

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

総合研究報告書

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

研究代表者 石井 孝司 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究要旨：

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

- 1) 生物学的製剤への SLP 導入については、SLP 審査によるロットリリースを導入すべく検討を重ね、令和3年7月より血液製剤および抗毒素製剤、BCG 等での SLP 審査を開始し、すべての生物学的製剤への SLP 導入を完了した。
- 2) 品質管理試験法の評価と改良に関しては、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、現在国内で販売されているすべての生物学的製剤にの生物学的製剤基準（生物基）から削除された。動物実験については、体温を指標とした人道的エンドポイントの設定が有効であることが示唆されたボツリヌス抗毒素力価試験において、死亡に先立って明らかな体温の低下が認められ、「時間単位」でも死亡予測が可能であることが示唆され、苦痛軽減（苦痛を与える時間の短縮）につながると考えられた。狂犬病ワクチンの力価試験の改良に関しては、EDQM の国際共同研究に参加し、プロトコルに従って3回の試験結果を解析して報告した。今後引き続き試験の安定化および国内ワクチンを用いたバリデーションを行う。蛇毒抗毒素製剤については、発熱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できたことから、蛇毒抗毒素製剤の国家検定における発熱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。現在、本法の生物学的製剤基準への収載を目指し、ワクチン製造所と共同研究契約を締結して本法の評価を行っている。
- 3) 検定検査機関の品質システム強化に関しては、国家検定が実施されているワクチン接種後に報告された副反応疑い報告についてまとめるとともに、異常な集積がないかについて検

討した。2021年2月から始まった新型コロナワクチンについて検討したところ、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。また、日本でも定期接種化が検討されているおたふくかぜワクチンに関連して、MMRワクチンの安全性に関するレビュー論文について検討するとともに、予防接種後有害事象サーベイランスが充実しているオーストラリアの制度、欧州連合（EU）のワクチンバッチリリース制度について調査した。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、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試行し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価シートの見直しを検討した。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は、PIC/SやWHOにおいて、ISO 17025が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研としても認定を取得することが望ましいと考え、本年度に認定を取得することができた。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。

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

多屋馨子 神奈川県衛生研究所 所長
 (国立感染症研究所
 感染症疫学センター総括研究官)

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
 (血液・安全性研究部 部長)

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
 センター長
 (血液・安全性研究部 室長)

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

花木賢一 国立感染症研究所
 安全実験管理部 部長

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
 (血液・安全性研究部 室長)

伊藤睦代 国立感染症研究所
 ウイルス第一部 室長

妹尾充敏 国立感染症研究所
 細菌第二部 室長

落合雅樹 国立感染症研究所
 品質保証・管理部 室長

研究協力者

脇田隆字 国立感染症研究所
 所長

大西 真 国立感染症研究所
 副所長

木村睦未 神奈川県衛生研究所
 企画情報部

関戸晴子 神奈川県衛生研究所
 企画情報部

最上恵美子 神奈川県衛生研究所
 管理課

大崎芳彦 神奈川県衛生研究所
 管理課

新井 智 国立感染症研究所
 感染症疫学センター 室長

森野紗衣子 国立感染症研究所
 感染症疫学センター

高梨さやか 国立感染症研究所

	感染症疫学センター		ウイルス第一部
三輪晴奈	国立感染症研究所	染谷雄一	国立感染症研究所
	感染症疫学センター		ウイルス第二部 室長
奥山 舞	国立感染症研究所	鈴木亮介	国立感染症研究所
	感染症疫学センター		ウイルス第二部 室長
田中佳織	国立感染症研究所	清原知子	国立感染症研究所
	感染症疫学センター		ウイルス第二部
吉田敏恵	国立感染症研究所	竹田 誠	国立感染症研究所
	感染症疫学センター		ウイルス第三部 部長
浅野彩香	国立感染症研究所	大槻紀之	国立感染症研究所
	感染症疫学センター		ウイルス第三部 室長
松岡佐保子	国立感染症研究所	原田勇一	国立感染症研究所
	血液・安全性研究部 室長		ウイルス第三部 室長
谷生道一	国立感染症研究所	嶋崎典子	国立感染症研究所
	次世代生物学的製剤研究センター		ウイルス第三部
	(血液・安全性研究部)	佐藤佳代子	国立感染症研究所
池辺詠美	国立感染症研究所		ウイルス第三部
	次世代生物学的製剤研究センター	小川道永	国立感染症研究所
	(血液・安全性研究部)		細菌第一部 室長
野島清子	国立感染症研究所	見理 剛	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 部長
	(血液・安全性研究部)	森 茂太郎	国立感染症研究所
松村隆之	国立感染症研究所		細菌第二部 室長
	治療薬・ワクチン開発研究センター	阿戸 学	国立感染症研究所
	室長		ハンセン病研究センター 部長
森山彩野	国立感染症研究所	柗元 巖	国立感染症研究所
	治療薬・ワクチン開発研究センター		病原体ゲノム解析研究センター 室長
	室長	藤田賢太郎	国立感染症研究所
滝本一広	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	安全実験管理部 室長	湯浅磨里	国立感染症研究所
田原口元子	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	安全実験管理部	板村繁之	国立感染症研究所
網 康至	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	安全実験管理部	木所 稔	国立感染症研究所
岩城正昭	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	安全実験管理部・細菌第二部	内藤誠之郎	国立感染症研究所
林 昌宏	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	ウイルス第一部 室長	佐々木裕子	国立感染症研究所
河原円香	国立感染症研究所		品質保証・管理部
	ウイルス第一部	新井万柚子	国立感染症研究所
仲山紀子	国立感染症研究所		品質保証・管理部

