

抗血清 体外診断薬									
3) GMP 査察 所轄機関	FDA/CBER/ORA	州規制当局 PEIが支援 upon request ; follow up	MHRA NIBSCは参加しない 2～3年ごとに全所査察を行う	連邦医薬品局(FAMP)	健康管理審査部(ハーフ)				
定期査察	2～3年に一回	製造の変更、法律に抵触、取り下げ	製造の変更、法律に抵触、取り下げ	製造の変更、法律に抵触、取り下げ	2～3年ごとに全所査察を行う				
不定期査察		製造の変更、法律に抵触、取り下げ	製造の変更、法律に抵触、取り下げ	製造の変更、法律に抵触、取り下げ	製造の変更、法律に抵触、取り下げ				
4) モニタリング(安全性・効果) 所轄機関	FDA	PEI	NIBSC	連邦医薬品局(FAMP)	オランダ医薬品審査ボード RIVM				
方法	調査中	Pharmacovigilance (情報収集/即時警報) 市販後対策 (restriction, recalls, withdrawals, and suspensions)	yellow cardにより医師がMHRAに 報告する。	省令による Passive system.	ヒト医薬品法 Passive system.				
5) 標準品 所轄機関	FDA/CBER,	EDQM/PEI	EDQM/NIBSC	EDQM	EDQM				
6) 感染症情報 所轄機関	CDC	RKI (Robert-Koch-Institute)	HPA (Health Protection Agency)	IPH (公衆衛生科学研究所)	RIVM (国立健康環境研究所)				
省略記号は本文参照									

検定システム 国際比較 アジア 中間集計(2007年度)

	韓国	ベトナム	台湾	インドネシア	タイ	中国	ミャンマー
1) 認可							
法的根拠	薬事法	健康省令	薬事法	健康法	医薬品法	薬事法	薬品法
所轄機関(NRA)	KFDA	NICVB(a partner)	BFDA	NADFC	TFDA	SFDA	FDA
他国との相互承認	調査中	有り(一方向?)	無し(一方向?)	無し	無し	無し	有り(UNからリリースされたもの)
審査件数							
ウイルス製剤	12	調査中	調査中	国産:麻しん 国産:DTP 国産:DTG 全て輸入製剤	調査中	EPI, 狂犬病, 日脳, 髄膜炎菌 アルブミン	調査中
細菌製剤	10		すべて輸入製剤	全て輸入製剤			6品目が国産 すべて輸入
血液製剤		調査中	国内製剤 9 品目, 輸入製剤 9 製剤(19品目)	別表参照	別表参照	調査中	別表参照
上市製品 製剤リスト	細菌製剤: 12製剤(31品目) ウイルス製剤: 14製剤(41品目)						
2) 国家検定							
法的根拠	薬事法	不明	薬事法	NADFC法令	医薬品法	薬事法	FDA
試験担当機関(NCL)	KFDA	NICVB	DOH, BFDA, CDE	NADFCと地方庁	TFDAと地方庁	NICBPと7地方研究所	薬品法
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	書類審査と試験	書類審査と試験
SLP書式	LJMS 様式(summary protocol)	標準様式	標準様式	標準様式	標準様式	調査中	標準様式
検定の頻度	調査中	全ての新製剤 品質に問題が認められた製剤 別に要求される製剤	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 (調査が必要となるときに試験する)	全ロット	全ロット	全ロット
試験機関の認証	ISO 17025 (2005)12月取得	ISO 17025 (取得準備中)	cGMP	[ISO17025 (ワクチン)]	ISO17025相当の国際的認証	ISO17025 中国試験機関認証	無し
製剤名	KFDA Notice.			DTPと麻しん	別表参照	調査中	調査中
試験項目	日本と類似 別表参照	日本と類似 別表参照	日本と類似 別表参照	日本と類似 別表参照	別表参照	ワクチン: 力価, 同一性, 異常毒性, 無菌 アルブミン: 純度, 凝集物含量	調査中
事務(試験)処理期間	調査中	調査中	調査中	調査中	試験は平均60日 文書は10日	調査中	21日
合格票の発行機関	KFDA	NICVB	BFDA	NADFC	TFDA	NICBP	FDA
検定の相互承認	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 NIH(?)の承認が必要	無し PIC/S(Asean)に加盟検討中	無し	無し	有り(UNからリリースされたもの) (輸出国の検定証書)
法的根拠							
検定件数(小分け製品, 2005)	449	53	3(確認中)	()内は承認数 45 (573) 44 (253)	別表参照	2002-2006年 5427 lots of EPI and HSA	EPIワクチンが中心
ウイルスワクチン	118	56					
細菌ワクチン	386						
血液製剤	161	17	1(確認中)				
組み替え医薬品		186					
抗血清							
体外診断薬							
3) GMP 査察							
所轄機関	KFDAと地方機関	NICVB	BFDA	NADFCと地方庁	TFDA	調査中	FDA
定期査察	調査中	調査中	2年に一回	1年に3回 WHOが2年に1回	最低3年に1度	調査中	最低2年1度
不定期査察	調査中	調査中	調査中	問題が発生した場合	設備の変更, 製造工程の重要な変更	調査中	調査中

		GMP遵守が疑われるとき				
4) モニタリング(安全性・効果)						
所轄機関	KFDA	NICVBがNEPIが地方の医学委員会と行う調査中	CDC(GA 部門), BFDA, 調査中	NCMF (NADFC, CDC, 小児科医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	TFDA	調査中
方法	調査中			市販後の製品の品質と安全性のモニタリング		調査中
5) 標準品						
所轄機関	KFDA, 8国内標準品(～2004)	調査中	調査中	調査中	TFDA	NICFBP
6) 感染症情報						
所轄機関	KNIH	調査中	CDC	CDC?	TCDC	調査中

省略記号は本文参照

1. 欧州連合 (EU)

1. EU 連合の組織、生物製剤を管理する部門および法規制

1.1. EU 連合の組織 (図 1)

EU 連合の中心的な機能をつかさどる機関として、主に加盟国の元首で構成される欧州理事会 (欧州閣僚理事会は大臣クラスで構成) とその下で実務をつかさどる欧州委員会 (省庁に相当、閣僚は各加盟国から一人選出された人達で分担する) がある。また、主に加盟国の人口に従って割り当てられた議員から構成される欧州議会が議決機関となっている。ただし、重要な案件は欧州理事会 (欧州閣僚理事会) で討議されている。その他機関としては、欧州裁判所や会計検査院などがある。

