

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
国際整合化のための研究

研究代表者 石井 孝司 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PMDAに移管されることが決定しているが、本研究班で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 人免疫グロブリン (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。欧州薬局方 (EP) を中心に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法について情報収集を行い、国内にて RhIG を製造販売する製造所を対象に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法の導入について意見交換を行い、導入可能な測定法の選定を行うと共に、候補となる測定法の国内導入の妥当性について検討するための共同測定を計画した。ボツリヌス毒素接種試験におけるマウスの体温変化を詳細に分析し、人道的エンドポイントの設定を試みたところ、「早期死亡群」においては「接種 6－7.5 時間後 34℃以下」および、「11.5－13 時間後 34℃以下」に対して「接種後 4 時間の症状評価」を組み合わせることが適切であると示された。一方、「後期死亡群」においては「接種 19.5 時間後 34.5℃以下」「接種 24 時間後 34℃以下、または 34.5℃以下」に対して「接種 4 時間後時点、および、その後の症状評価」を組み合わせることで、対象となるマウスの見落としを防ぎながら、生存群の誤処分リスクを最小限に抑えることが可能となると考えられた。体温推移と症状が死亡時期と関連し特定の閾値を設定することで動物の苦痛を軽減しつつ適切な評価が可能であることが示唆された。狂犬病ワクチンの力価試験の改良に関しては、本年度はバーバリアンノルディック社のワクチンサンプルを輸入し、それを用いて前希釈決定の試験を実施したところ、ワクチンサンプルの 100 倍希釈が最適であることが確認された。来年度は決定したプロトコルに従い試験を行い、国際会議に参加する予定である。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が、この試験法の代替法として培養細胞を用いた試験法を開発・検討したところ、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ている。今年度は、ワクチン製造メーカーにおいて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、細胞培養法で

検出可能か調べたところ、本法はアジュバントであるアルミニウムゲルにトキシイドが吸着・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。

国家検定制度の最適化と強化

血液製剤の製造・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 審査を通し、製造工程の要約・試験確認により十分な品質管理が可能となったことから、一定の基準（長期間に渡り不合格事例がなく、国家検定と自家試験成績が規格値に対して余裕を持って合格している）を満たすような試験に関しては国家検定からの削除を進めることとした。今年度は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の免疫グロブリン G 重合物否定試験、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の力価試験（血液凝固第 IX 因子）、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の力価試験、乾燥濃縮人 $\alpha 1$ -プロテイナーゼインヒビター製剤の力価試験を国家検定項目から削除した。その結果、SLP 審査のみでロットリリースされる製剤が登場し、事務処理期限の短縮が計られ、より柔軟な需給調整が可能となりつつある。麻しん、風しん、おたふくかぜ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ウイルス含量試験について検討した結果、国家検定実施機関である感染研で規定している「国家検定における試験項目の削除に関する考え方」に規定される項目に必ずしも該当しないものの、ウイルス含量試験は国家検定で実施しなくともワクチンのロットリリース時の品質に与える影響はほとんどないと考えられることから国家検定からの削除は可能と考えられた。ワクチンの国家検定へのリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に向けて、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和 6 年 9 月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じることができる対象品目を選定した。また、ワクチンのリスク評価に用いるリスク評価シートの見直しなどを検討した。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、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。

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 国立感染症研究所
次世代生物学的製剤研究センター長

花木賢一 国立感染症研究所
安全管理研究センター長

伊藤睦代 国立感染症研究所
ウイルス第一部 室長

大槻紀之 国立感染症研究所
ウイルス第三部 室長

妹尾充敏 国立感染症研究所

細菌第二部 室長

落合雅樹 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

脇田隆宇 国立感染症研究所
所長

手塚健太 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	国立感染症研究所 室長 次世代生物学的製剤研究センター 室長		治療薬・ワクチン開発研究センター 室長
谷生道一	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
平賀 孔	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	染谷雄一	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
百瀬暖佳	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	鈴木亮介	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
関 洋平	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	清原知子	国立感染症研究所 ウイルス第二部
野島清子	国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター	原田勇一	国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長
岩城正昭	国立感染症研究所 安全管理研究センター・細菌第二部	佐藤佳代子	国立感染症研究所 ウイルス第三部
網 康至	国立感染症研究所 安全管理研究センター	小川道永	国立感染症研究所 細菌第一部 室長
田原口元子	国立感染症研究所 安全管理研究センター	見理 剛	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
滝本一広	国立感染症研究所 安全管理研究センター 室長	森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
村方好子	国立感染症研究所 安全管理研究センター	阿戸 学	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 部長
仲山紀子	国立感染症研究所 ウイルス第一部	柊元 巖	国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長
河原円香	国立感染症研究所 ウイルス第一部	藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質管理研究センター
金 玄	国立感染症研究所 細菌第二部	湯浅磨里	国立感染症研究所 品質管理研究センター
嶋崎典子	国立感染症研究所 ウイルス第三部	加藤文博	国立感染症研究所 品質管理研究センター
松村隆之	国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター 室長	木所 稔	国立感染症研究所 品質管理研究センター
森山彩野	国立感染症研究所	内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質管理研究センター
		佐々木裕子	国立感染症研究所 品質管理研究センター

