンで処理した検体:検体A、濃度をある程度下げたホルマリンで処理した検体:検体B、濃度を大幅に下げたホルマリンで処理した検体:検体C)および検体βを生物学的製剤基準に従い、37°Cで20日間保温した後、それぞれ2倍段階希釈し、培地に加えたものを用いて4日間、37°C、5%CO<sub>2</sub>の条件下でVero細胞を培養した。その結果、検体Aは毒性が検出されなかった。検体Bは無希釈、検体Cは無希釈~8倍希釈の全てで毒性が検出された。また、検体βは無希釈2倍量および無希釈で毒性が検出された。

#### 国家検定制度の最適化と強化

##### 血液製剤における国家検定試験の削除

##### <免疫グロブリンG重合物否定試験>

免疫グロブリンG重合物否定試験は免疫グロブリン製剤中のIgGの重合物が一定基準以下であることを確認する試験である。分

析参照品が制定され、試験法が標準化され、試験成績も安定していることから、削除の検討を行った。

過去の感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除が可能であると判断された。

#### <エンドトキシン試験の削除>

エンドトキシン試験は製造工程中の発熱性物質の内、エンドトキシンに由来するものの混入が無いことを確認する試験である。試験法は標準化され、試験結果も血液製剤に関しては、多くは基準値以下・検出限界以下である。そこで、過去の感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤(乾燥抗 D (R h o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン) 及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能と判断された。

#### <麻しん抗体価試験>

グロブリン製剤において麻しん抗体価試験は力価試験の一つとして実施されている。過去の感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻し

ん抗体価試験の削除が可能であると判断された。

#### <抗 HBs 抗体価測定法>

抗 HBs 力価試験として抗 HBs 抗体価測定法が実施されている。過去の感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能であると判断された。

#### 生ウイルスワクチンの国家検定の見直し

1970 年代から製造販売されている 3 社・3 製剤 (A 社 28 ロット、B 社 26 ロット、C 社 32 ロット) では、全ロットが自家試験・国家検定ともに生物学的製剤基準で設定されている規格・抗体陰性率 80%以上を満たしていた。

より詳細に確認を行なったところ A 社のワクチンは全てのロットで自家試験・国家検定ともに抗体陰性率が 100%であった、B 社のワクチンでは自家試験で 1 ロット、国家検定で 1 ロットにおいてそれぞれ 1 匹ずつの抗体陽性(抗体陰性率 90%)が確認されていた。C 社のワクチンでは自家試験 2 ロット、国家検定で 1 ロットにおいて抗体陽性の動物が確認された。抗体陽性数は自家試験では 2 匹および 1 匹、国家検定では 1 匹であった。なお、自家試験で 2 匹抗体陽性となったロットは国家検定においても 1 匹陽性となっており、自家試験の成績がある程度国家検定と相関している事が推測された。また各社とも 1970 年代以降ワクチン製造に使用するワーキングシードウイルスの更新がなされているがシード更新による影響と考えられる試験結果の変動は確認されなかった。残りの 1 製剤については、承認後間もないため詳細な

データは開示できないもののその自家試験、国家検定の結果に乖離は認められなかった。

またこれらの結果等を「国家検定削除に関する考え方」（非公開資料）に照らし検討したところ概ね適合している事が確認できた。

#### ワクチンのリスク評価について

##### <リスク評価シートの見直しなどの検討>

リスク評価の信頼性を高めるため、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。今年度のリスク評価前に見直しを実施した主な内容を以下に示す。

##### 【カバーシート】

「評価に用いた出検数」の記載欄を追加

##### 【適用】（大項目）

「対象年齢」に「妊婦」（妊婦に対して積極的に使用されるもの）を追加

「対象者数」に「治療用」を追加

##### 【本質】（大項目）

「アジュバント」の指標の記載を一部変更（実質的な変更なし）

「添加物」の配点（単純リスク）及び指標を変更

##### 【製造実績】（大項目）

「国内での製造実績（出検数）」の対象期間を標準対象期間に変更し、カバーシートの「標準対象期間の出検数」に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

##### 【試験実績】（大項目）

「再試験の発生状況」、「試験不成立の発生状況」、「不合格の発生状況」に「件数（総数）」を入力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

##### 【SLP 審査】（大項目）

「記載内容の正確度」、「照会の頻度」、「SLP 審査での不合格の発生状況」に「件数」を入

力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

また、今年度のリスク評価の実施状況を踏まえて、リスク評価シートの見直しを検討し、次のリスク評価では、以下の改訂を行ったリスク評価シートを用いることにした。

##### 【本質】（大項目）

「対象年齢」に「ハイリスク者」を追加

##### 【SLP 審査】（大項目）

リスクの過小評価や過大評価を避けるため、直近 1 年間の出検数が少ない場合、標準対象期間で評価（直近 1 年間の出検数が 0 ロットの場合と同じ扱いに変更する）

「逸脱の発生状況」に複数のロットで同じ内容の逸脱が発生した場合の注記を追加  
指標の記載を一部変更（実質的な変更なし）

##### 【全般】

既存の指標に該当せず任意のスコアを選択した場合、理由を自由記載欄に記入する注記を追加

##### <リスクスコアの集計・解析及び評価>

国家検定の試験頻度を減じることができ  
る製剤（乾燥 BCG 膀胱内用を含む）を検討  
するため、各担当部署に令和 7 年 9 月末ま  
での実績に基づくリスク評価シートの記入  
を依頼した。評価では、過去 5 回分の結果  
との比較に加え、重要度に応じた重み付け  
を行い「全体リスクスコア」を算出した。さ  
らに、各製剤の特性を考慮するため、スコ  
アを「製剤固有」と「製造・試験実績」の  
2 部分に分けて評価を実施した。

評価対象期間における各製剤のリスク  
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 22 製剤を選定候補とした。ただし、販売終了や評価データが十分に蓄積していないもの、標準対象期間内に試験方法の大きな変更があったものに該当する 7 製剤を除外した 15 製剤でリスク評価を行った。これらの製剤のうち 12 製剤は、過去のリスク評価において全体リスクスコアが低く、試験頻度を減じることができる対象製剤として選定された実績がある製剤であったが、スコアが大幅に上昇し製品回収も発生した 1 製剤を除外した。また、1 製剤について、評価項目のうち試験実績において、試験の安定性を考慮して選定対象外とすることが妥当とされた。

以上により、国家検定の試験頻度を減じることができる製剤として 10 製剤を選定し、試験頻度は 50%にすることが可能と評価した。なお、国家検定の試験頻度を減じる対象は小分製品（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）の試験を実施する必要があると考えた。

#### **D. 考察**

##### **試験方法の評価と改良**

##### 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

競合 EIA 法の最適化、および間接クームス法での測定を実施した。これら 2 つの試験法は、測定原理や概念が異なるため、測定結果を直接比較、換算することは出来ない。一方で、競合 EIA 法の導入に向け国内製造品の IU 値の分布を確認しておくことは重要である。競合 EIA 法の試薬については最適化されたが、試験結果にはばらつきが見られるため、引き続き条件、手順等の最適化を進める。

##### 人道的エンドポイントの検討

本研究では、ボツリヌス毒素接種マウスにおける体温変化を指標として、転帰予測および人道的エンドポイント設定の妥当性について検討した。その結果、体温は接種後早期には予測指標としての有用性が限定的である一方、接種後 6 時間以降に判別能が顕著に向上し、特に 12～15 時間において高い予測精度を示すことが明らかとなった。これは、毒素作用の進行に伴い、生理機能低下が一定の時間経過を経て体温変化として顕在化することを示唆しており、体温を用いた客観的評価が有効となる時間帯が存在することを示している。

一方、臨床症状スコアの評価から、接種後 3 時間時点における軽度の症状出現が、その後の転帰と関連することが示された。体温閾値による判定は高い精度を示したものの、接種後早期の時間帯では、体温のみを指標とした場合に一部の個体を見逃す可能性を完全に排除することは困難である。この点において、臨床症状の観察を併用することで、早期段階における補完的な判断情報が得られ、転帰予測の安全域を拡張できることが示された。

これらの結果を統合し、本研究では、体温閾値および評価時点を明確化した時間経過に応じたモニタリングプロトコルを構築した。本プロトコルは、接種後早期には臨床症状の有無を確認し、その後の時間帯では体温変化を主要な判断指標とする段階的な意思決定の枠組みであり、従来の長時間観察を前提とした評価方法と比較して、より早期かつ客観的な人道的エンドポイント判定を可能とする点に特長がある。

さらに、体温測定手法の妥当性について、ddY マウスおよび ICR マウス、雌雄の別を含めて検討した結果、非接触赤外線体温計、直腸体温計、および nano tag® による測定値の間に一貫した相関が認められた。特に非接触赤外線体温計は、測定値の絶対差は存在するものの、体温低下および回復過程を適切に反映しており、系統および性別に依存せず体温変動を捉えられることが示された。このことは、非侵襲的かつ簡便な体温測定手法が、従来法と同等の情報を提供し得ることを示唆している。

これらの知見は、体温変化の生理学的理解にとどまらず、検定検査という規制環境下において実際に運用可能な人道的エンドポイントの具体的な枠組みを提示するものである。すなわち、時間経過に応じた体温評価に臨床症状観察を組み合わせることで、早期段階での見逃しリスクを低減しつつ、不要な苦痛を回避する判断体系が成立することを示した点に、本研究の重要な意義があると考えられる。

#### 狂犬病ワクチン力価試験法の見直し

本年度は、将来的に当該 ELISA 法を日本でも使用するため、実際の承認ワクチンのサンプルを用いた試験を行なった。その結果 NIH 法と比較して、試験結果の安定性と正確性に優れていることが実証された。CV 値は一般的にアッセイ間の精度は CV 15%未満が許容範囲とされる。12 サンプルの測定結果においても、サンプル F (CV 16.65%) という一部の例外を除き、概ね安定した力価が得られており、本測定系が品質評価において十分に機能していると言える。

本試験の解析において、5PL モデルではな

く PLA を使用した。PLA は抗原濃度が用量依存的な直線領域において標準品と検体の平行性が担保されていれば正確な定量が可能な手法である。本アッセイにおける抗原抗体反応の特異性および測定範囲を考慮すれば、この手法の切り替えが定量性に悪影響を及ぼす可能性は低い。Phase2 の会議においても両手法が許容されており、PLA の妥当性は担保されていると考えられる。

一方で、ELISA 法と従来法である NIH 法との間に相関性は認められなかった。同様のことは本共同研究の Phase1 および他の論文においても報告されている。この要因として、①ELISA 法が感染防御に関与するウイルス糖タンパク質抗原量を直接的に定量するのに対し、NIH 法は動物個体の免疫応答を介した生残率を指標とするという試験原理の根本的な相違および②NIH 法の測定精度が著しく低く、結果のばらつきが大きい(変動係数: 25%~400%)ことが挙げられる。両者の相関性の欠如については国際的にも長らく議論の対象となってきたが、近年は医薬品の品質管理において「一貫性アプローチ (Consistency Approach)」の概念が主流となっている。すなわち、動物実験との直接的な相関を必須とするのではなく、高い再現性を持つ *in vitro* 試験による製造工程の恒常性を監視し、品質を担保できれば実用上問題は無いとする見解が国際的なコンセンサスを得ている。

#### 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

国内ワクチン製造メーカー2 社において、トキシイド化が不完全な検体を実際のワクチン製造と同じ方法で調製し、アルミニウムゲルにトキシイドが吸着・内包されている状態での毒性検出が細胞培養法で可能か調べた。その結果、どちらのメーカーが調製した

検体も細胞培養法で毒性を検出することが可能であることが示された。これらの検体を37℃で20日間保温し、毒性復帰について調べたところ、残存毒性と同様に検出可能であった。また、残存毒性試験でわずかに毒性が検出された検体については、その毒性が増強されるという結果が得られた。この点については更なる調査が必要と考えられる。

## 国家検定制度の最適化と強化

### 血液製剤における国家検定試験の削除

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合物否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤(乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン)の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除を進め、当該2製剤に関しては、R8 年度より PMDA に移管可能となった。乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験を削除した。

感染研は令和7年より JIHS に改組され、検定業務に関しては PMDA への移管することとなっている。初年度の令和7年度については、血液製剤7品目(①加熱人血漿たん白、②人血清アルブミン、③乾燥フィブリノゲン、④乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子、⑤乾燥濃縮人アンチトロンビンIII、⑥人ハ

プトグロビン、⑦乾燥濃縮人プロトロンビン複合体)が移管された。令和7年度の検証結果に基づき、告示改正されれば、当該製剤に関しても令和8年より PMDA へ移管されることが想定される。

### 生ウイルスワクチンの国家検定の見直し

風しんワクチンに設定されているマーカー試験の目的はワクチン株と野外株を区別するために実施する試験であり、主にワクチンの安全性を担保する試験であると考えられることから、国家検定からの削除に関しては十分な注意が必要と考えられる。一方で1970年代からこれまでの自家試験及び国家検定において全ロットが試験に合格している。また開発当時の1970年代には十分な検討がなされていないGMPやシードロットシステムなどが現在では設定・運用されておりワクチンの品質管理手法に関しては開発当時の状況と比すると格段に改善されている。これらのことを考慮した場合、国家検定から削除してもワクチンの品質に影響はないと判断された。一方で近年承認された製剤に関しては、国家検定・自家試験の成績が十分に集まっていないことから、データの蓄積が必要と判断された。以上のことより、近年承認された製剤のデータを収集・解析をある程度のロット数で実施し他の製剤と同様の傾向が確認されれば、国家検定からマーカー試験を削除する事が可能と考えられた。

### ワクチンのリスク評価について

今回のリスク評価では、令和7年9月末までの実績を基に10製剤を選定し、試験頻度を50%に低減可能であると評価した。あわせて、誤入力防止や集計効率化のためにリスク評価シートを一部自動化し、添加物指標の見直しも行っている。一方で、評価の参考とするための「出荷停止発生状況」の確実な把握が困難であったことから、今後もシートの客観性を高める改善が必要と考えられる。