草柳秀雄 国立感染症研究所
総務部業務管理課
安藤逸人 国立感染症研究所
総務部
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審査が導入された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、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

本研究では、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としており、1) ワクチンの国家検定においては、すでに導入されているSLP審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大、2) 国家検定に用いられている動物実験の試験精度、再現性等の改善及び動物愛護の観点からの3Rs対応、3) ワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みの提案、を主として検討した。

生物学的製剤へのSLP導入

乾燥BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、蛇毒抗毒素製剤へのSLP導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所であるKMバイオロジクス株式会社から出検された抗毒素製剤の国家検定試験判定結果を調査した。「乾燥はぶウマ抗毒素」については昭和51年から直近の平成30年までの合否判定結果、「乾燥まむしウマ抗毒素」については平成2年から直近の令和3年までの合否判定結果を調査した。

品質管理試験法の強化と改良

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。品質管理の視点では、測定値が規格内に安定して収まっていることを確認することが必要であるが、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。これらを踏まえ、令和3年度に正規分布仮定の試験データにおける標準偏差値（SD）の95%信頼区間を用いた評価法（S₁）、また令和4年度に測定値の分布範囲を矩形と仮定した標準偏差値を用いた評価法（S₂）を考案し、実際の国家検定試験38種について検証を行った。

異常毒性否定試験の実施方策の検討

血液製剤に関しては、異常毒性否定試験は2005年に既に国家検定から廃止されており、現在は製造所における自家試験のみが引き続き実施されている。各製造所に自家試験記録の提出を依頼し、未出検のロットも含め、製造記録を含め、検定廃止以降過去16年間の結果を精査した。生ワクチン等に関しては、全製造所からロットリリースの対象となる製剤ごとの直近50ロットの自家試験結果の提供を依頼し、得られた製剤の各6～50ロット分の製造履歴および異常毒性否定試験結果について検証した。

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発熱試験の削除の検討

乾燥まむしウマ抗毒素および乾燥はぶウマ

抗毒素の発熱試験の省略について、過去17年間（平成18年から令和4年）を対象期間とし、この期間における発熱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

複数のボツリヌス毒素濃度を設定してマウスに接種し、死亡までの時間が異なる場合の体温の推移を nano tag で測定して、その情報から人的エンドポイントの設定を試みた。

狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

抗原 ELISA については、EDQM により提供された BSP148 Phase 2 Study Protocol に従って行った。プロトコルに記載のない部分については、EDQM と議論して改善を行った。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 Combi Stats を用いた。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は、Vero 細胞法の詳細説明、評価方法、トキソイド化が不完全なトキソイドの調製について説明し、ワクチン製造所との共同研究契約を締結した。ジフテリアトキソイド力価試験については、生物学的製剤基準、ジフテリアトキソイド、3.2.5 力価試験、マウスを用いる血中抗毒素価測定法に準じて行った。血中抗体価の測定には、培養細胞法を用いた。Vero 細胞の生死判定には、現行法である顕微鏡での目視の他、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)、および細胞増殖/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。

検定検査機関の品質システム強化

副反応等に係る情報の国家検定への活用

2021年2月17日から始まった新型コロナワクチンについては、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同部会)に報告すべき内容を検討した。副反応疑い報告として医薬品医療機器総合機構(PMDA)に届けられた医療機関からの重篤報告について検討した。また、海外の予防接種後有害事象サーベイランス制度やバッチリリース制度について検討する目的で、オーストラリアニューサウスウェールズ州保健局の「Adverse event following immunisation control guideline」および欧州連合(EU)の「EU Official Control Authority Batch Release Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products」を翻訳し検討した。また、わが国のおたふくかぜワクチンの定期接種化を検討する中で、今後導入される可能性があるMMRワクチンの安全性について検討した。

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、令和5年10月に各ワクチンの製剤担当部署に令和5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・解析を試行し、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。また、今回のリスク評価を踏まえて、リスク評価シート(評価項目及び指標等)の見直しを検討した。なお、リスク評価シートは、適用、本質、製造実績、試験実績、SLP審査を評価対象としている。

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、第二段階審査を受けた。また、審査の過程において審査員から求められた是正処置への対応を行った。

(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、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

