

のように生産国の NCL はウィルス顔料試験さえしない状態で南米で初めて使用するなどの例もあり、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。

D. 考察および今後の方針

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。開発途上国も含めると様々な国家間の問題があると考えられる。では欧州ではどうかというと、実際には安全性試験に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事はまれで、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。化学合成医薬品とことなり、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事実を考慮した、さらに国際的な協力による信頼のおける管理システムのための調査が必要となる。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

(ア) 論文発表
なし

(イ) 学会発表
なし

G. 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

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

生物学的製剤に対する国家検定のあり方に関して

分担研究者 佐々木次雄 (国立感染症研究所細菌第二部)

研究要旨

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考えてみた。結論的には、①1984年に「国立予防衛生研究所の在り方協議会」より、国家検定部門と研究部門の完全分離が答申されたが、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、国家的観点から見ても、限られた資源と人材の最も有効な活用方法である。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である。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。③本研究課題「国家検定の国際調和に関する研究」成果を踏まえて、国立感染症研究所としても将来に向けての国家検定のあり方を積極的に提案していくべきである。

A. 研究目的

2004年のWHO査察団からの指摘事項解決の目的もあり、当時の倉田所長の指示により「品質保証運営委員会」が誕生し、分担研究者が初代委員長に指名された。在任中、「品質マネジメント指針」の作成、「検定・検査業務必携」の改定、「生物学的製剤基準」の英語版作成、Summary Lot Protocol (SLP)の試行、等々を行ってきた。今年度の研究課題として、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学友会報誌より整理してみた。これらの整理結果より、日本においてあるべき国家管理制度について提案してみたい。

B. 研究方法

国立衛生研究所は、昭和22年にGHQの指導の下、生物学的製剤の品質管理を担う機関として発足した。国家検定の実績は年報に報告されており、それらを整理した。不合格の内訳や数に関しては、年報からは分からない点もあったが、分担研究者はこれまで38年間、国家検定に従事してきたこともあり、昔のデータを保有していた(例えば、無菌試験の不合格件数や再試験数)からこそまとめることができた。国家検定制度に関する諸先輩のコメントは、当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

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。1950年には細菌性ワクチンや抗毒素製剤が主であったのが、1970年にはウイルス性ワクチンが増え、1990年にはインターフェロン製剤も出てきた(表1)。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(表3)、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(表4)。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がことは注目すべきことである。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に2ロットであった(表5)。1950年時における国家検定成績(ワクチン類)を表6に示した。当時は、自家試験が義務的なものではなかったこともあり、国家検定に合格すれば出荷できるシステムであったこともあり、品質の悪い製剤を国家検定に出検されていた。無菌医薬品の製造は、現在のような清浄環境も無く、製剤に加える防腐剤の効力に期待する製造法であったので、無菌試験による不合格率が高かったのは当然ではあった。

国家検定(とりわけ、制度面に関して)に関して、諸先輩がどのような発言をしてきたのかについて、国立予防衛生研究所/国立感染症研究所学会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あった。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

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

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。私見ではあるが、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ます。