今後の運用に向けては、評価対象期間（従来の9月末までという区切りから、年区切り（12月末）や年度区切り（3月末）への変更）について監麻課との調整が必要と考えられる。また、令和7年度以降のPMDAへの順次移管に伴い、数年後には国家検定（SLP審査を含む）がPMDAに完全に移管され、実地試験のみがJIHSへ委託される体制となるため、今後のリスク評価の実施体制について、厚生労働省及びPMDA関係者も含めた検討が必要である。

## E. 結論

### 試験方法の評価と改良

抗D人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法について、競合EIA法で使用する試薬を最適化することが出来た。また、国内製、海外製ともに複数ロットの測定サンプルの準備が完了した。今後は、共同測定を実施予定の2社と最適試薬の情報を共有し、共同測定を開始する。さらに、測定値のばらつきを抑え、再現性が確保できるよう測定条件、手順の最適化を進める。

致死動物試験における人道的エンドポイント設定を目的として、ボツリヌス毒素を接種したマウスにおける体温変化および臨床症状について、生存・死亡をどの程度予測できるかを段階的に評価した。その結果、体温は接種後6時間以降に高い判別能を示し、特に12～15時間において予測精度が最大となることが明らかとなった。一方、接種後3時間時点では体温単独での予測には限界があるものの、臨床症状の評価を併用することで、早期段階における補完的な判断が可能であることが示された。また、非接触赤外線体温計は、簡便かつ低侵襲な体温測定手法として実用的であることが示された。以上より、本研究で提案した体温を指標とした時間経過

に応じた人道的エンドポイント判定プロトコルは、試験の科学的妥当性を損なうことなく、動物の苦痛を低減できる実装可能な手法であると結論づけられる。本手法は、検定検査における動物福祉の向上（Refinement）に資する有用なアプローチであり、現行試験への段階的導入や将来的な標準化に向けた基盤となることが期待される。

動物を用いない狂犬病ワクチンの力価試験法である抗原ELISAについて、現在日本で使用されているヒト用狂犬病ワクチンの抗原量を高い精度で定量評価することが可能であり、代替法として科学的に妥当であることを示している。実際の検定への正式導入に向けては、製造業者との合意締結に加え、現行のNIH法による検定と並行した導入前試行（バリデーション）を最低10回以上行うことが必要と考えている。しかしながら、代替法導入への社会的・科学的要請を踏まえ、今後は前向きな並行試験データの蓄積に加え、過去の保管サンプルを用いたレトロスペクティブなデータ解析の活用等も模索していく。また、生物学的製剤基準の改訂に向けた準備等を継続していく必要がある。

ジフテリアトキソイド無毒化試験のウサギ法の代替法として検討した細胞培養法は、国内ワクチン製造メーカー2社それぞれが調製したトキソイド化が不完全な検体について、アジュバントであるアルミニウムゲルにトキソイドが吸着・内包された状態でも毒性を検出可能であることが示された。また、この検体を37℃で20日間保温した後に毒性を調査する毒性復帰試験についても細胞培養法で検出することが可能であることが示された。残存毒性試験でわずかに毒性が検出された検体については、37℃で20日間保温するとその毒性が増強される傾向が示された。この点についてはより詳細に調べる必要があると考えている。今後、本結果を国内ワク

チン製造メーカー2社と共有し、他施設での細胞培養法の評価を行い、最終的に生物学的製剤基準の改訂に進む予定である。

### 国家検定制度の最適化と強化

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。SLP 審査のみでロットリリース可能な製剤は事務処理期間が、60日から30日へと変更となり、より迅速なロットリリースが可能となり、国内需給調整にも大きく貢献するものと考えられる。

風しん生ワクチン（中間段階）で実施されているマーカー試験に関して国家検定からの削除は可能と考えられたものの、一部の製剤は承認後間もないため、試験成績の蓄積が少ない。このため、本製剤のデータが蓄積された段階で国家検定から削除するのが望ましいと考えられた。

直近（令和7年9月末まで）の実績等に基づきワクチン等のリスク評価を行い、国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。ワクチン等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ことにより、国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-

border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.

doi:10.1016/j.biologicals.2025.101823

- 2) Hiraga K, Momose H, Kuribayashi W, Uemura M, Sakuragi S, Nojima K, Ishii M, Imai K, Maeyama JI, Nakano K, Seki Y, Tezuka K, Kuramitsu M, Mizukami T. Development of a novel safety assessment method for quality control of mRNA vaccines based on lung biomarker gene expression. *Vaccine*. 2025; 65: 127805. doi:10.1016/j.vaccine.2025.127805
- 3) Tanoue Y, Shitada C, Nakamichi M, Nakamichi N, Sakamoto C, Kim H, Kumeda K, Ochiai M, Yamaori S, Senoh M, Takahashi M. Ganglioside Binding Assay: A Complementary Approach for Enhanced Tetanus Toxoid Quality Control. *Toxins (Basel)*. 2025; 17(10): 500. doi:10.3390/toxins17100500.

#### 2. 学会発表

- 1) Mizukami T. Development of automated protocol review systems for blood product batch release and a hemovigilance system to ensure the safety and efficacy of blood products in Japan. The 6th Symposium on Vaccine Research and Quality Control of Vaccines, NIFDC, Beijing, China 24-25 April, 2025
- 2) Mizukami T. Challenges in Developing an Electronic Review and Approval System for the Summary Lot Protocol (SLP) for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) Asian National Control Laboratory Network Meeting 2025, GBC2025, Seoul, Korea, 4th

September, 2025.

- 3) 村方好子、岩城正昭、田原口元子、妹尾充敏、網康至、米満研三、岡村智崇、滝本一広、花木賢一.”ボツリヌス抗毒素力価試験における人道的エンドポイント設定へのアプローチ” 第 168 回日本獣医学会学術集会、宮崎、2025 年 9 月 3 日～9 月 6 日（口頭発表）
- 4) 石井孝司：生物学的製剤基準と日本薬局方との関係性の整理に向けた検討、局方 CMC 研修講演会、Web 開催、2025 年 11 月 20 日（口頭発表）

**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と国際整合化のための研究

分担研究報告書

「血液製剤の国家検定のあり方について」に関する研究

研究分担者

水上 拓郎 国立健康危機管理研究機構 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

|       |              |          |                 |
|-------|--------------|----------|-----------------|
| 手塚 健太 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 池辺 詠美 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 倉光 球  | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 谷生 道一 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 平賀 孔  | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 百瀬 暖佳 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 関 洋平  | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 野島 清子 | 国立健康危機管理研究機構 | 国立感染症研究所 | 次世代生物学的製剤研究センター |
| 櫻木小百合 | 国立健康危機管理研究機構 | 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：

血液製剤のロットリリース（LR）に関しては、2021 年 7 月に製造・試験記録等要約書（SLP）審査制度が導入され、承認書の確認、SLP 審査及び実地試験による LR が可能となった。これまで国家検定試験として実施してきた実地試験等に関しても標準品整備等により試験法の標準化が進み、国家検定によるダブルチェックについては一定の基準に適合する試験項目に関し、国家検定からの削除が可能となった。令和 5 年度から 6 年度中に SLP 審査のみで LR 可能となった製剤に関しては、PMDA への移管に関する教育実地訓練（OJT）を経て、令和 7 年度から PMDA による LR が開始された。

令和 7 年度は、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D（Rh o）人免疫グロブリン、乾燥抗 HB s 人免疫グロブリン、抗 HB s 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HB s 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除を進め、当該 2 製剤に関しては、R8 年度より PMDA に移管可能となった。

また、試験法の改良・開発として抗 D ヒト免疫グロブリン（以下、RhIG）製剤の力価試験である、抗 D 抗体価測定法の国際調和を目指した研究を進めた。抗 D 抗体価は、国際的には標準品を用いた試験法により測定され IU 表示が採用されているが、国内では確立されていない。本年度は、共同測定に向け測定サンプルを輸入するとともに、欧州薬局方（EP）にて指定のない試薬の選定等の競合酵素免疫測定（EIA）法の最適化を進めた。併せて従来の間接クームス法による測定を実施した。

## A. 研究目的

### 1.血液製剤における国家検定試験の削除

献血血液から製造される血液製剤は主に輸血用の赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤のような「輸血用血液製剤」と数千～数万人の血漿をプールして製造される「血漿分画製剤」に分類される。輸血用血液製剤に関しては、製造されて短期間の内に使用されることや、ロットを構成しないことから、日本赤十字社で製造され、品質管理試験が行われた後、出荷されている。一方、血漿分画製剤に関しては血漿分画メーカーで保管後、アルブミンやグロブリン、凝固因子などが分画され製造される。血漿分画製剤に関してはメーカーの自家試験に加えて、国立感染症研究所において国家検定が実施されて、有効性・安全性を含めた品質が確認されてきた。

血液製剤の製造方法は基本的に 1941 年に確立したコーンの低温エタノール分画法に基づき、長期間安定して製造され、安全に用いられてきた。また GMP（Good Manufacturing Practice）の導入により製造が原料から出荷まで適切に管理されていること、また実施されている規格試験等に関しても、標準品等の整備により試験法が標準化され、施設間差も減少してきたことから、国家検定による確認の必要性は低下してきたといえる。さらに 2021 年 7 月に血液製剤に関して、製造・試験記録等要約書（SLP）審査制度が導入され、承認書の確認、SLP 様式の作成、SLP 審査を通し、製造工程の要約・試験確認により品質管理が可能となった。このような状況を鑑み、国立感染症研究所では、上記の基準に適合するような試験項目に関しては国家検定からの削除を進めることとした。

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 5 年度）では乾燥人フィブリノゲン製剤から凝固性たん白質含量及び純度試験、人ハプトグロビンの力価試験、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の力価試験、人血清アルブミン・加熱人血漿たん白製剤のエンドトキシン試験、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤の力価試験の削除の検討を行った。乾燥人フィブリノゲン製剤から凝固性たん白質含量及び純度試験、人ハプトグロビンの力価試験の削除および乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の力価試験の削除については 2024 年 3 月に告示され（厚生労働省告示第百十二号）、SLP 審査のみでロットリリースされる製剤が登場した。

そこで本研究課題では令和 7 年度における検定削除の検討状況、進捗状況についてまとめるとともに、今後の血液製剤のロットリリースのあり方について検討することを目指すとした。

### 2.国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

主に Rh 血液型不適合妊娠における胎児溶血性貧血の発症予防を目的に妊婦に使用される RhIG は、国際的には力価試験法の標準化が達成され、力価には国際単位（IU/mL）が使用され、測定値はトレーサビリティが確保されている。一方、国内にて製造販売される RhIG の力価は、生物学的製剤基準（以下、生物基）にて規定される抗 D 抗体価測定法（間接クームス試験法）にて測定され、間接クームス試験法による最高希釈倍数（倍）で表記されており、国際単位（IU/mL）表記の導入には至っておらず、測定値のトレーサ

ビリティは確保されていない。そこで本研究課題では、抗 D 抗体価測定法の国際調和を目的に生物基改定（案）作成に資する情報の提供を目指し、国際的に標準化された試験法の導入を進める。

## B. 研究方法

### 1.血液製剤における国家検定試験の削除

過去のロットリリース試験の結果を精査し、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除が可能か検証した。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D (Rh o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能か検証した。

さらに pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能か検証した。

### 2.国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

ヨーロッパ(欧州)薬局方 (European Pharmacopoeia: EP) の 3 種の抗 D 抗体価測定法の中から国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および JIHS 感染研にお

いて、導入可能であることが確認された競合 EIA 法について、EP 指定の標準品、及び試薬を NIBSC より入手するとともに、測定サンプルを入手し、競合 EIA 法、および間接クームス法にて測定を実施した。競合 EIA 法については、EP にて指定されず、かつ試験精度・感度に影響を与える可能性の高い要素として、3 種の試薬類（赤血球、アルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質）の比較検討を実施した。測定は、競合 EIA 法は EP に、間接クームス法は生物基に従い実施した。

（倫理面への配慮）

抗 D 抗体価測定法の国際調和に関する共同測定を実施予定の 2 社と共同研究契約を締結している。

## C. 研究結果

### 1.血液製剤における国家検定試験の削除

#### A.免疫グロブリン G 重合体否定試験

免疫グロブリン G 重合体否定試験は免疫グロブリン製剤中の IgG の重合体が一定基準以下であることを確認する試験である。分析参照品が制定され、試験法が標準化され、試験成績も安定していることから、削除の検討を行った。

過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除が可能であると判断された。

#### B.エンドトキシン試験の削除

エンドトキシン試験は製造工程中の発熱性物質の内、エンドトキシンに由来するものの混入が無いことを確認する試験である。試験法は標準化され、試験結果も血液製剤に関しては、多くは基準値以下・検出限界以下である。そこで、過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D (Rh o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能と判断された。

### C. 麻しん抗体価試験

グロブリン製剤において麻しん抗体価試験は力価試験の一つとして実施されている。過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除が可能であると判断された。

### D. 抗 HBs 抗体価測定法

抗 HBs 力価試験として、抗 HBs 抗体価測定法抗 HBs 抗体測定が実施されている。過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能であると判断された。

### 2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブ

### リン製剤 抗体価測定法の確立

RhIG は製造販売量が少なく同時期に複数ロットの販売が無い場合、複数ロットの入手には購入時期を空ける必要があり、今年度は 1 ロットを海外より輸入した。現在、国内製：3 ロット、海外製：2 ロットの測定サンプルが揃っている。

競合 EIA 法に使用するアルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質は、ExtrAvidin®-アルカリホスファターゼ (Sigma-Aldrich、E2636)、および p-Nitrophenyl phosphate (Sigma-Aldrich、N2770) で最も高い感度、広いダイナミックレンジが得られた。赤血球 (R2R2) は、採血後 7 日以内の赤血球を EP に従いパパイニン処理した赤血球と市販のパパイニン処理済みの赤血球 (Bio-Rad) を比較し、どちらも同程度の測定値となることを確認した。間接クームス法については、国内製：3 ロット（表示力価：1000 倍）、海外製：2 ロット（表示力価：1500 IU/バイアル）、国際標準品（297 IU/バイアル）の測定を実施し、力価は国内製、海外製ともに 4000 倍、国際標準品は 2000 倍であった。