新井万柚子 国立感染症研究所
品質管理研究センター
草柳秀雄 国立感染症研究所
総務部業務管理課
松倉裕二 医薬品医療機器総合機構
ワクチン等審査部 部長
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

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年度には国立感染症研究所（感染研）は特殊法人国立健康危機管理研究機構（新機構）に移行するが、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

国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法は EP を中心に情報収集を行った。また、現在の試験法が生物基に導入された経緯、過去に記載のあった試験法等について、過去の生物基や製造所より情報収集を行った。収集した情報（試験に必要な機器、試薬、およびプロトコル等）を基に、国内にて RhIG を製造販売する製造所を対象に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法の導入について意見交換を行い、導入可能な測定法を選定した。選定した測定法については、EP に従い国際標準品を用いて予備試験を実施した。

致死性動物試験の人的エンドポイントの検討：ボツリヌス毒素接種後の経時的な体温・運動量測定と症状の観察

1. nano tag の埋め込み

nano tag の背部皮下への埋め込みは、3 種混合麻酔薬（塩酸メデトミジン+ミダゾラム+酒石酸ブトルファノールの混合液、1 匹あ

たり 0.1mL/体重 10g、腹腔内投与) による麻酔下で実施した。マウスの背面の皮膚を約 1cm 切開し、nano tag のアンテナ部分が外側になるように皮下に埋め込み、クリップで縫合した。埋め込み後、nano tag により 5 分間隔で経時的な体温および運動量の記録を開始した。

2. ボツリヌス毒素の接種および観察

nano tag 埋め込み 3 日目に、以下の 13 段階に希釈した A 型ボツリヌス毒素を腹腔内投与 (0.5 mL/ マウス) した。接種後、死亡するまで、または最大 7 日間観察した。接種毒素量 (LD₅₀) : 0.03125, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.375, 0.5, 0.625, 0.75, 0.875, 1, 2, 4, 10LD₅₀

3. 症状の評価

死亡に至るまでの症状を、以下の 4 段階に分類し記録した。

症状レベル	症状の定義
[-]	症状なし (腹部を両側から押すと強い反発あり)
[+]	弱い症状 (腹部を両側から押すと反発が弱い)
[++]	やや強い症状 (腹部を押したときの反発なし、上から見ると腹部の陥凹が観察される)
[+++]	強い症状 (マウスが動けない) (図 2)

これらの症状記録と体温の変化を照合し、体温低下と症状進行・死亡の関係を解析した。

狂犬病ワクチン力価検定の見直し

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。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において、トキソイド化が不完全な検体を調製した。実際のワクチン製造と同一の方法で調製し、トキソイド化のステップのみ、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、濃度をある程度下げたホルマリンで処理した検体、濃度を大幅に下げたホルマリンで処理した検体を調製し、アルミニウムアジュバントを含む沈降検体とした後、細胞培養法およびウサギ法にて評価した。Vero 細胞の生死判定には、画像解析法として、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)、および生細胞の代謝能を利用する方法である MTT 法として、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。

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、特に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロ

ブリン製剤における国家検定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討した。また、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人 α 1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について検討した。

生ウイルスワクチンの国家検定の見直し
現在国内で使用されている、麻しんワクチン（3社分）風しんワクチン（3社分）、おたふくかぜワクチン（2社分）の中間段階の自家試験成績並びに国家検定成績を約 10 年分比較検討した。また製造所における中間段階のウイルス含量試験と最終小分け製品（ワクチン製剤）の力価試験成績との比較を実施しウイルス含量試験の意義について検討を行った。また、感染症研究所の内規で定められている「国家検定における試験項目の削除に関する考え方」への該当状況についても検討した。それぞれの検討結果を踏まえて中間段階におけるウイルス含量試験の国家検定からの削除の可否について総合的に評価した。