E. 結 論

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. 健康危険情報

な し

G. 研究発表

1. 論文

な し

2. 学会発表

な し

生物学的製剤に対する国家検定の在り方を考える 佐々木次雄

1. 生物学的製剤に対する国家検定実績調査

感染研（旧予研）発足以来の単年度における国家検定実績を表1～2に、全試験及び無菌試験成績を5年間ごとに纏めたものを表3に示した。1973年以降の国家検定における不合格試験内訳を表4（ワクチン類）と表5（血液製剤類）に示した。医薬品は、その製造技術、GMPの徹底等により、品質は時代を経るごとに特段に向上した。半世紀前の生物製剤の品質、特に無菌性は驚きに値するものであった。一例として、表6に1950年の検定実績を示すが、8,849検体を試験した結果、952検体が国家検定で不合格、うち半数が無菌試験で不合格になっていた。無菌試験による不合格率、無菌試験の精度等から考えると、当時の製剤の全てが汚染していたものと推測される。1992～1993年に一人用精製ツベルクリン製剤が力価不足で23件も不合格になっている（表5）。当時、容器デザインが変更になり、1容器当たりの充填量が標準品の0.25 μ g相当量と極端に少ないこともあり、容器やゴム栓への吸着によるロスが伴ったものと推測されるが、問題はメーカーの自家試験では合格になっていることである。勿論、国家検定成績が必ずしも真とは限らないが、本件はバイオアッセイ法を用いて評価される生物製剤の力価評価の難しさを示した好例かと思われる。平成12年度に某製造所の乾燥弱毒生麻疹ワクチンが4ロット、力価不足で不合格になっている。添付溶剤の製法をバリデートもせず変更したために力価に影響を及ぼしたものと結論付けられたが、このような製造変更はGMPの重要な構成要素であり、安易な製法変更は許されるものではなく、明らかな薬事法違反である。平成17年度にインフルエンザワクチンが11ロット力価試験で不合格になった。某メーカーにおける一元放射免疫拡散試験法に用いた標準品の調製法に問題があったためと言われている。同じ年に異常毒性否定試験で1ロット不合格を出していることも特記される。本試験の意義については感染研内でも長い間議論され、不要な試験であるとも言われてきたが、不合格が出た以上は本試験の位置づけについては考えていかなければならない。平成18年度におたふくかぜワクチンが神経毒力試験で原液1ロット、本原液を用いて製造された小分が2ロット不合格になった。神経毒力試験での不合格は1984年以来である。

表1. 生物製剤の変遷（ワクチン、抗毒素、生物活性物質）、受理件数

品 目*1	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2005
腸チフス・パラチフスワクチン	1326	53	2	0	0	0	0
腸チフスワクチン	761	5	1	0	0	0	0
コレラワクチン	423	6	24	11	10	2	2
BCG ワクチン	1232	214	136	30	31	34	40
ペストワクチン	36	0	0	0	0	0	0
百日咳ワクチン	699	8	0	0	0	0	0
百日咳、ジフテリア混合ワクチン	0	130	4	0	0	0	0
DPT 混合ワクチン	0	0	39	29	20	19	29
ワイル病・秋やみ混合ワクチン	0	5	1	2	2	1	0
ツベルクリン	684	48	33	50	36	47	18
インフルエンザワクチン	5	64	64	68	19	38	76
狂犬病ワクチン	0	4	4	5	1	2	3
痘瘡ワクチン	0	30	39	7	0	0	2
日本脳炎ワクチン	0	75	99	54	19	23	8
肺炎球菌ワクチン	0	0	0	0	0	2	3
ポリオワクチン	0	30	1	1	1	1	1
麻疹ワクチン	0	0	21	36	18	26	13
おたふく風邪ワクチン	0	0	0	2	8	14	10
風疹ワクチン	0	0	0	17	23	31	11
麻しん風しん混合ワクチン	0	0	0	0	0	0	13
MMR 混合ワクチン	0	0	0	0	13	0	0
水痘ワクチン、水痘抗原	0	0	0	0	4	4	4
B型肝炎ワクチン	0	0	0	0	8	13	10
A型肝炎ワクチン	0	0	0	0	0	1	2
インターフェロン α	0	0	0	0	59	0	0
インターフェロン β	0	0	0	0	13	0	0
インターフェロン γ	0	0	0	0	10	0	0
ジフテリアトキソイド	2866	54	9	3	6	6	
破傷風トキソイド	104	5	30	8	12	13	9
ジフテリア・破傷風トキソイド	0	0	0	9	13	8	5
ジフテリア抗毒素	190	38	6	0	0	0	1
破傷風抗毒素	171	55	15	0	0	0	0
ハブ抗毒素	2	27	22	0	1	1	0
マムシ抗毒素	0	0	0	4	4	0	0

ガス壊疽抗毒素	0	1	3	1	1	1	1
ボツリヌス抗毒素	0	0	2	1	0	0	0
ウイルス病治療血清	0	3	3	1	0	1	0
他	356	110	19	5	0	0	0

*1：製剤名は俗称で示し、使用目的や製法が違っていても括っている。例えば、BCG ワクチンの中には、乾燥 BCG（膀胱内用）と乾燥 BCG ワクチンがある。また、B型肝炎ワクチンは、沈降 B型肝炎ワクチン、組換え沈降 B型肝炎ワクチン（酵母由来）、組換え沈降 B型肝炎ワクチン（チャイニーズ・ハムスター卵巣細胞由来）、組換え沈降 Pre-S2 抗原・HBs 抗原含有 B型肝炎ワクチン（酵母由来）がある。また、製剤件数の中には、国家検定に提出された中間段階品も含んでいる。