### D. 考察

#### 1. 血液製剤における国家検定試験の削除

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D (R

h o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン) の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除を進め、当該 2 製剤に関しては、R8 年度より PMDA に移管可能となった。乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験を削除した。

国立感染症研究所は令和 7 年より国立健康危機管理研究機構に改組され、検定業務に関しては PMDA への移管することとなっている。初年度の令和 7 年度については、血液製剤 7 品目 (①加熱人血漿たん白、②人血清アルブミン、③乾燥フィブリノゲン、④乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、⑤乾燥濃縮人アンチトロンビン III、⑥人ハプトグロビン、⑦乾燥濃縮人プロトロンビン複合体) が移管された。令和 7 年度の検証結果に基づき、告示改正されれば、当該製剤に関しても令和 8 年より PMDA へ移管されることが想定される。

## 2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

競合 EIA 法の最適化、および間接クームス法での測定を実施した。これら 2 つの試験法は、測定原理や概念が異なるため、測定結果

を直接比較、換算することは出来ない。一方で、競合 EIA 法の導入に向け国内製造品の IU 値の分布を確認しておくことは重要である。競合 EIA 法の試薬については最適化されたが、試験結果にはばらつきが見られるため、引き続き条件、手順等の最適化を進める。

## E. 結論

### 1. 血液製剤における国家検定試験の削除

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。SLP 審査のみでロットリリース可能な製剤は事務処理期間が、60 日から 30 日へと変更となり、より迅速なロットリリースが可能となり、国内需給調整にも大きく貢献するものと考えられる。

### 2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

JIHS 感染研において、競合 EIA 法で使用する試薬を最適化することが出来た。また、国内製、海外製ともに複数ロットの測定サンプルの準備が完了した。

今後は、共同測定を実施予定の 2 社と最適試薬の情報を共有し、共同測定を開始する。さらに、測定値のばらつきを抑え、再現性が確保できるよう測定条件、手順の最適化を進める。

国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法、および国際単位規格の生物基への導入は国際調和における重要課題であり、早期の対応を目指す。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P、

- Mizukami T.** Ng SW、 Thi DL、 Ramondrana D、 Dimapilis GN、 Sohn KH、 Roh HS、 Koh HJ、 Lee W、 Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024、 with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.
- 2) Hiraga K, Momose H, Kuribayashi W, Uemura M, Sakuragi S, Nojima K, Ishii M, Imai K, Maeyama JI, Nakano K, Seki Y, Tezuka K, Kuramitsu M, **Mizukami T.** Development of a novel safety assessment method for quality control of mRNA vaccines based on lung biomarker gene expression. *Vaccine*. 2025 Oct 24;65:127805.
- 3) 野島 清子、関 洋平、水上 拓郎. 人免疫グロブリン製剤の歴史と品質確保 (解説). *ファルマシア* (0014-8601) 60 巻 6 号 Page543-547 (2024.06)
2. 学会発表
- 1) **Mizukami. T.** Development of automated protocol review systems for blood product batch release and a hemovigilance system to ensure the safety and efficacy of blood products in Japan. The 6th Symposium on Vaccine Research and Quality Control of Vaccines, NIFDC, Beijing, China 24-25 April, 2025
- 2) **Mizukami T.** Challenges in Developing an Electronic Review and Approval System for the Summary Lot Protocol (SLP) for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) Asian National Control Laboratory Network Meeting 2025、GBC2025, Seoul, Korea, 4th September, 2025.
- 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と国際整合化のための研究

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 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

研究協力者

村方 好子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

田原口 元子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

網 康至 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

米満 研三 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

岡村 智崇 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

滝本 一広 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 安全管理研究センター

岩城 正昭 国立健康危機管理研究機構 検定部

妹尾 充敏 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第二部

研究要旨：ボツリヌス抗毒素力価試験においては、長年にわたり死亡を指標とした評価が用いられてきた。しかし、動物福祉の観点から、客観性および再現性に優れた人道的エンドポイントの設定が求められている。本研究では、ボツリヌス毒素を接種したマウスにおける体温変化に着目し、その後の生存転帰をどの程度予測できるか、ならびに人道的エンドポイントとしての妥当性について検討した。R6 年度に実施したボツリヌス毒素接種マウスの体温データを用い、接種後の各時点において ROC 解析を行った。その結果、体温による判別能は接種後 6 時間以降に顕著に向上し、特に 12～15 時間において高い予測精度が認められた。これに基づき、測定時点ごとに最適な体温閾値を算出した。さらに、接種初期における臨床症状スコアを評価した結果、接種後 3 時間時点での症状出現の有無が、その後の生存転帰と関連することが示された。この所見は、体温指標による判定を補完する情報として有用であると考えられた。これらの結果を統合し、評価時点と体温閾値を明確化した、時間経過に応じたモニタリングプロトコルを構築した。また、体温測定手法の妥当性を検証するため、ddY マウスおよび ICR マウスを用いて、非接触赤外線体温計、直腸体温計およびデータロガーによる測定値を比較した。その結果、マウスの系統および性別によらず、各測定手法間で体温の時間的推移は概ね一致し、高い相関が認められた。以上より、体温および臨床症状を組み合わせ、時間経過に応じて評価するモニタリング手法は、ボツリヌス毒素検定検査における客観的な人道的エンドポイントとして適用可能であり、動物福祉の向上と試験の信頼性確保を両立し得ることが示された。

A. 研究目的

動物実験における国際的倫理原則である

「3Rs (Replacement, Reduction, Refinement)」のうち、代替法の利用

(Replacement) および使用動物数の削減 (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位置づけられている。一方、動物実験技術の洗練および動物の苦痛軽減 (Refinement) は義務事項として規定されている。そのため、致死性を伴う動物実験においては、Refinement の観点から、動物を苦痛から可能な限り早期に解放すること、すなわち人道的エンドポイントの設定が求められている。

一般的な人道的エンドポイントとしては、対照群と比較して 20%以上の体重減少が認められた場合や、持続的な横臥姿勢またはうずくまり行動が観察された場合などが挙げられる(中井伸子. LABIO 21, 26-31, 2007)。しかし、ボツリヌス抗毒素力価試験、破傷風トキソイド力価試験、ジフテリア抗毒素力価試験などの致死性試験においては、現行の観察方法では動物の死亡を事前に予測することが困難であり、病状が急激に悪化することから、これらの一般的な人道的エンドポイント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の指標として例示されている「体温」に着目した (Olfert and Godson. ILAR J. 41:99-104, 2000)。R7 年度 (2025 年度) は、体温測定を用いた評価手法の確立を目的として、主に以下の 2 点について検討を行った。

#### 1. 「安楽死処分の対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討

体温を指標として人道的エンドポイントを設定する場合、安楽死処分の対象とすべき個体を「見落とすリスク」と、本来処分の対

象ではない個体を「誤って処分するリスク」の両者を最小限に抑えることが重要である。これら相反するリスクの更なる低減の可能性について検討するため、前年度までとは異なる解析手法を用いて体温閾値の再評価を行った。具体的には、ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を用い、各時点における体温データから AUC (Area Under the Curve) を算出した。AUC を指標として体温の判別能を評価し、最適な体温閾値を算出することで、介入判断の精度向上が可能かどうかを検討した。

#### 2. マウスの系統および性別による体温差の検討

体温を用いた評価手法を汎用的に適用するためには、マウスの系統および性別による体温差の有無を明らかにしておく必要がある。そこで、ddY マウスおよび ICR マウスの雄および雌を対象として、背部皮下に埋設するデータロガーを用いた連続的な体温測定を実施した。得られた皮下体温データについて、非接触赤外線体温計による表皮体温測定値および直腸温計による深部体温測定値との関係を比較・検討し、測定手法間の相関性ならびに系統および性別による体温特性の違いについて評価した。

#### B. 研究方法

##### 1. 「安楽死処分の対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討

R7 年度には、R6 年度に実施したボツリヌス毒素接種試験で取得したデータを用い、データロガーによる連続的な体温測定値および臨床症状の推移を対象として、新たに ROC

解析および AUC 評価を導入し、「対象となるマウスを見落とすリスク」および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討を行った。当該データは、4 週齢の雌 ddY マウスを用い、A 型ボツリヌス毒素を 0.03125–10 LD<sub>50</sub>/0.5 mL の範囲で 13 段階に希釈し、各用量につき 3–5 匹を用いて行った、合計 61 匹の実験から得られたものである。本解析では、R6 年度に設定した体温基準を再評価し、より適切な体温閾値の算出を目的とした。

## 1) データロガーの埋込みおよび測定スケジュール

毒素接種の 3 日前 (D-3) に、マウス背部皮下ヘデータロガー「nano tag® (キッセイコムテック)」を麻酔下で埋め込み、皮下体温および運動量の記録を開始した。測定間隔は 5 分とし、毒素接種前から接種後最大 7 日間 (D7) まで連続的にデータを取得した。ボツリヌス毒素は D0 に接種し、以降 D1、D2、D3…と経時的に皮下体温および行動変化を追跡した。

## 2) 症状のスコア化

体温データと並行して、マウスの臨床症状を以下の基準に基づきスコア化した。

| スコア | 症状レベル | 症状の定義                                             |
|-----|-------|---------------------------------------------------|
| 0   | –     | 症状なし (腹部を両側から押した時に強い反発がある)                        |
| 1   | +     | 弱い症状 (腹部を両側から押した時の反発が弱い)                          |
| 2   | ++    | やや強い症状 (腹部を両側から押した時に反発がなく、マウスを上から見たときに腹部の陥凹がみられる) |
| 3   | +++   | 強い症状 (マウスが動けな                                     |

|   |  |    |
|---|--|----|
|   |  | い) |
| 4 |  | 死亡 |

これらの症状スコアを体温変化と対応づけて解析を行い、後の介入判断基準および ROC 解析に用いる基礎データとして位置づけた。

体温データを用いた介入判断基準の再評価として、R6 年度に nano tag®により取得した各時点の皮下体温データについて ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を実施した。アウトカムは最終的な生死とし、各時点における体温の判別能を AUC (Area Under the Curve) により評価した。体温の閾値は、感度および特異度のバランスを考慮し、Youden index が最大となる点を基準として算出した。

## 2. マウスの系統および性別による体温差の検討 “nano tag®と非接触赤外線体温計による測定値の比較”

本実験では、nano tag®を用いて測定した体温と、非接触赤外線体温計および直腸体温計による測定値との関係を明らかにすることを目的とした。系統および性別ごとに、両測定法による体温の相関性を評価するとともに、測定値間に生じる温度差の程度について検討した。

### 1) 測定条件

ddY マウスおよび ICR マウスを用い、各系統について雄および雌を対象として、以下の 3 条件下で体温測定を実施した。

#### 1. 無処置群

特別な処置を行わず、通常飼育下における体温を測定した。

#### 2. 加温生理食塩水接種群

37℃に加温した生理食塩水を、体重 30 g 当たり 0.75 mL の用量で、無麻酔下に腹腔内接種した。

3. エタノール接種群（体温低下誘発条件）  
生理食塩水中 20%（w/v）に調製したエタノール溶液を用い、エタノール量として 4 g/kg（0.75 mL/30 g）を、無麻酔下に腹腔内接種した。

## 2) 体温測定方法

体温測定は以下の 3 手法により実施した。

1. 直腸温測定  
実験動物用電子直腸体温計（直腸体温計）を用いて、無麻酔下で直腸温を測定し、深部体温の指標とした。
2. 非接触赤外線体温計による腹部表皮温測定  
非接触型赤外線体温計を用い、無麻酔下で剃毛せずに腹部表皮温を物体温度測定モードで測定した。
3. nano tag® による皮下体温測定  
nano tag® を背部皮下に埋め込み、5 分間隔で皮下体温を連続的に測定した。

直腸体温計および非接触赤外線体温計による測定は、投与後 90 分までは 10 分間隔で実施し、以降は投与の 2、3、4、5、6 および 7 時間後に測定を行った。

（倫理面への配慮）

本実験は国立感染症研究所動物実験委員会による審査および所長の承認を得て行った（承認番号 122177-III, 承認番号 125135）。

## C. 研究結果

1. 「対象となるマウスを見落とすリスク」

および「対象外のマウスを処分するリスク」の低減に向けた検討

- 1) ROC 解析による体温の判別能評価および最適閾値の算出

R6 年度に nano tag®を用いて取得したボツリヌス毒素接種マウス（n=61）の皮下体温データを用い、接種後各時点（0、3、6、9、12、15、18、21、24 時間）において ROC 解析を行った（図 1、（接種後 3 時間是不掲載）。観察期間中に死亡した個体（「前期死亡：接種後 24 時間以内に死亡」）および「後期死亡：接種後 24～72 時間に死亡」）と最終的に生存した個体を二値分類し、体温による判別能を AUC を指標として評価した。その結果、接種後 0 時間および 3 時間では AUC はそれぞれ 0.48、0.55 と低く、体温による判別能は限定的であった。一方、接種後 6 時間以降では AUC が大きく上昇し、特に 9 時間（AUC=0.92）、12 時間（AUC=0.95）、15 時間（AUC=0.97）では極めて高い判別能が認められた（表 1）。この傾向は 18～24 時間においても維持され、AUC はいずれも 0.93 以上であった。Youden index（感度＋特異度-1）を最大化する点を最適閾値として算出したところ、接種後 12 時間では 33.7℃、15 時間では 34.1℃、18 時間および 21 時間では 33.3℃、24 時間では 33.9℃が最適な体温閾値として得られた（表 1）。特に接種後 15 時間においては、感度 0.96、特異度 0.96、Youden index 0.92 と、最もバランスの取れた判別性能を示した。図 2 に示すように、AUC は接種後 6 時間以降に急速に上昇し、12～24 時間にかけて高値で安定した。一方、最適体温閾値は時間経過とともに徐々に低下し、概ね 33～34℃付近に収束する傾向が認められた。