生物学的製剤へのSLP導入

乾燥BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、蛇毒抗毒素製剤へのSLP導入の検討

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

試験方法の評価と改良

異常毒性否定試験の実施方策の検討

・血液製剤

検定廃止以降過去16年間の結果を精査した結果、対象製剤全てにおいて異常毒性否定試験の「不合格」はなく、試験結果により検定申請を取り止めたロットがないこと、再試

験率は低く、試験成績も安定していたことが確認された。また、病理検査等による異常所見等の報告もなかった。以上の結果より、過去16年、血液製剤等においては、異常毒性否定試験によって不適と判定されるロットは製造されておらず、今後、異常毒性否定試験を廃止しても問題がないことが確認された。また、血漿分画メーカーからも、生物学的製剤基準からの削除による影響はないことが確認された。

・生ワクチン等

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

・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、問題ないことが確認された。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。

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

＜両側規格試験＞

シミュレーションで作成した両側規格試験の各グループ内において、 $OOS \geq 1$ となった試験数を、ロット数に対して設定SD別にプロットしたところ、規格内（ 100 ± 20 ）に $\pm 2SD \sim \pm 3.5SD$ と設定した場合、ロット数増加に伴い、 $OOS \geq 1$ 、即ち不合格値を1回以上出した試験数は増加することが分かった。一方、 $\pm 4SD$ 以上を設定した場合、ロット数が増えても不合格を経験する試験はほとんど無かった。実際の試験では、 OOS が出た場合、再試制度があると考えられるため、 $\pm 4SD$ 以上の試験では不合格はほとんど発生しないと期待される。尚、 $\pm 5SD$ 設定において $OOS \geq 1$ となる試験数は0であった。

一方、 $\pm 2SD \sim \pm 2.5SD$ の場合、ロット数増加に伴い $S_1 > 1$ となる試験数が増加し、同じSD設定条件において $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_1 > 1 \text{ の試験数}]$ となることが分かった。一方、 $\pm 3SD \sim \pm 5SD$ では、 $S_1 > 1$ とな

る試験数が低下し、 $OOS \geq 1$ でも $S_1 < 1$ となる試験があった。 S_2 については、同じSD条件下において、常に $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_2 > 1 \text{ の試験数}]$ であった。 S_2 の定義上、 $OOS \geq 1$ の条件では、必ず $S_2 > 1$ であるため、 $OOS \geq 1$ かつ $S_2 \leq 1$ となる試験は存在しない。

＜検出限界値を含む片側規格試験＞

シミュレーションで作成した、検出限界値を含む片側規格試験の合計70グループについて、各グループ内において $OOS \geq 1$ 、 $S_1 > 1$ および $S_2 > 1$ となった試験数を、ロット数に対して設定SD別にプロットしたところ、片側規格においても規格内（ 0 ± 100 ）に $\pm 2SD \sim \pm 3.5SD$ となるようにSD値を設定した場合、ロット数増加に伴って不合格を経験した試験数が増加した。但し、両側規格に比べ、片側規格では、1試験あたりの OOS 数は約半分になると期待されるため、 $OOS \geq 1$ となる試験数の増加勾配は緩やかになったと考えられる。同様に、両側規格に比べ、片側規格の S_2 においても $S_2 \geq 1$ となる試験数の増加勾配は緩やかになったが、両側規格試験の場合と同様に、同じSD条件下において、常に $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_2 > 1 \text{ の試験数}]$ であった。

一方、 $\pm 2SD$ の場合を除いて、 $S_1 > 1$ となる試験はほとんど無く、 $\pm 2SD$ の場合でも、 $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_1 > 1 \text{ の試験数}]$ となった。

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。

蛇毒抗毒素製剤の国家検定から発熱試験の削除の検討

過去 17 年間（平成 18 年から令和 4 年）の発熱試験について、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、「国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況」と「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」（第 3 版）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

・ボツリヌス接種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計測したところ、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。毒素接種 22 時間後の観察時には 2~4 LD₅₀ の毒素を接種したマウスおよび 1LD₅₀ の毒素を接種したマウスのうちの 1 匹の計 7 匹が死亡していた。死亡に先立ち、接種 5~6 時間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接種後 10 時間後までに平均 5°C 程度の体温低下が観察された。毒素接種 48 時間後の観察時には 0.5 LD₅₀ の毒素を接種したマウスおよび 1LD₅₀ の毒素を接種したマウスのうちの 1 匹の計 3 匹が死亡していた。これらのマウスでは、接種 7 時間後頃から緩やかな体温および運動量の低下が認められ、23~40 時間後に死亡

したと推測された。また、接種 22 時間後の観察時には中~強程度の症状が認められた。

・平均体温の推移に基づく人道的エンドポイント設定の試み

今回得られたマウスの体温推移の結果から人道的エンドポイントの設定を試みた。まず接種 22 時間後に死亡していたマウスを「前期死亡群」、接種 48 時間後に死亡していたマウスを「後期死亡群」として各群の平均体温の推移から体温の閾値（人道的エンドポイントの体温）を推測した。両群において、平均体温が 35°C 以下になると、その後も下がり続ける傾向が認められたが、34.5°C 以下になるとその傾向がより強くなったことから 35°C あるいは 34.5°C を体温の閾値として設定可能と推測された。