1.2. 生物製剤を管理する部門 (図 2)

欧州委員会には省庁に相当する様々な総局 (Directorate-General, DG) があり、その中の企業・産業総局 (DG Enterprise and Industry) と健康・消費者保護総局 (DG Health and Consumer Protection) が医薬品に関係する。前者は医薬品の開発と審査に係る総局であり、後者の総局の傘下には医薬品の品質管理を担当している医薬品・健康管理局 (European Directorate of Quality of Medicines & Healthcare, EDQM) がある。欧州委員会直属の外局として、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA)、薬物監視庁 (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) などがある。感染症関係では、科学的助言、サーベイランス、ワクチン備蓄戦略および欧州警告システム (Early Warning and Response System, EWRS) を担当する疾病予防管理庁 (European Centre of Disease

Prevention and Control, ECDC) が 2005 年にストックホルムに設立された。

1.3. 法規制

EU の法規制には直接加盟国に適用する「規則」(Regulation)、加盟国に達成努力を求める「指令」(Directive)、特定国や加盟国の当事者を拘束する「決定」(Decision) と拘束性を持たない「勧告」および「見解」(Recommendation and Opinion) がある。医薬品に関しても同様の異なるレベルの規制に属する法規やガイドラインが適用される。EU 指令は加盟国が直接適用する場合と、加盟国の国内法に取り入れて適用する場合がある。生物製剤の品質管理に関するガイドライン等は EMA や EDQM から発出されるものが多い。

2. EMA (欧州医薬品庁) と中央審査・認可システム

2.1. EMA (図 3)

1995 年にロンドンに設立された EU 連合の外局組織で、ヒトと動物用医薬品の評価と管理を行っている。(欧州議会および理事会規則、EC726/204)。主な部門として、ヒトの医薬品の承認、ヒトの医薬品の承認後評価および動物用医薬品の 3 つがある。EMA の承認審査の特徴として、

- EU 内通用の許認可
- 単一の製品名の付与
- 20 の言語による共通のラベル表示
- 製品概要文書 (SPC) ・ラベル・包装の規格の統一
- 短期の審査期間 (120 日 + 110 日の 2 段階) などがあげられる。EMA は医薬品の危機管理の施策 (European Risk-Management strategy, ERMS) も担当している

2.1.1.組織と業務

EMAの最も重要で実務的にも中心的な役割をもつ委員会としてヒト医薬品委員会(The Committee for Medicinal Products for Human Use、CHMP)(図4)がある。CHMPはEU向けの医薬品の中央承認審査(Centralized Procedure)のほか、国別承認審査(Decentralized Procedure)や相互承認システムなどにおいて発生する諸問題の調整などを行うほか、EMAのすべての方針、見解、評価、ガイドライン作成などをまとめる。構成員は27加盟国の代表が中心となっている。CHMPには下部組織として、ワクチン、血液製剤、遺伝子治療、細胞由来医薬品などの製剤種別の作業部会があり、品質、安全性、有効性などを含めて、13の委員会が実務を担当している。また、科学的なアドバイスを行う作業部会(SAWP)や各種のウイルス病に対する助言を行う科学的助言グループ(Scientific Advisory Groups, SAGs)も組織されている。これらの委員会やグループは3,500人ほどのEU加盟国から参加する外部専門家によって構成されている。

2.1.2 審査の方法(図5)

ワクチンや血液製剤などの生物学的製剤は加盟国の審査機関で承認審査が行われるが、リストA(遺伝子組み替え製剤、遺伝子治療剤、単クローン抗体製剤)やリストB(細胞治療剤等の先端医療製剤)に属する製剤はEMAの中央審査システムで承認審査が行われる。ただし、申請者や各国の審査機関が中央審査のほうが望ましいと判断した場合には、生物学的製剤であってもEMAが行う場合がある。また、緊急性のあるワクチン、例えば新型インフルエンザワクチンは中央審査で行われている。審査は一次審査が120日で行われ、そ

の後申請者側の検討期間が設けられる。その後の二次審査の期間としては90日が設定され、全体での審査期間を210日とする迅速審査をモットーとしている。審査には加盟国から選任される査読と副査読官、評価チーム、専門査察官、CHMP委員、各作業部会委員、科学的助言グループ委員などが時限を区切って順次参加して行われる。これらの審査経過・結果は透明性を高めるためにEU規則726/2004の13条の3に従い、CHMPの評価レポート(European Public Assessment Report, EPARs)として、必要なデータともにEMAのホームページ上に公開される。使用言語は加盟国のすべての数に上り、2006年には160の承認の医薬品の評価レポートがEPARsで公開された。

危機管理の対策としては医薬品の疫学と監視に関するシステムがあり、小児用の医薬品やワクチンに関する監視について助言を行う専門の委員会も設けている。

2.2.EDQM(欧州医薬品・健康品質局)

欧州委員会の部局(省庁に相当)の一つであって、フランスのストラスブールに本拠を置き、ヒトおよび動物の健康管理と医薬品の品質保証を担当している。

2.2.1 組織と業務

業務の中心はヨーロッパ局方(EP)の策定、医薬品の相互承認、国家検定試験機関ネットワーク(OMCLs)等に関するものである。標準品の管理や試験法の評価も行うために物理化学、生物学、微生物学の試験研究部門も設置している。

EPについては物理化学、生物学の専門家グループ構成される専門の部局があり、試験法の実践的な評価も行っている。米国薬局方

(USP), 日本薬局方 (JP) との国際調和会議 (ICH) にも対応する部門もある。(最近の開催は 2006 年 6 月横浜)。以下に組織と業務を示す

1. 欧州薬局方部 (Dept of the European Pharmacopoeia)。

ヨーロッパ局方 (EP) の策定 (2006 年では 938 件)。物理化学、生物学の専門家グループ構成されていて、試験法の実際的な評価も行っている。薬局方 (USP), 日本薬局方 (JP) との国際調和会議 (ICH) にも対応する部門もある。

2. 試験研究部 (Dept. of the Laboratory)

試験法の開発とそのバリデーションも行うために物理、化学、生物学、微生物学の試験研究部門も設置している。

3. 標準品部門 (Div. of Reference Standards and Samples)

生物製剤試験法標準化プログラムを担当している。各検定機関で行われる試験で 사용되는標準品の製造・管理、その品質の評価および配布を行う。標準品の設定は WHO や NIBSC などと共同で行われている