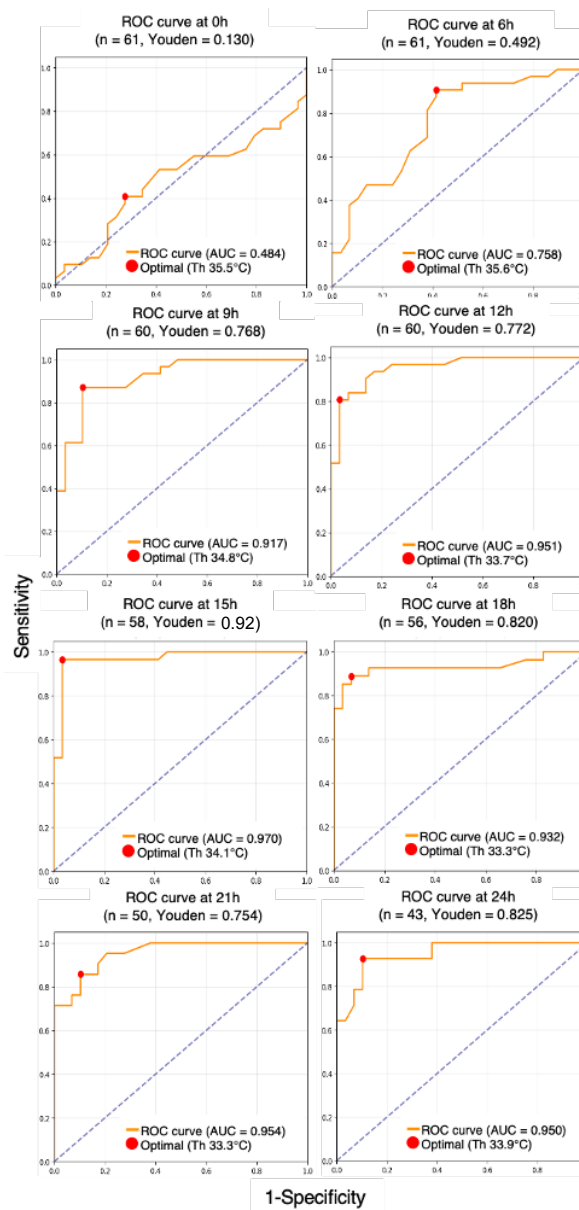


図 1. ROC 解析による体温の時間経過に応じた死亡予測能の評価

| Time (h) | AUC  | Youden Index | Sensitivity | Specificity | Optimal Cutoff Temp (°C) | p - value |
|----------|------|--------------|-------------|-------------|--------------------------|-----------|
| 0        | 0.48 | 0.13         | 0.70        | 0.93        | 35.5                     |           |
| 3        | 0.55 | 0.18         | 0.22        | 0.97        | 35.2                     |           |
| 6        | 0.76 | 0.49         | 0.90        | 0.55        | 35.6                     | < 0.001   |
| 9        | 0.92 | 0.77         | 0.84        | 0.9         | 34.8                     | < 0.001   |
| 12       | 0.95 | 0.77         | 0.96        | 0.96        | 33.7                     | < 0.001   |
| 15       | 0.97 | 0.92         | 0.96        | 0.96        | 34.1                     | < 0.001   |
| 18       | 0.93 | 0.82         | 0.90        | 0.93        | 33.3                     | < 0.001   |
| 21       | 0.95 | 0.75         | 0.87        | 0.90        | 33.3                     | < 0.001   |
| 24       | 0.95 | 0.83         | 0.94        | 0.91        | 33.9                     | < 0.001   |

表 1. ボツリヌス毒素接種マウスにおける死亡予測のための体温の時間経過に応じた ROC 解

析

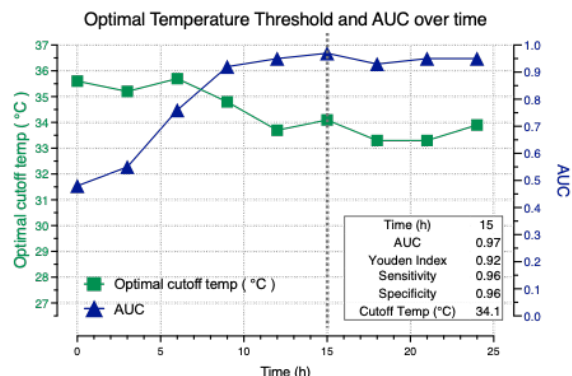


図 2. 最適体温閾値および対応する AUC 値の経時的推移

## 2) 最適体温閾値に基づく個体分布の可視化

算出された最適体温閾値を用いて、各時点における体温分布と転帰（前期死亡、後期死亡、生存）との関係を可視化した（図 3、接種後 9 時間および 21 時間は不掲載）。接種後 3 時間および 6 時間では、体温分布の重なりが大きく、閾値による明確な分離は困難であった。一方、12 時間以降では、生存個体の体温は高値側に集中し、死亡に至った個体は低体温側に分布する傾向が明瞭となった。特に接種後 15 時間では、最適体温閾値（34.1°C）を境として、生存群と死亡群の分布が比較的明確に分離されており、体温を指標とした介入判断の妥当性が視覚的にも裏付けられた。

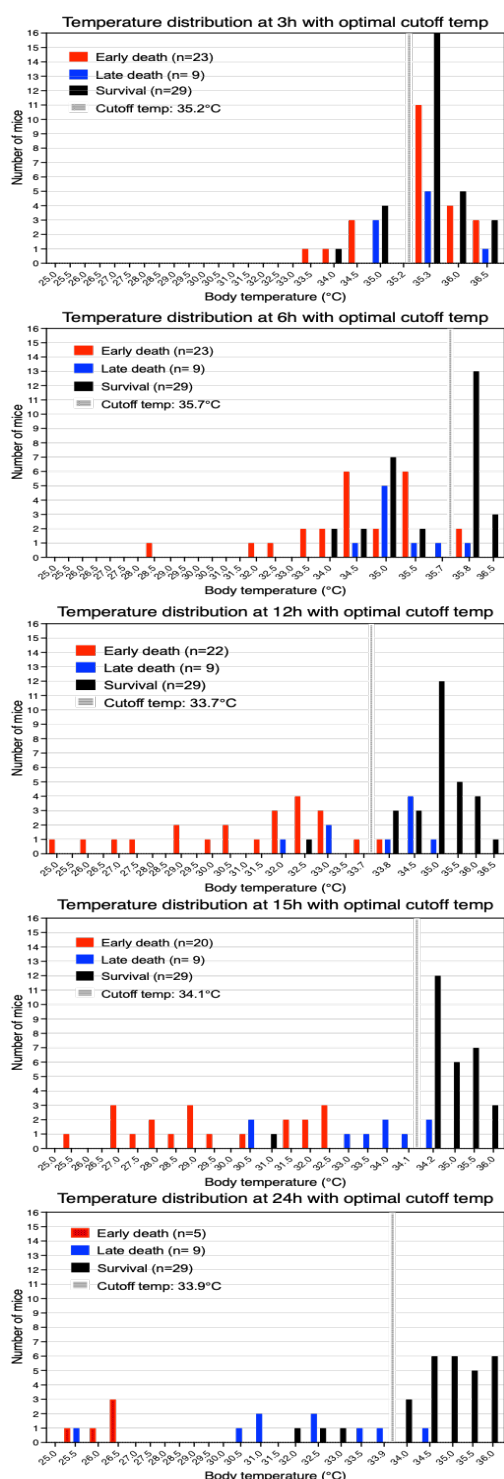


図3. ボツリヌス毒素接種マウスにおける生存転帰に対する体温の時点別予測性能

### 3) 臨床症状スコアによる転帰予測能の評価

体温閾値による判定において見逃しが生じる可能性を補完する目的で、ボツリヌス毒素接種後の臨床症状についても評価を行った。図4は、臨床症状を5段階スコアとして経時的に評価した結果を示している。毒素接種後3時間の時点で、前期死亡群では腹部触診に対する抵抗低下を特徴とする軽度の症状がすでに認められ、その後、症状は急速に進行し、重度の症状または死亡に至った。一方、同時点において、後期死亡群および生存群では明確な臨床症状は認められなかった。後期死亡群ではその後、時間経過とともに症状が徐々に進行したのに対し、生存群では観察期間を通じて症状の出現はほとんど認められなかった。次に、最終転帰に基づいて生存群または死亡群に再分類し、接種後3時間時点における臨床症状の有無の割合を比較した(図5)。その結果、3時間時点で臨床症状が認められなかった個体の約90%が最終的に生存しており、早期の症状出現はその後の転帰と強く関連していた。これらの結果から、接種後3時間における臨床症状の評価は、予後予測に有用な指標となり得ることが示された。

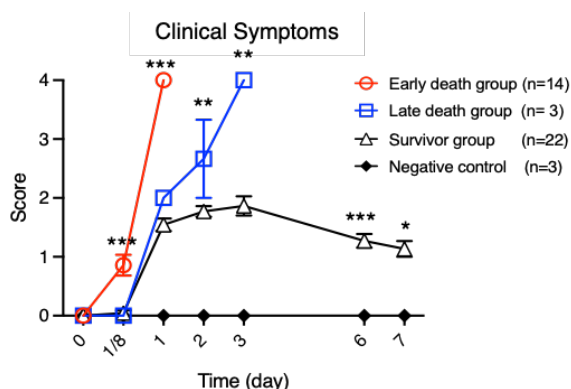


図 4. 5 段階臨床スコアを用いて評価したボツリヌス毒素接種後の症状重症度の経時変化（結果は mean±SEM で示した。\* $P < 0.05$ 、\*\* $P < 0.01$ 、\*\*\* $P < 0.001$ ）

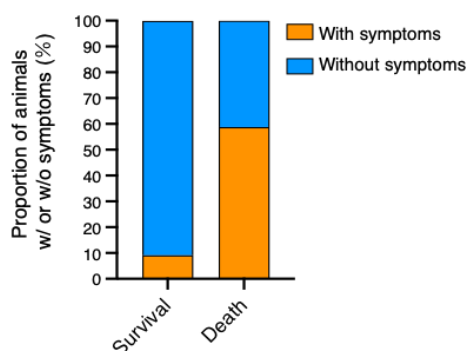


図 5. 接種後 3 時間時点における臨床症状出現個体の割合（生存群・死亡群別）

#### 4) 体温閾値に基づく人道的エンドポイント判定プロトコルの構築

前述の ROC 解析および体温分布解析の結果を統合し、時間経過に応じた体温閾値を用いた人道的エンドポイント判定プロトコルを作成した（図 6）。本プロトコルでは、接種後 6、12、15 および 24 時間を主要な評価時点とし、それぞれに対応する最適体温閾値を設定した。具体的には、接種後 6 時間ではその後の重篤化リスクを示唆する注意基準値として 35.7℃を設定し、12 時間では 33.7℃

を人道的エンドポイントの判断基準とした。さらに、15 時間（34.1℃）および 24 時間（33.9℃）では、後期死亡群を対象とした追加の判定時点として位置づけた。この時間段階的な評価により、従来 72 時間を要していた観察期間を 12～15 時間、あるいは最大 24 時間まで短縮することが可能となった。また、体温という客観的かつ再現性の高い指標に基づくことで、観察者の主観的判断に依存しないエンドポイント設定が可能となった。



図 6. 体温閾値に基づく人道的エンドポイント判定プロトコル

#### 2. マウスの系統および性別の違いを考慮した体温測定手法間の相関評価

##### 1) ddY マウスにおける nano tag®、非接触赤外線体温計および直腸体温計による体温測定値の比較

人道的エンドポイント判定に用いる体温測定手法の妥当性を検証するため、ddY マウスを用いて nano tag® による体温測定値と非接触赤外線体温計による腹部表皮温測定値および直腸体温計による深部体温測定値を比較した。無処置条件、加温生食接種後、

およびエタノール接種による低体温誘発条件の3条件下で体温推移を評価した(図7)。無処置条件下では、いずれの測定手法においても体温は安定して推移し、測定手法の違いによる顕著な体温変動は認められなかった(図7-①)。加温生食接種後においても、体温の時間的推移は各測定手法間で同様の傾向を示した(図7-②)。エタノール接種による低体温誘発条件では、接種後速やかな体温低下およびその後の回復過程が観察され、nano tag® および非接触赤外線体温計による測定値はいずれも直腸体温と同様の時間的推移を示した(図7-③)。定量的には、無処置条件および加温生食接種後の条件において、nano tag® による体温は非接触赤外線体温計による腹部表皮温よりも約0.4~0.6℃高値を示した。一方、両測定値の間には高い相関が認められた(メス： $R^2=0.887$ 、オス： $R^2=0.771$ )。

## 2) ICR マウスにおける nano tag®、非接触赤外線体温計および直腸体温計による体温測定値の比較

ddY マウスで得られた体温測定結果の系統間での再現性を検証するため、ICR マウスを用いて同様の実験を実施した。nano tag® による体温測定値と非接触赤外線体温計による腹部表皮温測定値および直腸体温計による深部体温測定値を、無処置条件、加温生食接種後、およびエタノール接種による低体温誘発条件下で比較した(図8)。ICR マウスにおいても、無処置条件および加温生食接種後の体温は安定して推移し、測定手法の違いによる顕著な体温変動は認められなかった(図8-①, ②)。また、エタノール接種後には速やかな体温低下およびその後の回復

過程が観察され、各測定手法において同様の時間的推移が確認された(図8-③)。定量的には、無処置条件および加温生食接種後の条件において、nano tag® による体温は非接触赤外線体温計による腹部表皮温よりも約1℃高値を示し、両測定値の間には高い相関が確認された(メス： $R^2=0.887$ 、オス： $R^2=0.736$ )。これらの傾向は、ddY マウスにおいて観察された結果と一致していた。

