

1 4. 品質保証・管理部

部長 石井 孝司

概要

品質保証・管理部は、平成26年4月に2つの省令室(放射能管理室、検定検査品質保証室)が組織再編されて発足した部である。それぞれの室の機能は大きく異なっているが、管理業務においてそれぞれの室の知見や手法を共有し合うことや、研究面でも放射線を用いた生物学的製剤の品質管理技術など、互いの専門性を生かした取組が期待されている。

第一室は、室長(藤本浩文)、主任研究官2名(作道隆、本田尚子)、研究員1名(楊光)、再任用職員1名(深澤秀輔、真菌部と併任)、非常勤職員1名(土田耕三)の6名からなり、放射線障害防止法に則った適切な施設及び機器の維持管理、並びに施設を使用する放射線業務従事者に対する教育及び訓練を行い、一方で生物学的な研究も実施した。放射線取扱主任者は、戸山庁舎では石井孝司と藤本浩文が、村山庁舎では柗元巖(病原体ゲノム解析研究センター・第一室長)が、ハンセン病研究センターでは塚本裕美子(ハンセン病研究センター感染制御部・主任研究官)が務めた。

感染研戸山庁舎の非密封放射性同位元素(RI)の使用量は、近年のRIを用いない実験手法の発展に伴い減少傾向が続いている。一方で実験スペースの不足から、多くの部でRIを用いない実験をRI管理区域内で行うことを余儀なくされていた。このような状況を考慮した結果、4階から地下2階部分のRI管理区域の非管理区域化を行い、RI実験は地下3階の管理区域に集約した。また、ポリオウイルスのバイオリスク管理基準の厳格化に基づく村山庁舎の施設整備に対応するため、今年度は村山庁舎の6号棟BSL3区域内の放射能管理区域の廃止を行った。BSL3内のRI実験室は、管理区域解除後ポリオウイルス取扱施設に改修された。また、ハンセン病研究センター庁舎では近年RIを用いた実験は行われておらず、薬剤耐性研究センターが設置されたことによる実験スペースの不足が顕著であることから、庁舎内の放射線管理区域の廃止が提案された。放射線管理区域が廃止された場合、RIを用いた実験は戸山庁舎または村山庁舎で行う必要性が生じ、ハンセン病研究センター庁舎に所属する研究者にかな

りの不便を強いることになるが、庁舎内で協議いただいた結果ご理解をいただき、ハンセン病研究センター庁舎内の全ての放射線施設を廃止することが決定された。決定を受けて放射線管理区域の廃止手続きを行い、年度内にRI施設の廃止作業が完了した。

平成29年4月に改正された放射線障害防止法が令和元年9月に施行され、特に危険度の高い特定放射性同位元素に対する防護措置の強化が法律の目的に加えられたため、名称も放射性同位元素等の規制に関する法律と変更された。法令改正に伴い戸山庁舎、村山庁舎それぞれに特定放射性同位元素防護管理者の設置が義務付けられ、戸山庁舎は藤本浩文が、村山庁舎は石井孝司が令和元年9月1日付で選任された。また、法令改正対応のため、それぞれの庁舎のガンマ線照射装置の防護設備の工事を行い、防護措置に関して新たに必要所の規程や実施要領、緊急対応手順書を制定した。なお、放射性同位元素の保管、使用、廃棄に関しては、日頃より放射線取扱業務従事者、各部署の使用施設責任者及び放射能委員によって適切に行われており、各施設も適切に点検を受けて正常に稼働している。

第二室は、室長(落合雅樹)、主任研究官2名(内藤誠之郎、藤田賢太郎)、再任用職員1名(板村繁之、インフルエンザウイルス研究センターと併任)、非常勤職員3名(内田孝子、富樫祐子(業務管理課所属)、岡村望)の7名からなり、生物学的製剤及び抗菌性物質製剤の国家検定・検査における成績の信頼性保証並びにこれらに必要な調査及び研究を行った。

今後の国家検定のあり方として、ワクチンにおいてすでに導入されている製造・試験記録等要約書(サマリーロットプロトコール:SLP)審査について、血液・安全性研究部が中心となって血液製剤等への導入の検討を進めているが、品質保証・管理部も、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカーから提出されたSLP相当様式(案)の確認等に協力している。また、ワクチンの安定供給を確保する観点から、国家検定の期間短縮に向けた取組が求められているが、現在はワクチン逼迫時に限定されている並行検定を、平常時から幅広いワクチンに適用すること(常時並行検

品質保証・管理部

定)について問題点等を整理し、導入に向けて具体的な制度設計を行った。常時並行検定制度の導入により、ワクチンの製造から出荷までの期間の短縮が可能になると考えられる。