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、各ワクチンの製剤担当部署に令和 6 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 1）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ワクチン（対象品目）の選定とリスク区分（試験頻度の設定）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

評価シートの見直しなどを検討した。

（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

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

EP には 3 種類の抗 D 抗体価測定法（Method A、B、C）が規定されており、国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および国立感染症研究所において、Method B（競合 EIA 法）での測定が可能であることを確認した。

測定検体については、国内製品 1 ロットを購入し、海外製品 1 ロットを輸入した。加えて、製造所より 1 ロットの提供を受け、合計 3 ロットを入手した。さらに、競合 EIA 法に使用する測定用抗体（NIBSC Code: 02/230）、および国際標準品を入手し、国際標準品を用いた予備試験を実施して、使用する赤血球固相化プレートの作成、及び抗体や基質の最適な反応条件を確認して、SOP（案）を作成した。

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>

ボツリヌス毒素接種後のマウスは活発な運動と休息を周期的に繰り返し、接種 24 時間後の観察時には、61 匹中 0.375 – 10 LD₅₀ の毒素を接種したマウス 23 匹が死亡していた。これらのマウスでは、接種 4 時間後に「弱い」から「やや強い」症状が観察され、接種 3 – 6 時間後から急激な体温および運動

量の低下が認められ、接種 9–21 時間後に死亡したと推測された。接種 48 時間後・接種 72 時間後の観察では、61 匹中 0.25 – 1 LD₅₀ の毒素を接種したマウス 9 匹が死亡していた。これらのマウスでは、接種 10–12 時間後から緩やかな体温および運動量の低下が認められ、接種 30–60 時間後に死亡したと推測された。また、接種 4 時間後では症状は認められなかったが、接種 24 時間後には「やや強い」または「強い」へと症状が出現していた。接種 7 日後に生存していたマウスの 90.9%が接種 4 時間後の観察時には症状が認められず、接種 24 時間後から「弱い」から「やや強い」症状が出現していた。これらのマウスでは、接種 24 時間後から緩やかに体温および運動量が低下し、接種 3 日後までは症状が増強した個体も観察されたが、4 日後以降から症状の軽減が認められた。接種 3 日後までに生存していたマウスは、その後、症状の回復が認められ観察最終日まで 29 匹が生存した。これらの結果は、接種 4 時間後の時点で症状がなかったマウスの大半が生存していたことを示しており、接種 4 時間後の症状がその後の生存の可能性の予測指標になりうる可能性があることが推測された。

<平均体温の推移に基づく人道的エンドポイントの設定>

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。毒素接種 24 時間後の観察時に死亡していたマウスを「早期死亡群」、接種 48 時間後、接種 72 時間後の観察時に死亡していたマウスを「後期死亡群」、観察期間終了まで生存していたマウスを「生存群」として分類した。各群の平均体温の推移を分析し、人道的エンドポイントと

して適切な体温の閾値を推定した。各群の平均体温の傾向から、35℃、34.5℃、34℃を体温の閾値として人道的エンドポイントに設定することが可能であると推測された。

<体温を測定するタイミングの検証>

各群で体温閾値以下になるタイミング(接種後の経過時間)に違いがみられたため、体温が 35℃、34.5℃、34℃の閾値を下回る個体数を時間ごとにカウントし、各群(早期死亡群・後期死亡群・生存群)ごとの割合を算出した。この解析により、体温測定の適切なタイミングを検討した。体温閾値を 35℃に設定した場合、対象外のマウスを不要に処分するリスクがあると考えられた。体温閾値を 34.5℃に設定した場合、対象外のマウスを処分するリスクは残されたが、生存群については対象外のマウスを処分するリスクは低く抑えられていた。体温閾値を 34℃に設定した場合、後期死亡群に対して適応すべきマウスを見落とすリスクはあるが、生存群において不要に処分されるリスクが最小限に抑えられると考えられた。いずれの体温閾値においても、後期死亡群においては、生存群のマウスを除外するために、接種 4 時間後時点の症状、および、その後の症状の出現を確認し、「症状がない」マウスを除外することにより「誤処分」のリスクを減らすことができると考えられた。

<R5 年度に報告書で提案した人道的エンドポイントの検証と適応>

これまでの研究では、0.5~4 LD₅₀ の毒素量を接種したマウスにおいて、以下のように人道的エンドポイント(体温の閾値)を設定していた。

[R5 年度の基準]

I. 「毒素接種 22 時間後までに死亡する群」

- ① 接種 8～9.5 時間後の体温が 34℃以下
- ② 接種 8～9.5 時間後の体温が 34.5℃以下

II. 「接種 48 時間後までに死亡する群」

- ③ 接種後 11 時間以降の体温が 35℃以下

しかし、これらの基準には「対象とするマウスの見落とし」や「対象外のマウスの誤適用」といったリスクが残されていた。そこで、本研究では、より広範な毒素量 0.03125 - 10 LD₅₀ の 13 段階で毒素を接種したマウス 61 匹のデータを、R5 年度の人道的エンドポイントに当てはめて検証した。早期死亡群の I-①、I-②の設定では、対象外のマウスを処分する可能性は低い対象となるマウスを見落とすリスクが高かった。反対に、後期死亡群の II-③-1、II-③-2 の設定では、対象となるマウスを見落とすリスクは低い対象外のマウスを処分するリスクが高いことがわかった。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

実験 1 : Phase2 では事前に EDQM が試験ワクチンの前希釈について検討を行い決定されていた。しかし、今回各国で使用するワクチン製剤を使用するため、各製剤の濃度や特性に合わせた前希釈を設定する必要がある。そこで、各ワクチンサンプルを 50 倍、100 倍および 150 倍に希釈して試験を行った。GraphPad Prism10 による解析の結果、各サンプルはほぼ完全なシグモイド曲線を取っており、試験ワクチンは 100 倍希釈で 7thIS と近い曲線を示したことから、試験ワクチンの前希釈としては 100 倍が適当であると考

えられた。12 のワクチンサンプルのすべてで 100 倍希釈が最も適当な前希釈の濃度であった。

実験 2 : 実験 1 により決定した前希釈 : 100 で各試験ワクチンを希釈して試験を行った。Combistats による解析の結果、各曲線はほぼ完全なシグモイド曲線を取っていたが、Plate2 においては 2 段階目の希釈で数値のブレが見られた。7thIS の各数値はプレート間でほぼ一定であった。

ジフテリア毒素無毒化試験の 3Rs に対応した検出法の開発

<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>

トキシイド化のステップのみ、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) をそれぞれ 2 倍段階希釈し、培地に加えたものを用いて 4 日間、37℃、5%CO₂ の条件下で Vero 細胞を培養した。その結果、画像解析法では、検体 A および B では毒性は検出されず、検体 C のみ 2¹⁵ 倍希釈まで毒性が検出された。一方、MTT 法では、毒性が検出されなかったのは検体 A のみで、検体 B は原液、検体 C は 2¹⁵ 倍希釈まで毒性が検出された。検体 B の原液および検体 C の原液での画像解析法と MTT 法の結果の相違について、アルミニウムゲルが一定の濃度を超えると画像解析法では結果に影響を与えと考えられた。

<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>

培養細胞法の結果を元に、検体 A および B の原液、2³ 倍希釈、検体 C の原液、2³、2⁷、

2¹⁰、2¹³、2¹⁴、2¹⁵、2¹⁶ 倍希釈したものをウサギ皮内に接種し、2 日後に皮膚の状態を観察した。また、コントロールとして、4、1、0.1、0.01 MRD（最小反応投与量）のシック試験毒素を用いた。その結果、コントロールでは 4 および 1 MRD で発赤が認められたが、0.1 および 0.01 MRD では、発赤は認められなかった。検体 A および B では原液および 2³ 倍希釈のどちらも発赤は認められなかった。検体 C では、原液から 2¹³ 倍希釈まで発赤が認められた。2¹⁴ 倍希釈においても小さい発赤が認められるが、本法において頻回に認められる接種痕と同程度のサイズであることから陰性とした。

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

1. 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削除

令和 5 年度に検討した人血清アルブミン・加熱人血漿たん白製剤のエンドトキシン試験削除に関しては、令和 6 年 6 月 24 日に告示となった(厚生労働省告示第二百二十七号)。併せて事務処理期間が 60 日から 30 日に短縮され、迅速なロットリリースが可能となった。

2. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除について

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンはポリエチレングリコール処理により凝集体が除去され、pH4 処理酸性人免疫グロブリンは低 pH 処理により凝集体産生が抑制された非修飾完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤であり、免疫グロブリン G 重合体否定試験（重合体否定試験）が国家検定として設定されている。今回、ポリエチ

レングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリンについて、国家検定からの重合体否定試験の削除について検討した。検討の結果、直近 10 年間（2014 年度～2023 年度）に検定申請された本 2 製剤の国家検定で不合格事例はなく、国家検定と自家試験成績は規格値に対して余裕を持って合格し、両試験値は概ね一致していた。また各種検討から当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低く、国家検定を廃止しても SLP 審査により製剤の品質を確認できると判断した。