## 3) 手法(nano tag®, 非接触赤外線体温計および直腸体温計)による体温測定値の総合的比較

ddY マウスおよびICR マウスを用いた一連の実験結果を総合すると、直腸体温計、nano tag®, および非接触赤外線体温計による体温測定値は、いずれの測定条件においても概ね同様の時間的推移を示した(図7, 8)。直腸体温計による体温は最も高値で推移した一方、nano tag® および非接触赤外線体温計による測定値も、直腸体温の変動に追従する傾向が認められた。定量的解析の結果、3 手法による体温測定値の間には高い相関が確認され、この相関関係はマウスの系統(ddY, ICR) および性別によらず概ね一貫していた。特に、非接触赤外線体温計により測定した腹部表皮温は、従来検定検査で用いられてきた直腸体温計による測定値と、nano tag® による体温測定値の双方と整合性を有する指標であることが示された。

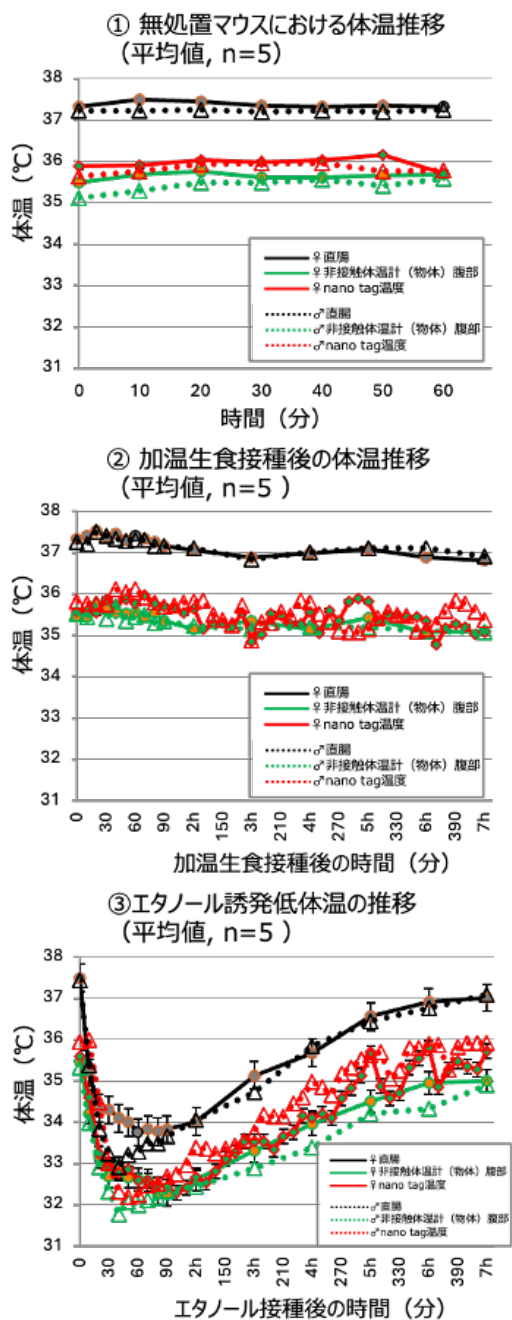


図 7. ddY マウスにおける nano tag®、非接触赤外線体温計および直腸体温計による体温測定値の比較

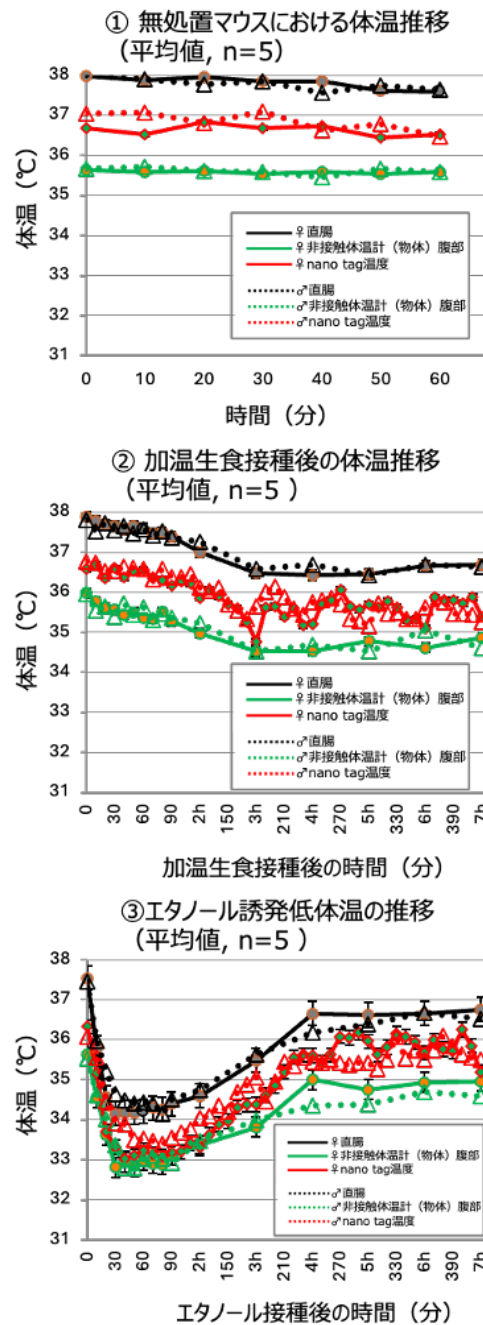


図 8. ICR マウスにおける nano tag®、非接触赤外線体温計および直腸体温計による体温測定値の比較

## D. 考察

本研究では、ボツリヌス毒素接種マウスにおける体温変化を指標として、転帰予測および人道的エンドポイント設定の妥当性について検討した。その結果、体温は接種後早期には予測指標としての有用性が限定的である一方、接種後 6 時間以降に判別能が顕著に向上し、特に 12～15 時間において高い予測精度を示すことが明らかとなった。これは、毒素作用の進行に伴い、生理機能低下が一定の時間経過を経て体温変化として顕在化することを示唆しており、体温を用いた客観的評価が有効となる時間帯が存在することを示している。

一方、臨床症状スコアの評価から、接種後 3 時間時点における軽度の症状出現がその後の転帰と関連することが示された。体温閾値による判定は高い精度を示したものの、接種後早期の時間帯では、体温のみを指標とした場合に一部の個体を見逃す可能性を完全に排除することは困難である。この点において、臨床症状の観察を併用することで早期段階における補完的な判断情報が得られ、転帰予測の安全域を拡張できることが示された。

これらの結果を統合し、本研究では、体温閾値および評価時点を明確化した時間経過に応じたモニタリングプロトコルを構築した。本プロトコルは、接種後早期には臨床症状の有無を確認し、その後の時間帯では体温変化を主要な判断指標とする段階的な意思決定の枠組みであり、従来の長時間観察を前提とした評価方法と比較して、より早期かつ客観的な人道的エンドポイント判定を可能とする点に特長がある。

さらに、体温測定手法の妥当性について、ddY マウスおよび ICR マウス、雌雄の別を

含めて検討した結果、非接触赤外線体温計、直腸体温計、および nano tag® による測定値の間に一貫した相関が認められた。特に非接触赤外線体温計は、測定値の絶対差は存在するものの、体温低下および回復過程を適切に反映しており、系統および性別に依存せず体温変動を捉えられることが示された。このことは、非侵襲的かつ簡便な体温測定手法が、従来法と同等の情報を提供し得ることを示唆している。

これらの知見は、体温変化の生理学的理解にとどまらず、検定検査という規制環境下において実際に運用可能な人道的エンドポイントの具体的な枠組みを提示するものである。すなわち、時間経過に応じた体温評価に臨床症状観察を組み合わせることで、早期段階での見逃しリスクを低減しつつ、不要な苦痛を回避する判断体系が成立することを示した点に、本研究の重要な意義があると考えられる。

## E. 結論

本研究では、致死動物試験における人道的エンドポイント設定を目的として、ボツリヌス毒素を接種したマウスにおける体温変化および臨床症状について、生存・死亡をどの程度予測できるかを段階的に評価した。その結果、体温は接種後 6 時間以降に高い判別能を示し、特に 12～15 時間において予測精度が最大となることが明らかとなった。一方、接種後 3 時間時点では体温単独での予測には限界があるものの、臨床症状の評価を併用することで、早期段階における補完的な判断が可能であることが示された。また、ddY マウスおよび ICR マウスを用い、雌雄差を含めて検討した結果、非接触赤外線体温計、直

腸体温計、および nano tag® の 3 手法間に一貫した相関が認められた。これにより、非接触赤外線体温計は、簡便かつ低侵襲な体温測定手法として実用的であることが示された。以上より、本研究で提案した体温を指標とした時間経過に応じた人道的エンドポイント判定プロトコルは、試験の科学的妥当性を損なうことなく、動物の苦痛を低減できる実装可能な手法であると結論づけられる。本手法は、検定検査における動物福祉の向上（Refinement）に資する有用なアプローチであり、現行試験への段階的導入や将来的な標準化に向けた基盤となることが期待される。

#### **F. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
  - 1) 村方好子，岩城正昭，田原口元子，妹尾充敏，網康至，米満研三，岡村智崇，滝本一広，花木賢一．”ボツリヌス抗毒素力価試験における人道的エンドポイント設定へのアプローチ” 第 168 回日本獣医学会学術集会，宮崎，2025 年 9 月 3 日～9 月 6 日（口頭発表）

#### **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と国際整合化のための研究

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 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ウイルス第一部  
研究協力者 仲山 紀子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ウイルス第一部  
河原 円香 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 ウイルス第一部

研究要旨：狂犬病は狂犬病ウイルスによる人獣共通感染症であり、発症した場合の致死率はほぼ 100%である。日本では 1957 年以降国内発生はないが、世界では年間約 59,000 人が亡くなっており、渡航用ワクチンとして重要である。狂犬病ワクチンの力価試験は現在マウスを用いた NIH 法が標準的だが、動物実験の 3R 原則の観点から代替法の導入が求められている。本研究では動物を使用しない抗原 ELISA 法の導入に向け、欧州医薬品品質部門（EDQM）の国際共同研究 Phase3 として、国内承認ワクチンの 12 サンプルを用いた検証を実施した。その結果、ELISA 法は高い精度と安定性を示し、品質評価に十分機能することが実証された。NIH 法との間に相関性は認められなかったが、これは試験原理の相違と NIH 法の精度の低さに起因し、一貫性アプローチの概念に基づけば実用上問題ないと結論づけた。導入に向けて現行法との並行試験を最低 10 回行う予定であるが、当該ワクチンのロット数は年間 2～3 のため、導入には数年を要する見込みである。

A. 研究目的

狂犬病は、狂犬病ウイルスを原因とする致死的な人獣共通感染症である。我が国では 1957 年のネコでの発生を最後に国内での感染例は報告されていないものの、世界的には現在も年間約 59,000 人が本疾患により死亡していると推定されている。主な感染経路は発症動物による咬傷やエアロゾル曝露であり、発症した場合の致死率はほぼ 100%に達する。

一方で本疾患は、感染疑いのある動物による咬傷を受けた後であっても、1～3 か月に及ぶ長い潜伏期を利用してワクチンを接種することで発症を阻止できる（曝露後免疫）。

また、流行国への渡航前などに、あらかじめ免疫を獲得するための予防接種としても広く使用されている（曝露前免疫）。

現在、ヒト用狂犬病ワクチンの力価試験においては、マウスを用いた致死的な動物実験（NIH 法）が標準的に実施されている。厚生労働科学研究費補助金による研究成果を受け、2017 年より人道的エンドポイントが導入されたが、動物実験の 3R（Replacement：代替、Reduction：削減、Refinement：苦痛の軽減）の原則に基づくさらなる改善が強く求められている。

上記目的の達成に向け、我々は欧州医薬品品質部門（EDQM）が主導する国際共同研究

「Biological Standardisation Programme 148 (BSP148)」に参加している。本プログラムは以下の3つのフェーズで構成されている。

Phase 1: EDQM 協ラボによるプレテストおよびプロトコルの準備

Phase 2: 国際標準品および EDQM 提供サンプルを用いた、参加各国のラボによる共同試験

Phase 3: 各国の国内市販ワクチンを使用した適用試験

我々は Phase2 から参加し、国際標準品による試験実施の条件検討を行なった。昨年度は Phase3 として、現在日本で使用されているラビピュールの試験品を用いて、前希釈等の条件検討を行なった。本年度は試験導入に向けて当該条件を用いたプレ実験と本試験を行った。

## B. 研究方法

材料：

- ・ 検体：ラビピュール 12 バイアル（バーバリアンノルディック社より分与）
- ・ 第7次国際標準品：7<sup>th</sup>IS（NIBSC より購入）
- ・ 国内標準品（GSK 社 ラビピュール）
- ・ 96-well plates for ELISA (NUNC Maxisorp, ref 439454)
- ・ Capture Mab: Anti-Rabies Virus Antibody, clone 1112-1 (RD biotech/MERCK)
- ・ Detection Mab: Anti-RABV Glycoprotein Antibody, biotinylated, clone D1-25 (MERCK)
- ・ DPBS (GIBCO 14190)
- ・ BSA(SIGMA A2153)
- ・ Tween20 (WAKO 167-11515)
- ・ Streptavidin, Peroxidase Conjugated

(SIGMA S2438)

- ・ Citrate buffer (SIGMA P4809)
- ・ o-Phenylenediamine dihydrochloride:OPD (SIGMA P3804)
- ・ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (WAKO 10977-015)
- ・ Coating buffer: Carbonate-bicarbonate buffer(0.2M), pH 9.6
- ・ Stop solution: 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (WAKO 198-09595)