体温閾値以下になるタイミング（接種後の時間）が両群で異なっていたため、体温が閾値以下になる各群の匹数を接種後の時間ごとにカウントし、体温を測定するタイミングを検討した。体温閾値を 35°C に設定した場合、前期死亡群は接種後 8 時間以降では全マウスが閾値以下であったが、後期死亡群でも 11 時間後まででは 1~2 匹が該当し、対象外の多くのマウスを処分してしまうリスクがあると考えられた。体温閾値を 34.5°C に設定した場合、前期死亡群は接種後 8 時間以降では全マウスが閾値以下であったが、後期死亡群でも 11 時間後まででは 1 匹が該当し、対象外のマウスを処分する可能性は残された。体温閾値を 34°C に設定した場合、前期死亡群は接種後時間以降ではほぼすべてのマウスが閾値以下（8, 9 時間後に各 1 匹が閾値以上）であり、後期死亡群は接種後 10 時間までであれば閾値以下に体温が下がることはほぼなかった。

・ nano tag、非接触赤外線体温計および直腸体温計による測定温度の比較

各体温計で測定した温度はいずれの条件下

でも同様のパターンで推移し、直腸温度、nano tag、非接触体温計の順に温度が高いことが確認された。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

プロトコルの改善前(NIID2021)では、試験品 E を除き、Pre-Dilution の希釈率が 80-100 倍と高い試験品 G,H 及び K において特に試験間での値のばらつきが大きくなっていた。一方、改善後(NIID2023)では各試験間のばらつきが少なくなっていた。実際、標準偏差 (SD: Standard Deviation) は試験品 E, F, G, H 及びにおいて約 3~30 倍の改善が見られた。平均値については改善前、改善後ともに EDQM の平均値と大きな相違はなかった。また、OD 値の容量反応曲線は高希釈及び低希釈帯での 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。

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

共同研究を行うに際し、ワクチン製造所の意向を確認するため、アンケートでは、参加の可否に加え、トキソイド化が不完全なトキソイドの調製や Vero 細胞を用いた試験の実施の可否などについても実施可能との回答を得た。また、その後の会議において、トキソイド化が不完全なトキソイドの調製方法などについて詳細に議論した。

・ジフテリアトキソイド力価試験

血中抗体価の算出に用いる Vero 細胞の生死判定について、現行法である顕微鏡での目視、イメージング装置 Cell3iMager duos、細胞毒性アッセイキット Cell Counting Kit-8 の 3 種類の方法を用いて実施し、結果を比較した。まず、標準沈降ジフテリアトキソイドを

用いて、各希釈濃度について、値を比較したところ、目視とイメージング装置の結果はほぼ同一であったのに対し、細胞毒性アッセイキットでは、高希釈倍率では他の 2 法と変わらない値であったが、低希釈倍率では、差が明確であった。

次に、実際の製剤である 2 種混合トキソイド (DT) と 4 種混合ワクチン (DPT-IPV) を購入し、3 種類の方法を用いて力価算出し、比較した。その結果、いずれの製剤においても、3 種類の方法全てで有意差はないことが示された。

検定検査機関の品質システム強化

副反応等に係る情報の国家検定への活用

・予防接種後副反応疑い報告

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

毎週、年齢別、報告都道府県別に集計し、報告の集積が認められないかについて検討した。また、ワクチン別・症状別に集計し、過去 3 年間の当該週 \pm 2 週の平均との差、予防接種法が改正された 2013 年第 14 週から比較する前の週までの平均との差、当該週を含む 5 週間の平均と 2013 年第 14 週から比較する前の週までの平均との差について検討し、当該週の報告が過去と比較して多くなっていないかについて検討した。

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, $p<0.001$)。

ワクチンのリスク評価について

・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、令和5年10月に各ワクチンの製剤担当部署に令和5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。

今回のリスク評価では、過去3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。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15ワクチンを候補として選定した。ただし、すでに供給停止となっている1ワクチン、すでに試験項目がすべて削除されている

1ワクチン、新規承認後の経過年数が3年未満かつ出検ロット数が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3ワクチン、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ワクチンは、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの9ワクチンについて、過去のリスク評価結果に基づき検証を行った。これらのワクチンのうち7ワクチンは、過去のリスク評価においても常に全体リスクスコアが低く、試験頻度を減じる対象として選定された実績があるワクチンであった。2ワクチンは、今回の評価により初めて試験頻度を減じる対象として選定されたが、過去のリスク評価において、常に全体リスクスコアが上位15以内であり安定して低リスクと評価されてきたことを確認した。

以上により、試験頻度を減じることが可能なワクチンとして、9ワクチンを選定し、試験頻度を50%と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。

・リスク評価シートの見直し

今年度も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を検討した。見直し内容を以下に示す。カバーページに評価の対象となったロット数の記載欄を設ける。令和4年度と令和5年度の評価対象期間は、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」(運用通知)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)にするのがよいか、実導入に向けて監麻課と協議が必要と考えられた。また、対象期間を現在の受付日ベースから判定日ベースに変更す