4. OMCLs 部門 (Dept. of OMCLs, Network)

国家検定試験機関 (OMCLs) の組織化 (後述)。OMCLs, EMEM, 欧州委員会、欧州理事会との調整、試験法の標準化、品質管理システムの相互調和、動物代替え試験法の開発

2.3. 医薬品国家検定試験機関 (Official Medicines Control Laboratories, OMCLs)

EU 各国の国家検定試験機関の連携を深めるために OMCL ネットワークが 1995 年に欧州委員会の下に設立され、EP の構成国 (EU, EEA およびスイス) とオブザーバー国

(東欧など) の国家検定機関から構成されている。その数は現在では 80 に上る。その業務の実施にあたっては EDQM と密接に協力している。主な業務は以下のように大別される。

1. 各加盟国および EU 向けの医薬品の承認 (market authorization)

2. 各加盟国および EU 向けの医薬品の検定 (batch release)。

3. 中央審査の補助や EU 連合加盟国間の相互承認 (mutual recognition)、

4. 市販後調査 (post-marketing surveillance)。

上記の業務を適切に遂行するために以下の活動を行っている

知識や技術情報の交換

1. 事務手続きや技術的な業務の共同作業の実施

2. 検定での標準品や試験法の共通化

3. 中央承認に薬品の市販後調査の共同作業

4. EU と EEA 内での血液製剤とワクチンの検定結果の相互承認

5. 市販後調査のための試験の共同作業

6. 試験機関の品質評価 (ISO/IEC17025 の実施状態や共同比較試験) の実施

7. 新しい品質評価のための試験法の開発

3. 国家検定 (図 6)

3.1 EU 国家検定基準 (Official Control Authority Batch Release, OCABR)

EU で、中央審査に該当しないヒト用生物製剤 (ワクチン、血液および分画製剤) は任意の加盟国に申請され、承認された製剤は EU 内の任意の加盟国に検定の審査を申請することが出来る。そのため、OMCL は加盟国内

どの国において同一の作業が行われるための検定基準 (OCABR) を設けている。生物学的製剤の各品目については OCABR によってガイドラインおよび試験に関する手順書を作成されている。各国の検定試験機関はこれらに従って試験を行うことによって、相互承認に必要な結果を得ることが可能となり、EU 内で通用する証明書を発行出来る。2006 年には新しくインフルエンザ (HA) ワクチン (Virosome)、MMRV、ロタウイルスワクチンについて新しいガイドラインを発出し、OPV パルクの遺伝子改変マウスでの試験に必要な訓練の手順書も作成している

3.2. 所轄機関

申請を受けた EU 加盟国の OMCL が行う。

3.3 試験機関の認証規格

相互承認を行うにあたっては、各国の品質管理システムを高いレベルで均一化するために各試験機関の認証資格として 1999 年から EN45001 を要件としていたが、2003 年から ISO/IEC17025 を相互承認規格としている。別途、検定の試験についてはその品質を均一化するために様々なプログラムが実施されている。加盟国間では相互査察 (mutual joint audit)、視察 (mutual joint visit) や品質管理や教育プログラムを実施している (下記参照得)

3.4 検定の書類審査

文書は SLP 審査である。文書審査は承認書と照合して行われる。EU 加盟国では検定試験担当官とは別に文書審査専門官をおいていることが多い。SLP の書式は定められていないが OCABR の製品別ガイドラインで指示されている項目について記載する (概ね 50 ページ)。

3.6 検定 (試験)

試験項目についても OCABR の製品別ガ

イドラインで指示されている。表 1 (ワクチン) と表 2 (血液製剤) を参照。試験項目の日本との比較について表 3 (ワクチン) と表 4 (血液製剤) を参照

3.7 検定の頻度

全ロットである。最近、一つのワクチン製剤を 2ヶ国の OMCL が検定行う方針が打ち出されている。例えば、ヒトパピローマウイルスワクチンの 1 製剤はドイツとベルギーが他の製剤は英国とオランダが検定を行っている。品質管理の強化と危機管理対策とのことである。

3.8 検定品の抜き取り方法

OMCL が承認した方法で申請者が抜き取る (ベルギー、ドイツ)

3.9 標準事務処理機関

OCABR で取り決めがあり、60 日である。英国ではインフルエンザワクチンは 10 日以内、血液製剤は 30 日としている

3.10 相互承認 (図 6)

EU 加盟国間で行われている。相互承認の前提のために、検定機関の基礎的な品質保証として、ISO/IEC 17025 基本要件としている。そのほか、各国の品質管理システムを高いレベルで均一化するために、品質管理均一化プログラムとして以下の制度がある

訪問教育 (Training Visit)

滞在教育指導 (Tutorials)

視察 (mutual joint visit)

相互査察 (mutual joint audit)

試験法や試験結果の相互評価、また、教育訓練などの品質マネジメントプログラムに関係する下記の研修を実施している。

技術訓練プログラム

査察官訓練プログラム

品質保証ガイドライン

試験習熟度プログラム (Proficiency Testing Scheme Studies、PTS)

市販後製品の共同品質試験

試験習熟度プログラムはネットワーク内外の各試験機関の技術を均一化するためのものであり、相互承認に必須と考えている。年間4製剤と5〜6試験項目数について行われる例年約50機関が参加する。参加費は無料である。2006年の試験習熟度プログラム試験としては以下の項目がある

HCV-NAT (PTS091)

B19-NAT (PTS092)

第8凝固因子の力価 (PTS093)

経口ポリオワクチンの力価 (PTS094)

紫外吸収スペクトル試験法 PTS086

乾燥減量法 (Ph. Eur. 2.2.25 & 2.2.32)

浸透圧試験法 PTS087 (Ph. Eur. 2.2.35)

ガスクロマトグラフィー法 PTS088

水分定量法 PTS089 (Ph. Eur. 2.5.12)

溶解度試験 PTS090 (Ph. Eur. 2.9.3)

4. GMP 査察

4.1 所轄機関

各加盟国 NRA

4.2 査察の頻度

2〜3年ごとに全所査察を行う（ベルギー、オランダ）。その他、新規の製剤の申請時、重要な変更がある場合にも行う。法律に抵触する行為があった場合、製品の欠陥、取り下げがあった場合には緊急の査察を行う

5. 標準品

各国検定機関で行われる試験で使用される標準品の製造・管理と配布は EDQM が行う。EDQM にはその品質の評価を行う専門の部署がある。標準品の設定は WHO や NIBSC