平成24年3月に日本が医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme:PIC/S)への加盟申請に合わせて、公的医薬品試験検査機関(Official Medicines Control Laboratory:OMCL)である感染研もPIC/Sが求めるISO17025に準拠した信頼性保証体制が求められるようになった。なかでも、前年度の検定検査業務を所長が総括し今後の方針を決定するマネジメントレビューと、検定検査業務の適切性を厚生労働省が評価する実地調査は、第二室が対応する重要な業務である。令和元年7月29日に所長によるマネジメントレビューが実施され、第二室は各部等から提出された総括書、資料をまとめ、所長のレビューを補佐する役目を担った。また、前年度に引き続き、感染研は令和元年11月22日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課(厚労省監麻課)と独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)によるOMCLの認定に係る調査を受け、令和2年3月23日付で継続認定を受けた。

ワクチンや血液製剤等の国家検定に関して、特に対外的な事柄については、当部が所内の製剤担当部との調整的な役割を担う比率が増えている。例えば、生物学的製剤の標準化に係るWHO Collaborating Centre(WHOCC)に関わる課題、WHOの生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(Expert Committee on Biological Standardization:ECBS)の所内取りまとめを行い、その結果を国際会議で必要に応じて主張し、その結果を所内に持ち帰って報告することなどである。感染研は、1971年からWHOCCとして当時の細菌製剤部が登録され、生物学的製剤の標準化に関する国際的な協力活動を行っていたが、2011年からはウイルス製剤、血液製剤等の生物学的製剤全般を活動内容とする方針が了承され、品質保証・管理部を登録機関とする複数の部によるCC活動(WHO Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Biologicals)が行われている。毎年の活動全般の取りまとめと報告、4年に1度の再認定作業は部の重要な任務である。

平成25年4月1日に改正予防接種法が施行され、PMDAに報告された予防接種後副反応疑い報告書が感染研にも共有されることになり、感染症疫学センターと第二室が協力して集計し、定

期的に所内報告を行っている。さらに、感染症疫学センターと協力して開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計・解析する副反応アプリの改良を進めている。

最後に人事面では、第一室に期限付研究員1名と再任用職員1名、第二室に再任用職員1名が着任し、業務面、研究面いずれも強化が図られた。業務面の負担が大きい部であるが、増員により負担がやや軽減されたこともあり、両室とも研究面での発展を図りたいと考えている。

I. 放射性同位元素使用状況

1. 戸山(国立健康・栄養研究所も含む)

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
³ H	1,017.978	934.250	244.397
¹⁴ C	132.667	18.500	12.051
³² P	356.125	18.500	374.625
³⁵ S	198.230	0	144.364
⁵¹ Cr	0	0	0

保管量下限数量比合計 16.158091

2. 村山

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
³ H	8.695	37	0
¹⁴ C	10.73	0	7.141
³² P	0	0	0
³³ P	0	0	0
³⁵ S	6.5	0	6.5

保管量下限数量比合計 0.4

3. ハンセン病研究センター

(単位 MBq)

核種	前年度繰越量	入庫量	使用量
¹⁴ C	0	0	0

保管量下限数量比合計 0.0

II. 従事者数

- 戸山 58名(国立健康・栄養研究所も含む)
- 村山 15名
- ハンセン 17名

III. 講習会受講者数

1. 新規・継続者講習会

日時	受講者数	備考
平成31年4月10日	8	新規
令和元年5月10日	92	継続
5月15日	19	継続(ハンセン)

5月27日	95	継続
6月6日	10	新規・継続
10月2日	5	新規・継続
令和2年2月6日	2	新規
合計	231	

セキュリティに係る講習会を除く

新規者講習会には、再従事者登録のための受講を含む

2. 外国語講習会

日時	受講者数	備考
	0	
合計	0	

3. 特別講習会

令和元年8月5日	25	戸山TBS、 防災センター
令和元年8月6日	32	村山TBS、 警備室 排水設備担当業者
令和元年8月22日	6	ハンセンTBS、 警備室
合計	63	

業績

調査・研究

I. 放射線によるDNA損傷とその修復機構の解析

1. クラスターDNA損傷に対する修復タンパク質の認識・結合機構の解析

電離放射線によるDNA損傷には放射線の飛跡に沿って損傷が集中しやすい特徴があると考えられ、クラスターDNA損傷と呼ばれる。単独の損傷の場合と比べるとクラスターDNA損傷は修復されにくいと考えられているがその理由はよくわかっていない。本年度は引き続き、損傷塩基のモデルとして酸化損傷チミン Thymine glycol (TG)を含むDNA分子に二本鎖切断末端認識酵素であるKuタンパク質を作用させ、損傷の有無がKu-DNA間の結合力に与える影響の解析を進めた。既報のKu-DNA複合体中のチミンをTGに置換した分子モデルに対して分子シミュレーションを実行しKu-DNA間の結合力を推定したところ、内部に損傷塩基を持たないDNA末端と比べて、TGが存在するDNA末端ではKuの結合力が減少する可能性が示唆された。しかし計算結果の妥当性を検証するために、計算に用いたTGを含む