ることについて検討したが、前述した評価対象期間と合わせて引き続き検討することとした。製造実績の平均ロット数の小数点以下の扱いを注記に追加する。試験実績の再試験と試験不成立が重複してカウントされないよう試験不成立は再試験の項目では対象としないことを注記に追加するとともに、再試験の発生状況と試験不成立の発生状況を算出する方法を注記に追加する。加えて、これらの評価項目の指標（配点区分）を変更する（以上／超、以下／未満の変更のみで指標値の変更はない）。直近1年間の評価項目について、直近1年間の出件数が「0」の場合の扱いを注記に追加する。本質の添加物については、添加物の一覧を作成し、指標の見直しを検討する。

試験検査機関の品質システムに関する検討

ISO 17025 の認定を取得するため、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 に認定のための審査を依頼した。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が、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り、どの試験法で認定を取得するか検討した結果、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した。第一段階審査の結果2点について是正処置が求められたが、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。技能試験は Charles River Singapore の LAL Proficiency Test Program で実施し、2023年4月18日に Pass との評価を得た。第二段階審査は、2023年6月6日（村山庁舎）と8日（戸山庁舎）に行われた。その結果、3点については是正処

置が求められたが、すべての指摘に対して是正処置を行った結果、2023年9月19日に JIS Q 17025:2018 の基準に適合していることが認められ、認定番号 RTL05120 として試験所認定証が交付された。有効期限は2027年9月30日までであり、その間1年に1回のサーベイランスが行われる。

D. 考察

生物学的製剤への SLP 導入

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

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

試験方法の評価と改良

異常毒性否定試験の実施方策の検討

血液製剤、生ワクチン、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。

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

・両側規格試験

今回検証した両側規格試験では、全ての条件において $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_2 > 1 \text{ の試験数}]$ となっており、 S_2 は不合格 ($OOS \geq 1$) のリスク検出に有用であることが分かった。これは定義上、 $S_2 \leq 1$ が、 $[\text{規格幅}]/[\text{実データ分布幅}] \geq \sim 1.15$ と等価である、即ち規格幅の方が実データ分布幅よりも常に 15%以上高いことを評価基準としているため妥当と考えられた。これらの結果は、 $S_2 \leq 1$ であることをもって、試験成績は余裕をもって規格に適合していると結論可能であることを示している。一方、 $\pm 4 \text{ SD}$ 、 $\pm 4.5 \text{ SD}$ および $\pm 5 \text{ SD}$ の設定で、 $OOS = 0$ かつ $S_2 > 1$ となった試験が、それぞれ 33、4 および 1 件検出された。一般的に 規格幅内に $\pm 4 \text{ SD}$ 以上の精度で実施されている試験は、安定した試験であると判断されるため、 $\pm 4 \text{ SD}$ 以上の試験で $S_2 > 1$ となる結果は、偶発的に発生した外れ値に起因したものと予想される。これは、 $S_2 > 1$ であることのみで試験結果が不安定と評価するのは不適切であることを示している。

S_1 については、 $\pm 2 \text{ SD}$ および $\pm 2.5 \text{ SD}$ 設定で、 $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_1 > 1 \text{ の試験数}]$ となったが、 $\pm 3 \text{ SD}$ 以上の設定では、ほとんどの試験で $S_1 \leq 1$ となった。 S_1 の定義では、規格範囲内に平均値 $\pm 3 \text{ SD}$ が収まることを評価基準にしていることから、 $\pm 3 \text{ SD}$ 以上の設定で $S_1 > 1$ となる試験数が低下することは妥当と考えられた。これらの結果は、 $S_1 > 1$ であることをもって、試験成績は不安定であると結論可能であることを示している。一方、 $\pm 3.5 \text{ SD}$ 、 $\pm 4 \text{ SD}$ および $\pm 4.5 \text{ SD}$ の設定で、 $OOS \geq 1$ かつ $S_1 \leq 1$ となった試験が、それぞれ 45、8 および 2 件検出された。 $S_1 \leq 1$ の場合、実データの 99.7%程度以上が規格範囲内に含まれることが期待されるため、 $S_1 \leq 1$ かつ $OOS \geq 1$ の試験では、偶発的に発生した外れ値が OOS となったと考えられる。

同様に、 $S_1 \leq 1$ かつ $S_2 > 1$ の場合も、偶発的に発生した外れ値が含まれていると考えられるため、「 $S_1 \leq 1$ かつ $S_2 > 1$ 」の条件が、外れ値検出に有用であると考えられる。

・検出限界値を含む片側規格試験

検出限界値を含む片側試験のシミュレーション結果においても、常に $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] < [S_2 > 1 \text{ の試験数}]$ となったことから、両側試験の場合と同様、 S_2 は不合格のリスク検出に有用であることが分かった。一方、常に $[OOS \geq 1 \text{ の試験数}] > [S_1 > 1 \text{ の試験数}]$ であったことから、 S_1 は検出限界値を含む試験の評価には不適であることが分かった。この結果は、 S_1 が正規分布仮定の基で定義されていることから、妥当であると考えられる。一方、 S_2 は、データ分布の最小値と最大値を使って定義されているため、ばらつきの少ない試験では適切な評価を与えると期待されるが、1 ロットでも外れ値が含まれると S_2 値は大きくなるため、検出限界値を含む試験では、外れ値の評価法について別途検討が必要である。

