

- 11.3 検定協議会で承認された改訂版は、当該担当者に配布すること。
- 11.3 After approval by the Biologics Affairs Council the revised guidance document shall be distributed to the personnel or committee members who proposed the revision.
- 11.4 改訂版には各委員会の議事録を証拠書類として保管し、改訂の理由、日時を附則に記録すること。
- 11.4 Meeting minutes of the committees shall be attached to the revised guidance document as supportive evidences and the reasons and date of revision shall be stated in an addendum to the document.

厚生労働科学研究費補助金
(新興・再興感染症研究事業)

分担研究報告書

諸外国における生物学的製剤の国家管理制度

分担研究者

堀内善信、高橋元秀、佐々木次雄 国立感染症研究所 細菌第二部
布施 晃 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究協力者

落合正樹 国立感染症研究所 細菌第二部
内藤 誠之郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

日本の国家検定制度は戦後、GHQ の指導により導入され、その基本姿勢は今日に続いている。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を調査する。日本のシステムの利点を発展させつつ、海外の制度・保証と遜色のない法改正をも視野にいたした提言を目標とする。初年度は調査表を作成し、班員が海外 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。調査対象は欧州とアジア数カ国であったが、調査設問に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。次年度 引き続き実施する調査方法として、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が効率的な調査につながる事が示された。

A. 研究目的

WHO の国立感染症研究所の査察によって諸外国と日本における生物学的製剤の国家管理制度の違いが指摘された。本研究では、欧米およびアジア各国の生物学的製剤の国家管理制度についてアンケートおよび現地調査をもとに調査し、我が国、品質管理制度の在り方の検討資料とする。

B. 研究方法

(1) 質問票の作成と調査依頼

2006 年 8 月から質問票の作成を開始し、10 月に最終案を作成した。アンケートの配布は、本研究班員が直接または関係者を通して調査可能な国に配布をお願いした。ドイツ（ポールエーリッヒ研究所 PEI）と英国（国立生物製剤標準化および品質管理研究所、NIBSC）については当研究所から派遣さ

れている所員をとおして質問票による調査を依頼した。台湾、ベトナムについては来日した関係者に質問票による調査を依頼した。韓国とインドネシアについては現地で直接に調査または資料の入手を行った。ベルギーについてはすでに入手していたものを資料とした。

(2) 本年度調査国

ドイツ (PEI)、英国 (NIBSC)、韓国、ベトナム、台湾、インドネシア、ベルギー (検定品目、検定試験項目等)

(3) 質問票の回収

調査票の項目が調査対象国の NCL 所属機関・組織内に散在していたために、相手機関の情報開示等の事務手続きに時間と承認を要する場合があった。英国 (NIBSC) の調査は部分的な回答として本研究班で招聘した NIBSC の Micher John Corbel 博士から資料の提供を受けた。現地で質問票に従って、個別の担当者から直接調査を行ったインドネシアを除いて、回答が不十分で、こちらが要求している全体を網羅した情報が得られていない。その理由としては、調査の範囲が広いために、回答者が担当部門以外の内容に答えられなかったと思われる。一部、専門英語の誤解で質問の意味が理解されていない場合もあった。

(倫理面への配慮) 本年度はヒト検体を用いた実験、動物実験のいずれも行なわなかった。

C. 研究結果

1. 各国管理制度の比較

国別の包括的な分析は、全ての情報が揃っている国が少ないことから、次年度にまとめる予定である。今年度得られた情報をもとに各国の制度の比較一覧を表 1 にまとめた。情報が不足や確認が必要な項目もあることから、この表は暫定的な中間報告である。

(1) 審査・承認システム

相互承認

EU では生物製剤の審査は加盟国の相互承認を目的とした Decentralized と国内向けの製剤については、審査・承認は個別の加盟国で行うことになっている。ただし、バイオ医薬品や先端医療製剤については EMEA が審査・承認する Centralized システムをとっている。その他の国ではベトナムが相互承認ありと答えているが、輸入のみの一方向と思われる。同様の承認は台湾もありと答えている。インドネシアは東アジア諸国連合 (ASEAN) の PIC/S での相互承認を検討しているが、この組織については照会中である。

(2) 国家検定

試験機関

WHO の Labo access の枠組みでは NRA の責任で民間機関でも試験を行うことが出来ることになっているが、調査した国では、すべて国ないしはそれに準ずる機関が国家検定機関 (NCL) として検定を行っている。試験機関の品質保証規格としては、台湾を除いて、国際標準規格 ISO17025 を取得済みまたは取得の予定である。

検定の方法

すべての調査国で国家検定を試験と SLP 審査で行っている。SLP の様式はドイツでは

所定の書式が要求されていないが、アジアの国では所定の書式を用いている。

検定の頻度

今回の調査の回答では詳細な内容が得られていない。インドネシアは全ロットの10%しか検定としての試験を行わないが、他の国では、基本的には新規製剤は一定期間すべて試験が行われていると思われるが、確認が必要である。いつ、一定期間後の検定の試験が終了するのか、また、終了する場合の条件や製剤に種類による違いについて調査する必要がある。

検定の事務（試験）処理期間

NIBSC ではすべてのワクチン製剤が基本的には60日であるが、血液製剤は30日（日本は50～60日）。インフルエンザワクチンの80%は10日以内で行う。これはEUではこの製剤に対して動物試験が行われないことによると思われる。

(3) GMP 査察

所轄機関

EUでは英国(医薬品医療機器管理庁、MHRA)、ドイツ(州政府)、ベルギー(健康・環境省)が行い、NCLが主体的には行わないが、ドイツでは新しい試験が導入されたときや、問題が発生した場合にはPEIの職員が専門アドバイザーとして参加する。韓国やインドネシアではNRAが地方の下部機関や衛生機関と共同で行っている。

査察の頻度

台湾では2年に1回、インドネシアでは1年に3回との回答が得られているが、ドイ

ツでは定期査察とフォローアップの査察があるがと回答が得られているが、頻度について不明である。その他の国では情報がまだ得られていない。

(4) モニタリング（市販後調査、Pharmacovigilance）

所轄機関

調査したすべての国でNRAが主体的に行っていると回答があったが、インドネシアでは、国、小児科医会、医師会などの委員で構成される独立の組織(NCMF)が行っている。EUでは即時警報システムと連動している。

(5) 標準品

国際標準品はWHOが主導のもとに作成されているが、実務の大半は英国のNIBSCが行っている。それをもとに、各国が国内標準品を整備しているが、地域性のある病原体株が必要な場合にすべて対応が出来ていない。アジアでは韓国で国内標準品の整備が進んでいる。他の国からは情報がまだ得られていない。

2. 検定試験項目

全ての国から情報が得られていないので、今年度は情報の多い、欧州のベルギーとドイツの検定試験項目について日本と比較した。

(1) 欧州と日本のワクチン検定試験項目の比較

ベルギーは欧州内の他の国と比較するとワクチンの検定数が多く、また、OMCLとして国家検定を行っている公衆衛生科学研究所(Science Institute of Public Health)

の生物製剤の標準化部門の責任者である Dr. Roland Dobbelaer 博士が欧州医薬品庁 (EMA) のワクチン専門家委員会の委員長であることから、同国と日本の国家検定試験項目とを比較した (図 2)。全体的にベルギーでは試験項目数が少ない。主な試験項目は力価と同定試験で、それにエンドトキシン試験が製剤によっては加わっている。一般的な物理化学試験や生ワクチンに対する外来性ウイルス否定試験など、日本で行われている大半の安全性試験は実施されていない。この点において、日本と類似の試験を実施しているアジア諸国と大きく異なる。日本がどちらの立場を取るべきか議論が必要ところである。

(2) 欧州と日本の血液製剤の検定試験項目の比較

血液製剤に対するヨーロッパで最も厳しい国家検定試験を行っているドイツの PEI と日本の試験項目を比較した (図 3)。PEI における全ての血液製剤がリストアップされていないが、ワクチンとは逆に、日本では行われていない物理化学の試験が行われている。10 年前の現地調査ではこれらの試験で 5% ほどが不合格になる製剤があった。国内向け製品に EU および WHO の規格以上のものを求めている。EU では自社製品の品質の高さに自信がある場合にドイツでの承認を得る場合がある。また、EU 基準で分画製剤用の原料血漿プールに対して HIV 抗体、HBs 抗原、HCV の拡散増幅検査 (NAT) が行われている。以前の調査では、英国の血液分画製剤の試験項目は力価とウイルス検査が主であり、アルブミン製剤と免疫グロブリン製剤にエンドトキシン試験が加わって

いる程度であった。最新の情報は調査中である。

D. 考 察

(1) 既調査国については質問票に不足してい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。対応方法としては、追加質問をメール又は現地調査で行う。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。

(2) 調査国の追加として、EU 諸国の場合には相互承認制度があるが、国内向け製品もあるために、実際の検定の試験項目、国別に規定されているものがある。その点についてドイツ、英国、ベルギー、フランス、スイス等で調査を行う。ヨーロッパの相互承認 (centralized と decentralized) システムの確認を行う。オーストラリア、およびアジア諸国のうち新興で製剤の巨大なマーケットを持つ中国、インドの調査が必要である。米国 FDA については管理システムの情報をアップデートする。

E. 結 論

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。調査表を元に設問した結果、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。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

表1. 検定システム 国際比較 中間集計(2006年度)

	ドイツ		英国	韓国	ベトナム	台湾	インドネシア
1) 認可							
法的根拠	ドイツ医薬品法		MHRA (CHM, JCVI)	薬事法		薬事法	健康法
所轄機関(NRA)	PEI		有り	KFDA	NICVB(a partner)	GCP	薬品医療管理法
他国との相互承認	有り		有り	調査中	有り(一方向?)	Bureau of Pharm. Affairs	NADFC
	OMD*		中央申請システム(EMEA)			無し(一方向?)	無し
担当機関	EU承認国		EU承認国				
審査件数	調査中		調査中	12	調査中	調査中	国産:麻しん
ウイルス製剤	調査中			10		すべて輸入製剤	国産:DTP
細菌製剤						国内製剤9品目、	全て輸入製剤
血液製剤						輸入製剤9品目(19品目)	
上市製品 製剤リスト	別表(認可済み製剤一覧)			細菌製剤:12製剤(31品目)	調査中		
				ウイルス製剤:14製剤(41品)			
2) 国家検定							
法的根拠	ドイツ医薬品法		MHRA designation	Pharmaceutical affairs act	不明	薬事法	NADFC法令
試験担当機関(NCL)	PEI		NIBSC	KFDA	NICVB	DOH, BFDA, CDE	NADFCと地方庁
検定方法	書類審査と試験		書類審査と試験	書類審査と試験	書類審査と試験	書類審査と試験	
	OMCLガイドラインに規定						
SLP書式	自由			LIMS 様式(summary protocol)	標準様式	標準様式	標準様式
検定の頻度	製剤の種類とガイドラインによって異なる		調査中	調査中	全ての新製剤品質に問題が認められた製剤特に求められる製剤	全ての製剤	全てのロットの10% 残りは有効期限後1年間まで保存 (調査が必要ときに試験する)
試験機関の認証	ISO 17025		ISO17025 (OMCLで最初に取得)	ISO 17025 (2005)12月取得	ISO 17025 (取得準備中)	cGMP	ISO17025 (for vaccine)
製剤名	PEIで承認された試験法		24製剤, 94 試験法	KFDA Notice,			DTPと麻しん
試験項目	安全性試験が少ない 血液製剤は試験項目が多 リスト別表		安全性試験が少ない 力価、同一性、安定性が主 毒性	日本と類似 リスト別表	日本と類似 リスト別表	日本と類似 リスト別表	日本と類似 リスト別表
試験期間			60日以内、インフルエンザは 10日以内、血液製剤は30日以内				
合格票の発行機関	PEI		NIBSC	KFDA			
検定の相互承認	有り、EU承認証			調査中	有り(米国からの輸入) 認可と書類の提出が必要	無し need NIH approved licence	無し PIC/S(S/Asean)に加盟検討中
法的根拠	OMCLガイドライン EU指令						
検定件数(小分け製品、2005)			年間 1,500 ロット以上				()内は承認数
ウイルスワクチン	○		○	449	53	3(確認中)	45 (573)
細菌ワクチン	○		○	118	56		44 (253)
血液製剤	○		○	386			
組み替え医薬品	○		○	161			
抗血清	○		○		17	1(確認中)	
体外診断薬	○		○		186		

3) GMP 査察						
所轄機関	州規制当局 PEIが支援	MCA?	KFDAと地方機関	NICVB	BFDA	NADFCと地方庁
定期査察	upon request ; follow up				2年に一回	1年に3回
不定期査察	問題が発生した場合				無し(要確認)	WHOが2年に1回
4) モニタリング						
(安全性、有効性)						
所轄機関	PEI	NIBSC			CDC(QA 部門), BFDA,	NCMF (NADFC, CDC, 小児科医会)
方法	Pharmacovigilance (情報収集/ 即時警報) 市販後対策 (restriction, withdrawals, recalls and suspensions)		KFDA	NICVBがNEPI が地方の医学 委員会と行う		医師会で構成される) 地方から24時間ごとにNCMFに 報告される
5) 標準品						
所轄機関	PEI	NIBSC			調査中	調査中
6) 感染症情報						
所轄機関	RKI		HPA(Health protection agency)/KNIH	調査中	CDC	CDC?

BFDA: Bureau of Food and Drug Analysis, Taiwan
 CDC (vaccine center) : Government Reserch, Development, Manufacturing and National Control Laboratory, Taiwan
 CDE: Center for Drug Evaluation, Taiwan
 CHM: Committee on Human Medicines (CHM). UK
 CMD*:Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMD (h)
 EMEA:
 EMEA: Directive 726-2004
 JCVI: Department of Health on the recommendations of the Joint Committee on Vaccination and Immunisation, UK
 MHRA:Medicines and Health care-related products Regulatory Agency, UK
 MCA: Medicines Control Agency, UK
 KFDA: Korea Food and Drug Administration
 KFDA Notice: Korean Minimum Requirements of Biologics
 KNIH: Korean National Institute of Health
 LIMS format : Laboratory Information Management System format,Korea
 NCME:National Committee for Monitoring and Evaluation, Indonesia
 NADFC:National Agency of Drug and Food Control, Indonesia
 NIBSC:
 NICVB:National Institute for Control of Vaccines and Biologicals ,Vienam
 OMCL-Guidelines: organisation of Medical Control Laboratories; belonging to Council of Europe → EDQM (Europeam Directorate for the Quality of Medicines and Health Care),
 Strasbourg

PEI: Paul-Ehrlich-Institute, Germany
 RKI: Robert Koch Institute, Germany

表2. ワクチンの検定試験項目比較（ベルギーと日本）

ワクチン名	ベルギー	日本
ジフテリア Diphtheria	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity</i> : single or multiple dilution, toxin challenge, test on guinea-pigs versus in-house reference. - 同定試験 <i>Identity</i>: immunodiffusion after desorption	○力価試験だけで同定試験は実施していない；マウスを用いて複数用量を国内標準品に対する毒素攻撃による平行線定量法で解析する X 無毒化試験 ホルムアルデヒド含量試験 異常毒性試験
破傷風 Tetanus	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity</i>: single or multiple dilution, toxin challenge, test on mice versus in-house reference. - 同定試験 <i>Identity</i>: immunodiffusion after desorption	○力価試験だけで同定試験は実施していない；マウスを用いて複数用量を国内標準品に対する血中抗毒素定量を培養細胞法による平行線定量法で解析する X 無毒化試験 ホルムアルデヒド含量試験 異常毒性試験
百日咳(全菌体) Pertussis (whole cell)	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity</i>: multiple dilution, B. pertussis intracerebral challenge test (Kendrick test) on mice versus in-house reference. - 毒性試験 <i>Specific toxicity</i>: マウス体重減少試験 mouse weight gain test - エンドトキシン含量試験 <i>Endotoxin content</i> : LAL	認可されていない
百日咳(成分) Pertussis (acellular)	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity</i>: single dilution, ELISA serological test on mice for PT, FHA & 69K components, versus in-house reference. - 同定試験 <i>Identity</i>: ELISA - 残存百日毒素試験 <i>Residual pertussis toxin</i>: - ヒスタミン増感試験 <i>Histamin sensitising activity in mice</i> - エンドトキシン含量試験 <i>Endotoxin content</i>: LAL	○ 変型型 Kendrick 試験 X ○ ○ ○ マウス体重減少試験 白血球増加試験 ホルムアルデヒド含量試験

		異常毒性試験
髄膜炎菌 Meningococcus	同一性と各多糖型含量試験 <i>Identity & assay for each polysaccharide type: immuno rate nephelometry</i>	認可されていない Neisseria meningitidis
インフルエンザ 菌 B 型 Haemophilus influenzae type B	- 同定試験と分子量分布 <i>Identity and molecular size distribution: HPLC</i> - 同定試験と遊離多糖含量 <i>Identity, free polysaccharide content: ELISA</i> - 小分け製品の多糖含量 <i>Total polysaccharide content on final lot: rate nephelometry</i> - エンドトキシン含量試験 <i>Endotoxin content: LAL</i>	X X X リン酸含量試験 X ○ 異常毒性試験
A 型肝炎 Hepatitis A	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity: multiple dilution, EIA serological test on mice versus in-house reference.</i> <i>Antigen content: ELISA versus in house reference</i>	○ EIA, △ EIA
B 型肝炎 Hepatitis B	- 力価と同定試験 <i>Potency & identity: multiple dilution, EIA serological test on mice versus in-house reference</i> - HBs 抗原含量試験 <i>in-vitro ELISA test for HBsAg content versus in-house reference.</i> - 純度と同定試験 <i>Purity and identity: PAGE</i>	○ EIA ▲ ○
不活化ポリオ Inactivated Polio myelitis Vaccine (IPV)	- D-抗原含量試験 <i>in-vitro ELISA test for D-antigen content versus in-house reference.</i> - 力価試験 <i>Potency: Seroneutralising antibodies in rat sera from the producer</i>	認可されていない
麻疹、風しん おたふく風邪 Measles, Mumps, Rubella & Varicella	力価、同定、熱安定性試験 <i>Potency, Identity and thermal stability: CCID50 assay</i>	○ 力価と同一性試験のみで熱安定性試験は行っていない 外来生ウイルス等否定試験(中間段階): ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ニワトリ卵、培養細胞 (ヒト、ウサギ、ニワトリ、ウズラ) マーカ―試験 (中間段階) 含湿度試験
ポリオ単原液 Polio monovalent	神経毒力試験 <i>Neurovirulence test: second, independent reading of manufacturer's slides</i>	○

bulk 経口ポリオ（3 型混合） Oral Polio Vaccine (trivalent OPV)	力価、同定、熱安定性試験 Potency, Identity and thermal stability: CCID₅₀ 法による中和試験 CCID₅₀ assay with seroneutralisation	○ 力価と同一性試験のみで熱安定性試験は行っていない 中間段階 神経毒力試験 rct/40 マーカー試験: D マーカー試験: 外来生ウイルス否定等試験、マウス、モルモット、ウサギ、培養細胞（アフリカドリザル、ウサギ、ヒト）
インフルエンザ Influenza	力価と同定試験, Potency, Identity	○ 力価試験：一元放射免疫拡散試験（SRD）法 分画試験 エーテル否定試験 たん白含量試験 ホルムアルデヒド含量試験 白血球減少試験 異常毒性試験
ロタ Rotavirus	力価、同定、熱安定性試験 Identity, potency and thermal stability: CCID₅₀	認可されていない
Different vaccines as applicable	Description/appearance	
	浸透圧 Osmolality	
	pH	

X:実施されていない △:実施に向け準備中 ▲:自主的に行っている

表3. 血液製剤の検定試験項目の比較(ドイツと日本)

血液製剤		ドイツ(ポールエーリッヒ研究所)	日本(感染研)
免疫グロブリン Immunoglobulins		吸光度 (OD 280 nm) 分子量 (HPLC) たん白質含量試験 (Biuret method) pH試験 浸透圧 Osmolality (Cryoscopic determination) 塩素含量試験 (Potentiometric determination) SDS 電気泳動 純度試験 (serum protein electrophoresis) 発熱試験 (Pyrogen test)	X ○ X X X X X X ○ 麻しん抗体価試験 ○ 新鮮凍結血漿 (FFP) を地方自治体が試験する
血漿 plasma protein concentrates		アンチトロロンビン含量試験 antithrombin content (Chromogenic tests) pH試験 発熱試験 Pyrogenic test 蛋白含量試験 Protein determination (Kjeldahl method)	X X X X
血液凝固第八因子 Factor VIII products		浸透圧 Osmolality (Cryoscopic determination) 力価 Determination of factor VIII (Chromogenic tests) 発熱試験 Pyrogenic test	X ○ ○ たん白質含量試験 凝固性たん白質含量試験
アルブミン製剤 Albumin preparations		プレカリクレイン含量試験 Precalicroin determination (Chromogenic tests) pH試験 発熱試験 Pyrogenic test 浸透圧 Osmolality (Cryoscopic determination)	X X ○ X
S/D 血漿 S/D plasma		血液凝固第八因子含量試験 Determination factor V (Chromogenic tests) 発熱試験 Pyrogenic test pH	認可されていない

フィブリン糊 Fibrin sealants	トロンビン含量試験 Determination of thrombin (Chromogenic tests) 発熱試験Pyrogenic test	国家検定無し
抗D (Rho)免疫グロブリン Anti D immunoglobulin	Flow cytometry 発熱試験Pyrogenic test	力価試験
抗HAV免疫グロブリン Anti HAV immunoglobulins	力価 potency (Indirect competitive ELISA) 発熱試験Pyrogenic test	認可されていない
抗CMV免疫グロブリン Anti CMV immunoglobulins	力価 potency (Indirect sandwich ELISA) 発熱試験Pyrogenic test	認可されていない
抗狂犬病免疫グロブリン Anti rabies immunoglobulin	力価 potency (RFFIT) 発熱試験 Pyrogenic test	認可されていない
抗破傷風免疫グロブリン Anti tetanus immunoglobulins	抗毒素力価 Toxoid inhibition (Immunoassay techniques) Indirect sandwich ELISA	○ 力価 (動物) 発熱試験 重合物否定試験 (静注用)
抗HBs免疫グロブリン(筋注) Anti HBs immunoglobulins	調査中	力価試験 発熱試験
抗HBs免疫グロブリン(静注) Anti HBs immunoglobulins	調査中	力価試験 免疫グロブリンG重合物否定試験 発熱試験
アンチトロンビンIII Antithrombin III	調査中	力価試験 (Chromogenic tests) たん白質含量試験 発熱試験
ハプトグロビン Haptoglobin	調査中	力価試験 たん白質含量試験 ヘモグロビン含量試験 発熱試験
フィブリノーゲン Fibrinogen	調査中	凝固性たん白含量試験および純度試験 クエン酸ナトリウム含量試験 発熱試験
加熱ヒト血漿たん白		発熱試験

血清 sera	SDS 電気泳動 electrophoresis 浸透圧Osmolality (Cryoscopic determination) 塩素含量試験 (Potentiometric determination)	
免疫血清 Immunosera	フェノール含量試験 Phenol content (photometry) たん白質含量試験 (Biuret method) たん白質含量試験 (Kjeldahl method) 浸透圧 Osmolality (Cryoscopic determination) 純度試験 Purity determination (electrophoresis)	X (乾燥製剤では含湿度試験) ○ ○ X X 異常毒性試験 発熱試験
モノクローナル抗体 Monoclonal antibodies	pH試験 SDS 電気泳動	
治療用アレルギー Therapy Allergens,	たん白質含量試験 (Kjeldahl/Berthelot method) SDS 電気泳動 等電点電気泳動 Iso electric focusing	
溶解液類		
Solution and media	pH試験	
Aqua dest., cyclodest	Conductivity measuring	

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

ベトナム NCL の調査と研究協力

分担研究者

高橋元秀 国立感染症研究所 細菌第二部

鹿野真弓 医薬品医療機器総合機構 生物系審査部

佐々木次雄 国立感染症研究所 細菌第二部

研究協力者

蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部

アジア各国の生物学的製剤の国家管理制度について調査し、国内の制度の発展を目的に、本年度はベトナムのワクチン需給と国家検定機関（NICVB）の関係業務を調査した。その結果、EPI 関連ワクチンのうち、ポリオ、BCG は部分的に国内需給で対応しているが、品質管理技術は国際的レベルに達していない。DPT ワクチンは100%輸入品でNCLでの品質試験は十分実施されておらず、麻しんワクチンは今年度から JICA の援助を受けて製造が始まったが、NCLでの品質試験への対応は不十分であった。また、NRA が品質保証した製剤はワクチン全体の20%にすぎず、他の80%を占める国内4製造所の大半および海外輸入品の一部は、品質が保証されていないものであった。輸入DTaPの百日咳ワクチンの力価試験は、問題点が特定できないまま実施できない状況であり、感染研との共同実験を行いつつ対応策を検討することとなった。

A. 研究目的

WHO の国立感染症研究所の査察によって諸外国と日本における生物学的製剤の国家管理制度の違いが指摘された。本研究では、欧米およびアジア各国の生物学的製剤の国家管理制度についてアンケートおよび現地調査をもとに調査し、我が国、品質管理制度の在り方の検討資料とする。本年度は、

ベトナムの National Institute for Control of Vaccine and Biologicals (NICVB : 旧 CENCOBI) の調査とともに当該機関で実施している生物学的製剤の国家検定業務の中で DPT ワクチンの国家品質試験の現状と問題点を担当者レベルで協議し、研究班の活動対象範囲内で対応可能な技術支援を実施することとした。

B. 研究方法

1. NICVB の NCL としての業務調査

NICVB の組織と業務：ベトナムで DPT ワクチンを唯一製造している National Institute of vaccine and biological substances (IVAC) を訪問して、NICVB の DPT ワクチン担当者とともに協議した。また本研究の推進事業で NICVB の Phung 所長を招聘して意見交換した。

2. DPT ワクチン中の百日咳ワクチンの力価試験法の検討

ベトナム国内の製造所では DTaP は製造していないが、自由販売として近年 DTaP は DTwP に代わる製剤として輸入されるようになった。しかし、NCL では輸入した DTaP 中の百日咳ワクチン成分の力価試験を既存の方法で実施したが、ベトナム国内標準品と試験品の用量反応直線に良い結果が得られていない。従って、力価試験に大きな与える要因であるマウスの系統と標準品の違い等について、同一試験品とプロトコールを用いてベトナムと日本で試験した。

(倫理面への配慮) 本年度はヒト検体を用いた実験、動物実験のいずれも行なわなかった。

C. 研究結果

1. NICVB の NCL としての業務調査

(1)NICVB の組織と業務：保健省の所轄国家機関であり、70 名の職員(科学者 50 名と関連職員 20 名)が所属する。医薬品の臨床での効価と完全性の評価、NRA の Lot release、Labo. Access の機能を有している。従って、職員は医薬品、ワクチンの専

門家、GMP 査察者、QC と製造の専門家、疫学者の専門家集団が必要とされている。これらの業務は、PMD、MoH、NIHE および NEPI 等の機関と連携している。

(2)ワクチン需給：2003 から 2006 年供給しているワクチンのうち、国内 4 製造所と直接調達している製剤の一部は品質が保証されていない。品質が補償されている製剤のうち、UNICEF 経由製剤はベルギー、キューバ、フランス、日本等の 9 ヶ国から輸入したものであり、直接輸入した製剤の相手先は、ベルギー、カナダ、キューバ、フランス、日本等 11 ヶ国であった。UNICEF 経由の主な輸入製剤は、菌体百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン (DTwP)、マシンワクチン B 型肝炎ワクチン、チフスワクチン等である。直接輸入製剤は、インフルエンザワクチン、狂犬病ワクチン、DTwP、沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン、DT ワクチン、MMR ワクチン等である。

国内の国立製造所としては、2 施設を有する National Institute of vaccine and biological substances が DTwP、沈降破傷風トキソイド (TT)、Hib ワクチン、BCG を旧施設内で、チフスワクチンを新施設で製造している。POLIOVAC では生ポリオワクチン、マシンワクチンを製造し、VABIOTECH では、日本脳炎ワクチン、A または B 型肝炎ワクチン、狂犬病ワクチン コレラワクチンを製造している。また、ホーチミン市にあるパスツール研究所では、BCG を製造している。

2006 年のベトナムのワクチン供給は、全体の 70%が国内製造所、20%は UNICEF 経由および残りの 10%は海外製造所からの輸入で

ある。IVAC で製造する製品のうち、DTwP と DT トキソイドは 2000 万用量、TT は 300 万用量、チフスは 600 万用量および BCG は 550 万用量である。POLIOVAC では 4000 万用量の生ポリオワクチンと本年新設した施設内で 300 万用量のマシンワクチンを製造する。VABIOTECH では 500 万用量のコレラワクチン、50 万用量の A 型肝炎ワクチン、3000 万用量の B 型肝炎ワクチン、150 万用量の狂犬病ワクチンおよび 500 万用量の日本脳炎ワクチンを製造する。なお、パスツール研では 300 万用量の BCG を製造し、国内での BCG 製造総量は 850 万用量である。

2. DPT ワクチン中の百日咳ワクチンの力価試験法の検討

ベトナムと日本で実施している NCL での試験条件が試験結果に及ぼす影響：百日咳ワクチンの力価試験について、ベトナム国内に輸入する DTaP ワクチンを NCL で国家検定する際に、既存製剤の DTwP と同じプロトコルで試験を実施した結果、輸入製剤の書類に表示している力価に比べて低い値となり、試験に不合格となることが問題となっていた。このため、力価成績に与える影響を分析し、可能な検討を行った。

(1) ベトナムに輸入された製品 (PENTAMIX:DTaP) を NICVB で繁殖した ddY マウス、ベトナム国内標準品 (Vietnam Ref. RP05) を用いて試験した成績を平行線定量法で解析した結果、標準品に対する製品の相対力価は 2.83 単位となった。この値は、ベトナムの合格基準を下回るために、不合格の判定となった。一方、製品を日本に輸送し、感染研で常時使用している ddY マウス (SLC/Shizuoka)、日本国内標準品

(Japanese Ref.) を用いて試験した成績の解析では、14.0 単位となり、日本の基準でも合格となった。

(2) 感染研においてベトナムと日本の標準品および日本の市販品の力価試験検討：ベトナム標準品 (RP05) と日本国内標準品 (Lot. 30) および日本製 DTaP ワクチンを感染研で同時試験した (表 3)。その結果、日本標準品に対する相対力価を求めた値は 34.5 単位/mL であり、ベトナム標準品に対する相対力価は 12.8 単位/mL であった。従って、日本製 DTaP の力価を感染研で試験した結果、数値に差はあるものの、両者ともに基準値以上であることが確認された。

D. 考 察

ベトナム国内の EPI 関連ワクチンの需給と品質調査では、ポリオ、BCG は国内需給が 50% 程度まかなわれているが、その品質は NCL での品質確認試験は十分ではない。DPT ワクチンは、UNICEF 経由の製剤は DTwP であるが、個人調達製剤は DTaP がすべて海外から輸入しており、麻しんワクチンは今年度から JICA の援助を受けて製造が始まった。

DPT ワクチンは 100%輸入品で NCL での品質試験は十分実施されておらず、麻しんワクチンは今年度から JICA の援助を受けて製造が始まったが、NCL での品質試験への対応は不十分であった。また、ワクチン全体では、NRA が品質保証した製剤は 20%にすぎず、他の 80%を占める国内 4 製造所の大半および海外輸入品の一部は、品質が保証されていないものであった。

E. 結 論

百日咳ワクチン力価試験の問題点を整理

すると、ベトナムの輸入 DTaP は感染研での試験において基準を満たす力価（8 単位/mL）を示した。しかし、NICVB の標準品では日本の標準品で求めた値の約 1/3 であった。このことは、異なる施設での値の差が 1/5 であったこととほぼ一致する。

ベトナムの輸入 DTaP の用量とマウス生残率の間に施設間差が認められたことが最も大きな要因と考えられる。これは、両国の標準品は DTwP 成分であり、菌体百日成分は液性免疫に依存・関与することが知られているため、NICVB のマウスはこの免疫応答が低下している可能性も考えられる。

百日咳ワクチンの力価試験成績に及ぼす因子としては、

(1)マウスの繁殖・維持・管理・系統の違い、
(2)DTwP と DTaP の製剤の特性、(3)標準品の違い、(4)攻撃菌株の維持、管理および(5)基礎的な技術水準の違い 等が考えられるため、今後双方で対応可能な検討を実施する。

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

実用新案登録
なし

その他
なし

表 1. 市販品をベトナムの標準品で評価 (NICVB で実施)

Vaccine	Dose		Number tested (n)	Number not surviving at 2 days	Number alive at 14 days (n)	Survival rate (%)	Relative potency (U/ml)	95% CI (U/ml)
	(ml/mouse)	(U/mouse)						
PENTAMIX Lot. X0364	0.5000	-	19	0	13	68.4	2.83	1.37 - 5.50
	0.1000	-	18	0	5	27.8		
	0.0200	-	20	0	0	0.0		
Vietnam Ref. (RP5, 66U/vial)	-	1.10	17	0	16	94.1	-	-
	-	0.22	20	0	11	55.0		
	-	0.04	18	0	0	0.0		

表 2. 市販品を日本の標準品で評価 (感染研で実施)

Vaccine	Dose		Number tested (n)	Number not surviving at 2 days	Number alive at 14 days (n)	Survival rate (%)	Relative potency (U/ml)	95% CI (U/ml)
	(ml/mouse)	(U/mouse)						
PENTAMIX Lot. X0364	0.0625	-	20	0	13	65.0	14.0	6.3 - 31.9
	0.0125	-	20	0	4	20.0		
	0.0025	-	20	0	0	0.0		
Japanese Ref. (Lot-30, 51U/vial)	-	1.00	20	0	13	65.0	-	-
	-	0.20	20	0	4	20.0		
	-	0.04	20	0	1	5.0		

表 3. 両国標準品で日本製 DTaP を評価 (感染研で実施)

Vaccine	Dose		Number tested (n)	Number not surviving at 3 days	Number alive at 14 days (n)	Survival rate (%)	Relative potency (U/ml)	95% CI (U/ml)
	(ml/mouse)	(U/mouse)						
RP05 x1	-	1.10	20	0	15	75.0	-	-
	-	0.22	20	0	11	55.0		
	-	0.04	20	0	3	15.0		
Japanese Ref. (Lot-30, 51U/vial)	-	1.00	20	0	11	55.0	-	-
	-	0.20	20	0	6	30.0		
	-	0.04	20	0	0	0.0		
Japanese acellular vaccine (NQ test)	0.0625		20	0	16	80.0	34.5	15.7-87.6
	0.0125		20	1	8	42.1		
	0.0025		20	1	1	5.3		

分担研究報告書

異常毒性否定試験の有効性と国際調和

分担研究者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

協力研究者 水上拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 研究員

研究要旨

本研究課題では、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する。さらに今後の試験に対する新しい代替試験法の検討を行なう。平成18年度は、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。

A. 研究目的

ワクチン等生物製剤の安全性試験として行なわれている異常毒性否定試験の有効性と問題点を明らかにする。

ワクチンに対する安全性試験

ワクチン等の生物製剤は、製造所において生物学的製剤基準に従って製造され、各製造工程で自家試験としての品質管理試験が実施される。これらの製剤は薬事法第43条に基づき、製剤の品質確保のために必要とされた項目（検定基準）について国立感染症研究所で国家検定試験が全ロットについて行なわれる。このうち安全性試験はワクチン等の副反応と密接に関連するもので、

特に重要である。副反応の原因としてまず製造工程で生じる要因が考えられる。たとえば不活化ワクチンやトキシソイドの不十分な不活化、不活化剤の残存、全菌体ワクチンの精製におけるエンドトキシンの混入などが想定される。これらの要因を検出するために、各製剤に共通の、あるいは特有の試験が行われる。異常毒性否定試験はこれら安全性試験の一つである。

異常毒性否定試験とは

マウスもしくはモルモットに試験品を投与し、投与後の動物の異常所見を観察、検出する安全性試験法で、日本薬局方および生物学的製剤基準中にその詳細が収載され