DNA 配列と同じ構造を持つ DNA 分子に対して Ku を作用させ、ゲルシフト・アッセイ等複数の手法を用いて Ku-DNA 間の結合力を詳細に解析したところ、Ku を十分量添加した場合には、内部に損傷塩基を持たない DNA 末端と比べて、TG が存在する DNA 末端に Ku を作用させた場合の方が Ku-DNA 複合体の量が減少する傾向が観察されたが、作用させる Ku の量を段階的に減少させると、TG を含む DNA 末端の方がわずかに Ku との複合体を形成しやすい傾向があることが判明した。Ku の DNA 末端認識機構と、Ku 結合後の複合体の安定性は分けて考える必要があるかもしれない。[藤本浩文、石井孝司;小池学、赤松憲、鹿園直哉、渡辺(横谷)立子(量研機構)、樋口真理子、甲斐健師、ミロスラフ ピナック(原子力機構)]

2. 損傷修復タンパク質の核移行制御機構に関する研究

これまでに Ku のサブユニットである Ku70 の核移行シグナル (NLS) を含むペプチド鎖と核輸送タンパク質である importin- α (Imp α) との相互作用を分子シミュレーション、および細胞生物学的手法を用いて解析し、Ku70 NLS 中のリジン残基がアセチル化されると Imp α -Ku70 NLS 間の結合力が低下することを示した。Imp α が結合すると考えられる NLS 配列は Ku 以外の DNA 修復タンパク質にも存在する。そこで本年度は Ku と同じ非相同末端修復機構に関与する別の修復関連タンパク質の NLS と予想される配列に対し、Ku の NLS に対して行った分子シミュレーションと同様の計算を行い、Imp α -NLS 間の結合力の推定を行った。

また、Ku タンパク質の遺伝子は哺乳類以外の生物種にも広く存在することが知られているが、それらの遺伝子産物が哺乳類細胞における Ku と同様の DNA 修復機能を有しているかはよくわかっていない。そこで、昆虫細胞ゲノム中の Ku と予想される遺伝子をクローニングし培養細胞中で発現させたところ、遺伝子産物は発現後速やかに核に移行されることが確認された。[楊光、藤本浩文、石井孝司;小池学(量研機構)]

II. 抗活性酸素物質の細胞内動態に関する研究

電離放射線が生体に与える影響は直接効果と間接効果に大別される。間接効果においては放射線が水に作用することで発生する活性酸素が DNA に損傷を与えると考えられている。また、活性酸素は病原体と宿主との相互作用においても数々の役割が報告されている。

抗活性酸素物質カロテノイドの細胞内動態をつかさどる機構を明らかにするため、まだ明らかにされていないカロテノイドの細胞外搬出機構について、モデル生物の突然変異体を用いて解明を目指している。細胞外搬出を担う遺伝子が座位するゲノム上の領域をポジショナルクローニングの手法で絞り込んでいたが、その領域には未解読の部分があったため、その範囲を含む BAC クローンを取得し、次世代シーケンサーを用いて配列を決定した。その結果得られた未解読の部分解析したところ、脂質異常症の原因遺伝子であり、ウイルスの受容体としても知られる膜貫通型タンパク質の相同分子をコードする遺伝子が存在することを見出した。近縁種の遺伝子データベースから相同配列を取得し系統樹解析を行ったところ、既知遺伝子のオーソログではなく、新しい遺伝子群に属するものであった。ゲノム上において、この遺伝子は多コピー存在し、系統によってはコピー数は 40 ほどであった。優性と優性阻害の対立遺伝子間での差異を調べたところ、この遺伝子には大きな差が見いだせなかったが、近傍に存在する酵素活性ドメインを有する非膜貫通型タンパク質の遺伝子発現に差があった。[作道隆;伴野豊(九州大学)、桑崎誠剛、生川潤子、山本公子、飯塚哲也、瀬筒秀樹(農研機構)]

III. 抗結核薬開発に関する研究

世界中で超多剤耐性結核菌の感染が問題であり新規薬剤の開発は必須である。ストレプトマイシン (SM) を増殖に必要とする SM 要求性ワクチン株 *Mycobacterium bovis* BCG の SM 依存性機構を解明するため、リボソームを精製し、*in vitro* 翻訳を行った。SM を精製過程で除去した SM 依存性リボソームは、翻訳精度が野生型より高く、SM 濃度依存的にミス翻訳の頻度が野生型に近づくことがルシフェラーゼアッセイにより分かった。また SM 耐性へ変異した株の変異部位を同定し、既知の SM 耐性変異と一致することを確認した。[本田尚子、石井孝司;松村隆之(免疫部)、阿戸学(ハンセン病研究センター)、大原直也(岡山大学)]