3. 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除について

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（Prothrombin Complex Concentrate、以下、PCC 製剤）の国家検定として、血液凝固第 IX 因子の力価試験が実施されている。国家検定から当該試験の削除が可能か検討を行った結果、本製剤承認後の全製造期間である過去 7 年間（2017 年～2023 年）に、製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、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く、また各種検討からも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。

4. 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除について

乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定として、活性化血液凝固第 VII 因子の力価試験とエンドトキシン試験が実施されている。今回、国家検定から力価試験の削除が可能か検討を行った。

本製剤において承認後の全製造期間である過去 10 年間（2014 年～2023 年）に、製造

所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、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また各種検討からも、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。

5.乾燥濃縮人 α 1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について

乾燥濃縮人 α 1-プロテイナーゼインヒビター製剤（以下、 α 1-PI 製剤）の国家検定として、力価試験が実施されている。今回、国家検定から力価試験の削除が可能か検討を行った。本製剤において、承認前試験を含む過去5年間（2020～2024年度）に製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、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。また各種検討からも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。

生ウイルスワクチンの国家検定の見直し

国家検定結果と自家試験成績は麻しんおよび風しんともにいずれの製造会社のものであってもその結果は過去10年分の成績ではほぼ等しかった。一方、おたふくかぜワクチンにおいては、一社のものに関して基準は満たしているものの国家検定結果と乖離する場合が確認されている。

またウイルス含量試験の結果（自家試験および国家試験）はロットによりばらつくものが多いことが判明した。このことはGMP管理を厳格に行っても製造における変動が避けられない生ワクチン製剤およびバイオアッセイを用いる試験方法の特性からくるもの

と考えられた。

中間段階の試験は基本的に中間原液を最終製品濃度に希釈した検体で自家試験並びに国家検定を実施している。このため理論上は中間段階のウイルス含量試験結果と最終製品の力価試験は同等となることが予想されるが、最終製品においてはその製造工程で凍結乾燥が行われる。凍結乾燥によりウイルス含量試験結果（中間段階）と力価試験結果（最終製品）の乖離が生じるかを確認したところ風しんワクチンでは凍結乾燥によるウイルス含量試験と力価試験の乖離は確認されなかったが、麻しんでは最終製品の力価試験成績はウイルス含量試験から大きく低下することが確認できた。このことは麻しんワクチンのウイルス含量試験結果は必ずしも最終製品の有効性を担保する試験でないことを示唆するものであった。

「国家検定における試験項目の削除に関する考え方」（非公開資料）への該当については製剤および試験法の特性上、結果のばらつきが確認されることなどから一部の項目で適合する状況でないことを確認した。

ワクチンのリスク評価について

1. 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、各ワクチンの製剤担当部署に令和6年9月末までの実績（標準対象期間：令和3年4月～令和6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4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 18 ワクチンを選定候補とした。ただし、すでに販売終了となっている 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 2 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、標準対象期間に出検がない 2 ワクチンは、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの 12 ワクチンについて、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、試験頻度を減じることができる対象品目として選定された実績があるワクチンであったが、2 番目に全体リスクスコアが高かったワクチンは、前回のリスク評価と比べてスコアに大きな上昇が認められ、その原因として試験実績と SLP 審査の両方の項目で比較的大きなスコアの上昇が見られた。本ワクチンについては、試験実績が安定することなどを確認した上で試験頻度を減じることができる品目として選定するこ

とが妥当と考えられたため、本ワクチンより全体リスクスコアが低い品目を選定する方針とした。5 ワクチンは、今回の評価により初めて試験頻度を減じることができる対象品目として選定されたが、過去のリスク評価において、全体リスクスコアが安定して低リスクと評価されてきたことを確認した。また、選定候補とした品目においては、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、試験頻度を減じることができるワクチンとして、10 ワクチンを選定し、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。

2. 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を検討した。見直し内容を以下に示す。

- ・ 適用の対象年齢に妊婦を追加する
 - ・ 製造実績の「国内での製造実績（出検数）」は、カバーページの標準対象期間の出検数から自動計算させる
- また、以下については、継続検討事項とした。
- ・ 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）と相談の上、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
 - ・ 本質の添加物について、添加物の一覧を作成し、本評価項目の指標を見直す