蛇毒抗毒素製剤の国家検定からの試験削除の検討

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、3R の観点、試験の結果の再現性・安定性の観点から、たん白質含量試験、発熱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

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、体温推移から人道的エンドポイントの設定を試みた。0.5LD₅₀、1 LD₅₀、2 LD₅₀、3 LD₅₀、4 LD₅₀の毒素を接種したマウスにおいて、接種後 22 時間までに死亡するマウス（前期死亡群）と接種後 48 時間後までに死亡するマウス（後期死亡群）の 2 パターンが認められたため、各群における人道的エンドポイントの設定を試みた。前期死亡群では「接種 8～9.5 時間後の体温が 34°C以下」または「接種 8～9.5 時間後の体温が 34.5°C以下」と設定し、後期死亡群では「接種 11 時間以降の体温が 35°C以下」と設定することができた。しかし、前期死亡群においては人道的エンドポイントの対象とすべきマウスの見落としや対象外のマウスに対する人道的エンドポイントの誤適用というリスクが残された。今後、更にサンプル数を増やしてこのようなリスクを軽減できれば、より正確な人道的エンドポイントの設定が可能と思われる。また、毒素接種後、死亡するまでの時間により体温低下の推移パターンが異なる場合でも、複数回の体温測定を行うことでほぼ適切に人道的エンドポイントを適用できると考えられた。ただし、今回設定した人道的エンドポイントはあくまでも今回得られた体温推移のパターンに限られるものであり、ボツリヌス毒素の種類や濃度によっては今回のパターンに当てはまらない可能性が十分考えられるので、異なる体温推移のパターンについて検証する必要があると思われた。

nano tag による測定温度が直腸温を反映しているのか確認したところ、非常に高い相関

を示し、nano tag の測定温度は直腸温より 1°C程度低いことが確認された。また、nano tag による測定温度は非接触赤外線体温計（物体モード）とも非常に高い相関を示し、nano tag の測定温度は 1°C程度高いことが確認された。体温を指標とした人道的エンドポイントの適用はヒト用非接触赤外線体温計を用いて実施することが想定される。そのため、nano tag とヒト用非接触赤外線体温計による測定温度に相関性が認められたことは有益な情報であり、ヒト用非接触赤外線体温計を用いる場合でも、体温閾値を 1°C 下げることによって nano tag による測定温度に基づいて設定した人道的エンドポイントを適用できると考えられた。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

今回抗原 ELISA によって安定的な力価の値を得ることが出来たことから、今後国内で使用されているワクチンを用いて本方法のバリデーションを行い、力価試験法を変更する道筋が出来たと考えている。現在日本で承認を受けている狂犬病ワクチンは、KM バイオロジクス（KMB）社製の国産品と 2019 年から輸入が開始されたグラクソスミスクライン（GSK）社製のラビピュールの 2 つである。しかし、2018 年から KMB のワクチンの製造は停止しており、今後再開の見込みは立っていないことから、ラビピュールについての検討を行う予定である。

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

ワクチン製造所との共同研究を行うため、契約書案の検討から締結まで 1 年という長時間を要したが、少なくとも共同研究が開始できる状態になり、次の段階に進むことが可能となった。

ジフテリアトキソイド力価試験では、Vero 細胞の生存率を用いて免疫したマウスの血中抗体価を算出している。本法は数十年前に

方法が確立されているため、今でも当時の方法が用いられていることが多く、本試験においても Vero 細胞の生死判定は、顕微鏡を用いた目視で行っている。様々な方法が開発されている現在の状況において、目視で判定するという主観性の高い方法を継続することは好ましいとは言えないため、客観性の高い方法と比較したところ、現行法から客観性の高い方法へ移行することは可能であることが示された。

検定検査機関の品質システム強化

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。

2024 年 1 月（インフルエンザ以外）、2023 年 7 月（インフルエンザ）に開催された上記部会で報告された予防接種後副反応疑い報告について、医療機関から重篤として報告された頻度をワクチン毎に検討した。HPV ワクチンに関しては、積極的勧奨の差し控え前に報告された数が多く、ワクチンの中では頻度として最多であった。最近接種が可能にな

った組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）については、推定 10 万接種あたり 0.6 でその他のワクチンと同様の頻度であった。新型コロナワクチンに関しても、その他のワクチンと同程度の頻度で特に高い報告頻度ではなかった。

また、今年には予防接種後有害事象サーベイランスについて先進的な国とされているオーストラリアの制度を知るために、ニューサウスウェールズ州保健局のガイドラインを翻訳し検討した。オーストラリアでは、「報告された発生頻度が高い、及び／又は予防接種との因果関係がある可能性が低い（低レベル）」、「発生頻度は低く重篤であり、最近の予防接種と関連している可能性がある（高レベル）」、「発生頻度は低く予防接種と因果関係がある可能性が高い重要（高レベルの重要性）な事象である」、又は「最近の予防接種との関連性に関してメディア又は地域社会に重大な懸念が生じる可能性がある」にわけて検討し、このカテゴリー分けによって、低レベルの AEFI には、届出後 7 営業日以内に対応する。高レベルの AEFI が疑われる場合又は特に注目すべき有害事象（AESI）については、3 日以内に対応する、重要な高レベルの AEFI が疑われる場合は 1 日以内に対応するとしてワクチンの管理を行う部署（TGA）への報告頻度を変えており、必要に応じて、疑い症例の追跡調査を行うとしていた。また、ワクチン効果不全やワクチン接種過誤についても届出制度が確立されていた。