などと共同で行われている。

6. 市販後調査

各国で承認・販売されている医薬品の品質比較調査は収去品を共通の試験法で検討する。平均12ヶ国の OMCL から査察官と品質保証専門官とで行う。調査結果を欧州薬局方に反映させる。

7. EU 各国の国家検定機関 (OMCL/NCL)

英国の OMCL は国立生物学的製剤研究所 (NIBSC) で、WHO の標準品や参照品の製造も精力的に行っている。NRA である医薬品・医療機器品質管理庁 (MHRA) と統合準備中である。ドイツの OMCL は連邦血清・ワクチン研究所 (Paul Ehrlich Institute, PEI)。米国 FDA と同様に NRA と NCL の両者の機能を有している。EU 基準とは別に独自に厳しい規制をとっている製剤もある。医薬品のウイルス不活化・除去の研究の実績がある。フランスの OMCL は NRA と同じ医薬品・健康管理庁 (Afsapps) に所属する。ワクチンの品質管理部門は有力製薬メーカーのあるリヨンに分室として所在する。ベルギーの OMCL は連邦政府の公衆衛生研究所 (IPH) の中にある。審査・査察機関は連邦政府の別組織。Glaxo SmithKline が同国にあるためにワクチンの審査に実績がある。オランダの生物製剤の OMCL は連邦政府環境・公衆衛生研究所 (RIVM) に所属する。歴史的に連邦政府がワクチン開発を行ってきた国であり、現在も隣地にウイルス研究所 (製造メーカー) が所在する。EU で NRA と OMCL が同一の機関に属するのが、フランス、ドイツ、スイス、英国 (MHRA と NIBSC が統合準備中) 等である。ベルギー、オランダ、イタリアなどは NRA

が本省内にあるか、別組織となっており、ONCL は国の研究機関の中にある。GMP 査察は基本的には各国の NRA に属する機関(ドイツは州政府)の業務であるが、PEI や IPH では専門アドバイザーとして専門官を補助している。

8. 各国の OMCL と EMEA・EDQM との関係

EMEA や EDQM には独自に専門の部局があるが、多くは調整を主業務としており、実際の審査や検定などの品質管理の必要な実務は各国の OMCL から派遣される基礎サイエンスと品質管理業務に熟知した専門家が中心になっている。従って、国家検定機関の職員であっても、特定の分野の専門家であれば、審査のワーキンググループの構成員としてその評価にも関わることになる。

