

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュレトリーサイエンス

総合研究事業

国家検定の国際調和に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 渡辺治雄

平成19年(2007)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュレトリーサイエンス総合研究事業

国家検定の国際調和に関する研究

平成18年度 研究組織

主任研究者

渡辺治雄 国立感染症研究所副所長

分担研究者

高崎智彦	国立感染症研究所	ウイルス第一部 室長
佐々木次雄	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
堀内善信	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
高橋元秀	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
濱口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 室長
布施 晃	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 室長
鹿野真弓	医薬品医療機器総合機構	生物系審査部 審査役

協力研究者

蒲地一成	国立感染症研究所	細菌第二部 主任研究官
落合正樹	国立感染症研究所	細菌第二部 主任研究官
内藤誠之郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 主任研究官
水上拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 研究官
林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部 研究官

目 次

	頁
I. 総括研究報告	
国家検定の国際調和に関する研究	
主任研究者 渡辺治雄 -----	1
II. 分担研究報告	
1. 日本脳炎ワクチン力価試験の国際的標準化のための実用的研究	
高崎智彦 -----	7
2. ワクチンの品質保証システムに関する研究	
佐々木次雄 -----	12
3. 諸外国における生物学的製剤の国家管理制度	
堀内善信、高橋元秀、佐々木次雄、布施 晃 -----	37
4. ベトナム NCL の調査と研究協力	
高橋元秀、鹿野真弓、佐々木次雄 -----	50
5. 異常毒性否定試験の有効性と国際調和	
浜口 功 -----	55
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	63

I . 総 括 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

国家検定の国際調和に関する研究

主任研究者 渡辺治雄 国立感染症研究所副所長

研究要旨

WHO の査察の結果、わが国の生物学的製剤（特にワクチン）の品質保証およびロットリリースの制度において、WHO が推奨するものとかなり異なる点があることが明らかになった。国際的な調和を図れる点は何かを判断するために、まずは各国において生物学的製剤の品質管理および保証がどのように行われているのかの調査を行うことにした。その結果、わが国と各国の間には制度上の差があることが分かってきた。また品質を管理する上での試験法における国際的調和を図る上での問題点の検討を行い、改良すべき点を明らかにした。さらに、わが国の検定の品質管理の現状を国外に発信するために「国家検定における品質マネジメントシステム」の英訳を行い、積極的に公表していくことにした。今後、引き続き調査を行い、その結果を我が国の生物学的製剤の品質管理の改良に向けて生かしていく予定である。

分担研究者名

高崎智彦	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
佐々木次雄	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
堀内善信	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
高橋元秀	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
濱口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
布施 晃	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
鹿野真弓	医薬品医療機器総合機構 生物系審査部審査役

A. 研究目的

感染症予防上、重要な医薬品である生物学的製剤は薬事法第 42 条の定めにより厚生労働大臣はその製造方法、規格及び試験法について規定し、国家検定の対象としている。生物学的製剤については、WHO の指導もあり各国それぞれに国家管理を行っている。日本の国家検定制度は戦後、GHQ の指導により導入され、その基本姿勢（全ロット検定）は今日に続いている。この間、GMP も導入され、生物学的製剤の品質は当時と比較できないほど向上している。本研究では欧米並びにアジア諸国における生物学製剤に対する国家管理の現状を調査し、しかる

べき生物学的製剤の国家管理の在り方について提言することを目的としている。また、わが国の基準と諸外国の基準では、ワクチンに対する力価試験や安全性試験方法が異なるものもあるので、その整合性を図るべき努力をする。同時に、アジア地域における生物学的製剤に対する品質管理の標準化を目指す。更に、国家検定等を含めたわが国のワクチン品質・有効性・安全性の担保の方策全体の中での承認審査の位置づけやGMP査察のあり方についても考察する。

B. 研究方法

本研究の一番の目玉である「欧米並びにアジア諸国における生物学製剤に対する国家管理の現状調査」対象国として、米国（FDA）、英国（NIBSC）、オーストラリア（TGA）、オランダ（RIVM）、ドイツ（Paul Ehrlich）、中国（NICPBP）、韓国（KFDA）、タイ（NIH）、ベトナム（NICVB）、インド（NIB）、台湾（BFDA, CDC）、インドネシア（BPOM）を選んだ。予め調査すべき質問項目について検討し、統一した調査表を作成した。今年度の調査は、①感染研からの留学生や出張者に託しての調査（ドイツ）、外国のNCL（National Control Laboratory）からの招聘研究者に託しての調査（英国、ベトナム、台湾）、分担研究者が現地に赴いての調査（韓国、インドネシア）、郵送による調査（ベルギー）を行った。

また、国家検定に関連する事項として、ワクチンの品質保証システムに関する研究として、「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」の作成とその英訳版作成を行った。

試験法の改良としては、異常毒性否定試

験法の国際調和を最終目的として、現在の試験法の問題点を明らかにし、対策を示すとともに、これまでに異常毒性否定試験において不合格となった製剤の問題点を解析した。さらに、これまでの検定試験成績から異常毒性否定試験の担う役割と有効性および問題点を明らかにし、今後のワクチンの安全性試験の方向性を検討した。

日本脳炎ワクチンの力価試験は、中和抗体価を測定することで評価している。中和抗体測定法としては、プラーク減少法を用いている。プラークを形成するための細胞としては、従来は鶏胚細胞を用いていたが、初代鶏胚細胞の準備が煩雑であること、ペトリ皿を大量に用いるため、インキュベーター内のスペースも必要であることから、現在、わが国では株化細胞（Vero細胞）を用いて、6穴プレートを用いる方法で実施している。しかし、この方法でも検定試験品のロット数が多い場合には、かなりインキュベーターのスペースを必要とする。また、日本脳炎ウイルスのプラークが形成するまでには、6日ないし7日を要する点も改良の余地がある。このような欠点を改良する方法として、フォーカス形成法を用いる力価試験法を検討した。

C. 研究結果

1) 諸外国におけるワクチンの国家管理制度

諸外国におけるワクチンの国家管理制度を調査した限りにおいては、日本のように全ロットについて試験を行っている国は少なかった。例えば、インドネシアの場合、日本と同じように地方庁の薬事監視員がワクチン製造所に出かけて全ロットを抜き取

るが、そのうち実際に試験を行うのは 10% である。残りの 90% は当該製剤の有効期間 + 1 年間保存し、何か問題が生じた場合の確認用としている。しかし、サマリーロットプロトコル（製造及び試験の要約版）については、全ロット精査を行い、国が出荷を認めている。国家検定における試験項目も、日本とドイツ、ベルギー、インドネシアで比較した限り、大分異なっている。

2) 国家検定における品質マネジメントシステム

わが国の国家検定システムを、ISO9001 や ICH/Q10 に示す品質マネジメントシステムの概念に基づいて整理することは、大事なことである。特に自家試験記録内容や検定結果に疑義が生じた場合にどのように所内で対応すべきかについては、これまで文書化されたルールは無かった。これまでも断片的な文書類は存在し、また常識的な面で捉えていた部分もあったが、GMP 同様、国家検定に関する事項全てを体系的に文書化することにした。所内合意の上に作成された「品質マネジメント指針」の英訳版を作成したことにより、国内外に国立感染症研究所で実施している国家検定システムについて説明可能になった。

3) 試験法の改良

① 国立感染症研究所に保存されている資料によると、百日せきワクチンに対する異常毒性否定試験において不合格になったものは、1960年代が9ロット1970年代が13ロットで1980年代以降不合格となったロットは存在しない。1960年および70年代における全菌体ワクチンの副反応の発生率の高い時期に異常毒性否定試験での不合格率は極めて高いことがわかる。臨床における副反応

とモルモットにおける異常所見の相関についての詳しい解析結果はなく、試験の実効性を論じるのは困難であるが、この時期に毒性検知のための安全性試験として大いに機能していた可能性は高い。無細胞の精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン接種開始後、ワクチン後副反応の発生率は激減した。異常毒性否定試験による不合格ロットも検出してない。しかし、2005年に肺炎球菌ワクチンのあるロットにおいて異常毒性試験のモルモットの体重減少率、肝臓組織の病理検査および血液検査に異常認められ、「不合格」判定が出された。問題となったロット以外にも、製造バルクの違いと異常毒性否定試験でのトレンド解析の結果がほぼ相関しており、製品の品質の均一性を検出するのに有効な試験法であることが示された。

② 日本脳炎ワクチンの力価試験として、現行のプラーク減少法からフォーカス形成法への改良実験を行った。試験品と参照品（レファレンス）の中和抗体価を4段階の免疫濃度（4x、8x、16x、32x 希釈）で比較したところ、濃度に依存した中和抗体価を示し、試験品の8倍濃度の中和抗体価を除いていずれの段階でも試験品が参照品に比べて高い抗体価を示した。この抗体価を、平行線定量法により相対力価をもとめて、プラーク法による方法と比較したところ、平行線の傾きはプラーク法に比べてやや低い傾向があったが、ほぼ同等の定量が可能であった。これらの平行線定量の結果、算出された参照品に対する相対力価は、プラーク法での 3.18 に対し、フォーカス法では 4.36 であり、試験品の 8 倍濃度の力価を使用しなかった場合は 4.96 とより高い相対力

価を示したが、合格と判定された。

D. 考 察

1) 諸外国におけるワクチンの国家管理制度

予め十分検討の上、調査を開始したが、わが国と諸外国では検定制度が異なることより、設問内容が理解されなかったり、国家検定機関だけでは回答できなかったりした。初年度の調査結果より、比較対象事項が明白になったので、次年度はこれまで回答のあった国の情報で不十分なる回答内容の充実をはかる。また、回答内容に疑問がある場合には確認を行う。さらに、質問項目の追加として、可能であれば不合格について、試験項目、件数、手順等の情報を収集する。標準品についても種類、作製方法、作製者、承認法等の情報を収集する。サーベランスについては感染症情報との関連、所轄の機関、副作用情報収集の有無などについても収集する。また、初年度に調査を行えなかった中国、インド、米国、オーストラリアなどについても調査を行う。

2) 国家検定における品質マネジメントシステム

生物学的製剤の国家検定業務に必要な品質マネジメントシステムについて、その標準的なあり方を示すことにより、生物学的製剤の国立検定機関（NCL: National Control Laboratory）として、国民に信頼のおける高品質の生物学的製剤を供給することを目的に「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」を作成した。更に本指針内容の英訳版を作成したことより、今後 WHO 査察団に対してもわが国の国家検定システムを十分理解していただく

ことが可能になった。

3) 試験法の改良

① 異常毒性否定試験の基準値については、日本とそれ以外では若干異なっている。たとえばヨーロッパ薬局方(EP)では「接種後24時間以内もしくはモノグラフで規定されている時間内に死亡の場合、異常」とされているし、アメリカ薬局方(USP)では「接種後48時間観察し、死亡がない場合もしくは異常所見を示さない場合正常」と規定している。現在、日本における異常毒性否定試験の主眼が品質の均一性にあるため、異常の観察のみならず、接種後7日間の体重変化率のトレンド解析を行なっている。肺炎球菌ワクチンの異常はまさに、トレンド解析で検出できたもので、安全性試験としては有効な試験と言える。一方、ヨーロッパは異常毒性否定試験の重要性に関しては懐疑的である。ワクチンが今なお生物由来材料を用いていることを考慮すると、GMPに基づく製品であっても有効な安全性試験はロットリリース前に必須であると考え。今後安全性試験法の国際的調和をさらに図る必要があると考える。

② プラーク形成法もフォーカス法も、どちらもウイルス数を計測する方法であるが、フォーカス法は、そもそもウイルスに感染した細胞で産生されるウイルス抗原を計測する方法であり、プラーク形成はウイルスによって細胞変性をきたした結果、シート状になった細胞のなかに細胞は剥離し抜けが生じる現象を応用したものであり、その検出しているものに違いがある。プラーク法はウイルス粒子が産生されて細胞に変性を生じさせなければならないため、日本脳炎ウイルスの場合、ウイルス感染から6日

～7 日を要するが、フォーカス法はウイルス抗原が細胞内に産生されれば良いので 24 時間から 32 時間で検出が可能であり、細胞のコンディションに左右されることも比較的少ない。また、6 穴プレートを用いるプラーク法では、試験品と参照品の中和力価を求めるためには 16 枚のプレートが必要である。しかしながら、フォーカス法の場合は 96 穴プレートを用いるため 1 枚のプレートを用いるのみである。以上のような利点から、フォーカス法を用いた中和抗体価を算出し、現行の平行線定量法による合否判定を実施したところ、応用可能である結果が得られた。フォーカス法の欠点としては、抗原検出に抗体を使用することから、その点で試験単価がプラーク法より高くなる点があるが、試験に要する日数の短縮とフォーカス形成の確実性から十分導入を検討するに値する方法であると考えられる。今後は、相対力価が 1.5 以下の試験品に関して同様の検討を実施し、合否に影響を与えるか否かをさらに検討する予定である。

E. 結論

1) 諸外国におけるワクチンの国家管理制度

初年度は各国の生物学製剤に対する国家管理の現状調査表を作成し、数カ国の NCL を訪問する折、または海外研究者を招聘した場合に調査した。調査表をもとに設問した結果、回答できる担当者が複数の部署に所属している国が多いこと、調査票の内容が十分理解されていない部分があった。今後の調査に反映では、相手国の NCL 担当だけでなく生物学的製剤の保健省等の行政担

当官との聞き取りを実施する必要性が確認された。

2) 国家検定における品質マネジメントシステム

わが国の国家検定システムを外人に理解していただくに、マネジメント指針の英訳版を作成した。またマネジメント指針の説明版として、Power Point 資料も必要ではあるが、今年度は完成できなかったので、来年度の研究課題としたい。

3) 試験法の改良

① 安全性試験設定の基本方針は①毒性を検出するためにできるだけ感度の高い方法を採用する。②試験はなるべく簡便な方法を選ぶ。In vivo 試験の in vitro 試験への代替えを積極的に検討する。③定性的な方法よりも定量的な方法を選択する。④再現性の高い試験法を選択する。このような基本方針に従って、今後異常毒性否定試験にかわる新しい安全性試験の開発導入が必要である。

② 現在、Vero 細胞を用いてプラーク形成法により実施されている日本脳炎不活化ワクチン力価検定法を、ウイルス接種後 2 日間でフォーカスを形成できる PAP 法を応用したフォーカス計数による方法が、現行の平行線定量法を用いる現行力価試験に応用することが可能であることが示唆された。

F. 健康危害情報

なし

G. 論文発表

1. 研究発表

Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Kato H,

Naito S, Maeyama J-I, Masumi A,
Kuramitsu M, Takizawa K, Mochizuki M,
Ochiai M, Yamamoto A, Horiuchi Y,
Nomura N, Watanabe S, Yamaguch K:
Two vaccine toxicity-related genes Agp
and Hpx could prove useful for pertussis
vaccine safety control, *Vaccine, In press.*

2. 学会発表

A. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む）

1. 実用新案登録
なし
2. その他
なし

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

日本脳炎ワクチン力価試験の国際的標準化のための実用的研究
—PAP 法を応用したフォーカス計測法による日本脳炎ワクチン力価試験法の検討—

分担研究者 高崎智彦 (国立感染症研究所ウイルス第一部)

協力研究者：林 昌宏 (国立感染症研究所ウイルス第一部)

日本脳炎ワクチンの力価試験は、中和抗体価を測定することで評価している。中和抗体測定法としては、プラーク減少法を用いている。プラークを形成するための細胞としては、従来は鶏胚細胞を用いていたが、初代鶏胚細胞の準備が煩雑であること、ペトリ皿を大量に用いるため、インキュベーター内のスペースも必要であることから、現在、わが国では株化細胞 (Vero細胞) を用いて、6 穴プレートを用いる方法で実施している。しかし、この方法でも検定試験品のロット数が多い場合には、かなりインキュベーターのスペースを必要とする。また、日本脳炎ウイルスのプラークが形成するまでには、6 日ないし 7 日を要する点も改良の余地がある。このような欠点を改良する方法として、フォーカス形成法を用いる力価試験法を検討した。その結果、ウイルス接種後 2 日間でフォーカスを形成できる本方法が、現行の平行線定量法を用いる現行力価試験に適用することが可能であることが示唆された。

A. 研究目的

日本脳炎ワクチンの力価試験は、中和抗体価を測定することで評価している。中和抗体測定法としては、プラーク減少法を用いている。プラークを形成するための細胞としては、従来は鶏胚細胞を用いていたが、初代鶏胚細胞の準備が煩雑であること、ペトリ皿を大量に用いるため、インキュベーター内のスペースも必要であることから、現在、わが国では株化細胞 (Vero 細胞) を用いて、6 穴プレートを用いる方法で実施している。この方法は、日本脳炎不活化ワクチンを製造しているタイ、ベトナムなどと

も統一する計画が WHO (SEARO) を通じて進行中である。今後、日本脳炎不活化ワクチンの力価試験をさらに簡便かつ迅速に実施するために 96 穴プレートを用いるフォーカス法 (PAP 法) による方法を検討した (図 1)。

B. 研究方法

細胞プレートの作成手順

細胞継代と同様にトリプシン処理を行い、細胞培養液を用いて細胞数を 2×10^5 cells/ml に調整する。十分に攪拌した細胞

浮遊液を 96 well プレートに 100 μ l/well で分注(2 x 10⁴ cells/well)し、37℃、5% CO₂ 下で 1 晩培養する。このことにより均一な細胞シートとなる。培養 1 日後に使用した。

ウイルスの接種と細胞固定

細胞プレートの培養上清を完全に除き、対照ウイルス、血清・ウイルス混和液のそれぞれを 25 μ l/well で接種する。接種直後に接種液が細胞全面に行渡るようにし、37℃、5% CO₂ 下で 1 時間ウイルスを吸着させる。細胞培養液を加え 37℃、5% CO₂ 下で 46 時間培養する。46 時間培養後、培養上清を除去し PBS(-)で洗浄・除去後、99.5%のエタノールを 100 μ l/well 加え室温で 5 分間固定する。この作業を合計 2 度行い、固定後エタノールを除去し、風乾した。

PAP 複合体を用いたフォーカス計数法

固定後の細胞に抗日本脳炎ウイルスウサギ血清を 37℃、30 分間反応させた。PBS(-)で洗浄後、抗ウサギヤギ血清を加え振とう後 37℃、30 分間反応させ、PBS(-)で洗浄後、標識抗体として PAP-rabbit ポリクローナル抗体を 37℃、30 分間反応させた。PBS(-)で洗浄後、ペルオキシダーゼを室温で 5-30 分間反応させる。フォーカスが観察された時点でプレートを流水で洗浄し反応を停止し、フォーカスを計測した。

相対力価の算出と合否判定

計測したフォーカス数から、reduction%を算出し、中和力価を対数表示で算出し、BioAssay Assist による平行線定量法を用いて参照品に対する試験品の相対力価を算出した。

C. 研究結果

試験品と参照品（レファレンス）の中和抗体価を対数で表したグラフが図 2 である。4 段階の免疫濃度（4x、8x、16x、32x 希釈）に依存した中和抗体価を示し、試験品の 8 倍濃度の中和抗体価を除いていずれの段階でも試験品が参照品に比べて高い抗体価を示した。この抗体価を、BaioAssay Assist を用いた平行線定量法により相対力価をもとめて、プラーク法による方法と比較した

（図 3）。平行線の傾きが、プラーク法に比べてやや低い傾向があったが、ほぼ同等の定量が可能であった。また、低値を示したフォーカス法の 8 倍の中和抗体価をデータとして使用せずに解析したものが図 4 である。この場合、フォーカス法による傾きは、プラーク法により近いものとなった。これらの平行線定量の結果、算出された参照品に対する相対力価は、プラーク法での 3.18 に対し、フォーカス法では 4.36 であり、試験品の 8 倍濃度の力価を使用しなかった場合は 4.96 とより高い相対力価を示したが、合格と判定された。

D. 考 察

プラーク形成法もフォーカス法も、どちらもウイルス数を計測する方法であるが、フォーカス法は、そもそもウイルスに感染した細胞で産生されるウイルス抗原を計測する方法であり、プラーク形成はウイルスによって細胞変性をきたした結果、シート状になった細胞のなかに細胞は剥離し抜けが生じる現象を応用したものであり、その検出しているものに違いがある。プラーク法はウイルス粒子が産生されて細胞に変性を生じさせなければならないため、日本脳炎ウイルスの場合、ウイルス感染から 6 日～7 日を要するが、フォーカス法はウイルス抗原が細胞内に産生されれば良いので 24 時間から 32 時間で検出が可能であり、細胞のコンディションに左右されることも比較的少ない。また、6 穴プレートを用いるプラーク法では、試験品と参照品の中和力価を求めるためには 16 枚のプレートが必要である。しかしながら、フォーカス法の場合は 96 穴プレートを用いるため 1 枚のプレートを用いるのみである。以上のような利点から、フォーカス法を用いた中和抗体価を算出し、現行の平行線定量法による合否判定を実施したところ、応用可能である結果が得られた。フォーカス法の欠点としては、抗原検出に抗体を使用することから、その点で試験単価がプラーク法より高くなる点があるが、試験に要する日数の短縮とフォーカス形成の確実性から十分導入を検討するに値する方法であると考えられる。今後は、相対力価が 1.5 以下の試験品に関して同様の検討を実施し、合否に影響を与えるか

否かをさらに検討する予定である。

E. 結 論

現在、Vero 細胞を用いてプラーク形成法により実施されている日本脳炎不活化ワクチン力価検定法を、ウイルス接種後 2 日間でフォーカスを形成できる PAP 法を応用したフォーカス計数による方法が、現行の平行線定量法を用いる現行力価試験に応用することが可能であることが示唆された。

F. 健康危険情報

な し

G. 研究発表

1. 論文

な し

2. 学会発表

な し

図1

PAP法におけるウイルス接種と培養

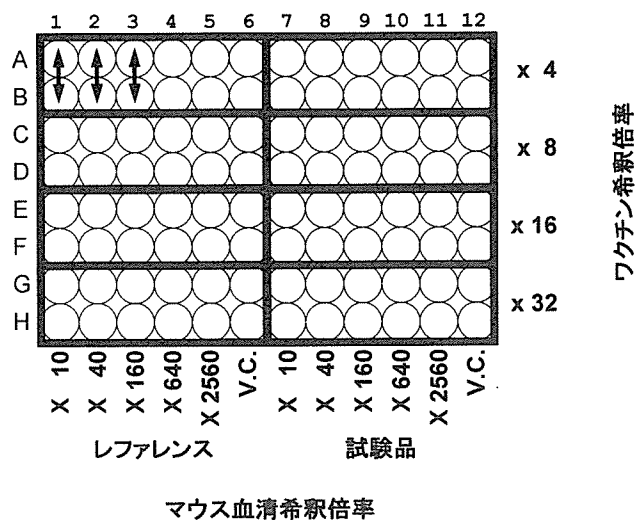


図2

ワクチン接種マウス血清中のPAP法を用いた日本脳炎中和抗体価

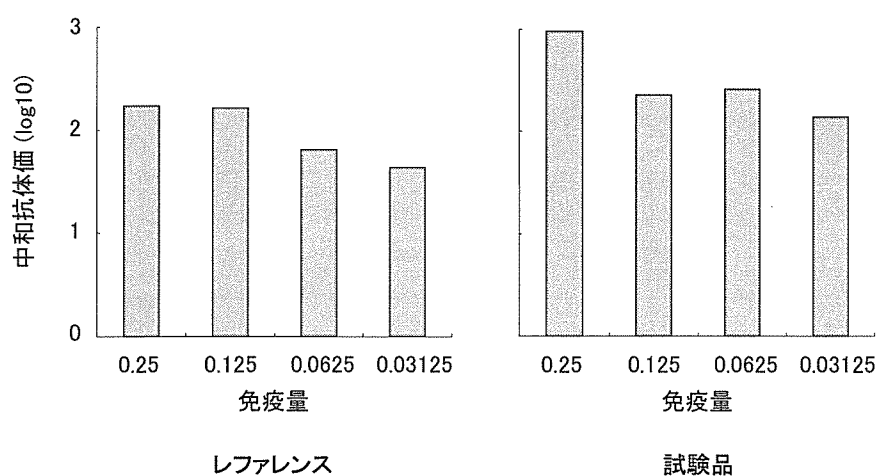


図3

平行線定量法による相対力価

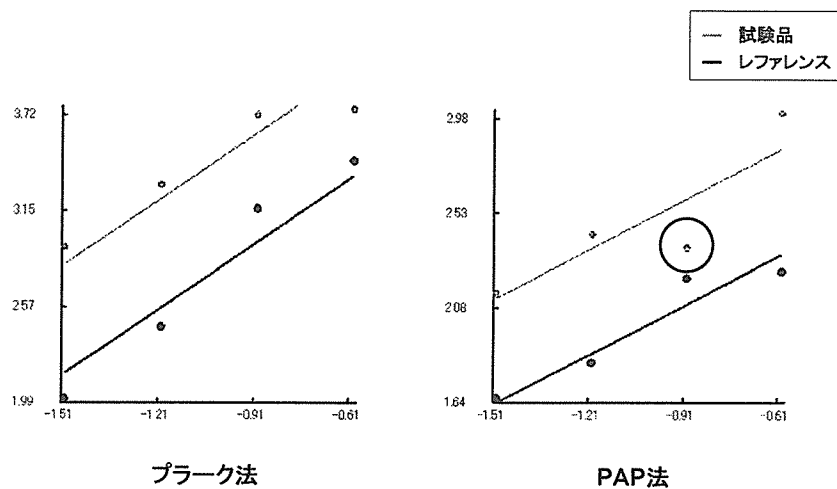
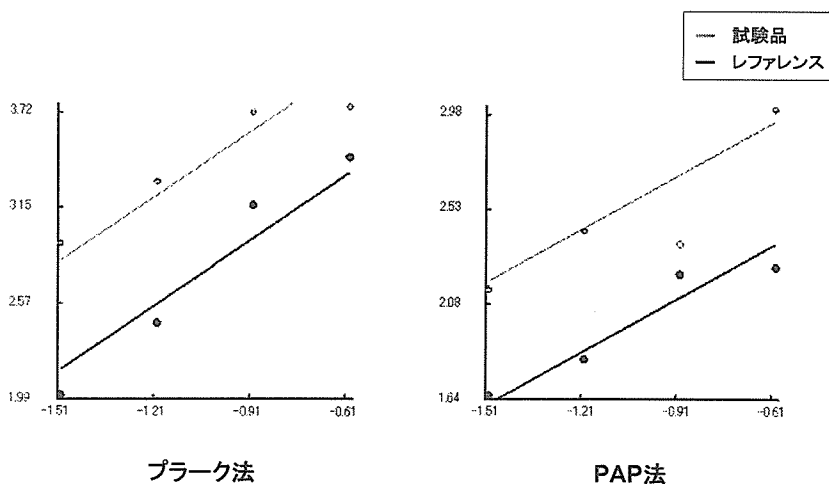


図4

修正後の平行線定量法による相対力価



分担研究報告書

ワクチンの品質保証システムに関する研究

分担研究者 佐々木次雄（国立感染症研究所細菌第一部）

協力研究者 国立感染症研究所内 業務運営委員会、品質保証運営委員会

研究要旨

生物学的製剤の国家検定業務に必要な品質マネジメントシステムについて、その標準的なあり方を示すことにより、生物学的製剤の国立検定機関（NCL: National Control Laboratory）として、国民に信頼のおける高品質の生物学的製剤を供給することを目的に「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」を作成し、更にこの内容を外国人にも理解していただくよう、その英訳版を作成した。

A. 研究目的

わが国で国家検定制度が始まった 1948 年以来今日まで、生物学的製剤基準に収載されているワクチン類に関しては、全ロット検定を採用してきたが、ワクチンの安全性、有効性、品質確保の上から、また諸外国の現状等を勘案したグローバルな視点から、21 世紀におけるワクチンの品質に国がどのように係るべきかを検討するのが本研究事業の主要テーマである。2002 年及び 2004 年に来日した WHO 査察チームに指摘された幾つかの事項の中に、ワクチンの国家管理研究所（NCL: National Control Laboratory）である国立感染症研究所には、国家検定を実施するにあたって必要な品質マネジメントシステムが無く、その確立が求められた。品質マネジメントシステムとは、ISO9001 が定める顧客満足の提供、改善活動の継続を実施することにより、社会

的信用の維持と共に競争力の向上が図られ、企業が発展することを目指すものである。薬事法第 43 条で保証されている国家検定にこの考えを導入することには、違和感も覚えたが、ICH/Q10 ガイドライン（Pharmaceutical Quality System）案が出されてから製薬企業においても品質マネジメントシステムの考え方が浸透しつつあり、ワクチンの国家管理研究所として、国家検定を通じて国民に満足いただける安全で有効なワクチンを供給するシステムを「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」として文書化することにした。

B. 研究方法

所内で議論の上、「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」を作成した。本指針は、11 項目から構成され、国家検定実施上の法典のようなものである。

今年度の分担研究として、本指針を英訳した。その英訳には WHO Technical Report Series (WHO-TRS) で使用される用語や米国 FDA で使用される用語も参考にした。英訳版については、当所「業務運営委員会」及び「検定協議会」に提出し、所内合意も得られた。

C. 研究経過

品質マネジメント指針で使用されているわが国独自の検定関連用語にどのような訳語を与えるべきか、当所「業務運営委員会」及び「検定協議会」に諮り、一応の所内合意は得られた。しかし、マネジメント指針にそれらの訳語を入れてもバランスが悪く、また外人の立場に立った際に理解しがたいと思われる箇所も多々あった。例えば、“国家検定”は、通常、National Control Test、National Control Assay、National Test、National Assay と訳されることが多い。指針のタイトル「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」を“Guidance for Quality Management of Biological Products in National Control Test”とするよりは、わが国の国家検定制度が分かるように、“Guidance for Quality Management of Biological Products in Government Certification”の方が良いと思われた。本文中に何度も出てくる「検定」とか「試験」はある意味では同意語であり、「検定」と「試験」が同時に出てきた場合には、「検定」を Test Requests、「試験」を Laboratory Tests にした。また、「検定」が独立して出てきた箇所では、Laboratory Tests にした。「検定業務」は暫定的に Quality Testing にした。検定基準は、Standards on Testing、製剤担当室長並び

に製剤担当部長は、The head and the director of product review division にした。国立感染症研究所では部名に Department を、国立医薬品食品衛生研究所では Division を当てているが、FDA や他国の NCL でも感染研の部に相当する機能組織には Division を当てるのが多いので、敢えてそのようにした。

D. 考察

わが国の国家検定システムを、ISO9001 や ICH/Q10 に示す品質マネジメントシステムの概念に基づいて整理することは、大事なことである。特に自家試験記録内容や検定結果に疑義が生じた場合にどのように所内で対応すべきかについては、これまで文書化されたルールは無かった。これまでも断片的な文書類は存在し、また常識的な面で捉えていた部分もあったが、GMP 同様、国家検定に関する事項全てを体系的に文書化することにした。所内合意の上に作成された「品質マネジメント指針」の英訳版を作成したことにより、国内外に国立感染症研究所で実施している国家検定システムについて説明可能になった。

E. 結論

わが国の国家検定システムを外人に理解していただくに、マネジメント指針の英訳版を作成した。またマネジメント指針の説明版として、Power Point 資料も必要ではあるが、今年度は完成できなかったのもので、来年度の研究課題としたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文：なし
2. 学会発表：なし

(資料)

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

Guidance for Quality Management of Biological Products in Government Certification

TABLE OF CONTENTS

1. 序文 INTRODUCTION	15
用語 GLOSSARY	15
2. 品質マネジメント QUALITY MANAGEMENT	16
2.1 原則 BASIC PRINCIPLES	16
2.2 自己点検及び内部監査 SELF-INSPECTION AND INTERNAL AUDIT	18
3. 検定業務に従事する職員 PERSONNEL ENGAGED IN QUALITY TESTING.....	19
3.1 職員の適格性 PERSONNEL QUALIFICATION.....	19
3.2 教育研修 EDUCATION AND TRAINING	20
4. 構造及び設備 BUILDINGS AND FACILITIES.....	21
4.1 試験施設 TESTING FACILITIES.....	21
4.2 動物施設 ANIMAL FACILITIES.....	21
5. コンピュータ COMPUTER NETWORKS AND SYSTEMS.....	22
5.1 コンピュータシステム Computer systems.....	22
6. 文書化及び記録 DOCUMENTS AND RECORDS	23
6.1 文書管理システム DOCUMENT MANAGEMENT SYSTEMS	23
6.2 試験管理記録 TEST MANAGEMENT RECORDS	25
7. 試験管理 MANAGEMENT OF TESTS	26
7.1 一般的管理 GENERAL REQUIREMENTS.....	26
8. バリデーション VALIDATION.....	27

8.1	試験法のバリデーション VALIDATION OF TEST METHODS	27
8.2	試験法の一部改変と新規導入 PARTIAL MODIFICATION OF TEST METHODS AND INITIATION OF NEW TEST METHODS.....	28
9.	検定 LABORATORY TESTS	29
9.1	検定の受付と試験の実施 ACCEPTANCE OF TEST REQUESTS AND CONDUCT OF LABORATORY TESTS.....	29
9.2	自家試験記録の精査 DETAILED EXAMINATION OF IN-HOUSE CONTROL TESTS	30
9.3	再試験 RETESTING.....	32
9.4	各試験の合否判定 JUDGMENT OF ACCEPTANCE OR REJECTION.....	33
9.5	総合判定 OVERALL JUDGMENT	33
10.	標準品・参照品の制定, 管理 ESTABLISHMENT AND MANAGEMENT OF STANDARD AND REFERENCE MATERIALS	34
11.	本品質マネジメント指針の改定の手順 PROCEDURES FOR REVISION OF THIS GUIDANCE DOCUMENT	35

1. 序文 INTRODUCTION

本指針は、国立感染症研究所における生物学的製剤の国家検定・検査業務に必要な品質マネジメントシステムについて、その標準的なあり方を示すことにより、生物学的製剤の国立検定機関（NCL: National Control Laboratory）として、国民に信頼のおける高品質の生物学的製剤を供給することを目的としたものである。

The objective of this guidance document is to supply reliable high-quality biological products to the public by outlining the basic and standard concepts on quality management systems necessary for the conduct of quality control tests and the National Assay for government certification of biological products by the National Institute of Infectious Diseases (NIID) serving as the National Control Laboratory (NCL) for biological products.

用語 GLOSSARY

- 1) 生物学的製剤基準：薬事法第 42 条の定めによって、生物学的製剤の製造方法、規格及び試験法について規定した基準書。本基準に収載されている生物学的製剤は、別途定めるものを除き、本基準に適合し、かつ国の検定機関である国立感染症研究所の検定に合格しなければ市場に出せない。