IV. 細菌型チロシンキナーゼに関する研究

黄色ブドウ球菌のチロシンキナーゼの調節サブユニット CapA と触媒サブユニット CapB にそれぞれ蛍光タンパクタグを付加し、ヒト培養細胞株に発現させた。CapB は膜タンパク質である CapA と共発現させると、細胞質から膜に移行しチロシンキナーゼ活性が上昇、細菌型チロシンキナーゼの触媒サブユニットと調節サブ

ユニットの相互作用と、それに伴うチロシンキナーゼ活性化をヒト培養細胞株内で再現することに成功した。種々変異体を作製し、CapBはCapAのC末端細胞質25-30アミノ酸程度の領域に結合することを確認した。またCapBは付加した蛍光タンパクもチロシンリン酸化する基質特異性が広いキナーゼであること、その活性にはC末端チロシンクラスターの自己リン酸化は必要ないことが明らかとなった。[深澤秀輔;福山まり、宮崎義継(真菌部)]

V. 生物学的製剤等の品質管理に関する研究

1. 残存百日咳毒素活性に関する研究

CHO細胞試験は、精製百日せきワクチンの残存百日咳毒素(PT)活性を測定する試験法の1つであり、欧米では原液等の残存PT活性を測定する試験法として用いられている。本試験法では、細胞の形態的な変化を指標として検鏡下で目視判定を行うが、陽性・陰性の境界域での判定が非常に難しく、判定が観察者の経験等に依存し、施設間再現性等に課題がある。そこで、現在目視判定を行っているCHO細胞の観察について、測定器を用いて取得した細胞画において細胞の形態学的な変化を数値化する画像処理指標値の検討を進め、毒素量依存的な変化を示す指標値が得られた。[落合雅樹、堀内善信、藤田賢太郎、内藤誠之郎、石井孝司;山本明彦(バイオセーフティ管理室)、藤本博己(株式会社 SCREENホールディングス)]

2. ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

1) ワクチンのリスク評価に関する研究

ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査を行った結果、重要度の設定を見直す等の改善点があることがわかった。また、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方等の草案を作成した。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之]

2) 血液製剤等の国家検定へのSLP審査導入について

令和元年7月1日から血液製剤等へのSLP審査導入に伴う試行が開始され、血漿分画製剤メーカー及び抗毒素製剤メーカーから提出されたSLP相当様式(案)の確認等に協力した。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎]

3) 国家検定制度の見直しについてー並行検定の導入

ワクチンの安定供給を確保する観点から、国家検定の期間短縮に向けた取組みが求められている。国家検定の実施に要する期間自体を短縮することは簡単ではないが、製造業者の自家試験と国家検定を並行して実施すること(並行検定)により、ワクチンの製造から出荷までの期間を短縮することは可能であり、実際に、ワクチン逼迫時等においては適用されてきた。そこで、平常時から幅広いワクチンに並行検定を適用すること(常時並行検定)について問題点等を整理し、常時並行検定導入に向けて具体的な制度設計を行った。[石井孝司、内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、板村繁之]

3. 動物試験代替法の検討

生物学的製剤の安全性と有効性を評価する非臨床的試験としての動物試験は、未知の物でも安全性を評価できること、生体としての反応を評価できる等の利点があるものの、その一方で動物飼育等の準備と試験の実施に時間を要すること、個体間のバラツキに起因する実験誤差の幅が大きいこと、使用動物並びにそれらの飼育設備の維持管理に経費を要する欠点がある。国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター新規試験法評価室の日本動物実験代替法評価センター(Japanese Center for the Validation of Alternative Methods:JaCVAM)の運営委員会活動に参加し、主に化粧品、医薬品開発に用いる動物代替試験の代替手順を学んだ。この一方で、所内の3Rs対応の検討を支援した。今年度は、狂犬病ワクチンの力価試験及び不活化試験、B型肝炎ワクチンの力価試験、不活化ポリオワクチン(セービン株)の力価試験、破傷風トキソイドの力価試験について、動物試験代替法の研究を進めた。また、人道的エンドポイントや、安楽死法の改善についても検討した。[石井孝司、落合雅樹;伊藤睦代、林昌宏、西條政幸(ウイルス第一部)、清原知子、染谷雄一、村松正道(ウイルス第二部)、森茂太郎、岩城正昭、加藤はる、柴山恵吾(細菌第二部)、花木賢一(動物管理室)、小島肇(国立医薬品食品衛生研究所)]

放射線管理業務

I. 講習会

新規放射線取扱業務従事者、継続者、新規外国人放射線取扱業務従事者、放射性同位元素を使用しない管理区域立入者に対する教育訓練を実施した(前出の表参照)。[本田尚子、作道隆、藤本浩文、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、

大館幸江、福富康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

II. 日常管理業務

1. 放射性同位元素の購入・入庫登録、保管・使用記録の管理、放射性同位元素の廃棄物の記録と管理、施設点検、汚染検査、排気・排水の放射性同位元素量の測定、施設の定期点検、放射線取扱業務従事者出入り管理、一時立ち入り者の出入り管理と教育及び訓練、従事者の被曝線量の管理、セキュリティに係る毎週の点検等、日常管理業務を行った。

2. 放射性同位元素等で汚染した保管廃棄物を日本アイントープ協会に払い出した。

3. 戸山、村山、ハンセン研の各事業所の管理状況報告書を6月に厚生労働大臣名で原子力規制委員会に研究支援係を経由して提出した。

4. 放射線源登録管理制度に基づき戸山と村山の各事業所の線源固有情報等を研究支援係を通じて6月に電子登録した。

[楊光、本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、大館幸江、福富康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

信頼性保証業務

I. 生物学的製剤の国家検定・検査に関する信頼性保証業務

1. 国家検定及び検査に係るSOP 原本の一元管理

1) 受付件数

令和元年度中に取扱ったSOP原本の実績は、以下の通りである。
検定SOP:新規作成 9件、修正 2件、改訂 47件、廃止 4件、有効SOP数 575通。検査SOP:新規作成0件、修正 0件、改訂 3件、廃止 0件、有効SOP数 54通。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、富樫祐子(総務部)、石井孝司]

2) 各部等で作成されたSOP 案へのコメント提出

検定検査に係る新規に作成されたSOP及び改訂されたSOPのうち、各部等で承認前に作成者から確認を依頼されたものについて、「検定・検査の実施に関わる標準作業手順書(検定等SOP)作成要

綱」を満たしているかといった観点から内容を精査してコメントを提出した。また、SOP案の確認を依頼されたものについて、その後のSOP原本の提出状況を確認した。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、内田孝子、石井孝司]

2. SLP審査に関する業務

1) SLP様式の確認業務

品目間、製販業者間でSLP様式の整合性を図り、適正にSLP審査業務を遂行するために、作成、変更された全てのSLP様式について、製販業者に通知する前の段階で内容を精査し、必要に応じて担当部署に修正等を依頼した。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、石井孝司]

2) SLP様式の製販業者への通知

医薬品医療機器法施行規則第197条の3に基づいてSLP様式を製販業者に通知するための文書の準備を、検定業務専門官と協力して行った。令和元年度中に作成又は変更されて感染研から製販業者に通知されたSLP様式は、計28通であった。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、石井孝司;西塔哲(総務部)]

3) 承認書等の管理及び貸出業務

承認書等は、「承認書等取扱規程」にしたがって厳重なセキュリティのもとで管理され、また、SLP 様式作成及びSLP審査等の担当者に貸し出されている。当室は、総務部業務管理課と協力して承認書等の管理及び貸出業務を行った。[内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、内田孝子、石井孝司;西塔哲(総務部)]

3. マネジメントレビューの実施に関する業務

「検定・検査業務に係るマネジメントレビュー実施手順書」に従い、所長によるマネジメントレビューの実施を補佐した。当部は、マネジメントレビュー総括資料の作成依頼、提出された総括資料の取りまとめ、マネジメントレビューの実施(令和元年7月29日)補佐、所長の評価結果・改善指示事項等のまとめ、関係部署への検定検査業務評価書の配布を行った。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、内田孝子]

4. 公的医薬品試験検査機関(OMCL)としての感染研の認定調査に係る対応に関する業務

GMP調査要領の別添2(公的認定試験検査機関の要件)に従い、感染研は令和元年11月22日に厚労省監麻課とPMDAによるOMCL

品質保証・管理部

の認定に係る調査を受け、令和2年3月23日付でOMCLとして(継続)認定を受けた。[石井孝司、落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之;西塔哲、安藤逸人(総務部)他]

5. 品質保証・管理部第二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、品質保証・管理部第二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、藤田賢太郎、富樫祐子(総務部)、石井孝司]

6. 検定検査業務評価委員会ウェブページの運営

検定検査業務評価委員会からの依頼に応じて、当該委員会ウェブページを随時更新した。[富樫祐子(総務部)、落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

7. 生物学的製剤基準ウェブページの運営

生物学的製剤基準の改正告示に対応して、生物学的製剤基準のウェブページを最新の状態に更新した。[藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、落合雅樹、石井孝司]

8. 検定・検査教育講習会への協力

検定検査教育小委員会による講習会の開催に協力し、また同講習会の講師を務めた。また、講習会の出席者名簿の整備、出席者への受講証の発行、講習会の記録の整理とウェブページへの掲載等の面で、検定検査教育小委員会に協力した。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、岡村望、富樫祐子(総務部)、石井孝司]

9. 検定・検査に係る品質マネジメントに関する文書の整備

1) 第一階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定・検査業務の品質マネジメント指針」第16版案を作成するのに協力し、令和元年10月1日に一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、石井孝司]

2) 第二階層文書の整備

検定検査品質保証委員会が「検定・検査に係る教育訓練に関する手順書」第3版案、「検定・検査に係る逸脱管理に関する手順書」第3版案及び「部長等および室長が交代する際の検定等SOPの取