方法：試験は昨年の報告書と同様にサンプルを用いて3回行なった。概略は以下の通りである。Capture Mab を Carbonate- bicarbonate buffer で希釈し、プレートにコーティングした。プレートを 0.05% Tween 20 含有 DPBS (PBS-T) で3回洗浄後、1% BSA 含有 PBS で1時間ブロッキングした。PBS-T で3回洗浄後、0.1% BSA 含有 PBS-T（希釈バッファ）を用いてワクチンを下記のように希釈した。7<sup>th</sup>IS：36倍、国内標準品：72倍、サンプル：100倍希釈。その後マイクロプレート上でそれぞれをさらに1.8倍段階希釈した。振盪しながら37℃で1時間反応させ、PBS-T で5回洗浄後 Detection Mab および Streptavidin conjugate、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加 OPD で反応させた。Stop solution を添加してマイクロプレートリーダーで吸光度(OD)を測定した。OD<sub>492</sub> の吸光度を OD<sub>620</sub> で補正して CombiStats ソフトウェア (EDQM) の 5-parameter logistic(5PL) 及び Parallel line analysis (PLA) モデルを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

該当なし

## C. 研究結果

前年に決定した希釈倍率（100 倍）でサンプルを希釈し、国際標準品（7<sup>th</sup>IS）と比較した結果、ほぼ同等のカーブが得られたため（図 1）、本試験 3 回を行なった。

### 1. 標準品による精度検証

国内標準品を指標とし、試験内および試験間の再現性（精密度）を評価した。全 3 回の試験（各 4 プレート構成）を実施した結果、各回の平均値は第 1 回（ELISA-1）が 10.38、第 2 回（ELISA-2）が 10.57、第 3 回（ELISA-3）が 11.11 であった。試験ごとのばらつきを詳細に解析すると、第 1 回試験においては各プレートの測定値が 10.29～10.47 の範囲に収まり、標準偏差 0.06、変動係数（CV 値）0.70%と極めて高い精密度を示した。第 2 回試験においても CV 値 3.14%（標準偏差 0.29）と良好な結果が得られた。一方、第 3 回試験においてはプレート間の測定値（9.43～12.16）の変動が最も大きくなり、標準偏差 1.03、CV 値 10.73%を示した。しかしながら、全 3 回の試験を通じた総合的な平均値は 10.69、全体の CV 値は 3.53%（標準偏差 0.38）であった（表 1）。一般的にアッセイ間の許容精度とされる CV 値 15%未満という基準を十分に満たしていることから、本アッセイ系が高い一貫性と信頼性を有していることが確認された。

### 2. 検体の結果解析

12 種類の検体（A～L）に関する全 3 回の測定値に基づき、各検体の平均力価、標準偏差、および変動係数を算出し、結果を図 2 ならびに表 2 に要約した。当研究室の測定環境においては、使用機器の特性に起因すると推測されるシグナル上限のプラトー（平坦化）が形成されない現象が確認されている。これに伴い、5PL モデルによる解析が困難となっ

たため、PLA を適用して力価を算出した。測定の結果、検体の力価は 15～20 I.U.の範囲となった。最小値を示した検体は J（15.32 I.U.）、最大値を示した検体は K（19.33 I.U.）であった。

また、測定精度の指標となる CV 値について解析したところ、全 12 検体中 10 検体において CV 値が 10%未満（そのうち 6 検体は 5%未満）を記録しており、本アッセイ系が極めて高い再現性を有していることが示された。各検体のばらつきの傾向を見ると、検体 F が他検体と比較して測定値の振れ幅が大きく CV 値 16.65%となったほか、検体 L でも CV 値 11.81%とやや高い変動を示した。対照的に、極めて高い測定精度を示した検体も存在し、検体 E が最も小さい CV 値（0.51%）を示したほか、検体 G（1.85%）や検体 J（2.23%）においても測定ごとの変動が極めて小さい安定した結果が得られた。

### 3. ELISA 法と NIH 法の比較および相関性

バーバリアンノルディック社より提供された NIH 法による力価情報（検体 J を除く）と、本試験における ELISA 法による測定結果を比較評価した。図 3 に示す通り、全体として ELISA 法による算出値が NIH 法を上回る傾向が認められた。例外として、検体 H においては NIH 法で 42.1 I.U.という突出した高値が報告されていたのに対し、ELISA 法では 16.47 I.U.であった。ELISA 法および NIH 法による力価測定結果の相関を図 4 に示す。NIH 法の結果が得られていない検体 J および NIH 法で異常な高値を示した検体 H を解析から除外し、両試験法間の Pearson の相関係数を算出したところ  $r=0.08550$  であり、両者間に有意な相関関係は認められなかった。

#### D. 考察

本年度は将来的に当該 ELISA 法を日本でも使用するため、実際の承認ワクチンのサンプルを用いた試験を行なった。その結果 NIH 法と比較して、試験結果の安定性と正確性に優れていることが実証された。CV 値は一般的にアッセイ間の精度は CV 15%未満が許容範囲とされる。12 サンプルの測定結果においても、サンプル F (CV 16.65%) という一部の例外を除き、概ね安定した力価が得られており、本測定系が品質評価において十分に機能していると言える。

本試験の解析において、5PL モデルではなく PLA を使用した。PLA は抗原濃度が用量依存的な直線領域において標準品と検体の平行性が担保されていれば正確な定量が可能な手法である。本アッセイにおける抗原抗体反応の特異性および測定範囲を考慮すれば、この手法の切り替えが定量性に悪影響を及ぼす可能性は低い。Phase2 の会議においても両手法が許容されており、PLA の妥当性は担保されていると考えられる。

一方で、ELISA 法と従来法である NIH 法との間に相関性は認められなかった。同様のことは本共同研究の Phase1 および他の論文においても報告されている。この要因として、①ELISA 法が感染防御に関与するウイルス糖タンパク質抗原量を直接的に定量するのに対し、NIH 法は動物個体の免疫応答を介した生残率を指標とするという試験原理の根本的な相違および②NIH 法の測定精度が著しく低く、結果のばらつきが大きい(変動係数: 25%~400%)ことが挙げられる。両者の相関性の欠如については国際的にも長ら

く議論の対象となってきたが、近年は医薬品の品質管理において「一貫性アプローチ (Consistency Approach)」の概念が主流となっている。すなわち、動物実験との直接的な相関を必須とするのではなく、高い再現性を持つ *in vitro* 試験による製造工程の恒常性を監視し、品質を担保できれば実用上問題はないとする見解が国際的なコンセンサスを得ている。

#### E. 結論

本研究結果は当該 ELISA 法が、現在日本で使用されているヒト用狂犬病ワクチンの抗原量を高い精度で定量評価することが可能であり、代替法として科学的に妥当であることを示している。

実際の検定への正式導入に向けては、製造業者との合意締結に加え、現行の NIH 法による検定と並行した導入前試行(バリデーション)を最低 10 回以上行うことが必要と考えている。しかしながら、代替法導入への社会的・科学的要請を踏まえ、今後は前向きな並行試験データの蓄積に加え、過去の保管サンプルを用いたレトロスペクティブなデータ解析の活用等も模索していく。

今後着実に試験データの蓄積を進めるとともに、国家検定に当該 ELISA 法を導入するためには生物学的製剤基準の改訂が必要となるため、改訂に向けた準備等を継続していく必要がある。

#### F. 研究発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

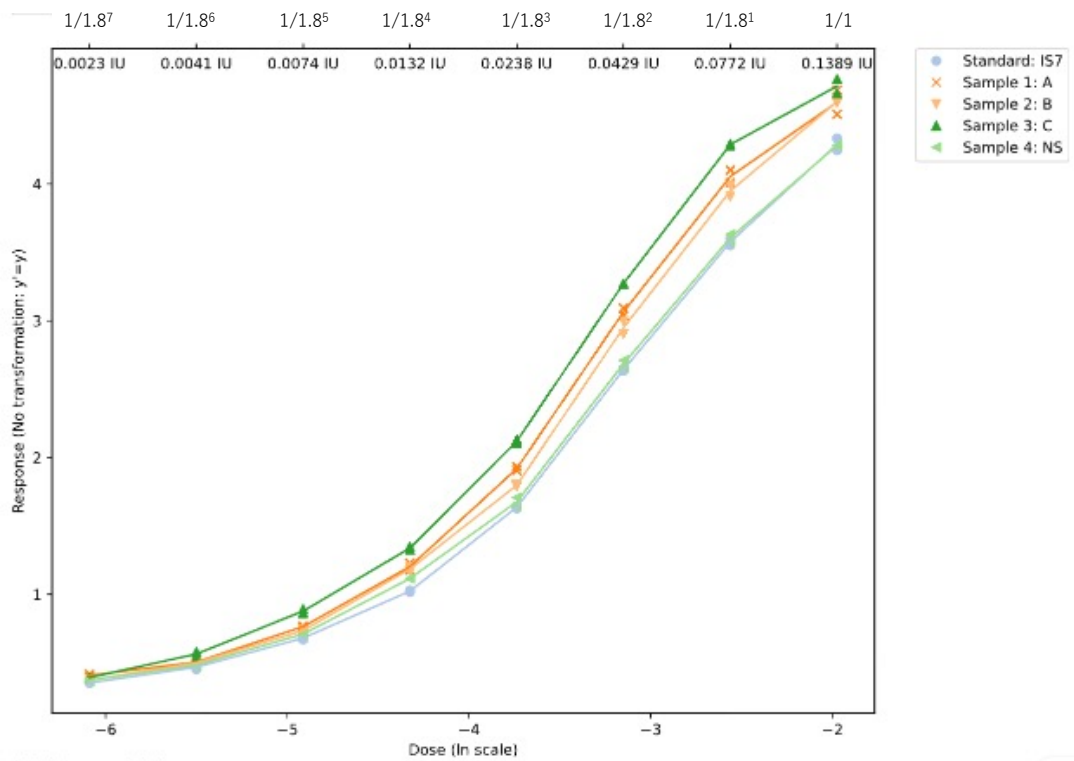
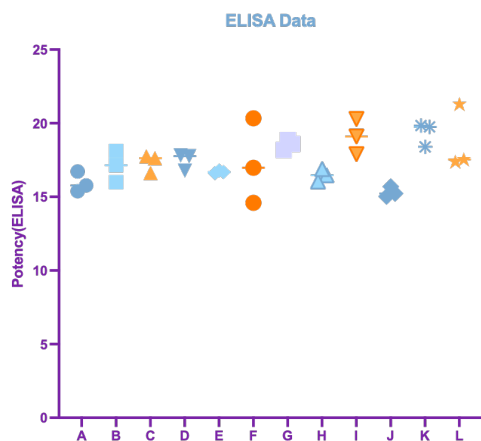


図 1: サンプルを用いた試験結果の一例



|         | ELISA-1 | ELISA-2 | ELISA-3 |       |
|---------|---------|---------|---------|-------|
| Plate1  | 10.37   | 10.48   | 11.15   |       |
| Plate2  | 10.41   | 11.05   | 9.43    |       |
| Plate3  | 10.29   | 10.47   | 11.70   |       |
| Plate4  | 10.47   | 10.28   | 12.16   |       |
| 平均      | 10.38   | 10.57   | 11.11   | 10.69 |
| 標準偏差    | 0.06    | 0.29    | 1.03    | 0.38  |
| 変動係数(%) | 0.70    | 3.14    | 10.73   | 3.53  |

表 1 : 標準品による精度検証

図 2 : 12 サンプルの力価 (I.U.) の分布

| Batch No. | A     | B     | C     | D     | E     | F     | G     | H     | I     | J     | K     | L     |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ELISA-1   | 16.72 | 17.15 | 17.63 | 17.81 | 16.78 | 20.33 | 18.59 | 16.47 | 19.09 | 15.23 | 19.84 | 21.29 |
| ELISA-2   | 15.77 | 16.00 | 16.62 | 16.78 | 16.61 | 16.97 | 18.18 | 16.05 | 17.89 | 15.03 | 18.40 | 17.38 |
| ELISA-3   | 15.38 | 18.11 | 17.75 | 17.76 | 16.68 | 14.59 | 18.86 | 16.89 | 20.28 | 15.69 | 19.75 | 17.54 |
| 平均        | 15.96 | 17.09 | 17.33 | 17.45 | 16.69 | 17.30 | 18.54 | 16.47 | 19.09 | 15.32 | 19.33 | 18.74 |
| 標準偏差      | 0.69  | 1.06  | 0.62  | 0.58  | 0.09  | 2.88  | 0.34  | 0.42  | 1.19  | 0.34  | 0.80  | 2.21  |
| 変動係数(%)   | 4.32  | 6.18  | 3.57  | 3.33  | 0.51  | 16.65 | 1.85  | 2.57  | 6.24  | 2.23  | 4.16  | 11.81 |

表 2：12 サンプルの 3 回の試験の力価（I.U.）、平均値、標準偏差、および変動係数

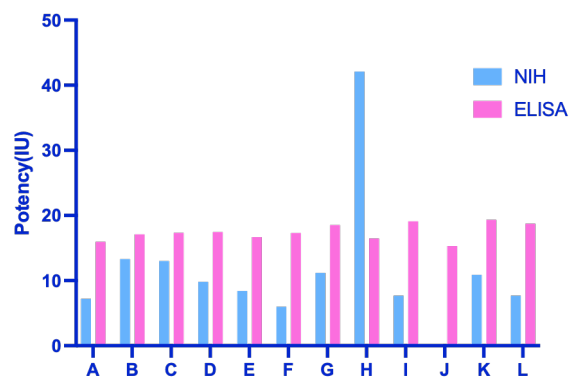


図 3：両試験法の力価(I.U.)の比較

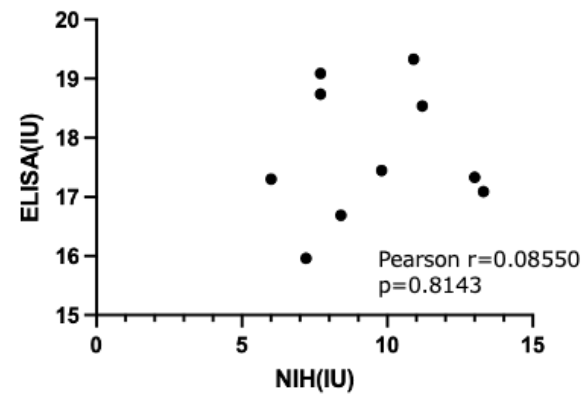


図 4：両試験法の力価(I.U.)の相関

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と国際整合化のための研究

分担研究報告書

生ウイルスワクチンの国家検定の見直しに関する研究

研究分担者

大槻 紀之 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 呼吸器系ウイルス研究部

研究要旨：風しん生ワクチンの中間段階で実施されている国家検定項目の一つであるマーカー試験について、過去の国家検定結果ならびに製造所における自家試験結果を比較検討し本試験を国家検定で実施する必要があるかを検討した。  
その結果、国家検定実施機関である国立健康危機管理研究機構で規定している「国家検定削除に関する考え方」に規定される項目に概ね該当し、国家検定項目からの削除は可能と考えられた。一方で製造販売承認後間もない製剤では、市場での販売・使用実績が少なくマーカー試験を国家検定で削除するには十分な環境が整っていないと判断された。国家検定から試験を削除する場合、製剤ごとに実施するのは難しいため販売・使用実績の少ない製剤の国家検定実績、市場での流通・使用実績等を確認の上、国家検定から削除することが妥当と考えられた。