ワクチンの安全性についての検討から、欧州連合（EU）のバッチリリースシステムについて知る目的で、「EU Official Control Authority Batch Release Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products」を翻訳した。このガイドラインは、EU を含む欧州諸国での Official Control Authority Batch Release（OCABR）の管理手順の概要を示したもので、EU 当局による OCABR 試験に適合しないバッチについて、すべての所轄官庁及び関

係する医薬品販売承認取得者の中で情報を交換するためのシステムの概要が示されていた。付録として多数の報告書ひな型が提示されており、これらの共通の書式を使って、情報が共有されていることが推察された。さらに、今後おたふくかぜワクチンの定期接種化に際して、MMR ワクチンの安全性についても検討される可能性を考え、最近報告されたレビュー論文を選択して検討した。この論文では、日本で使われている星野株を含む MMR ワクチン、今後国内導入が検討されている RIT 株についても言及されており、安全性についての懸念は示されていない。

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、直近（令和 5 年 9 月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じる対象品目として 9 ワクチンを選定し、試験頻度を 50%とすることが可能と評価した。

リスク評価シートについては以下の見直しを行うことで、集計作業時の確認を容易にすること、担当者（製剤）間の解釈にばらつきが生じることを防ぐこと、直近 1 年間の出検数が「0」の場合にリスクスコアが過小評価される可能性を改善することが期待できる。

- ・ カバーページに評価の対象となったロット数の記載欄を設ける。
- ・ 製造実績の平均ロット数の小数点以下の扱いを注記に追加する。
- ・ 試験実績の試験不成立と再試験が重複してカウントされないように注記を追加する。
- ・ 再試験の発生状況と試験不成立の発生状況を算出する方法を注記に追加する。加えて、これらの評価項目の指標（配点区分）を変更する。
- ・ 直近 1 年間の出件数が「0」の場合の扱いを注記に追加する。

以下の見直し事項については、引き続き検討することになった。

- ・ 評価対象期間の区切り（12 月末まで（年区切り）あるいは 3 月末まで（年度区切り）にすること（現在は 9 月末まで）
- ・ 対象期間を現在の受付日ベースから判定日ベースに変更すること
- ・ 本質の添加物について、添加物の一覧を作成し、指標を見直すこと

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）のうち、BCG 膀胱内用は BCG ワクチンと同様に製造されているため、概ねワクチンのリスク評価シートを使用することができると考えられた。ただし、ワクチンのリスク評価シートには治療薬を想定していない評価項目があるため、治療薬用に評価項目を一部見直すことで試行的な評価ができると考えられた。他の製剤へのリスク評価の導入については、各製剤の担当者の意見や今後の検定実績も踏まえて検討を進めることが望ましいと考えられた。また、製品回収の発生状況について、リスク評価へ反映する必要性等を検討するため、次回以降のリスク評価においては製品回収の発生状況を把握することとした。

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、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、国家検定による規制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一方、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できる柔軟な制度に見直すことが不可欠である。

試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO では、いずれもガイドライン等により公的試験検査機関において適切な品質システムを運用することを求めており、ISO の認定取得を要件とはしていないが、ISO 17025 を国際的な標準規格として例示している。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、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、第二段階審査の過程で、マネジメントシステム及び試験実施のそれぞれにおいて是正処置が必要と指摘された点の改善を行い、2023 年 9 月に JIS Q 17025:2018 の基準に適合していることが認められ、認定番号 RTL05120 として試験所認定証が交付された。

E. 結論

生物学的製剤への SLP 導入

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

試験方法の評価と改良

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。

検定検査機関の品質システム強化

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。

上記部会で公表された予防接種後副反応疑い報告の結果について検討した。また、オーストラリアの予防接種後有害事象サーベイランスの制度を知ること、EUのバッチリリースのシステムを知ること、新しいMMRワクチンの安全性について知ること目的に海外論文を翻訳し検討した。

ワクチンのリスク評価について、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和5年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価シートの見直しを検討した。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることで、国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

試験検査機関の品質システムに関して、PIC/SやWHOにおいて、ISO 17025が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研と