扱いについて」第4版案を作成するのに協力し、各文書は一部改正された。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、石井孝司]

10. WHOのECBS勉強会の開催と報告

WHOのECBS(令和元年10月21日～25日)で審議予定のガイドライン等に関する勉強会(10月7日)の企画・運営を担当し、帰国後の報告を行った。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、内田孝子、石井孝司;浜口功(血液・安全性研究部)]

11. 村山庁舎10号棟標準品保管室管理業務

10号棟の標準品保管室の管理業務を担当し、入室許可者の管理、室温の温度監視等を行った。[内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、岡村望、富樫祐子(総務部)、石井孝司]

12. 予防接種後副反応疑い(有害事象)報告サーベイランスに関する業務

予防接種法、医薬品医療機器法に基づき、医療機関あるいは企業から厚労省(PMDA)に報告された予防接種後副反応疑い報告書等について、感染症疫学センターと当室が協力して集計し、定期的に所内報告を行った。また、感染症疫学センターと協力して開発した予防接種後副反応疑い報告書等の情報を集計・解析する副反応アプリの改良を進めた。[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、岡村望、石井孝司;多屋馨子、新井智、佐藤弘、森野紗衣子、新橋玲子、鈴木基(感染症疫学センター)]

13. 検定・検査業務必携の改定

平成20年3月以降、長らく改定がなされていなかった検定・検査業務必携について、関係する法規の改定や科学的知見の蓄積に伴う更新などを中心にワーキンググループを組織して、改定を進めて行くことになった。所内の執筆者の協力を得て本年度中に、大部分の改定原稿を入手した。引き続き編集作業を進めている。[板村繁之、内藤誠之郎、藤田賢太郎、落合雅樹、石井孝司;駒瀬勝啓(感染症疫学センター)、柗元巖(病原体ゲノム解析研究センター)]

II. 検定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業務

品質保証・管理部

検定コンピュータシステムの日常メンテナンス業務及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。またシステム保守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及び運用・保守の方針に関する検討を行った。[落合雅樹、藤田賢太郎、富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

2. 検定告示の一部改正等に伴うシステム情報の登録業務

検定告示の一部改正に伴うシステム情報の登録業務を実施した。また今年度、新たに収去検査の対象品目として受け付けた医薬品のシステムへの登録作業を行った。[藤田賢太郎、落合雅樹、富樫祐子(総務部)、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司]

3. 検定コンピュータ関連ウェブページの運営

検定コンピュータシステムの円滑な運用に資するため、検定コンピュータ関連ウェブページ(検定検査コンピュータ小委員会ページを含む)を随時更新した。[富樫祐子(総務部)、落合雅樹、藤田賢太郎、内藤誠之郎、内田孝子、石井孝司]

4. 検定手数料等の算定に係る支援業務

検定業務専門官からの依頼に応じて、検定手数料、試験検査手数料、製品交付手数料等(検定手数料等)の算定に係る支援業務を行った。[富樫祐子(総務部)、落合雅樹、藤田賢太郎、内田孝子、内藤誠之郎、石井孝司;西塔哲、田中豊(総務部)]

信頼性保証に係る国際協力関係業務

I. 研修等

1. 研修

1) 韓国NIFDS(Drs. Yong Seok Kang and Chan Woong Choi):日本と韓国の国家検定制度及び生物学的製剤基準等に係る意見交換(令和元年6月)[落合雅樹、内藤誠之郎、藤田賢太郎、板村繁之、石井孝司]

2. 講師参加

1) 国立保健医療科学院が実施した短期研修薬事衛生管理研修コースにおいて、「生物学的製剤の品質保証」について講義した。(令和元年6月3日、埼玉県和光市)[内藤誠之郎]

2) 国立保健医療科学院における専門課程Ⅲ地域保健臨床研修専攻科の研修生に対する医師卒後臨床研修プログラムにおいて、「生物学的製剤の国家検定」について講義した。(令和元年11月12日)[落合雅樹]

II. 国際会議参加

1. 第4回日中韓ワクチン研究と品質管理に関するシンポジウム(令和元年9月、韓国、ソウル)[石井孝司、落合雅樹;脇田隆宇(所長)、伊藤睦代(ウイルス第一部)、松山州徳(ウイルス第三部)、水上拓郎(血液・安全性研究部)]

2. WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家会議(WHO ECBS;令和元年10月、スイス、ジュネーブWHO本部)[石井孝司、落合雅樹;浜口功(血液・安全性研究部)]

3. 第3回WHO生物製剤の国立試験検査機関ネットワークミーティング(WHO-NNB;令和元年11月、南アフリカ、ヨハネスブルク)[石井孝司、内藤誠之郎]

4. Animal Testing for Vaccines Implementing, Replacement, Reduction and Refinement: Challenges and Priorities(IABS主催;令和元年12月、タイ、バンコク)[石井孝司]

5. WHO 2019新型コロナウイルスの国際研究開発に関するフォーラム(令和2年2月、スイス、ジュネーブWHO本部)[石井孝司]

その他

I. 放射線管理に係る事項

1. ポリオウイルスのバイオリスク管理基準の厳格化(WHO GAPIII)に基づく村山庁舎の施設整備に対応するため、村山庁舎の放射線管理区域縮小作業を行った。平成31年3月4日に原子力規制委員会から承認証が交付されたことを受け、放射線施設(6号棟RI実験室)の廃止作業を行った。また、同時に廃棄施設内の有機廃液焼却装置を廃止した。作業は令和元年9月30日に完了し、放射性同位元素等の規制に関する法律第42条第1項及び同法施行規則第39条第1項に従い、放射線施設の廃止に伴う措置の報告書を原子力規制委員会に提出した。[本田尚子、作道隆、藤本浩文、土田耕三、石井

品質保証・管理部

孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、梶原志津子(総務部)]

2. ハンセン病研究センターに薬剤耐性研究センターが設置されたことに伴い、ハンセン病研究センターにおける業務内容見直しを行った結果、ハンセン病研究センター内の全ての放射線施設を廃止することが決定された。本年度は放射性同位元素等の規制に関する法律第27条第1項に従って承認使用廃止届を、第28条第2項に従って、承認届出使用者廃止措置計画届をそれぞれ作成し、原子力規制委員会に提出した。また同時に廃止作業も行い、令和元年12月27日までに完了した。[作道隆、藤本浩文、石井孝司;大館幸江、福富康夫、武田哲、塚本裕美子、阿戸学、下之段謙二、藤谷正(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

3. 初めて主任者になって1年以内、以降3年に1度の受講が義務づけられている放射線取扱主任者のための定期講習(令和2年3月)を受講した。[藤本浩文]

4. 戸山、村山、ハンセン研の関係者で構成されるRI 3施設協議会(令和元年6月17日)を開催し、各施設が抱える問題点、今後の計画を共有した。[楊光、本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター);大館幸江、福富康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

5. 戸山庁舎の安全連絡協議会(第56回令和元年9月18日)に出席し、委員に放射線管理の状況を説明した。[石井孝司、藤本浩文、作道隆、本田尚子、楊光、深澤秀輔;梶原志津子(総務部)]

6. ハンセン病研究センターの安全連絡協議会(第12回令和2年2月12日)に出席し、委員に放射線管理の状況を説明した。[藤本浩文、石井孝司;福富康夫、塚本裕美子、大館幸江(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

7. 村山庁舎施設運営連絡協議会(第19回令和元年5月30日、第20回令和元年11月27日)に出席し、必要に応じて委員に放射線管理の状況を説明した。[土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)]

8. 令和元年の法改正に基づくセキュリティ強化に対応するための工事を行った。また、新たに必要な所の規程や手順書を作成した。

[楊光、本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、小林亮太郎、眞栄田剛、谷内知可子、内藤万佐子、梶原志津子(総務部)]

9. 令和元年の法改正に合わせ、放射線障害予防規程、放射性同位元素等取扱規則の改訂案を作成した。[楊光、本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、大館幸江、福富康夫、塚本裕美子(ハンセン病研究センター)、梶原志津子(総務部)]

10. セキュリティについての原子力規制委員会の立入検査が戸山庁舎(令和元年12月3日)及び村山庁舎(令和2年1月8日)に対して行われた。設備及び帳簿について検査が行われ、指導事項およびコメントに対応した。[楊光、本田尚子、作道隆、藤本浩文、深澤秀輔、土田耕三、石井孝司;終元巖(病原体ゲノム解析研究センター)、梶原志津子(総務部)]

II. 信頼性保証に係る事項

1. 国内外の機関からの依頼に応じて、生物学的製剤の品質管理試験のデータ解析に用いるために開発した統計解析ソフトウェア(Bioassay Assist)を配付した。今年度の配付実績は、12 機関(国外:8 機関、国内:4 機関)であった。[落合雅樹、藤田賢太郎;富樫祐子(総務部)、内藤誠之郎、内田孝子、堀内善信;脇田隆字(所長)]

発表業績一覧

I. 誌上発表

- 欧文発表
 - Kato A., Fujita K., Ochiai M., Naito S. and Konda T. Study on Procedure for Lot Release of Vaccines in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases 72: 133-141 (2019)
 - Sun L., Kono N., Toh H., Xue H., Sano K., Suzuki T., Ainai A., Orba Y., Yamagishi J., Hasegawa H., Takahashi Y., Itamura S. and Ohnishi K. Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation

- Sequencing. Journal of Visualized Experiments (145), e58804 (2019)
- 3) Sato K., Takahashi Y., Adachi Y., Asanuma H., Ato M., Tashiro T. and Itamura S. Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine. *Heliyon* 5 e01113 (2019)
 - 4) Sakurai A., Ogawa T., Matsumoto J., Kihira T., Fukushima S., Miyata I., Shimizu H., Itamura S., Ouchi K., Hamada A., Tani K., Okabe N. and Yamaguchi T. Regulatory aspects of quality and safety for live recombinant viral vaccines against infectious diseases in Japan. *Vaccine* 37: 6573-6579 (2019)
 - 5) Norizuki M., Kitamura T., Komada K., Sugiyama M., Mizokami M., Xeuatvongsa A., Oulay V. S., Vongphrachanh V., Machida M., Wada K., Ishii K., Kiyohara T., Wakita T. and Hachiya M. Serologic testing of randomly selected children after hepatitis B vaccination: a cross-sectional population-based study in Lao People's Democratic Republic. *BMC Infectious Diseases*, 19, 507 (2019)
 - 6) Iwamoto M., Saso W., Sugiyama R., Ishii K., Ohki M., Nagamori S., Suzuki R., Aizaki H., Ryo A., YunJ. H., Park S. Y., Ohtani N., Muramatsu M., Iwami S., Tanaka Y., Sureau C., Wakita T. and Watashi K. Epidermal growth factor receptor is a host entry cofactor triggering hepatitis B virus internalization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116: 8487-8492 (2019)
 - 7) Motoya T., Umezawa M., Goto K., Doi I., Nagata N., Ikeda Y., Sakuta A., Sasaki N. and Ishii K. High prevalence of hepatitis E virus infection among domestic pigs in Ibaraki Prefecture, Japan. *BMC Veterinary Research*, 15: 87 (2019)
 - 8) Bai H., Shiota T., Yoshizaki S., Saito-Obata M., Malbas Jr F.F., Lupisan S.P., Oshitani H., Takeda N., Muramatsu M., Wakita T., Ishii K. and Li T.C. Detection of Subgenotype IA and IIIA Hepatitis A Viruses in Rivers Flowing through Metro Manila, the Philippines. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 72: 53-55 (2019)
 - 9) Tsukada R., Ono S., Kobayashi H., Wada Y., Nishizawa K., Fujii M., Takeuchi M., Kuroiwa K., Kobayashi Y., Ishii K. and Nakazawa H. A case of hepatitis A infection presumed to be related to clams and investigation on spread of viral contamination from clams. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 72: 44-48 (2019)
 - 10) Fukazawa H., Fukuyama M., Miyazaki Y. Expression of Active Staphylococcus aureus Tyrosine Kinases in a Human Cell Line. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 42:411-416 (2019)
 - 11) Fukazawa H., Fukuyama M., Miyazaki Y. Reconstitution of Bacterial Tyrosine Kinase-Modulator Interaction in a Human Cell Line. *BPB Reports* 3: 28-35 (2020)
2. 和文発表
1. 百瀬暖佳、松岡佐保子、落合雅樹、池辺詠美、大村貞幸、奥山しおり、小西久郎、中村徹、加藤孝宣、浜口功 多施設共同測定による第2次抗HBs人免疫グロブリン国内標準品の力価制定。日本輸血細胞治療学会誌、65: 771-773 (2019)
 2. 神田達郎、森山光彦、石井孝司 A型・E型肝炎 up-to date 新規治療の開発を目指した最新研究 消化器・肝臓内科 6: 96-100 (2019)
- ## II. 学会発表
1. 国際学会等
 - 1) Iwamoto M., Saso W., Sugiyama R., Ishii K., Suzuki R., Aizaki H., Ryo A., Ohtani N., Muramatsu M., Iwami S., Tanaka Y., Wakita T. and Watashi K. Identification of host kinases that regulate hepatitis B virus internalization. The 66th Annual Meeting of the Japanese Society for Virology, Kyoto, Japan, October 28-30, 2018
 - 2) Yang G., Komaki Y. and Ibuki Y. Formaldehyde inhibits UV induced phosphorylation of H2AX (γ -H2AX). 16th International Congress of Radiation Research (ICRR2019) Manchester, UK, August 2019
 - 3) Fujimoto H., Ikuta T., Koike A. and Koike M. Acetylation of nuclear localization signal controls importin-mediated nuclear

transport of Ku70. 16th International Congress of Radiation
Research (ICRR2019) Manchester, UK, August 2019

2. 国内学会等

- 1) 石井孝司 経口肝炎(A型肝炎、E型肝炎)の諸問題、
2019年度日本肝臓学会教育講演会、2019年8月、東京
- 2) 本田尚子、佐藤法仁、中山真彰、松村隆之、関塚剛史、黒田誠、阿戸学、小林和夫、石井孝司、大原直也
16SrRNA 513CC挿入変異とBCGワクチン株のストレプトマイシン依存性 第93回日本細菌学会総会、名古屋、
2020年3月
- 3) 深澤秀輔 ヒト培養細胞株を用いた細菌型チロシンキナーゼの発現解析 日本薬学会第140年会、京都、2020年
3月