その他、令和 3 年 7 月に SLP 審査が導入された医薬品(乾燥 BCG 膀胱内用(日本株)、精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤、血液製剤を除く)に対するリスク評価について検討した。精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤は、用途が診断あるいは治療であること、抗毒素製剤においては製造方法がワクチンとは大きく異なることなどからワクチン用に作成したリスク評価シート的大幅な改訂の必要性が見込まれること、また出検数が少なく実質的に試験頻度を減じることができないことから、出検数の増加が見込まれる際に検討することにした。乾燥 BCG 膀胱内用(日本株)は、乾燥 BCG ワクチンと同様の製造方法及び品質管理に用いる試験方法であり、ワクチン用に作成したリスク評価シートの適用を一部改訂することで評価可能と考えられること、また出検数も多いことから次回以降のリスク評価の対象にすることとした。

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

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った。次年度に別ロットを追加購入し、共同測定は測定検体の有効期限を考慮して実施するよう計画している。現在、国内で承認されている RhIG に海外製造品は無く全て国内製造品であるが、100%海外からの輸入血漿を原料に製造されている。国内の D (Rho) 陰性者は全体の 0.5%と海外に比べ低く、RhIG の原料血漿となる抗 D 抗体をもつ D (Rho) 陰性ドナー血漿の国内調達には困難な状況であるが、世界的にもドナーは高齢化しており原料血漿の確保、および安定供給への影響が懸

念されている。世界では唯一、インドの製薬企業 BSV 社が抗 D ヒトモノクローナル抗体 (Trinbelimab) の製造開発に成功しており、将来的には Trinbelimab を含む海外製造品の国内導入の必要性が予想されることから、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喫緊の課題と考えられた。

人道的エンドポイントの検討

本研究では、ボツリヌス毒素試験における人道的エンドポイントの最適な設定を目的とし、「体温閾値と体温を測定するタイミングの検証」、「R5 年度提案の人道的エンドポイントの検証と適応」、「体温と症状の進行の関係」という 3 つの観点から解析を行った。その結果、「早期死亡群」と「後期死亡群」それぞれに適した体温閾値と測定時間の設定が可能と考えられた。

まず、体温測定のタイミングの検証では今回の解析で、早期死亡群では、接種 12 時間後以降で 100%のマウスが 34.5℃以下となり、一部のマウスでは接種 3-6 時間後から急激な体温低下し 34℃以下に達することが確認された。一方、後期死亡群では接種 12 時間前後に 34.5℃以下となる個体が増え、接種 19.5 時間以降で 90-100%の個体が 34.5℃以下に達する傾向が認められた。このことから、早期死亡群では接種 12 時間以内の測定、後期死亡群では接種 12 時間以降の測定が適切であることが示唆された。

次に、R5 年度に提案した人道的エンドポイントの基準をより広範な毒素量で適応し検証したところ、「R5 年度に提案した前期死亡群の基準」では対象となるマウスを見落とすリスクが高く、「R5 年度に提案した後期死

亡群の基準」では生存群の誤処分リスクが高いことが判明した。特に、「R5 年度の後期死亡群の基準」を適用すると生存群の 55.2-62.0%が処分されるリスクがあることが示され、基準の見直しが必要であることが明らかになった。この結果から、早期死亡群には 34℃の体温閾値の設定が求められ、後期死亡群にはタイミングにより、34.5℃と 34℃を閾値とすることで、生存個体を過剰に処分するリスクを抑えられる可能性が示された。

さらに、体温と症状の進行の関係を分析した結果、接種 4 時間後時点の症状の有無がその後の生存可能性を予測する指標となる可能性が示唆された。早期死亡群では接種後 4 時間の時点で「弱い」から「やや強い」症状が出現し、症状がやや強かったマウス[++]は、接種 3-6 時間後から急激な体温低下が見られ接種 12 時間以内に死亡した。一方、7 日間生存していたマウスの 90%は接種後 4 時間の時点で症状が見られず、接種 24 時間後に「弱い」から「やや強い」症状が出現していた。このことから、早期死亡群では接種 4 時間時点の症状評価が重要であり、体温測定と組み合わせることで、より正確な人道的エンドポイントの設定が可能であると考えられる。また、後期死亡群では体温低下の進行が緩やかであるため、接種 12 時間以降の測定が適切であることが示された。さらに、後期死亡群においても生存群のマウスを除外するために、接種 4 時間後時点の症状、および、その後の症状の出現を確認し、「症状がない」マウスを除外することにより「誤処分」のリスクを減らすことができると考えられた。

以上の結果を踏まえ、本年度の解析で得られた新たな人道的エンドポイントの基準とし

て、「早期死亡群」においては、体温 34℃を閾値とし、接種 4 時間後の症状評価を組み合わせることで、「接種 6 - 7.5 時間後」および、「接種 11.5 - 13 時間後」での体温測定を行うことが適切であると考えられる。一方、「後期死亡群」においては、34.5℃、34℃を閾値とし、接種 4 時間後、および、その後の症状評価を組み合わせることで、34.5℃では「接種 19.5 時間後」「接種 24 時間後」、34℃では「接種 24 時間後」での体温測定を行うことで、対象となるマウスの見落としを防ぎながら、生存群の誤処分リスクを最小限に抑えることが可能となると考えられた。

狂犬病ワクチン不活化試験法の見直し

現在日本で承認されているワクチンは、バーバリアンノルディック社（販売：オーファンパシフィック社）のラビピュール筋注用と KM バイオロジクス社の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの 2 製品であり、そのうち KM バイオロジクス社のワクチンについては 2019 年以降製造がない。本研究では、バーバリアンノルディック社より、12 ロットのサンプル供与を受け、それを用いた条件検討を行った。実験 1 によりラビピュールについては前希釈 100 倍が適当であることが分かった。実験 2 では前希釈 100 倍で試験を行い、本希釈率で試験を行うことが適当であると再確認された。一方、プレート 2 では数値のブレが見られたが、これは電動ピペットの速度の設定を間違えて通常より早くしたことにより、攪拌に異常があったことが原因と考察された。再発防止のため、プロトコルに電動ピペットの設定値とその確認の項目を追加した。

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

トキシド化が不完全な検体をワクチン製造メーカーにおいて実際のワクチン製造と同一の方法で調製し、アルミニウムゲルに吸

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、細胞培養法で毒素検出することが可能であり、その感度はウサギ法の 4 倍程度であることが示された。また、細胞生存率の判定について、画像解析法ではアルミニウムゲルが一定の濃度以上であると影響を受けるが、MTT 法では濃度に関係なく影響を受けないことが明らかとなった。

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

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。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人 α 1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について可能であると結論づけた。

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乾燥濃縮人プロテイン C）の移管を準備しており、PMDA への実地教育訓練（OJT）等を実施し、適切に移行できるよう協力している。令和 6 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

麻しん、風しん、おたふくかぜ生ワクチンの中間段階におけるウイルス含量試験は製剤の特性、また品質管理法がバイオアッセイであることより必ずしも試験結果が安定するものではないと考えられた。一方で当該試験の結果は最終製品の有効性を必ずしも担保するものでないこと、さらにはロットリリース時には製造所での力価試験並びに国家検定における力価試験を実施することによりその有効性を担保している。このことはウイルス含量試験を国家検定から廃止した場合においても製剤の有効性に影響を与えるものでないことを示していると考えられた。

また過去 10 年程度の自家試験並びに国家検定の結果からはウイルス含量試験で規格外試験結果は発生しておらず規格外となる可能性は低いものと考えられた。

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 6 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 10 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、今回の評価から製品回収の発生状況を把握し、対象品目の選定において考慮することにした。

リスク評価シートについては、製造実績の「国内での製造実績（出検数）」を、カバーページの標準対象期間の出検数から自動計算させることにより、製剤担当者による入力内容を統一化することによる誤入力の防止や集計作業時の確認を容易にすることが期待できる。評価対象期間及び本質の添加物に関する指標の見直しについては、継続検討事

項とした。評価対象期間については、実運用導入時に監麻課から発出される通知の内容に従って設定する必要がある。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。

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についても、SLP 審査の実績が蓄積されつつある。血液製剤を除く乾燥 BCG 膀胱内用（日本株）、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）は乾燥 BCG ワクチンと同様の製造方法及び品質管理方法が用いられており、ワクチンのリスク評価シートの適用を一部改訂することによりリスク評価が可能と考えられた。また出検数も多いことから、試験頻度を減じることができる対象品目に選定された場合にはその効果が高くなることが見込まれる。

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が導入された後は、選定対象とする品目を段階的に広げていくこと、またリスクが低いと評価された品目については次回以降のリスク評価で再度リスクが低いと評価されれば試験頻度を更に低くすることで、国家検定の最適化を進められることが期待できる。

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独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に移管される。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、実地試験は国立健康危機管理研究機構（現在の感染研）に委託される予定である。国家検定（SLP 審査）移管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