表 2. 生物製剤の変遷（血液製剤）、受件数

品 目*2	1950	1960	1970	1980	1990	2000	2005
加熱人血漿蛋白	43	14	69	392	224	157	53
人血清アルブミン	0	0	27	276	430	354	406
筋注用人免疫グロブリン	0	51	88	24	13	11	6
静注用人免疫グロブリン	0	0	8	333	289	187	147
人血液凝固因子	0	0	0	114	112	47	53
抗破傷風人免疫グロブリン	0	0	10	7	14	7	6
抗 D (Rho) 人免疫グロブリン	0	0	0	4	2	4	0
抗 HBs 人免疫グロブリン	0	0	0	3	15	10	7
人フィブリノゲン	0	0	46	17	1	2	3
人ハプトグロビン	0	0	0	0	13	7	12
人アンチトロピンⅢ	0	0	0	0	55	48	46
血液型判定用血清	0	83	173	129	63	0	0
クームス血清	0	19	23	22	40	0	0
他	0	0	30	0	0	0	0

*2：製剤名は俗称で示し、使用目的や製法が違っていても括っている。例えば、静注用人免疫グロブリン（特殊免疫グロブリンを除く）として現在、製造許可されているものには、アルキル化人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン、乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン、乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンの 9 種類がある。

表3. 国家検定実績（全試験及び無菌試験）

年	全 試 験* ¹		無 菌 試 験	
	ワクチン類	血液製剤類	不合格件数	再試験件数
1948 - 1950	2,605/16,204	0/16	1,058	—* ²
1951 - 1955	448/11,107	22/287	118	—* ²
1956 - 1960	422/5,513	79/670	54	—* ²
1961 - 1965	253/4,586	16/1,477	34	732
1966 - 1970	276/4,652	59/2,342	24	357
1971 - 1975	171/3,273	63/2,582	12	242
1976 - 1980	45/2,218	50/4,367	4	82
1981 - 1985	10/1,906	11/9,221	0	81
1986 - 1990	5/2,020	6/7,401	2	29
1991 - 1995	25/2,654	1/5,739	0	11
1996 - 2000	8/1,806	0/4,422	0	4
2001 - 2005	15/1,445	1/4,051	0	0

* 1 : 不合格件数/試験件数

* 2 : 成績不明

表4. 国家検定不合格試験内訳（ワクチン類）

年度	計	無菌	異毒	力価	無毒	発熱	不活	白血	蛋白	クロ	弱毒	体重	水素	定量	神経	防腐	ヒス	他
1973	44	2	4	10		2	2	3				3						18
1974	24	2		17	2									1				2
1975	42	1	6	25			1	6		2			1					
1976	14		2	9	2													1
1977	13	2		5	1									2		1		2
1978	7			5						2								
1979	4			4														
1980	6			4	1						1							
1981	1		1															
1982	4			2								2						
1983	2			2														
1984	3			2											1			
1985	0																	
1986	0																	
1987	3			3														
1988	0																	
1989	0																	
1990	2			2														
1991	0																	
1992	12			12														
1993	11			11														
1994	0																	
1995	2			2														
1996	2	1		1														
1997	2							1									1	
1998	0																	
1999	0																	
2000	4			4														
2001	0																	
2002	1																	
2003	1																	
2004	1																	

2005	12		1	11														
2006	3																3	

無菌：無菌試験、異毒：異常毒性否定試験、力価：力価試験、無毒：無毒化試験、発熱：発熱試験、不活：不活化試験、白血：マウス白血球減少試験、蛋白：たん白質含量試験、クロ：病原性クロストリジウム、弱毒：弱毒確認試験、体重：マウス体重減少試験、水素：水素イオン濃度、定量：定量培養、神経：神経毒力試験、防腐：防腐剤含量試験、ヒス：マウスヒスタミン増感

2000年以降の不合格内訳

- 2000：乾燥弱毒生麻しんワクチン4ロット（力価試験）
- 2002：ワイル病秋やみ混合ワクチン1ロット（力価試験、含有レプトスピラ同定試験）
- 2003：日本脳炎ワクチン1ロット（力価試験）
- 2004：沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン1ロット（マウス体重減少試験）
- 2005：インフルエンザHAワクチン11ロット（力価試験）、肺炎球菌ワクチン1ロット（異常毒性否定試験）
- 2006：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン3ロット（神経毒力試験）

表5. 国家検定不合格試験内訳（血液製剤）

年度	計	無菌	異毒	力価	発熱	グロ	補体	異種	クエ	アル	他
1973	9*										
1974	16*										
1975	6*										
1976	5*										
1977	15*										
1978	14*										
1979	9			3	6						
1980	7				7						
1981	3				3						
1982	2						2				
1983	1						1				
1984	1			1							
1985	4			1			2		1		
1986	2						2				
1987	2	1					1				
1988	0										
1989	2	1			1						
1990	0										
1991	0										
1992	0										
1993	1			1							
1994	0										
1995	0										
1996	0										
1997	0										
1998	0										
1999	0										
2000	0										
2001	0										
2002	0										
2003	1										
2004	0										
2005	0										

2006	0									
------	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--

* : 1978年以前の不合格試験の内訳についてはフォローできなかった。

無菌：無菌試験、異毒：異常毒性、力価：力価試験、発熱：発熱試験、グロ：免疫グロブリンG試験、補体：抗補体性否定試験、異種：異種蛋白否定試験、クエ：クエン酸ナトリウム含量試験、アル：アルブミン含量試験、他：同定試験、水素イオン濃度試験、熱安定性試験等

2000年以降の不合格内訳

2003：抗破傷風人免疫グロブリン1ロット（力価試験）

表6. 1950年における国家検定成績（ワクチン類）

製剤名	不合格件数 (検定件数)	力 価 試 験	異 物 試 験	菌 数 試 験	無 菌 試 験	安 全 性 試 験	防 腐 剤 試 験
全製剤	952 (7,849)	316	47	1	433	118	37
百日咳ワクチン	40 (408)	—	22	—	18	—	—
ジフテリアトキソイド	206 (2,458)	4	16	—	95	64	27
破傷風トキソイド	91 (97)	89	—	—	2	—	—
BCG	307 (1,141)	137	—	—	170	—	—
腸パラワクチン	186 (1,986)	27	9	1	100	46	3
他	—	—	—	—	—	—	—

2. 国家検定制度に関する関係者発言

(国立予防衛生研究所／国立感染症研究所学友会報より)

赤真清人（生物製剤管理部長、22巻3号、p.9、1982年）

品質管理に真剣に取り組み、国家検定の実績においても優秀な、信頼できる製造所の製品は書類審査だけにし、時々、抜打抜取検定する方向へ検定方式を変えていったらどうかという考え方がある。この考え方には私も大賛成であるが、法規上の取り扱いには難しい点があるようだ。私自身もまだよく理解できていない状態にあるが、現在の規則では、国家による製剤の検査は全ロット検定か抜取検査かのどちらかということになるらしい。検定なら、製造所は検定料を払って検査を受けるという扱いになる。これに対し、抜取検査は国の都合で検査するのだから、製造所には検査料を支払う義務はないということになる。

製剤基準の中に含まれていない一部の血液製剤が、検査料を払う自主的な依頼検査の形で半定期的に予研の検査（検定に準じた）を受ける方法がとられているのは、この辺の事情によるものであろう。合理化とは小手先の細工ですますものではなく、必要なら法律でも政令でも、基本的なところから改めるべきものであると思う。今年こそはその絶好のチャンスである。

木原光城（生物製剤管理部室長、24 巻 2 号、p.13、1983 年）

結論から言えば、今の検体の全種類を種々の条件にあてはめて検討して徐々に国家検定品目から外していったら、その代わりメーカーへの抜打ち立ち入り検査、及び市場からの抜き取り検査をすることである。これをすれば今より人手も予算も多く必要になるという批判が出るであろう。しかし、合理化とは何でも人手や予算を減らすことではない。現在の製造および試験技術水準の向上、ならびにロットサイズの大型化をにらみ合わせて、より一層国民のための安全性確保のために必要な対策を講ずることが真の合理化である。