図1

欧州連合/ European Union

欧州憲法

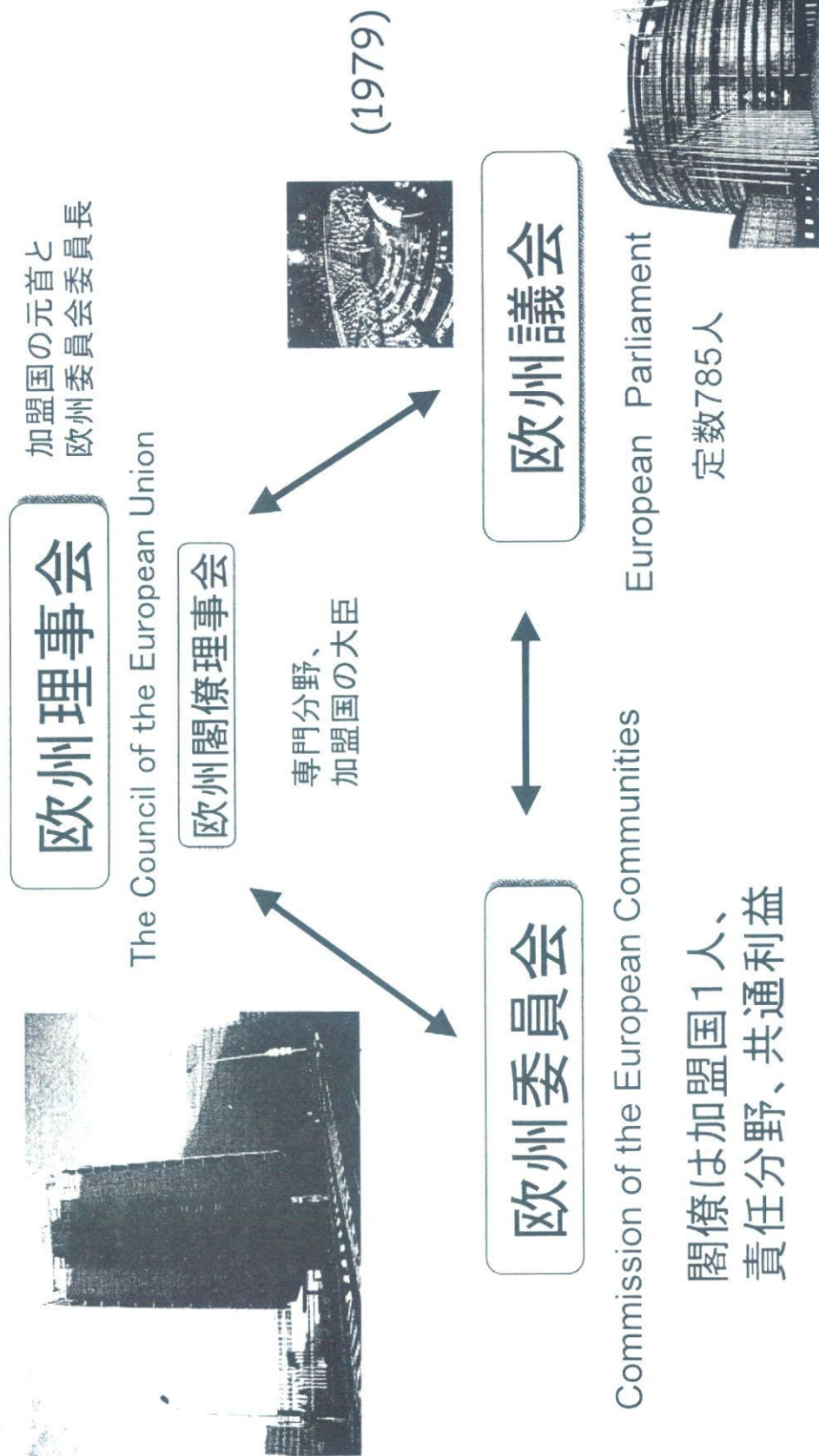
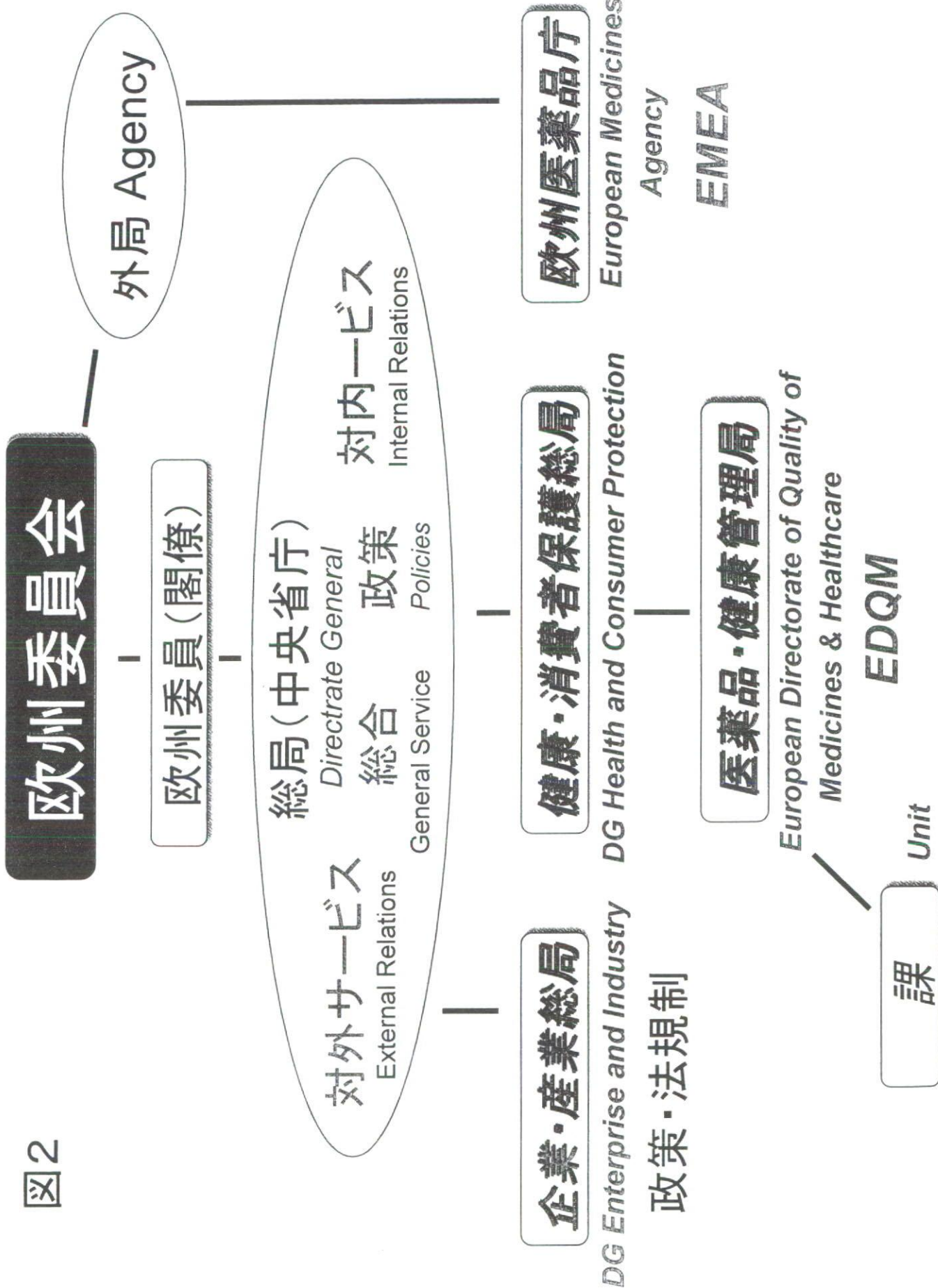


図2



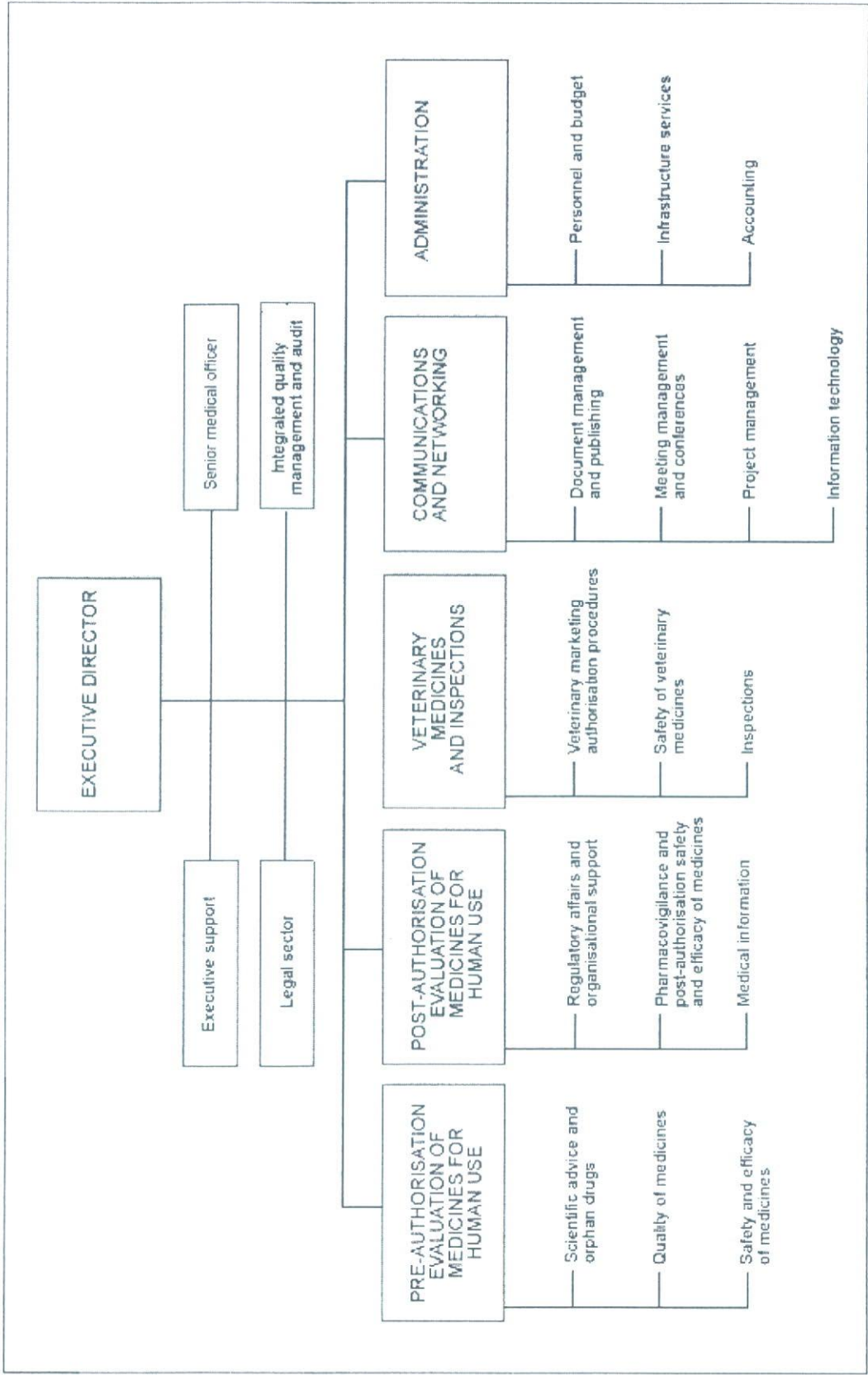


図4 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

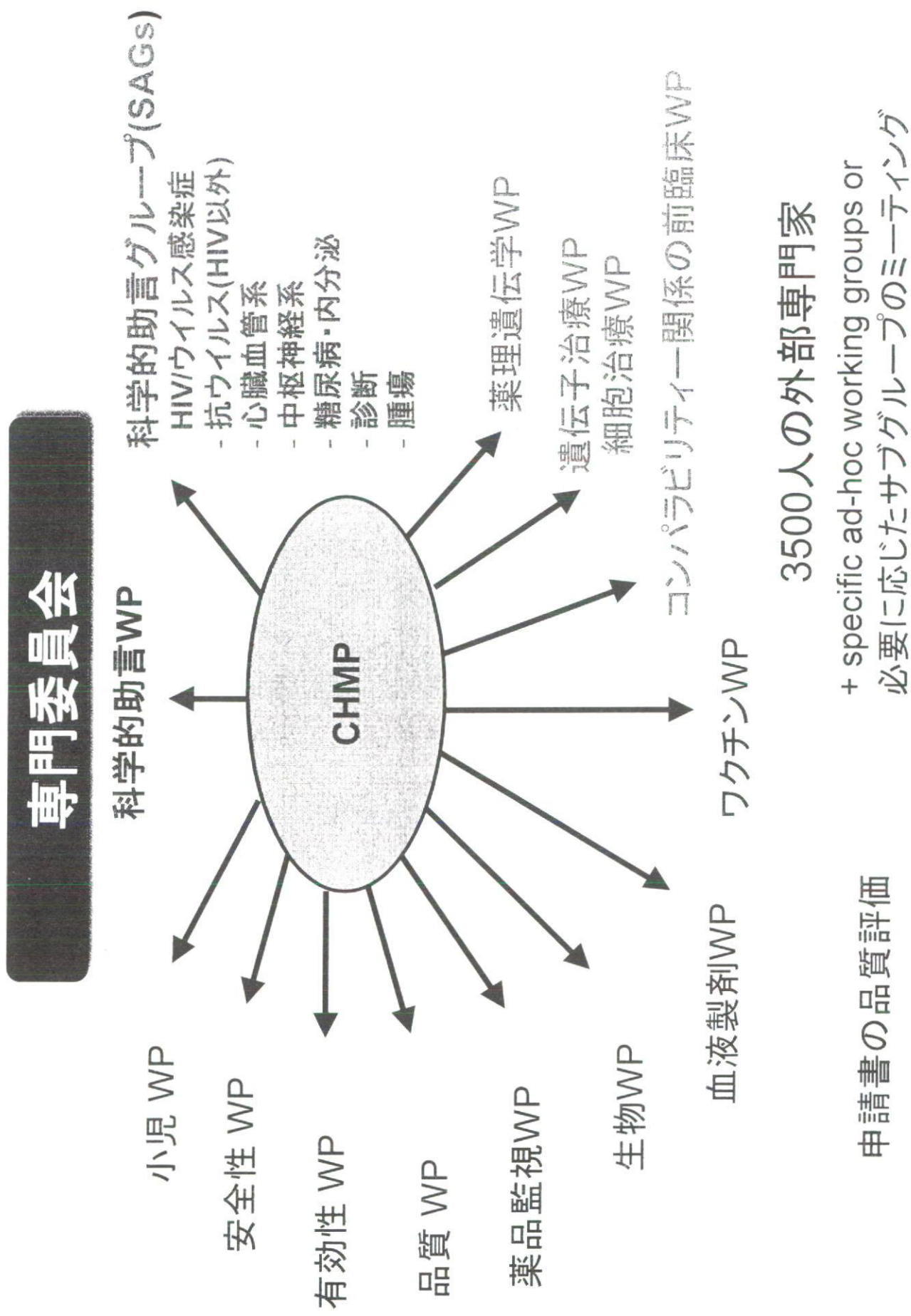


図5

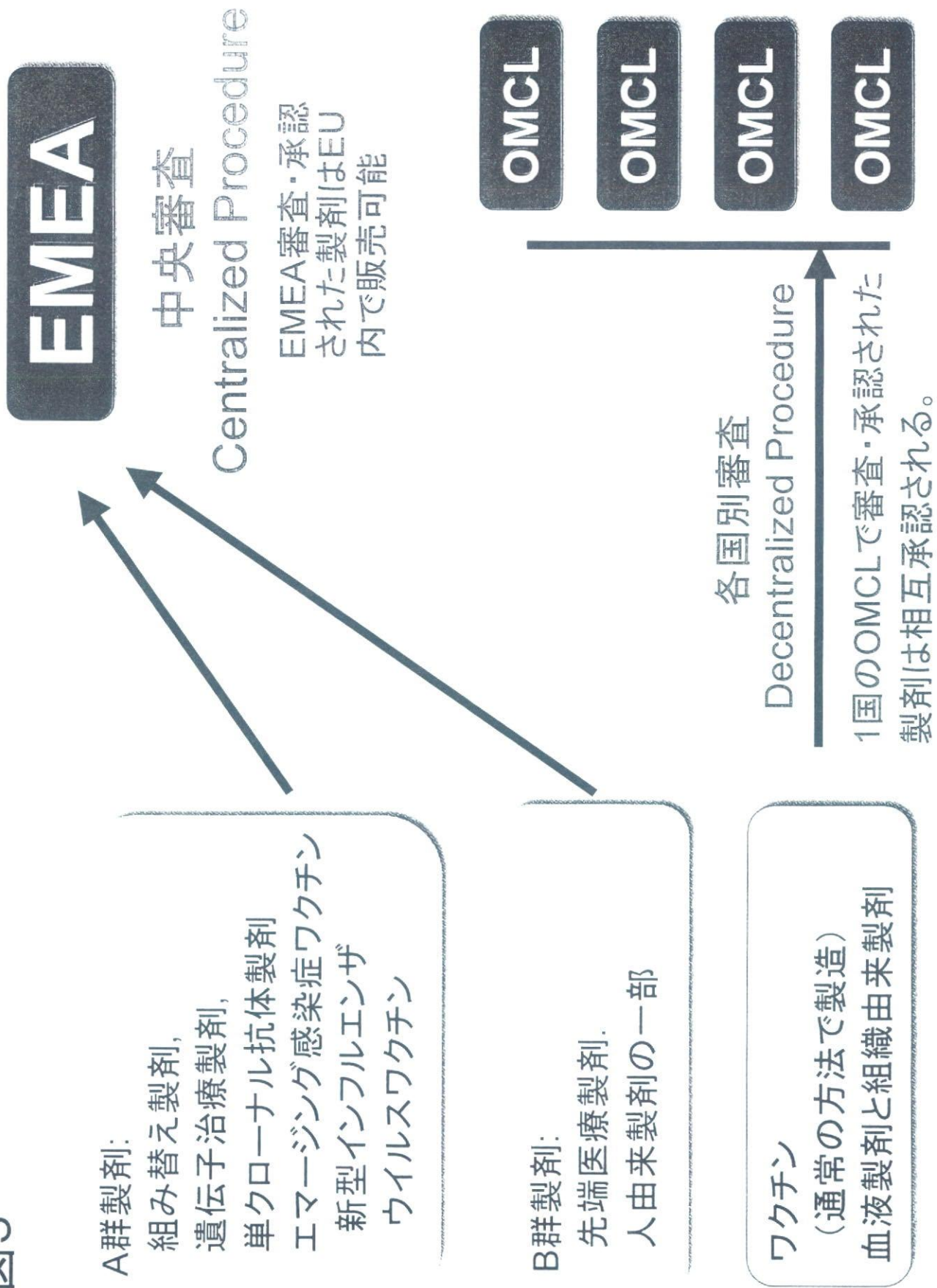


表1 EUの国家検定試験項目(ワクチン製剤) Control Tests by OMCL for Vaccines

BCG	<p>in vitro tests : Identity, count of viable units (potency assay)</p> <p>in vivo tests: test for virulent mycobacteria: on every new working seed lot/excessive dermal reactivity:</p>
Cholera Vaccine (Oral, Inactivated)	<p>cholera toxin B subunit bulk: Appearance, Purity</p> <p>finished product: Appearance, Quantification of whole cell components (O1-LPS ELISA), Identification of whole cell components, Quantification/Identity of rCTB</p>
DTP(Adsorbed)	<p>new final bulk: Assay for each new component</p> <p>final lot : Appearance, Identity (a test for degree of adsorption may serve as the identity test)</p>
DThep B (rDNA) (Adsorbed)	<p>new final bulk : Identity and purity of each new bulk purified HBsAg entering into the composition of the final bulk, Assay for each component</p> <p>final lot : Appearance, Identity of each component, In vitro assay of the hepatitis B component</p>
DTaP (ACELLULAR COMPONENT)	<p>new final bulk: Assay for each component , Whenever a final bulk contains a new aP intermediate : test for residual pertussis toxin by the histamin sensitising test in mice</p> <p>final lot: Appearance, Identity of each component, Bacterial endotoxins</p>
DTP (Whole Cell)	<p>new final bulk: Assay (potency)* (for each component), Specific toxicity for pertussis final lot : Appearance, Identity (for diphtheria and tetanus toxoid)</p>
DTIPV(Adsorbed)	<p>new final bulk: Assay for D,T components, IPV in vivo assay</p> <p>final lot : Appearance, Identity of each component, An in vitro assay to determine the D Antigen content of IPV</p>
DTaPHib(Adsorbed)	<p>every bulk conjugate (Hib): Molecular size distribution, (D, T, aP): Assay for each component</p> <p>final lot (Hib): Appearance, Identity, Polysaccharide content, Free polysaccharide, Pyrogenicity or bacterial endotoxin</p> <p>final lot (D,T): Appearance, Identity of each component, Bacterial endotoxins</p>
DTaPHepB(Adsorbed)	<p>new final bulk: Identity and purity of each new bulk purified HBsAg, Assay for each component</p> <p>final lot: Appearance, Identity of each component, In vitro assay of the hepatitis B component Bacterial endotoxins</p>
DTaPIPV/Hib(Adsorbed)	<p>every bulk conjugate (Hib): Molecular size distribution,</p> <p>final lot (Hib): Appearance, Identity, Polysaccharide content, Free polysaccharide, Pyrogenicity or bacterial endotoxin</p> <p>final bulk(D,T,aP,IPV): Assay for D,T, aP components, IPV in vivo assay, residual pertussis toxin</p>