しても認定を取得することが望ましいと考え、本年度に認定を取得することができた。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) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses. *PLoS Pathog.* 2021;17(8): e1009890. doi: 10.1371/journal.ppat.1009890.
- 2) Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 α secretion. *J Immunotoxicol.* 2021;18:163-172. doi: 10.1080/1547691X.2021.1979699.
- 3) Miyamoto S, Arashiro T, Adachi Y, Moriyama S, Kinoshita H, Kanno T, Saito S, Katano H, Iida S, Ainai A, Kotaki R, Yamada S, Kuroda Y, Yamamoto T, Ishijima K, Park ES, Inoue Y, Kaku Y, Tobiume M, Iwata-Yoshikawa N, Shiwa-Sudo N, Tokunaga K, Ozono S, Hemmi T, Ueno A, Kishida N, Watanabe S, Nojima K, Seki Y, Mizukami T, Hasegawa H, Ebihara H, Ken M, Fukushi S, Takahashi Y, Suzuki T. Vaccination-infection interval determines cross-neutralization potency to SARS-CoV-2 Omicron after breakthrough

- infection by other variants. *Med.* 2022;3(4):249-261.e4. doi: 10.1016/j.medj.2022.02.006.
- 4) Nosaki Y, Maeda K, Watanabe M, Yokoi T, Iwai K, Noguchi A, Tobiume M, Satoh M, Kaku Y, Sato Y, Kato H, Okutani A, Kawahara M, Harada M, Inoue S, Maeda K, Suzuki T, Saijo M, Takayama-Ito M. Fourth imported rabies case since the eradication of rabies in Japan in 1957. *J Travel Med.* 2021 Dec 29;28(8):taab151. doi: 10.1093/jtm/taab151.
 - 5) Kawahara M, Takayama-Ito M, Kato H, Kitaura S, Satoh M, Saijo M. Development of an assay for detecting the residual viable virus in inactivated rabies vaccine by enzyme-linked immunosorbent assay. *Biologicals.* 2021 70:59-63. doi:10.1016/j.biologicals.2021.01.002.
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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):2152, 2022. doi:10.3390/v14102152
 - 9) Iwaki M, Kenri T and Senoh M. An ELISA System for Tetanus Toxoid Potency Test: An Alternative to Lethal Challenge. *Biologicals.* 82:101681, 2023 doi:10.1016/j.biologicals.2023.101681
 - 10) Shim SB, Choi CW, Shin JH, Kim JW, Schepelmann S, Jung JH, Chander H, Pujilestari R, Kuramitsu M, Ochiai M, Qi NY, Dimapilis GN, Dung LT, Moon HS, Shin IS. Report on the seventh meeting of national control laboratories for vaccines and biologicals of the WHO Western Pacific and South-East Asia member states. *Biologicals.* 84:101712, 2023 doi:10.1016/j.biologicals.2023.101712
 - 11) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. *Biologicals.* 85:101754, 2024 doi:10.1016/j.biologicals.2024.101754
2. 学会発表
 - 1) Mizukami T, Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Hamaguchi I. Systems vaccinology enable us to evaluate vaccine safety and quality *in vitro*. *WCII – the 11th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences*, August 23 – September 2, 2021, virtual congress
 - 2) Ochiai, M., Yamamoto, A., Fujimoto, H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th

- World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences, 2021年8-9月
- 3) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. September 7th, 2021 Virtual Meeting. Organized by Taiwan FDA.
 - 4) 多屋馨子: VPD を考える. 第36回日本環境感染学会総会. 2021年9月19-20日(愛知県名古屋市)
 - 5) Mizukami T. "Accelerating Global Deletion of the Abnormal Toxicity Test. Planning common next steps". A workshop organized by AFSA/HSI and EFPIA in collaboration with IABS. October 14th, 2021, Zoom webinar
 - 6) 水上拓郎, 佐々木永太, 百瀬暖佳, 古畑啓子, 濱口功. システム・ワクチノロジーを応用した *in vitro* 次世代アジュバント・ワクチン安全性評価法の開発. 日本動物実験代替法学会第34回大会. 2021年11月11日-13日(オンライン共催)
 - 7) 関洋平, 野島清子, 水上拓郎, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清を用いた SARS-CoV-2 変異株に対する中和能の検討. 第68回日本ウイルス学会学術集会. 神戸. 2021年11月16日(火)~18日(木)
 - 8) 水上拓郎, 野島清子, 関洋平, 福士秀悦, 森山彩野, 高橋宜聖, 前田健, 鈴木忠樹, 吉原愛雄, 濱口功. SARS-CoV-2 mRNA ワクチン(コミナティ筋注®) 接種者血清パネルを用いた mRNA ワクチンの有効性・安全性に関する研究. 第25回日本ワクチン学会学術集会, 長野県軽井沢, 2021年12月3日-5日(日)
 - 9) Ochiai M. Current Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
 - 10) Mizukami T. Current Status of Abnormal Toxicity Test in Japan -Removal of Abnormal Toxicity Test in Japan-. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
 - 11) Ishii K. On-going Activities and Major Achievements by NIID as WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 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)
 - 16) 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)

- 17) 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)
- 18) 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.
- 19) 多屋馨子: 感染症・予防接種に関する最近の話題. 第 137 回日本小児科学会福島地方会. 2023 年 6 月 4 日 (福島県福島市)
- 20) 多屋馨子: 我が国のおたふくかぜ対策の過去、現在、未来. 第 55 回日本小児感染症学会総会・学術集会(愛知県名古屋市)

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし