

## 18. 検定検査品質保証室

室長 花田賢太郎

### 概要

当室の業務は、生物学的製剤および抗菌性物質製剤の国家検定・検査の妥当性評価ならびに標準品の管理・評価などを通じて、より一層の国家検定・検査の信頼性の確保を図ることにある。初代室長の山口一成が平成 21 年 3 月 31 日付で定年退官し、本年度から花田賢太郎が新室長として着任した（細胞化学部長との併任）。また、大槻紀之研究官（ウイルス第三部）および水澤左衛子主任研究官（血液・安全性研究部）の当室への併任が解かれた。したがって本年度の当室の業務は、室長（併任）1 名、主任研究官 2 名、技術補助員 1.5 名（1 名は、週に 2 日のみ検定コンピュータ管理業務に当たる）で実施された。

6 月に WHO の Belgharbi 氏が来日し、平成 22 年度中に日本のワクチンの National regulatory system（国家規制制度）に対するアセスメントを実施することが要望された。この際、感染研もロットリリースおよびラボラトリーアクセスの機能に関してアセスメントの対象になる。アセスメントの準備段階として、自己評価票および関連資料を平成 21 年中に提出することになった。当室がその取り纏めを担当することになり、対応に忙殺された。ワクチン株製造施設（9 号棟）における新型インフルエンザワクチン株の製造においては、当室が自己点検責任者を務めるなど、品質保証業務の一部を担うことになった。新たに 10 号棟が建設されることになり、当室から提案した標準品保管室が設置されることになった。標準品の管理体制の改善に貢献するものと期待される。

上記以外に、本年度、当室で行った品質管理、品質保証に関する主な業務を挙げると、1. 国家検定の実施に関わる SOP 原本の管理と SOP 作成支援、2. 検定コンピュータシステムの管理、3. 検定検査品質保証室ホームページおよび生物学的製剤基準のページの運営、4. 教育研修小委員会による検定検査教育研修会の開催への協力、5. 検定業務評価委員会による定期査察への協力、6. 品質マネジメント指針をはじめとする内規等の整備などである。

研究業務としては、内藤を中心に経皮デリバリーワクチンに関する研究、落合を中心に生物学的製剤の品質管

理に関する研究、標準品に関する研究が、それぞれ進展した。

来年度は、WHO によるアセスメントが予定されており、自ずと品質保証体制の課題も明らかになると思われる。すでに、ワクチンのロットリリースに際してサマリーロットプロトコールの評価が我が国の制度では十分になされていないという問題点が明らかになっている。今後、一步一步着実に課題を克服し、品質保証体制の改善に努めてゆきたい。

### 業績

#### 調査・研究

##### I. 生物学的製剤の品質管理に関する研究

###### 1. 残存百日咳毒素活性測定法に関する研究

DPT ワクチンの残存百日咳毒素活性は、現在マウスヒスタミン増感（HS）試験により管理されているが、欧米を中心に動物実験代替試験法の確立が求められている。そこで非動物系試験法として百日咳毒素の ADP-リボシル化活性及び糖タンパクに対するレクチン様 Binding 活性を測定し、in vivo HS 活性との重回帰分析により HS 活性の推定式を得、こうして得られた理論的 HS 活性と in vivo での実測 HS 活性の一致度を評価した。その結果、本研究に用いたすべてのワクチンに対し相関を示す共通の推定式を与えることはできなかったが、製品別の回帰係数、定数を算出し解析することで ADP-リボシル化活性及び Binding 活性から HS 活性を推定する近似式を導くことができた。[落合雅樹、片岡紀代、山本明彦（細菌第二部）、堀内善信（医薬品医療機器総合機構）、Chun-Ting Yuen（英国 NIBSC）、Dorothy Xing（英国 NIBSC）、Michael J. Corbel（英国 NIBSC）]

###### 2. 不活化ポリオ混合ワクチンの品質確保に関する研究

不活化ポリオワクチン（IPV）は、DPT-IPV 4 種混合ワクチンとして開発が進められている。現在 DPT ワクチンの力価試験に用いられている標準品、参照品及び IPV の参照品を用いて、DPT-IPV を試験することに問題がないか検討した。その結果、DPT ワクチンの力価標準品、参照品は DPT-IPV に対しても使用可能であることが示唆さ

れた。IPVでは参照品と試作DPT-IPVで反応性に違いが認められる型があったが、限られたロット数による解析であることから引き続き検討が必要である。[落合雅樹、白土東子(ウイルス第二部)、片山和彦(ウイルス第二部)、脇田隆宇(ウイルス第二部)、高橋元秀(細菌第二部)、蒲地一成(細菌第二部)、堀内善信(医薬品医療機器総合機構)]

### 3. 予防接種後健康被害ならびに副反応とワクチン成分及び性状に関する研究

DPTワクチン接種後副反応として、急性血小板減少性紫斑病(ITP)が平成17、19年度にそれぞれ6、5例と、従来の発生頻度(1000万人接種あたり1人程度)に比べ高頻度な報告があった。そこで、ITPの発症に関与する可能性があるワクチン側の因子について検討した。品質管理試験として国家検定が実施されている因子についてはその成績とITPが報告されたワクチンロットの関連性について調査が進められることが、ワクチン側のリスク因子解明に重要である。[落合雅樹、内藤誠之郎、片岡紀代、多屋馨子(感染症情報センター)、堀内善信(医薬品医療機器総合機構)]

### 4. 血液製剤へのエンドトキシン試験法適用に関する研究

これまでの研究からアンチトロンビン製剤はエンドトキシン試験において強い反応阻害作用を示すことから、希釈による反応干渉因子の除去では感度が不足し本試験法の適用は不可能であった。そこで、近年開発された光散乱方式エンドトキシン測定法を用いてアンチトロンビン製剤へのエンドトキシン試験適用の可能性について検討した。本法は、従来のカイネティック比濁法に比べ高感度なエンドトキシン測定が可能であったが、希釈のみでアンチトロンビン製剤の反応干渉因子を除去することはできなかった。しかし、希釈後加熱することにより反応干渉因子を除去し、エンドトキシンの測定が可能となることが示唆された。[落合雅樹、山本明彦(細菌第二部)、岩城正昭(細菌第二部)、内藤誠之郎]

### 5. 日本の国家検定制度とWHOの考えるワクチンロットリリースの比較

日本の国家検定制度とWHOが作成した「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities 案(第5版)」に示されるロットリリースに対する考え方を比較した。その結果、現在のところ我が国で実施していないロットリリースにおけるサマリーロッ

トプロトコール審査は、ワクチンの品質保証システムの向上にとって重要なプロセスであり、国際的な調和の観点からも今後我が国に導入し、発展させていくことが望まれる。[落合雅樹、内藤誠之郎、花田賢太郎、渡辺治雄(副所長)]

## II. 新規ワクチンに関する研究

### 1. 溶解性マイクロニードルアレイを用いた経皮ワクチンに関する研究

溶解性マイクロニードルアレイは、薬物を含有した水溶性・洩糸性高分子を、マイクロメートルオーダーの微小針に成型・乾燥し、基盤上に配列した新規の皮膚薬物送達システムである。微小針は皮膚上層のみに刺入・溶解し、薬物を皮内に送達する。この新規システムのワクチンへの応用可能性を検討するため、以下の研究を行った。

#### (1) 皮内注射との比較

卵白アルブミン(OVA)をモデル抗原として溶解性マイクロニードルアレイで免疫した場合と皮内注射した場合とのマウスにおける抗体応答の用量反応性を比較した。その結果、溶解性マイクロニードルアレイは、皮内注射と同等の効率で免疫応答を誘導することが明らかになった。

#### (2) 血中抗体の持続

OVA含有溶解性マイクロニードルアレイでマウスを3回免疫してから、約10ヶ月後採血して、血中の抗原特異的IgG抗体価を測定したところ、免疫直後の抗体価とほとんど変わらないレベルであった。溶解性マイクロニードルアレイによって誘導される血中抗体が長期間持続することが示された。

[内藤誠之郎、落合雅樹、片岡紀代、清原知子(ウイルス第二部)、前山順一(血液・安全性研究部)、伊藤由佳子、高田寛治(京都薬科大学)]

## 品質管理に関する業務

### I. 生物学的製剤の国家検定・検査に関する品質保証業務

#### 1. WHOアセスメントへの対応準備

平成22年中に計画されている「ワクチンのNational regulatory system(国家規制制度)に対するWHOアセスメント」への対応として、WHOへの事前提出が必要な自己評価票及び関連資料(規制当局によるロットリリース及びラボラトリーアクセス)を厚生労働省および所内

## 検定検査品質保証室

関連部門と調整し取り纏めた。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、片岡紀代、花田賢太郎]

### 2. 国家検定に関する SOP 原本の一元管理

平成 21 年度中に、新規作成 38 通、修正 7 通、改訂 38 通、廃止 1 通の SOP を受け付けた。また、初期の回収から漏れていた SOP 原本を 50 通回収した。平成 21 年度末に有効な SOP は 436 通である。

[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、花田賢太郎]

### 3. 検定・検査標準作業手順書作成要綱の改定

当室で作成した改定案をもとに品質保証運営委員会における修正を経て、業務運営委員会および検定協議会(平成 22 年 2 月 4 日)にて承認された。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

### 4. 生物学的製剤の国家検定における品質マネジメント指針の改定(第 4 版)

品質マネジメント指針の「原則」および付属資料 2 などの改定案について、品質保証運営委員会での修正を経て、業務運営委員会および検定協議会(平成 21 年 5 月 7 日)にて承認された。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

### 5. 国家検定関連内規の制定

当室で原案を作成した「国家検定の実施に関わる標準作業手順書の閲覧について」(平成 21 年 4 月 30 日)、「部長等および室長が交代する際の検定 SOP の取扱いについて」(平成 21 年 6 月 25 日)、「生物学的製剤基準に記載されている国内標準品及び国内参照品、試験毒素等の製品交付についての国立感染症研究所の内規」(平成 21 年 9 月 3 日)が、それぞれ承認された。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

### 6. 検定・検査教育研修会への協力

教育研修小委員会による講習会の開催に協力し、講師等を務めた。また、これに伴い、検定関係者の名簿を整備し、講習会への出席者の記録を行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、内田孝子、花田賢太郎]

### 7. 検定業務評価委員会による査察への協力

事前に査察対象室の SOP ファイルを準備して、査察委員に提出した。すべての査察に同行して意見を述べた。[落合雅樹、内藤誠之郎、内田孝子]

### 8. 検定検査品質保証室のウェブページの運営

検定検査業務の円滑な遂行に資するために、検定検査品質保証室のウェブページを、随時、最新の状態に更新した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、花田賢太郎]

### 9. 生物学的製剤基準ウェブページの整備

生物学的製剤基準のウェブページを、これまでの生物学的製剤基準の改正内容を反映させて最新の状態に整備した。[内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、花田賢太郎]

## II. 国家検定・検査業務品質管理コンピュータシステム関連業務

### 1. 検定コンピュータシステムの管理者業務

検定コンピュータシステムの日常メンテナンス業務およびシステム管理業務を実施するとともに、トラブル等への対応、必要に応じてシステムの改善を図った。またシステム開発業者との定例会を開催し、システムに関する情報の共有化および今後の方針について検討した。[落合雅樹、片岡紀代、内田孝子、内藤誠之郎]

### 2. 生物学的製剤基準の一部改正等に伴うシステム情報の登録業務

生物学的製剤基準の一部改正(平成 21 年 3 月 31 日及び 7 月 7 日告示)に伴う、検定基準の一部改正(同日告示)に対応し、システム情報の変更を実施した。今年度、新規に承認されたヒトパピローマウイルスワクチン、結合型肺炎球菌ワクチン、輸入新型インフルエンザワクチン(特例承認)のシステムへの登録を行った。また、A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)については、季節性インフルエンザ HA ワクチンとシステム上で区別できるような対応を行った。[片岡紀代、落合雅樹、内田孝子、内藤誠之郎]

## III. ワクチン株製造施設(9 号棟)の運営支援業務

### 1. 品質管理文書の整備に関する支援

9 号棟での新型インフルエンザワクチン株製造の稼働に向けて、品質管理文書を整備する業務を支援した。[内藤誠之郎、落合雅樹]

## 国際協力関係業務

### I. 研修

1. 台湾 BFDA (Mr. Chang-Wen Chi) : ワクチンの品質保証、品質管理について(平成 21 年 7 月) [落合雅樹、内藤誠之郎]

2. 韓国FDA (Mr. Ho-Kyung Oh) : ワクチンの品質管理、標準品の制定・管理について (平成21年12月) [落合雅樹、内藤誠之郎]

3. 韓国FDA (Dr. Choongman Hong, Mr. Young Min Park, Dr. Young-Man Cho) : 日本のワクチンの品質保証制度と感染研の役割について (平成21年12月) [内藤誠之郎]

## II. 講演

1. JICA「ワクチン品質管理技術コース」研修：標準品の制定について (平成21年11月) [落合雅樹]

2. JICA「中国ワクチン予防可能感染症サーベイランス及びコントロール (VPD) プロジェクト」研修：日本のワクチンの品質管理について (平成21年11月) [内藤誠之郎]

## III. WHO 会議参加

1. 60th WHO Expert Committee on Biological Standardization (第60回 WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家会議):平成21年10月、ジュネーブ WHO 本部 [落合雅樹、濱口功 (血液・安全性研究部)、水澤左衛子 (血液・安全性研究部)]

2. WHO Workshop on Lot Release of Vaccines (ワクチンのロットリリースに関するワークショップ):平成21年12月、北京。[内藤誠之郎、大井恒宏 (医薬食品局)]

## 発表業績一覧

### I. 誌上発表

1. 欧文発表  
1) Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J, Furuhashi K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K. An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan. *Biologicals* 37:8-17, 2009.  
2) Masumi A, Hamaguchi I, Kuramitsu M, Mizukami T, Takizawa K, Momose H, Naito S, Yamaguchi K. Interferon regulatory factor-2 induces megakaryopoiesis in mouse bone marrow hematopoietic cells. *FEBS Letters* 583:3493-500, 2009.

### 2. 和文発表

- 1) 落合雅樹、山本明彦、堀内善信:血液製剤に対するエンドトキシン試験法の適用と基準化、*エンドトキシン研究* 12、医学図書出版、93-7, 2009

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Yuen, C., Horiuchi, Y., Asokanathan, C., Cook, S., Douglas-Barsley, A., Ochiai, M., Corbel, M. and Xing, D. An *in vitro* biochemical assay system alternative to the *in vivo* Histamine sensitisation test for pertussis vaccines. 7th World Congress on Alternatives & Animal Use in the Life Sciences, August 30 – September 3, 2009, Rome, Italy

### 2. 国内学会

- 1) 内藤誠之郎, 高田寛治:溶解性マイクロニードルアレイを用いた無痛ワクチンの開発. 第8回国際バイオフォーラム, 平成21年7月, 東京.
- 2) 落合雅樹、山本明彦、片岡紀代、堀内善信、荒川宜親、Development of alternative assays to the mouse histamine sensitization test for acellular pertussis vaccines、第13回日本ワクチン学会学術集会、平成21年9月、札幌
- 3) 内藤誠之郎, 片岡紀代, 清原知子, 落合雅樹, 前山順一, 倉永雅彦, 千北一興, 高田寛治:溶解性マイクロニードルアレイを利用した経皮ワクチンの試み. 第13回日本ワクチン学会, 平成21年9月, 札幌.
- 4) 百瀬暖佳, 水上拓郎, 内藤誠之郎, 前山順一, 益見厚子, 倉光 球, 滝沢和也, 浜口 功:遺伝子発現解析を用いた新たなワクチン安全性評価法構築への試み. 第13回日本ワクチン学会, 平成21年9月, 札幌.