試験方法の評価と改良

国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および国立感染症研究所において、Method B（競合酵素免疫測定法（競合 EIA 法））での測定が可能であることが確認された。導入候補となった競合 EIA 法の生物基準への導入の妥当性の検討のため、国内外で承認されている RhIG について、競合 EIA 法に加え生物基準に従って間接クームス法にて抗 D 抗体価を測定する共同測定を計画している。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喫緊の課題であり、早期の対応を目指す。

ボツリヌス毒素接種試験におけるマウスの体温変化を詳細に分析し、人道的エンドポイントの設定を試みた。本研究の結果から、「早期死亡群」においては「接種 6 - 7.5 時間後 34℃以下」および、「11.5 - 13 時間後 34℃以下」に対して「接種後 4 時間の症状評価」を組み合わせることが適切であると示された。一方、「後期死亡群」においては「接種 19.5 時間後 34.5℃以下」「接種 24 時間後 34℃以下、または 34.5℃以下」に対して「接種 4 時間後時点、および、その後の症状評価」を組み合わせることで、対象となるマウスの見落としを防ぎながら、生存群の誤処分リスクを最小限に抑えることが可能となると考えられた。体温推移と症状が死亡時期と関連し特定の閾値を設定することで動物の苦痛を軽減しつつ適切な評価が可能であることが示唆された。

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、Phase3 は各国での国内ワクチンを使用した試験を行うが、それに必要なワクチンの前希釈率を決定することが出来た。また、電動ピペットの設定の重要性が明らかとなったことから、設定

とその確認について新たにプロトコルに追加した。来年度は決定したプロトコルと前希釈に従い試験を行うとともに、試験の導入に向けて国際会議に参加する予定である。

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開発した細胞培養法は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、細胞生存率の判定方法として、画像解析法は簡便であるが濃度が高いとアルミニウムゲルの影響を受けること、MTT法はアルミニウムゲルの影響を受けないが手間と時間がかかることを考慮し、状況に応じて使い分ける必要があることが示された。今後、トキソイド化が不完全な検体について、ホルマリン濃度を変化させる方法以外で調製した検体を用いて検討すること、また、モルモット法との比較を行うことで、追加評価を実施することを考えている。

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。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人 α 1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について可能であると結論づけた。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。

麻しん・風しん・おたふくかぜワクチンの中間段階で実施されている国家検定「ウイル

ス含量試験」について国家試験から排除できるかを多角的に検討した結果、国家検定より当該試験を削除した場合においても最終製品の有効性に影響が出ないと考えられた。このことより当該試験の国家検定からの削除を推進することが適当であると考えられた。

過去のリスク評価結果等を考慮した上で直近（令和 6 年 9 月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じることができる品目として 10 ワクチンを選定した。また、リスク評価シートの見直しなどを検討した。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。

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, 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
- 2) 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.
- 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)

- 4) Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Ishii K, Suzuki R, Inoue J, Tsuchiya A, Nakamoto S, Abe R, Fujiwara K, Yokosuka O, Li T.-C, Kunita S, Yotsuyanagi H, Okamoto H. and The AMED HAV and HEV Study Group. Recent advances in hepatitis A virus research and clinical practice guidelines for hepatitis A virus infection in Japan. Hepatology Research 54: 4-23 (2024)

2. 学会発表

- 1) Mizukami T. Recent Updates and Future Prospects for National Lot Release Systems in Japan. Asian National Control Laboratory Network Meeting 2024、Seoul、Korea、5th September, 2024.
- 2) 水上拓郎. 生物学的製剤の品質管理試験の見直しについて～血液製剤の検定のあり方と異常毒性否定試験の生物基からの削除～. 第 21 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム. 2024 年 12 月 10 日 東京

- 3) 石井孝司. 感染研における生物学的製剤の品質管理の概要と国家検定の将来. 第 21 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム. 2024 年 12 月 10 日 東京
- 4) Murakata Y, Iwaki M, Senoh M, Taharaguchi M, Ami Y, Yonemitsu Y, Takimoto K, Hanaki K. “Approach to Humane Endpoint Setting in Potency Testing of Botulinum Antitoxins.” 60th Interagency Botulism Research Coordinating Committee (IBRCC) Meeting, Atlanta, GA, 17th-20th November 2024. (Poster session)
- 5) Iwaki M, Ishii K. Replacements for animal testing for biologicals in Japan. Informal consultation on WHO Guidelines on the phasing out of animal tests for the quality control of biological products. Geneva, Switzerland (WHO), 27th-28th February 2025.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし