

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19年度 総括研究報告書

主任研究者 渡辺治雄

平成20年(2008)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19年度 総括研究報告書

主任研究者 渡辺治雄

平成20年(2008)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19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	生物系第二審査部 部長

##### 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
岩城正昭	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. 諸外国における生物学的製剤の国家管理制度	
布施 晃、高橋元秀、佐々木次雄 -----	11
① 欧州連合(EU)	
② 米国	
③ 韓国	
④ 中国	
⑤ 台湾	
⑥ インドネシア	
⑦ ベトナム	
⑧ タイ	
⑨ ミャンマー	
2. 日本脳炎ワクチン力価試験の国際的標準化のための標準血清、 参照品統一のための準備	
高崎智彦 -----	103
3. 異常毒性否定試験に用いるモルモットのグレード変更に伴うバリデーション	
浜口 功 -----	107
4. 諸外国における生物学的製剤の国家管理制度と問題	
堀内善信 -----	117
5. 生物学的製剤に対する国家検定のあり方に関して	
佐々木次雄 -----	121
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	137
IV. 研究成果の刊行物・別冊 -----	139

# I. 総括研究報告書

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

2年目にあたる本年度は、初年度の調査に含まれていなかった国や調査が不十分であった国を中心に現地調査を行った。また、初年度の調査で相手国の 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ため、現地調査では関連省庁の機関を幅広く調査対象とした。その結果、EU、韓国、インドネシア等では幅広く情報を収集することが出来た。中間報告として、これまでに調査を行った、米国、中国、台湾、韓国、ミャンマー、ベトナム、タイ、インドネシアにおける検定制度について整理した。また、国家検定に関連する研究として、日本脳炎ワクチンの力価試験に関する研究、異常毒性否定試験において使用される動物については、クリーン動物より SPF 動物への変更が可能であるかどうかについてバリデーションを行った。また、EU諸国及びアジア諸国におけるワクチンの出荷判定に関連する問題点の整理、更に日本における国家検定実績を整理し、諸先輩の発言等から国家検定制度のあるべき姿を提言した。

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  
生物系審査第二部部長

A. 研究目的

2004年に来日したWHOの査察団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。そこで、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、我が国における品質管理制度の在り方の検討資料を整備する。

国家検定に関連する研究として行った

「日本脳炎ワクチンの力価試験」では、現在、株化細胞（Vero 細胞）を用いてのプラーク減少法で行っているが、本法を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。この力価試験に際し、プラーク減少試験の正確さの指標として用いる標準血清（日本脳炎中和抗体陽性血清）を評価した。同様に、国家検定に関連する研究として行った「異常毒性否定試験」においては、クリーングレードのモルモットを用いて検定を行っているが、クリーン動物を SPF グレードへの変更が可能かどうかについて検討を行った。

また、これまでの国家検定実績を整理し、更に国家検定制度に関して国立感染症研究所（国立予防衛生研究所）の諸先輩がどのような発言をしてきたのかを整理してみた。これらの整理結果より、日本においてあるべき生物学的製剤の国家管理制度について提言する。

## B. 研究方法

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通じて質問票による調査を依頼し、情報収集を行った。2007 年度は他の EU 諸国について国レベルでの検定制度の詳細な情報を得るためにワクチンの検定で定評のあるベルギーとオランダを現地調査した。また EU の中央審査・承認システムを調査す

るために欧州医薬品審査庁（EMA）を訪問し、聞き取り調査を行った。アジア諸国に関しては 2006 年度に来日した台湾、ベトナムの関係者に質問票による調査を依頼し、情報収集を行った。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。2007 年度は中国、タイ、ベトナムについて現地調査を行った。

日本脳炎ワクチンの力価試験は、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た。異常毒性否定試験は、1 週間の馴化期間後、成長曲線の回帰係数、相関係数を元に、使用動物を決定し、320-360g の範囲で 2 つの母集団より選択されるようランダムイズし、生理食塩水を接種した。一群は 8 匹とし、接種後 7 日間観察し、最終日に剖検と血液検査を行った。体重増加の検定には、Z 検定を用いて統計解析し、国立感染症研究所が保有する生理食塩水接種母集団と比較した。また、白血球数に関しては、肺炎球菌で設定されている基準値をベースに検討した。

日本における国家検定の実績調査は年報より整理した。国家検定制度に関する諸先輩のコメントは、当所学友会報誌に掲載されていたものを抽出した。

## C. 研究結果

### 各国における生物学的製剤の管理制度

EU 連合やアジアの数カ国については情報が集積し、詳細な比較が可能となった。情報が不足している国についても、いくつかの重要な項目で比較検討が可能となった。以下にその調査内容を示す。

#### (1) 審査・承認システム

EU では国内向けの生物製剤については、審査・承認は個別の加盟国で行うことになっている。同時に加盟国の相互承認を目的とした Decentralized 制度も機能している。ただし、バイオ医薬品や先端医療製剤については EMEA が一括審査・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やミャンマーでは UN 機関が提供するワクチンについては製造国の検定証をもって検定を免除している。国際調和が叫ばれる中でワクチンの認証および検定の相互承認は進んでいない。

#### (2) 国家検定機関

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、調査した範囲では、すべてが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の認証規格としては、台湾とミャンマーを除いて、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は、試験と SLP (製造工程の要約と自家試験記録) で審査を行っていた。SLP の様式は基本的には標準形式が準備されている、アジアの国では所定の書式を用いている場合もある。韓国では電子フォーマットが利用され、米国でも電子ファイルでの提出が推奨され、事務処理の簡略化が進められていた。

#### 検定の頻度

調査した範囲では米国とインドネシアを除いて全ロットについて文書審査と試験が行われている。米国はポリオウイルスのサル神経毒試験については全ロット試験を行う

が、他の製剤については、文書審査、製品の種類、試験の種類、製造所の品質等を評価の上、必要に応じて試験を行う。試験件数は全体の検定品の 5% 前後である。インドネシアは全ロットの 10% について検定としての試験を行う。

#### 検定の事務 (試験) 処理期間

EU では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)。英国 NIBSC ではインフルエンザワクチンの 80% は 10 日以内で行う。EU ではこの製剤に対して動物試験が行われないことが短期間の事務処理の理由である。その他の国での調査は進んでいない。概ね 60 日前後と思われるが、今後の調査が必要である。EU の各国ではその国に所在するワクチンメーカーと NCL の連携が強く、検定期間をいかに短くするか腐心している。フランスでは生物製剤の国家検定部門がパリの本部とは離れて大手ワクチンメーカーと同じリヨンに所在する。ベルギーでも GSK と国家検定機関は距離的に極めて近い位置に所在するが、実際の事務処理期間について NCL である IPH が頻繁に自己評価し、改善に努めている。

#### (3) GMP 査察

##### 所轄機関

EU では英国では医薬品医療機器管理庁 (MHRA)、ドイツでは州政府、ベルギーでは健康・環境省など NCL とは全く別組織が行い、NCL が主体的には行わない。ただし、ドイツやベルギー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。アジアでは NCL が所属する母体の別組織 (NRA) が行っている。韓国やインドネ



シアでは NRA が地方の下部機関や衛生研究所と共同で行っている。

#### 査察の頻度

調査できた範囲ではすべての国で2～3年に一回の割合で定期査察が行われ、設備の変更、製造工程の変更など一部変更申請や、GM 違反また製造者による回収に際しての臨時の査察を行っている。制度的には世界的には同様なものとなっている。

(4) モニタリング（市販後調査、Pharmacovigilance）

#### 所轄機関

回答のあったすべての国で NRA が主体的に行っていると回答があった。EU では即時警報システムと連動している。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。

(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。EU では EDQM が加盟国に提供している。アジアでは韓国、タイ、中国で国内標準品の整備が進んでいることが判明している。他の国からは情報がまだ得られていない。

### 日本脳炎ワクチン力価試験の国際的標準化

標準血清の中和抗体価の算出試験を3回繰り返した結果、38.6倍、50.0倍、47.3倍であった。現在、タイ NIH がインドネシア、インド、タイ、日本の検査結果をまとめ解析中である。また、力価試験の参照候

補品を日本が供給することになった。

### 異常毒性否定試験

(1) 中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおける体重推移

中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおける体重推移を予備試験期間において検討した。その結果、湖西クリーンにおいては予備試験時の差体重において低値を示し、一個体が回帰係数によって棄却された。中伊豆由来の SPF 及びクリーン間では有意差は認められなかった。

(2) 生理食塩水を用いた異常毒性否定試験結果

中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおける異常毒性否定試験を行った結果、湖西クリーンでは接種後3日目に有意差を認めた ( $P=0.00013$ )。また接種後2日、7日においても P 値は低値を示した ( $P=0.075$ ,  $P=0.039$ )。

(3) 白血球数の変化

中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおける白血球数推移を入荷時と、生理食塩水接種後7日目において比較検討した。それぞれの種間によって有意差は認められなかった。また接種前および生理食塩水接種後7日目においても有意差は認められなかった。ただし、湖西に関しては感染研母集団とは t 検定において有意差が認められた。また、肺炎球菌ワクチンの異常毒性否定試験では（平均値-2SD）/2の値を基準値としてもうけているが、この値を下回る個体は存在しなかった。

(4) 臓器重量の変化

中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおける臓器重量を入荷時と、生理食

塩水接種後7日目において比較検討した。その結果、入荷時および剖検時において有意差は認められなかった。

#### (5) 肝臓における壊死像の発生頻度と面積

中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンの肝臓における壊死像の発生頻度と面積を入荷時と、生理食塩水接種後7日目において比較検討した。中伊豆 SPF は入荷時に10個体中6匹という高頻度に壊死像が認められたが、壊死総面積の平均は12mm<sup>2</sup>であった。肺炎球菌ワクチンにおける基準値である「10mmX10mm (100mm<sup>2</sup>)以上の壊死像を認めていない」に準ずると、これを上回る個体は存在しなかった。中伊豆クリーン、湖西クリーンともに同様の壊死像はほとんど認められなかった。生理食塩水接種後7日目においては、中伊豆 SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーンにおいて壊死像はほとんど認められなかった。

#### (6) 肺炎球菌ワクチンを用いた異常毒性否定試験

生理食塩水を用いた異常毒性否定試験の結果、湖西クリーンと中伊豆 SPF および中伊豆クリーンは反応性が異なることが明らかとなったが、中伊豆クリーンと中伊豆 SPF には反応性に大きな差は認められなかった。そこで、体重減少が著明におこる肺炎球菌ワクチンを用いて検討を行った。その結果、体重減少率はこれまで中伊豆クリーンで作成してきた母集団ほぼ一致することが明らかとなった。また、病理変化に大きな差は認められなかった。血液毒性についても異常値は認められなかった。

#### (7) ワクチンに対する異常毒性否定試験

インフルエンザ HA ワクチン、DPT ワクチン、日本脳炎ワクチン、組換え B 型肝炎ワ

クチン、沈降破傷風トキソイド、沈降ジフテリア破傷風トキソイドについて SPF グレードを用いて行った異常毒性否定試験の試験結果がこれまでに蓄積したクリーングレードの母集団と統計学的に有意な差を示さなかった。

### WHO における生物製剤の Lot release に関する認識

ロットリリースは単にサマリープロトコールの審査から実際に全ロットについての試験に到るまで国により様々な形で実施されている。以下にそれらの事例を示す。

#### (1) 先進国の例

米国の場合 CBER の、カナダの場合 Health Canada の Release したロット以外の販売は許されない。ヨーロッパでは EDQM 加盟 27ヶ国間でロットリリース結果を相互承認する形となっている。米国の場合、サマリープロトコールや承認時の資料等あらゆる情報を参照し、さらに隔年ごとに GMP 査察を実施する。こうした一連の記録に基づき、必要な場合実際にいくつかの試験を実施する場合もある。カナダでは主として承認審査時の経験をもとに生物製剤をリスク分類する。ワクチン等は通常もっともリスクの大きい部類に分類され、いくつかの試験が全ロットについて実施される。しかし製品ごとに承認後の実績に基づきリスクの低い分類に変更され、試験の種類が変更されることはあるが、また元に戻されることもある。欧州のシステムは昨年の調査結果のとおり、唯一加盟国間の相互承認に基づくシステムである。

(2) 開発途上国におけるロットリリース  
タイでは 1990 年より独自のロットリリー

スを行っているが、1998年までは対象を自国産の生物製剤に限っていた。しかし1998年以降は輸入品を含む全ての生物製剤を対象にしている。先進国の製造所で詳細なロットの記録の要求に応じない場合があり、ロットプロトコール審査については問題を抱えている。特に輸送時の温度管理について多くのワクチンでロットリリース試験で問題を経験している。PAHOの調べによるとラテンアメリカでのロットリリースの現状は、15ヶ国でサマリーロットプロトコールの審査が行われており、8ヶ国で少なくとも2種類の試験が実施されている。試験を実施するロットの頻度は国により違いがあるが、共通認識としては、提出されるロットプロトコールの内容は製造所ごと、さらにロットごとに大きなばらつきがあり、その審査だけでは不十分で、実際の試験実施が必要である。特にロタウィルスワクチンのように生産国のNCLはウィルス含量試験さえしないで初めて使用するなどの例（南米）もあり、地域独自のロットリリース試験の重要性が認識されている。

#### 生物学的製剤に対する国家検定のあり方に関して

国家検定に出検された製剤の種類も時代により、また科学技術に進歩により、変わってきた。検定における不合格率も時代を経るにつれて減少してきているが、現在でも突発的に力価試験を中心に不合格製剤が出ている。2000年に乾燥弱毒生麻しんワクチンが4ロット（千葉血清研究所）、2005年にインフルエンザHAワクチンが11ロット（デンカ生研）、それぞれ力価試験で不合格になっていることは注目すべきである。毒性試験では、

2004年に沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチンがマウス体重減少試験で1ロット、2005年に肺炎球菌ワクチンが異常毒性否定試験で1ロット、2006年に乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンが神経毒力試験で3ロット不合格になった。血液製剤では、1990～2007年の17年間に不合格件数はわずか2ロットであった。

国家検定（とりわけ、制度面に関して）に関して、諸先輩発言を国立予防衛生研究所／国立感染症研究所学友会報より抽出してみた。1982年に発生した、いわゆる「抗生物質に対する国家検定不祥事件」を受けて、国家検定機関である当時の国立予防衛生研究所の幹部のみならず職員間にも自信喪失の雰囲気が漂った。とりわけ、国立予防衛生研究所の在りかたに関する協議会の報告（1984年）を受け、国家検定のあり方について、所内的にも検討し、1989年に第18期将来計画委員会報告書の形でまとめた。しかし、基本的には検定部門と研究部門の切り離しを前提にしての報告であった。当時から20年以上経過し、現在の国立感染症研究所においては、検定部門と研究部門は融合しており、これを切り離すのは不可能に近い。限られた資源と人材を有効に活用するには、国家的観点から見ても現在の形態が最適であることは歴史が証明しているように思える。

#### D. 考察

(1) 2年間の調査で9ヶ国について情報が収集された。これによって世界の検定制度の全体像がかなり明確になってきた。ただし、米国と一部アジアの国からの情報開示が少なく、調査としてはまだ不十分である。

全体的に調査が不足している項目としては、標準品や副作用情報等のサーベイランスの詳細があげられる。(2)今後の調査対象国としては、新興の大国で生物製剤の輸出を行っているインド、先進国としては、オーストラリアやカナダ等があげられる。また中国については制度とともに詳細の資料の収集が必要である。2008年度の課題としてはこれらの国の調査を新たに開始するとともに、すべての調査対象国で不足している情報の収集に努める必要がある

日本脳炎ワクチンは、日本独自の技術により、マウス脳由来の不活化ワクチンが初めて実用化されたのが1954年であった。その後5回の大きな改良を経て現在に至っている。現在、WHOが承認している日本脳炎ワクチンは、マウス脳由来不活化日本脳炎ワクチンである。このような経緯から、力価試験の基準となる参照ワクチンは、外務省を通じた要請に基づきタイ、韓国などの製造国に無償供与している。しかし、WHOなどの国際機関により指定された国際標準品ではない。その一環として今回WHO(SEARO)に属する日本脳炎ワクチン製造国の研究機関とまず、中和抗体価測定のためのブランク減少法の検査精度を確認するための抗日本脳炎中和抗体陽性標準血清候補品の評価を実施した。今後、すみやかに参照品の選定に向けて各国と協調していきたい。

3種類のモルモット(中伊豆SPF、中伊豆クリーン、湖西クリーングレード)を用いて異常毒性否定試験を行った。その結果、異常毒性否定試験に用いる母集団のデータは、中伊豆クリーン、中伊豆SPFでは適用することができることが明らか

となった。国立感染症研究所の保有する生理食塩水接種母集団と中伊豆SPFでは統計学的に有意差はみとめられなかったが、湖西クリーンとは接種後3日目に有意差が認められた。また2日、7日ともにP値は低かった。一方、入荷して接種までの馴化期間中、統計学的な有意差は各群で認められないものの、湖西クリーンでは差体重の平均値が著しく低く、注意が必要であった。回帰係数等により棄却された個体は湖西クリーンで1匹認められた。次に、白血球数について解析した。その結果、生理食塩水接種母集団と比較すると、湖西クリーンは有意な減少が認められた。さらに、剖検時の壊死および臓器重量について検討した。その結果、中伊豆SPFでは入荷時に10個体中6個体に巣状壊死が認められたものの、肺炎球菌ワクチンで異常と認めている10mmX10mm(100mm<sup>2</sup>)を超える壊死像は認められなかった。また、生理食塩水接種7日後ではその頻度が減少していた。臓器重量等での大きな変化は認められなかった。以上の点より、中伊豆SPFは入荷時の壊死がある程度存在することをのぞけば、SPFに変更することは可能であると考えられる。肺炎球菌ワクチン、インフルエンザHAワクチン、DPTワクチン、日本脳炎ワクチン、組換えB型肝炎ワクチン、沈降破傷風トキソイド、沈降ジフテリア破傷風トキソイドを用いた異常毒性否定試験の結果、SPFグレードモルモットを用いて行った異常毒性否定試験の試験結果がこれまでに蓄積したクリーングレードモルモットの母集団と統計学的に有意な差は認められなかった。よ

ってモルモットをクリーングレードから SPF グレードに変更しても反応性に大きな違いはないものと考えられる。

現状ではロットリリースの多国間相互承認を行っているのは欧州 27 ヶ国だけである。しかし、欧州 27 ヶ国間でも品質管理上、問題を抱えている。例えば、安全性試験を実施する側の NCL は高感度の動物系統を用いるが、製造者側はその国で入手が容易な感度の悪い動物系統を用いて、それぞれ異なった結果を出すなど、問題もある。またワクチン等は、開発時に全ての問題が明らかになり、理想的な品質管理試験が全て設定されていることはまれで、実用化後に重要な安全性の問題が認識されることもある。従って絶え間ない研究を伴った専門的な管理試験の実施と開発努力が必要となる。実際に英国では 2004 年に始まった DTaP-IPV-Hib の接種の後、2008 年より追加接種が始まったが、これまで 10/58 の頻度で接種部位の強い腫脹が報告され、問題となっている。当然承認審査では問題とされなかった新たな問題である。化学合成医薬品と異なり、ワクチンのような生物製剤は非常に複雑で、その品質管理については高い専門性が要求される。

諸外国における国家検定制度について調査中であるが、ワクチンに関しては諸外国ともに何らかの形で国家検定を実施している。日本における国家検定のあるべき姿を提案する上でも、これまでの国家検定実績を精査し、諸先輩がどのような考えを持っていたのかを整理してみた。米国 FDA、ドイツのポールエールリッヒ研究所、英国の NIBSC 等と比較すると、国立感染症研究所

で品質管理に関わっている人材は著しく少ない。しかし、少ない人材でワクチンの国家検定を行いながら品質管理に関する研究、並びに感染症に関する研究まで行っていることは賞賛に値するものである。1980 年代後半、検定部門を研究部門から切り離す議論がごく当然のように行われていたが、限られた資源（組織、予算、等）と人材で今日の国立感染症研究所のように機能良く国家検定業務と品質管理並びに国立感染症研究所の主要業務である感染症に関する研究を行っている事実から見ても、国立感染症研究所においては検定部門と研究部門を切り離すことはできないし、切り離しては主要業務である感染症に関する研究もおぼつかなくなることが容易に予測できる。しかし、将来の国家検定制度については、国立感染症研究所がより積極的に提示していく必要もあると思われる。将来的にはサマリーロットプロトコルの評価と力価試験を中心とした国家検定制度に切り替えていくべきであると考えられる。

## E. 結論

初年度調査への積み重ねとして、今年度も現地調査とメール等で資料の収集に努めた。その結果、世界の各国の検定制度の概要が明らかになりつつある。最終年度の調査では、数ヶ国の新規調査の開始とともに既調査国の情報の拡充に努める必要がある。

現在、Vero 細胞を用いてブラン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査法を、国際的に統一するため国際参照ワクチンの評価のための標準血清（陽性コントロール）候補品を評価した。今後、国際参照ワクチン選定に向けて各国

とさらに協調していく。今回の研究結果より、今後 SPF グレードのモルモットを用いて異常毒性否定試験を実施する際、これまで集計されているクリーンモルモットの母集団を用いて統計学的に処理を行うことに問題はないものと考えられ、異常毒性否定試験に SPF グレードを全面的に使用することは可能と考えられる。

諸外国における国家検定制度の調査に併せて、日本における国家検定制度のあり方を過去の国家検定実績及び諸先輩の発言等から考察してみた。結論的には、①20 数年前にあった国家検定部門を研究部門から切り離すことはできないし、現在のように国家検定従事者が国家検定を行いながら、感染症に関する研究も行うのが、国家的観点から見ると、最も有効的な制度である。②将来的には、ワクチンに対する国家検定は、力価試験とサマリーロットプロトコルの評価を中心とし、毒性試験はワクチンに特有な試験に限定すべきと考える。少なくとも、無菌試験同様、エンドトキシン試験や異常毒性否定試験等は、自家試験で十分であり、国家検定対象試験からは削除すべきである。

## F. 健康危害情報

なし

## G. 論文発表

### 1. 研究発表

1. 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*, 25: 3355-3364, 2007

### 2) 学会発表

1. 浜口功, 今井順一, 百瀬暖佳, 河村未佳, 水上拓郎, 内藤誠之郎, 前山順一, 加藤博史, 益見厚子, 倉光球, 滝沢和也, 水谷哲也, 落合雅樹, 山本明彦, 堀内善信, 野村信夫, 渡辺慎哉, 山口一成. 遺伝子発現解析 (QuantiGene Plex 法) を用いたワクチンの新しい安全性評価法確立の試み, 第 11 回ワクチン学会 (横浜)・2007.12.

2. 水上拓郎, 今井順一, 浜口功, 河村未佳, 百瀬暖佳, 内藤誠之郎, 前山順一, 益見厚子, 倉光球, 滝沢和也, 野村信夫, 渡辺慎哉, 山口一成. 網羅的遺伝子発現解析によるパンデミックインフルエンザワクチン(H5N1)の安全性・有効性評価法開発の試み

第 11 回ワクチン学会 (横浜)・2007.12.

3. 内藤誠之郎, 前山順一, 水上拓郎, 長谷川秀樹, 浜口功, 山口一成. 経皮ワクチンに関する研究-抗原の皮膚送達促進による免疫効果の増強とインフルエンザ HA ワクチンへの応用, 第 11 回ワクチン学会 (横浜)・2007.12.

### 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  
(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

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れた提言を目標とする。2年目にあたる本年度は、初年度の調査に含まれていなかった国や調査が不十分であった国を中心に現地調査を行った。また、初年度の調査で相手国の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ため、現地調査では関連省庁の機関を幅広く調査対象とした。その結果、EU、韓国、インドネシア等では幅広く情報を収集することが出来た。次年度は書面での情報収集の難しい国に関しては現地調査を実施し、欧・米・アジア諸国の検定制度の調査を完成する。

**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、情報収集を行った。2007年度は他の EU 諸国について国レベルでの検定制度の詳細な情報を得るためにワクチンの検定で定評のあるベルギーとオランダを現地調査した。また EU の中央審査・承認シス



テムを調査するために欧州医薬品審査庁 (EMA) を訪問し、聞き取り調査を行った。アジア諸国に関しては 2006 年度に来日した台湾、ベトナムの関係者に質問票による調査を依頼し、情報収集を行った。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。2007 年度は中国、タイ、ベトナムについて現地調査を行った。

## C. 研究結果

### 1. 各国管理制度の比較

EU 連合やアジアの数カ国については情報が集積し、詳細な比較が可能となった。情報が不足している国についても、いくつかの重要な項目で比較検討が可能となった (比較表参照)、以下にその調査内容を示す。

#### (1) 審査・承認システム

##### 相互承認

EU では国内向けの生物製剤については、審査・承認は個別の加盟国で行うことになっている。同時に加盟国の相互承認を目的とした Decentralized 制度も機能している。ただし、バイオ医薬品や先端医療製剤については EMA が一括審査・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やミャンマーでは UN 機関が提供するワクチンについては製造国の検定証をもって検定を免除している。国際調和が叫ばれる中でワクチンの認証および検定の相互承認は進んでいない。

#### (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、調査した範囲では、

すべてが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の認証規格としては、台湾とミャンマーを除いて、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が試験と SLP (製造工程の要約と自家試験記録) で審査で行なわれている。SLP の様式は基本的には標準形式が準備されている、アジアの国では所定の書式を用いている場合もある。韓国では電子フォーマットが利用され、米国でも電子ファイルでの提出が推奨され、事務処理の簡略化が進められている。

#### 検定の頻度

調査した範囲では米国とインドネシアを除いて全ロットについて文書審査と試験が行われている。米国はポリオウイルスのサル神経毒試験については全ロット試験を行うが、他の製剤については、文書審査、製品の種類、試験の種類、製造所の品質等を評価の上、必要に応じて試験を行う。試験件数は全体の検定品の 5% 前後である。インドネシアは全ロットの 10% について検定としての試験を行う。

#### 検定の事務 (試験) 処理期間

EU では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)。英国 NIBSC ではインフルエンザワクチンの 80% は 10 日以内で行う。EU ではこの製剤に対して動物試験が行われないことが短期間の事務処理の理由である。その他の

国での調査はすすんでいない。概ね60日前後と思われるが、今後の調査が必要である。EUの各国ではその国に所在するワクチンメーカーとNCLの連携が強く、検定期間をいかに短くするか腐心している。フランスでは生物製剤の国家検定部門がパリの本部とは離れて大手ワクチンメーカーと同じリヨンに所在する。ベルギーでもGSKと国家検定機関は距離的に極めて近い位置に所在するが、実際の事務処理期間についてNCLであるIPHが頻繁に自己評価し、改善に努めている。

### (3) GMP 査察

#### 所轄機関

EUでは英国では医薬品医療機器管理庁(MHRA)、ドイツでは州政府、ベルギーでは健康・環境省などNCLとは全く別組織が行い、NCLが主体的には行わない。ただし、ドイツやベルギー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。アジアではNCLが所属する母体の別組織(NRA)が行っている。韓国やインドネシアではNRAが地方の下部機関や衛生研究所と共同で行っている。

#### 査察の頻度

調査できた範囲ではすべての国で2-3年に一回の割合で定期査察が行われ、設備の変更、製造工程の変更など一部変更申請や、GM違反また製造者による回収にさいして臨時的な査察を行っている。制度的には世界的には同様なものとなっている。

### (4) モニタリング (市販後調査、

Pharmacovigilance)

#### 所轄機関

回答のあったすべての国でNRAが主体的に行っていると回答があった。EUでは即時警報システムと連動している。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。

### (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。EUではEDQMが加盟国に提供している。アジアでは韓国、タイ、中国で国内標準品の整備が進んでいることが判明している。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

### (1) 欧州と日本のワクチン検定試験項目の比較

ベルギーはワクチンメーカーであるGSK国内に抱えているために、欧州内の他の国と比較するとワクチンの検定数が多い。そこで同国と日本の国家検定試験項目とを比較した(EU表1)。全体的にベルギー(EU)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。

(2) 欧州と日本の血液製剤の検定試験項目の比較

血液製剤に対して自国向けの製剤については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 (EU 表 2)。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。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。

(3) アジア諸国

アジア諸国では、日本が長年にわたって品質管理の技術指導を行ってきた関係で、ワクチンの検定試験項目は日本と類似し、動物を使用した安全性試験や物理化学試験が入っている

#### D. 考 察

(1) 2 年間の調査で 9 ヶ国について情報が収集された。これによって世界の検定制度の全体像がかなり明確になってきた。ただし、情報の開示の少ない米国と情報の提供の少ないアジアのいくつかの国で調査が不足している。全体的に調査が不足している項目として標準品や副作用情報等のサーベイランスの詳細があげられる。

(2) 今後の調査対象国としては、新興の大国で生物製剤の輸出を行っているインド、先進国としては、オーストラリアやカナダ等があげられる。また中国については制度とともに詳細の資料の収集が必要である。

2008 年度の課題としてはこれらの国の調査を新たに開始するとともに、すべての調査対象国で不足している情報の収集に努める必要がある

#### E. 結 論

今年度は、初年度も調査を踏まえ、現地調査とメール等で資料の収集に努めた。その結果、世界の各国の検定制度の概要が明らかになりつつある。今後の調査では数ヶ国の新規調査の開始とともに既調査国の情報の拡充に努める必要がある。

#### 健康危機情報

なし

#### F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

#### G. 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

検定システム 国際比較 欧米 中間集計(2007年度)

	米国	ドイツ	英国	ベルギー	オランダ
1) 認可					
法的根拠	公衆健康サービス法 連邦食品薬品化粧品法 FDA/CBER	ドイツ医薬品法 PEI(Paul-Ehrlich-Institute)	調査中 MHRA (CHM, JCVI)	省令、国王令 連邦医薬品局(FAMP)	ヒト医薬品に関する国内法 オランダ医薬品審査ボード
所轄機関(NRA)	無し	EU加盟国 EU相互承認システム CMD(中央審査)	EU加盟国 EU相互承認システム CMD(中央審査)	EU加盟国 EU相互承認システム CMD(中央審査)	EU加盟国 EU相互承認システム CMD(中央審査)
他国との相互承認					
審査件数	調査中	一般には非公開	一般には非公開	一般には非公開	一般には非公開
ウイルス製剤					11
細菌製剤					13
血液製剤					15
上市製品 製剤リスト	ワクチン(別表) 血液製剤(別表)	別表(認可済み製剤一覧)			
2) 国家検定					
法的根拠	米国連邦規則	ドイツ医薬品法(EU指令114)	MHRA 規定(EU指令114)	省令(EU指令114)と国王令	国内法(EU指令114)
試験担当機関(NCL)	FDA/CBER	PEI(Paul-Ehrlich-Institute)	NIBSC	IPH(公衆衛生科学研究所)	RIVM(国立健康環境研究所)
検定方法	書類審査と試験	書類審査と試験 EUガイドライン(OCABR)に従う	書類審査と試験 EUガイドライン(OCABR)に従う	書類審査と試験 EUガイドライン(OCABR)に従う	書類審査と試験 EUガイドライン(OCABR)に従う
SLP書式	調査中	EUガイドライン(OCABR)に従う	EUガイドライン(OCABR)に従う	EUガイドライン(OCABR)に従う	EUガイドライン(OCABR)に従う
検定の頻度	全ロット	全ロット	全ロット	全ロット	全ロット
試験機関の認証	ISO 17025申請準備中	ISO 17025	ISO 17025 (OMCLで最初に取得) 24製剤, 94 試験法	ISO 17025	ISO 17025
製剤名と試験法	調査中	PEIで承認された試験法 OMCLガイドライン	相互承認対象についてはOMCL ガイドラインの試験法に従う	相互承認対象についてはOMCL ガイドラインの試験法に従う	相互承認対象についてはOMCL ガイドラインの試験法に従う
試験項目	調査中 必要と思われる項目が適宜選択 される	EUガイドライン(OCABR)に従う 力価、同一性、安定性が主 血液製剤は試験項目が多い	EUガイドライン(OCABR)に従う 力価、同一性、安定性が主	EUガイドライン(OCABR)に従う 力価、同一性、安定性が主	EUガイドライン(OCABR)に従う 力価、同一性、安定性が主
事務(試験)処理期間	調査中	EUガイドライン(OCABR)に従う 通常60日	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	EUガイドライン(OCABR)に従う 通常60日	EUガイドライン(OCABR)に従う 通常60日
合格票の発行機関	FDA/CBER	PEI	NIBSC	IPH	RIVM
検定の相互承認	無し	有り、EU承認証 OMCLガイドライン	有り、EU承認証 OMCLガイドライン	有り、EU承認証 OMCLガイドライン	有り、EU承認証 OMCLガイドライン
法的根拠		EU指令	EU指令	EU指令	EU指令
検定件数(小分け製品、2005)	調査中		年間 1,500 ロット以上	2006	2006
ウイルスワクチン	○	○	○	2901(ウイルスと細菌)	162
細菌ワクチン	○	○	○		69
血液製剤	○	○	○	274	386
組み替え医薬品	○	○(中央申請システム (EMEA))	○(中央申請システム (EMEA))		