A. 研究目的

ウイルス性生ワクチンである風しんワクチンにおいてはマーカー試験が国家検定で実施されている。本試験は10匹以上のモルモットに一定量(1,000～10,000 ウイルス力価/匹)のワクチンウイルスを皮下接種し、35日後に採血して血中抗体を測定する。この時、動物の80%以上は風疹に対する抗体を発現してはならないとされている。本試験は動物を用いることから動物愛護の観点からは削除(あるいは代替法の開発)が好ましいと考えられる。試験に要する日数も比較的長いいため、国家検定から削除された場合ワクチン製造後の市販までの日数短縮も期待される。そこで本研究では当該試験の国家検定項目からの削除が可能かを検討した。

B. 研究方法

現在国内で製造・販売されている風しんワクチン3社・4製剤(ワクチン製剤としては単味ワクチンの他、麻しん風しん混合生ワクチンとしても製造・販売されている)の中間段階の自家試験成績並びに国家検定成績を比較検討した。比較検討した試験成績は、1977年以降2025年12月末までのデータ全てを用い、国立健康危機管理研究機構の内規で定められている「国家検定削除に関する考え方」(非公開資料)への該当状況について検討した。

(倫理面への配慮) 特になし

### C. 研究結果

1970年代から製造販売されている3社・3製剤（A社28ロット、B社26ロット、C社32ロット）では、全ロットが自家試験・国家検定ともに生物学的製剤基準で設定されている規格・抗体陰性率80%以上を満たしていた。

より詳細に確認を行なったところA社のワクチンは全てのロットで自家試験・国家検定ともに抗体陰性率が100%であった、B社のワクチンでは自家試験で1ロット、国家検定で1ロットにおいてそれぞれ1匹ずつ抗体陽性（抗体陰性率90%）が確認されていた。

C社のワクチンでは自家試験で2ロット、国家検定で1ロットにおいて抗体陽性の動物が確認された。抗体陽性数は自家試験では2匹および1匹、国家検定では1匹であった。なお、自家試験で2匹抗体陽性となったロットは国家検定においても1匹陽性となっており、自家試験の成績がある程度国家検定と相関している事が推測された。また各社とも1970年代以降ワクチン製造に使用するワーキングシードウイルスの更新がなされているが、シード更新による影響と考えられる試験結果の変動は確認されなかった。残りの1製剤については、承認後間もないため詳細なデータは開示できないもののその自家試験、国家検定の結果に乖離は認められなかった。

またこれらの結果等を「国家検定削除に関する考え方」（非公開資料）に照らし検討したところ概ね適合している事が確認できた。

### D. 考察

風しんワクチンに設定されているマーカー試験はワクチン株と野外株を区別するため

に実施する試験である。通常、一定量の野外風しんウイルス株をモルモットに皮下接種すると、モルモットに抗風疹抗体が誘導される。一方、国内で開発されたワクチン株はモルモットでの抗体誘導能が低い<sup>1)</sup>。このワクチン株の性質を利用して、ワクチンウイルスが野外株型への変異を起こしていないかを確認することによりワクチンの品質を確認しており、本試験は主にワクチンの安全性を担保する試験であると考えられることから、国家検定からの削除に関しては十分な注意が必要と考えられる。一方で1970年代からこれまでの自家試験及び国家検定において、全ロットが試験に合格している。また開発当時の1970年代には十分な検討がなされていないGMPやシードロットシステム（ウイルスの品質を長期にわたり安定的に維持するため、継代の回数を厳格に管理するシステム）などが現在では設定・運用されておりワクチンの品質管理手法に関しては開発当時の状況と比すると格段に改善されている。これらのことを考慮した場合、国家検定から削除してもワクチンの品質に影響はないと判断された。一方で近年承認された製剤に関しては、国家検定・自家試験の成績が十分に集まっていないことから、データの蓄積が必要と判断された。以上のことから、近年承認された製剤のデータを収集・解析をある程度のロット数で実施し他の製剤と同様の傾向が確認されれば、国家検定からマーカー試験を削除する事が可能と考えられた。

### E. 結論

風しん生ワクチン（中間段階）で実施されているマーカー試験に関して国家検定からの削除は可能と考えられたものの、一部の製剤

は承認後間もないため、試験成績の蓄積が少ない。このため、本製剤のデータが蓄積された段階で国家検定から削除するのが望ましいと考えられた。

**F. 研究発表** なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況** なし

#### 文献

- 1) Shishido. A and Ohtawara. M  
Development of attenuated rubella  
virus vaccines in Japan. Jpn. J. Med.  
Sci. Biol., 29, 227-253, 1976 年

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と国際整合化のための研究

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 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者

金 玄 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 細菌第二部

嶋崎 典子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 インフルエンザ研究センター

岩城 正昭 国立健康危機管理研究機構 検定部

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。これまでの研究において、培養細胞を用いた試験法の検討を進めたところ、本法はウサギを用いた試験法の代替法となり得ることが示された。今年度は、国内ワクチン製造メーカー2 社において、それぞれトキソイド化が不完全な検体（毒性が残存している検体）を調製し、本法で検出可能かを調べた。これにより、国内で製造されている全てのジフテリアトキソイドについて、アジュバントであるアルミニウムゲルに吸着もしくは内包された状態においても毒性を検出できるかを調べることができる。また、毒性復帰試験（37℃、20 日間保温）についても同様に検出可能かを調べた。

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。本研究はジフテリアトキソイド無毒化試験の代替法の開発を目的とし、これまでの研究において、

培養細胞を用いた試験法の検討を進めており、最終的に本法をジフテリアトキソイド無毒化試験に代わる国家検定の試験項目とすることを目標としている。そのため、本法を生物学的製剤基準に収載することを目指し、国内ワクチン製造メーカー2 社に協力を依頼して昨年度に共同研究を開始した。共同研究では、各メーカーでの本法の評価、およびワクチン製造時のアクシデントを想定した残存毒性試験を行うこととしており、残存毒性試験では、人為的にトキソイド化が不完全な検体（毒性が残存している検体）を調製し、

本法で毒性の検出が可能かを調べることにしている。今年度は両社のトキシイド化が不完全な検体について毒性復帰試験も含めて検討を行った。

## B. 研究方法

国内でジフテリアトキシイドを製造しているメーカー2社において、トキシイド化が不完全な検体を調製した。残存毒性試験について、 $\alpha$ 社が調製した検体については昨年度に検討が終了していることから、今年度は $\beta$ 社が調製した検体について検討を行った。実際のワクチン製造と同じ方法で調製し、トキシイド化のステップのみ、ホルマリン処理期間を短縮した検体を調製し、アルミニウムアジュバントを含む沈降検体とした後、細胞培養法にて評価した。昨年度の結果から、Vero細胞の生死判定には、画像解析法は採用せず、生細胞の代謝能を利用する方法であるMTT法（細胞増殖/細胞毒性アッセイキット Cell Counting Kit-8: 同仁科学研究所）を用いた。また、毒性復帰（37℃、20日間保温）の調査は、2社が調製した全てのトキシイド化が不完全な検体について検討した。

（倫理面への配慮）本研究における動物実験は、国立感染症研究所動物実験委員会で承認された後、実施した。（承認番号 124148）

## C. 研究結果

・トキシイド化が不完全な検体の残存毒性の測定

$\beta$ 社の調製した検体（検体 $\beta$ ）を2倍段階希釈し、培地に加えたものを用いて、4日間、37℃、5% CO<sub>2</sub>の条件下でVero細胞を培養した。その結果、無希釈の検体においても毒

性は検出されなかった。そこで、通常の2倍量の検体について検討を行ったところ、毒性が検出された（図1）。

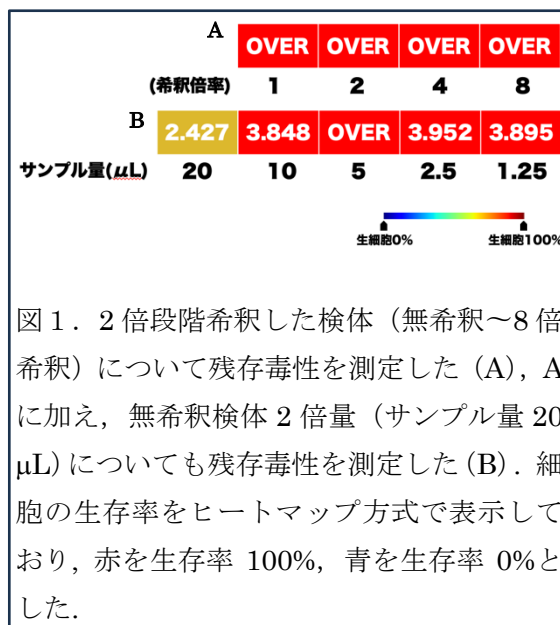


図1. 2倍段階希釈した検体（無希釈～8倍希釈）について残存毒性を測定した（A），Aに加え、無希釈検体2倍量（サンプル量20μL）についても残存毒性を測定した（B）．細胞の生存率をヒートマップ方式で表示しており、赤を生存率100%，青を生存率0%とした。

・トキシイド化が不完全な検体の毒性復帰の調査

$\alpha$ 社の調製した3種類のトキシイド化が不完全な検体（実際のワクチン製造と同じ濃度のホルマリンで処理した検体：検体A、濃度をある程度下げたホルマリンで処理した検体：検体B、濃度を大幅に下げたホルマリンで処理した検体：検体C）および検体 $\beta$ を生物学的製剤基準に従い、37℃で20日間保温した後、それぞれ2倍段階希釈し、培地に加えたものを用いて4日間、37℃、5% CO<sub>2</sub>の条件下でVero細胞を培養した。その結果、検体Aは毒性が検出されなかった。検体Bは無希釈、検体Cは無希釈～8倍希釈の全てで毒性が検出された。また、検体 $\beta$ は無希釈2倍量および無希釈で毒性が検出された（図2）。

|        |       |       |       |       |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| 検体 A   | OVER  | OVER  | OVER  | OVER  |
| 検体 B   | 2.482 | 3.819 | OVER  | OVER  |
| 検体 C   | 0.360 | 0.362 | 0.355 | 0.349 |
| (希釈倍率) | 1     | 2     | 4     | 8     |

|                        |       |       |      |      |       |
|------------------------|-------|-------|------|------|-------|
| 検体 $\beta$             | 0.671 | 2.580 | OVER | OVER | 3.997 |
| サンプル量( $\mu\text{L}$ ) | 20    | 10    | 5    | 2.5  | 1.25  |

図 2. 検体 A, B, C および  $\beta$  について 2 倍段階希釈した検体（無希釈～8 倍希釈）について毒性復帰を調査した。検体  $\beta$  については上記に加え、無希釈 2 倍量（サンプル量 20  $\mu\text{L}$ ）についても調査した。図 1 と同様、細胞の生存率をヒートマップ方式で表示した。

D. 考察

国内ワクチン製造メーカー2 社において、トキソイド化が不完全な検体を実際のワクチン製造と同じ方法で調製し、アルミニウムゲルにトキソイドが吸着・内包されている状態での毒性検出が細胞培養法で可能か調べた。昨年度に α 社の検体について検討を行い、アジュバントであるアルミニウムゲルにトキソイドが吸着・内包された状態でも毒性を検出可能であることが示されている。本年度は引き続き β 社の検体について検討を行い、どちらのメーカーが調製した検体も細胞培養法で毒性を検出することが可能であることが示された。これらの検体を 37℃で 20 日間保温し、毒性復帰について調べたところ、残存毒性と同様に検出可能であった。また、残

存毒性試験でわずかに毒性が検出された検体である検体 B および β については、その毒性が増強されるという結果が得られた。この点については更なる調査が必要と考えられる。

E. 結論

ジフテリアトキソイド無毒化試験のウサギ法の代替法として検討した細胞培養法は、国内ワクチン製造メーカー2 社それぞれが調製したトキソイド化が不完全な検体について、アジュバントであるアルミニウムゲルにトキソイドが吸着・内包された状態でも毒性を検出可能であることが示された。また、この検体を 37℃で 20 日間保温した後に毒性を調査する毒性復帰試験についても細胞培養法で検出することが可能であることが示された。残存毒性試験でわずかに毒性が検出された検体については、37℃で 20 日間保温するとその毒性が増強される傾向が示された。この点についてはより詳細に調べる必要があると考えている。今後、本結果を国内ワクチン製造メーカー2 社と共有し、他施設での細胞培養法の評価を行い、最終的に生物学的製剤基準の改訂に進む予定である。

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と国際整合化のための研究

分担研究報告書

国家検定の試験頻度の見直し等に関する研究

研究分担者

落合 雅樹 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

研究協力者

石井 孝司 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

藤田賢太郎 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

湯浅 磨里 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

加藤 文博 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

内藤誠之郎 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

佐々木裕子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

研究要旨：ワクチン等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、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和7年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を実施し、国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、ワクチン等のリスク評価に用いるリスク評価シートの見直し及び検討を行った。ワクチン等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ことにより、国家検定の実績、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等に応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

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健康危機管理研究機構（以下、JIHS）又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）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一律にすべての製造ロットごとに実施しているが、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

除する方式が導入されており、こうした方式は科学的な合理性が高く、WHO の「Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities」(WHO TRS 978, Annex 2, 2013)でも推奨されている。製造・試験記録等要約書(以下、SLP)の審査は、ワクチンでは平成24年10月、血液製剤、抗毒素製剤等では令和3年7月から国家検定に導入され、ワクチン等の品質に係る情報が十分に蓄積されてきたこと、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。これまで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国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究」等)において検討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(図1)を踏まえて、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等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。

## B. 研究方法

国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用したワクチン等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、各ワクチン等の製剤担当部署に令和7年9月末までを評価対象期間としてリスク評価シート(適用、本質、製造実績、試験実績、SLP審査に対する評価項目(図2)をスコアリングするために用いる)への記入を依頼し、提出されたリスク評価シートの確認、リスクスコアの集計・解析を行い、試験頻度を

減じることができる製剤の選定とリスク区分(試験頻度の設定)について検討した。今年度は、令和3年7月にSLP審査が導入された医薬品(血液製剤、乾燥BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤)のうち、乾燥BCG膀胱内用(日本株)をリスク評価の対象に加えた(検討状況は、令和6年度の分担研究報告書を参照のこと)。

また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。

(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) リスク評価シートの見直し及び検討

リスク評価の信頼性を高めるため、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。今年度のリスク評価前に見直しを実施した主な内容を以下に示す。

#### 【カバーシート】

「評価に用いた出検数」の記載欄を追加

#### 【適用】(大項目)

「対象年齢」に「妊婦」(妊婦に対して積極的に使用されるもの)を追加

「対象者数」に「治療用」を追加

#### 【本質】(大項目)

「アジュバント」の指標の記載を一部変更(実質的な変更なし)

「添加物」の配点(単純リスク)及び指標を変更

#### 【製造実績】(大項目)

「国内での製造実績(出検数)」の対象期間を標準対象期間に変更し、カバーシートの「標準対象期間の出検数」に基づき単純リス

クを自動入力する形式に変更

【試験実績】(大項目)

「再試験の発生状況」、「試験不成立の発生状況」、「不合格の発生状況」に「件数(総数)」を入力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

【SLP 審査】(大項目)

「記載内容の正確度」、「照会の頻度」、「SLP 審査での不合格の発生状況」に「件数」を入力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

また、今年度のリスク評価の実施状況を踏まえて、リスク評価シートの見直しを検討し、次のリスク評価では、以下の改訂を行ったリスク評価シートを用いることにした。

【本質】(大項目)

「対象年齢」に「ハイリスク者」を追加

【SLP 審査】(大項目)

リスクの過小評価や過大評価を避けるため、直近1年間の出検数が少ない場合、標準対象期間で評価(直近1年間の出検数が0ロットの場合と同じ扱いに変更する)

「逸脱の発生状況」に複数のロットで同じ内容の逸脱が発生した場合の注記を追加  
指標の記載を一部変更(実質的な変更なし)

【全般】

既存の指標に該当せず任意のスコアを選択した場合、理由を自由記載欄に記入する注記を追加

2) リスクスコアの集計・解析及び評価

リスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、各ワクチン等(乾燥BCG膀胱内用(日本株)を含む)の製剤担当部署に令和

7年9月末までの実績(標準対象期間:令和4年4月~令和7年9月)に基づき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・解析結果を基に国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を検討した。

今回のリスク評価では、過去5回分のリスク評価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。また評価項目を「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、各製剤の特性を考慮してリスク評価を実施した。

評価対象期間における各製剤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22製剤を選定候補とした。ただし、販売終了になる1製剤、新規承認後の経過年数が3年未満又は出検ロット数が20ロット未満であり評価データが十分に蓄積していない5製剤、標準対象期間に国家検定で実施する試験方法の本質的な変更があった1製剤は、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの15製剤について、過去のリスク評価結果を比較検討に加え評価を行った。これらの製剤のうち12製剤は、過去のリスク評価において全体リスクスコアが低く、試験頻度を減じることができる対象製剤として選定された実績がある製剤であったが、その中で全体リスクスコアが最も高かった製剤は、前回のリスク評価と比べてスコアに大きな上昇(主にSLP 審査の項目)が認められ、また標準対象期間に製品回収が発生していたことから

試験頻度を減じる対象から除外した。また、1 製剤について、評価項目のうち試験実績において、試験の安定性を考慮して選定対象外とすることが妥当とされた。

国家検定の一部ロット試験方式の運用が開始されていない現状においては、選定対象とする全体リスクスコアを更に広げることにはせず、前回と同等の全体リスクスコアを目処に選定製剤を検討することにした。各製剤の「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のグラフを作成し、前回のリスク評価において選定対象となった製剤のうち最も高かった全体リスクスコアを基準として、最も全体リスクスコアが高かった不活化ワクチンと生ワクチン上にそれぞれ基準線を引いた(図3)。基準線の左下(低リスク側)の製剤について、標準対象期間に製品回収が発生していないことを確認した。

以上により、国家検定の試験頻度を減じることができる製剤として 10 製剤を選定し、試験頻度は 50%にすることが可能と評価した。なお、国家検定の試験頻度を減じる対象は小分製品(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)の試験を実施する必要があると考えた。

#### D. 考察

国家検定へのワクチン等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、直近(令和 7 年 9 月末まで)の実績等に基づきリスク評価を行い、国家検定の試験頻度を減じることができる製剤として 10 製剤を選定し、試験頻度は 50%にすることが可能と評価した。今年度の評価ではリス

ク評価の参考とするために出荷停止の発生状況について情報を収集したが、出荷停止の発生を確実に把握することは困難であった。

リスク評価シートについては、いくつかの項目をカバーページに入力された出検数等の情報に基づき単純リスクを自動選択することにより、製剤担当者の誤入力防止や集計作業時の確認を容易にした。その他継続課題であった添加物の指標の見直し等を行った。引き続き、製剤担当者による客観的な評価が可能となるようリスク評価シートの改善を進める必要がある。

なお、令和 4 年度以降の評価対象期間は、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課(監麻課)が作成していた「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」案に従い、9 月末までとしていたが、12 月末まで(年区切り)あるいは 3 月末まで(年度区切り)に変更することなど、具体的な運用方法等については、今後監麻課との調整が必要である。

また、国家検定は令和 7 年度以降検定項目が SLP 審査のみになった品目から順次 PMDA への移管が開始された。数年後にはすべての品目の国家検定(SLP 審査を含む)が PMDA に移管され、実地試験のみが JIHS に委託される予定であるため、今後のリスク評価の実施体制については、厚生労働省及び PMDA 関係者も含めた検討が必要である。

#### E. 結論

直近(令和 7 年 9 月末まで)の実績等に基づきワクチン等のリスク評価を行い、国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。ワクチン等の国家

検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入することにより、国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

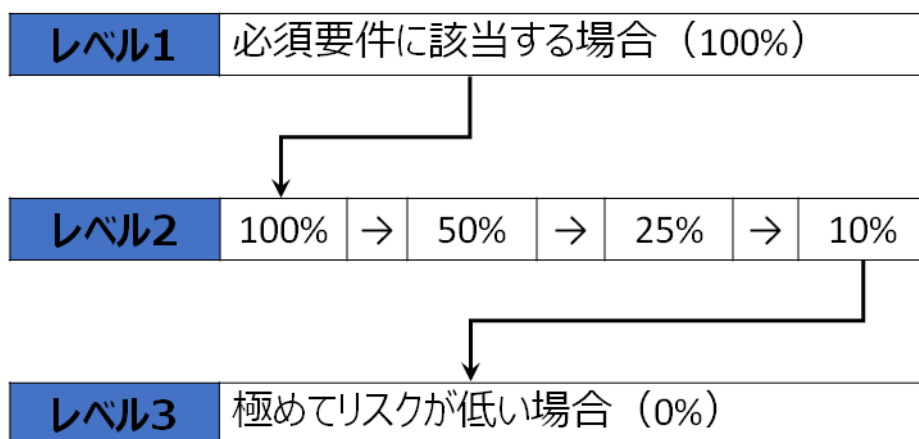
## H. 謝辞

ワクチン等に対するリスク評価にご協力いただいた製剤担当室長及びリスク評価小委員会委員並びにリスク評価シートの改訂にご協力いただいた内田孝子氏(国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所品質管理研究センター)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

### 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。

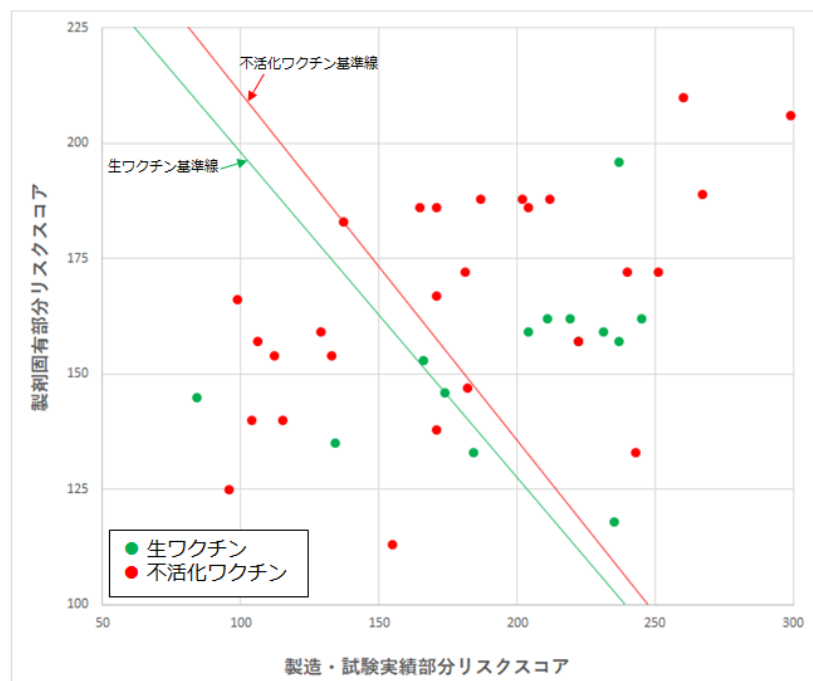


※ SLP審査は全ロットで実施

図2 令和7年度リスク評価項目

| 大項目      | 小項目                                |            |
|----------|------------------------------------|------------|
| 1. 適用    | 対象年齢                               | 製剤固有部分     |
|          | 対象者数                               |            |
|          | 接種回数                               |            |
|          | 接種経路                               |            |
| 2. 本質    | 生ワクチンのタイプ                          | 製造及び試験実績部分 |
|          | 不活化ワクチンのタイプ                        |            |
|          | アジュバント                             |            |
|          | 添加物                                |            |
|          | 生物由来原料、不純物等                        |            |
|          | 製造株又はマスターシードの変更                    |            |
|          | 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                         |            |
|          | 製品の物理化学的安定性                        |            |
| 3. 製造実績  | 原材料、中間体等の管理レベル                     |            |
|          | 製造工程の管理レベル                         |            |
|          | 承認からの使用実績                          |            |
|          | 国内での製造実績（出検数）                      |            |
| 4. 試験実績  | 再試験の発生状況（自家試験）                     |            |
|          | 試験不成立の発生状況（自家試験）                   |            |
|          | 不合格の発生状況（検定試験）                     |            |
|          | 再試験の発生状況（検定試験）                     |            |
|          | 試験不成立の発生状況（検定試験）                   |            |
|          | 規格／基準値に対する余裕度（自家試験）                |            |
|          | 規格／基準値に対する余裕度（検定試験）                |            |
|          | 試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（自家試験）        |            |
|          | 試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（検定試験）        |            |
|          | 自家試験と検定試験の一致度                      |            |
| 5. SLP審査 | 記載内容の正確度                           |            |
|          | 照会の頻度                              |            |
|          | 照会回答の的確性                           |            |
|          | 逸脱の発生状況                            |            |
|          | 逸脱への対応状況                           |            |
|          | 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 |            |
|          | SLP審査での不合格の発生状況                    |            |

図3 国家検定の試験頻度を減じることができる製剤の選定



### 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  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----|--------|------|
| Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchin P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH | Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma | Biologicals    | 90 | 101823 | 2025 |
| Hiraga K, Momose H, Kuribayashi W, Uemura M, Sakuragi S, Nojima K, Ishii M, Imai K, Maeyama JI, Nakano K, Seki Y, Tezuka K, Kuramitsu M, Mizukami T         | Development of a novel safety assessment method for quality control of mRNA vaccines based on lung biomarker gene expression                                                               | Vaccine        | 65 | 127805 | 2025 |
| Tanoue Y, Shitada C, Nakamichi M, Nakamichi N, Sakamoto C, Kim H, Kumeda K, Ochiai M, Yamaori S, Senoh M, Takahashi M                                       | Ganglioside Binding Assay: A Complementary Approach for Enhanced Tetanus Toxoid Quality Control                                                                                            | Toxins (Basel) | 17 | 500    | 2025 |

厚生労働大臣 殿

機関名 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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と国際整合化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 国立感染症研究所 品質管理研究センター センター長  
(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<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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と国際整合化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 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  
(氏名・フリガナ) 水上 拓郎 (ミズカミ タクオ)
- 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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と国際整合化のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 国立感染症研究所安全管理研究センター・センター長  
(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<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入(※1)       |        |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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<br>(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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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最適化と国際整合化のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 国立感染症研究所 呼吸器系ウイルス研究部 室長  
(氏名・フリガナ) 大槻 紀之 (オオツキ ノリユキ)

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無                   |                                     | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     | 有                        | 無                                   | 審査済み                     | 審査した機関 | 未審査 (※2)                 |
| 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<br>(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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の（元号） 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と国際整合化のための研究
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<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入（※1）                  |              |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input type="checkbox"/> 無 | <input checked="" type="checkbox"/> | 国立健康危機管理研究機構 | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>（指針の名称： ） | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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 国立健康危機管理研究機構

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 國土 典宏

次の職員の令和7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と国際整合化のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 品質管理研究センター 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<br>(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。