	<p>final lot (D,T,aP,IPV): Appearance, Identity of each component, Bacterial endotoxins, • An in vitro assay to determine the D antigen content of IPV</p> <p>final bulk: Assay for D,T,aP components, IPV in vivo assay, residual pertussis toxin</p> <p>final lot: Appearance, Identity of each component, Bacterial endotoxins</p> <p>new sterile filtered product for HBs component : Identity / purity of HBsAg</p> <p>new final bulk : Assay (potency) for D, T ,aP components, residual pertussis toxin, IPV in vivo assay</p> <p>Assay (potency) for HBs Ag component (immunogenicity in mice)</p> <p>bulk conjugate for Hib component :Molecular size distribution</p> <p>final lot : Appearance, Identity of each antigen component, in vitro assay to determine the D antigen content of IPV, Pyrogenicity or Endotoxin content, Total non adsorbed PRP, Non conjugated non adsorbed PRP, pH</p> <p>every bulk conjugate (Hib): Molecular size distribution,</p> <p>final lot (Hib): Appearance, Identity, Polysaccharide content, Free polysaccharide, Pyrogenicity or bacterial endotoxin</p> <p>bulk purified HBsAg: Identity, Purity</p> <p>final bulk(D,T,aP,IPV, HBV): Assay for D,T, aP components, IPV in vivo assay, residual pertussis toxin</p> <p>In vivo assay for HBV</p> <p>final lot (D,T,aP,IPV): •Appearance, pH, Bacterial endotoxins, An in vitro assay to determine the D antigen content of IPV, An in vitro assay to determine the HBsAg content</p>
D1aPIP(Adsorbed)	
D1aPIP/HepBHib	
D1aPIP/HepBwithHIB	
D1wPIP	
D1wPIP/Hib	
HibHepB	<p>Bulk Hib conjugate: Test for PRP conjugation</p> <p>Bulk purified HBsAg: Identity and purity</p> <p>final lot: Appearance, Pyrogenicity, HBsAg Identity and Assay, •in vitro assay to determine the antigen content for HepB, Identity for Hib</p>

表2 EUの国家検定試験項目(血液製剤) () Control Tests by OMCL for Blood Products

Plasma pool	anti HIV-1 and 2, HBsAg, and HCV RNA and B19 virus as determined by NAT
Human Plasma (SD Plasma)	anti HIV-1 and 2, HBsAg, and HCV RNA and B19 virus as determined by NAT Appearance, Factor VIII, Factor V, Factor XI, APTT, Blood Group
Human Albumin	Appearance, distribution of molecular size, Pre-kallikrein activator
Human Coagulation Factor VII,	solubility and appearance, potency, F VIIa (where necessary)
Human Coagulation Factor VIII,	solubility and appearance, potency, vWF : Ag test, vWF function
Human Coagulation Factor IX,	solubility and appearance, potency, Activated Coagulation Factors (NAPTT)
Human Coagulation Factor XIII	solubility and appearance, potency
Prothrombin Complex (PCC)	solubility and appearance, potency (FIX), Activated Coagulation Factors (NAPTT), test for thrombin
Activated Prothrombin Complex (aPCC)	solubility and appearance, potency
Human Antithrombin III Concentrate,	solubility and appearance, potency
α I-Proteinase-Inhibitor	solubility and appearance, potency
C1-Inhibitor	solubility and appearance, potency
Fibrinogen	solubility and appearance, potency, Stability after reconstruction
Fibrin Sealant Kit	Fibrinogen : solubility (if applicable) and appearance, potency (F XIII, Fibrinogen) , Stability after reconstitution
Protein C Concentrate	Thrombin :solubility (if applicable) and appearance, potency solubility and appearance, protein C potency, - test for thrombin (depending on the Marketing Authorisation)

human normal immunoglobulin	Protein Content.
human normal immunoglobulin (IV)	Protein Composition
human anti-D immunoglobulin	Appearance
human hepatitis A immunoglobulin (IV)	Solubility (Only On Freeze-Dried Preparations)
human hepatitis B immunoglobulin	Potency (Only For Specific Immunoglobulins)
human measles immunoglobulin	Test For Anti-Hepatitis A Activity (Only For Human Normal Immunoglobulin For I.M. Administration Intended For Hepatitis A Prophylaxis)
human rubella immunoglobulin	Test for anti-D antibodies in human immunoglobulins for intravenous administration (normal and specific immunoglobulins except anti-D immunoglobulin preparations)
human tetanus immunoglobulin	
human varicella immunoglobulin	

Control Tests by Manufacturer (Marketing Authorisation and the Ph. Eur. Monographs)

Identity	e.g. species specific antisera tests, assay (potency)
Purity	e.g. sterility, pyrogens, endotoxin content, solubility, total protein, pH, Aluminium, protein composition, antigen content, residual moisture, osmolality, appearance, specific activity, heparin, stabilisers, electrolytes, heparin binding fraction (antithrombin III) residual solvent/detergent, haemagglutinin, activated coagulation factors (NAPTT, thrombin), protein nitrogen content, viral markers
Potency	Testing address and brief description of test Method and principle should be indicated. Reference to test instruction and validation study in the dossier should be given.

Reference material	Product
Type of Standard	Product test date
Batch number	N° of bottles tested
Storage conditions	Results of individual assays (potency and 95% fiducial limit)
<i>if other than official standard (e.g. in-house reference material) please indicate the following information</i>	
Calibrated against	Combined potency estimates (potency and 95% fiducial limit)
Original calibration date	Method of combination
Calibration value assigned	Potency assigned to batch
Recalibration date and result	

表3 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(IPH)	日本
ジフテリア Diphtheria	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>○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</p> <p>無毒化試験 ホルムアルデヒド含量試験 異常毒性試験</p>
破傷風 Tetanus	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>○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</p> <p>無毒化試験 ホルムアルデヒド含量試験 異常毒性試験</p>
百日咳(全菌体) Pertussis (whole cell)	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>○ 認可されていない</p>
百日咳(成分) Pertussis (acellular)	<ul style="list-style-type: none"> 力価と同定試験 <i>Potency & identity</i>: single dilution, <i>ELISA</i> serological test on mice for PT, FHA & 69K components, versus in-house reference. 同定試験 <i>Identity</i>: <i>ELISA</i> 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 	<p>○ 変型 Kendrick 試験</p> <p>X</p> <p>○</p> <p>○</p> <p>○</p> <p>マウス体重減少試験 (削除の手続き中) 白血球増加試験 (削除の手続き中) ホルムアルデヒド含量試験</p>

			異常毒性試験
髄膜炎菌 Meningococcus	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 同定試験と分子分布 <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 X ○	リン酸含量試験 異常毒性試験
A 型肝炎 Hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> 力価と同定試験 <i>Potency & identity: multiple dilution, EIA serological test on mice versus in-house reference.</i> Antigen content: ELISA versus in house reference 	○ EIA, △ EIA	
B 型肝炎 Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> 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 Poliovirus Vaccine (IPV)	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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) マーカー試験(中間段階) 含湿度試験
ポリオ単原液 Polio monovalent	<ul style="list-style-type: none"> 神経毒力試験 <i>Neurovirulence test: second, independent reading of manufacturer's slides</i> 	○	