黒川正身（元一般検定部長、名誉所員、25 巻 3 号、p.23、1984 年）

30 年余りにわたる予研での「検定」の経験の間に、私は「検定」に関する私なりの意見を何度か書いたことがある。それは「検定」の将来のやりかたについての方針について述べる形になっているが、少なくとも従来我が国の「検定」の制度はなるべく早い時期に改めて、「書類検定」を主とする形式の方向を考えていた。その意味が多少とも誤解されていたように思える問題もあるし、それには私の説明が舌足らずであった責任もある。この問題について、改めて私の考えを簡単に述べることにする。私はそれまでに「検定」が果たしてきた役割を整理してみると、次の点が考えられた。1) 生物製剤の全製品の品質を一定の水準付近に保つのに役立った。2) 製造業者の製造及び品質管理及びその試験の技術向上に役立った。3) 製造業者の技術の程度に関する情報を得るのに使われた。これらの実績と情報に基づき、少なくとも大部分の製造業者の技術が製造と試験の両面で進歩してきた、あるいは近い将来進歩するであろうという見通しの上にたつとき、2) と 3) に関する従来「検定」の効果を失わないで、1) に代わる方法を見つけることができないかということである。

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）

- 1) 従来からの国家検定の対象品目については、製造技術や検定実績を踏まえつつ、必要最小限度のものとする。
- 2) 予研における研究の推進、発展を図るためには、組織面において研究部門と検定部門を明確に分離する必要がある、検定・検査業務活動については、可能な範囲において予研の業務から切り離すことも併せて検討すること。

金井興美（副所長、26 卷 2 号、p.8、1985 年）

検定も制度的にだんだん変わっていく。4月からマネージメントレビューの検討が一部実現したし、今秋、新しい製剤基準がスタートする。代用消毒薬の検定もなくなる。国家検定があったものがメーカーでの結果が最終成績になったり、最近では血液製剤も一部自己承認の形になろうとしている。毎ロット検定も変わっていくと思う。おそらく村山は毎ロット検定自体をやっていくというよりずっと先の形としては、品質管理研究所となると思う。

杉浦昭（麻しん部長、26 卷 4 号、p.14、1986 年）

現在国家検定のあり方は転換を迫られているように思われる。その根底にあるのは第一に官の民に対する関与は少なければ少ない程よいという資本主義の思想的な底流であり、特に目新しいものでもなければ一時的な趨勢とも思われない。近時先進国において社会主義への指向が退潮するに伴ってより表面に現れるようになったに過ぎない。官民一体となって富国にまい進してきた我が国においては、自らの経済力に自身を抱くようになった現在やっとな受け入れられるようになったのであろう。第二には国家検定を保護貿易政策に利用するという我が国の伝統的な手法が通用しなくなっているということである。そのあおりを受けて国家検定自身が国際的な批判の対象になりかかっている。

我が国を含め先進資本主義社会においては医薬品の分野においても製造企業が財政的にも技術的にも強力になってきたために、また製造責任者に対する関心が高まってきたために品質管理が重視されるに至り国家検定の役割はかつて程ではなくなっていることは事実である。この傾向は WHO の勧告においても明らかに伺われる。筆者が担当している弱毒生ウイルスワクチンのいくつかについても現行の検定業務のうちの 80%の試験が除かれても国民の健康には何ら不利益をもたらされることはないと思われる。

生物学的製剤に関していえば、本来ならば最も深い専門的知識を持っておりかつ海外における動向にも通じていた筈の予研が現行の制度の不適切さを指摘し改革の方向を提言すべきであったにも関わらず、外部から、それも政治的あるいは経済上の理由から改革があたかも予研に迫られているかの如き感があることは残念である。

平井俊樹（厚生省薬務局監視指導課長、Pharm. Tech. Japan, 3 (8):60、1987 年）

国家検定の対象品目削除はこの流れの中で行われたものである。生物製剤を除く製品についてはほとんど全ての品目を国家検定の対象から外し、現在インスリンだけが一部残っている。国家検定というのは最終製品を厳密に試験する方法の代表例である。不良品が多数出回っていた時代には、国家検定というのはきわめて効果があり、国民に信頼を与えるという面でも十分な意味があるが、先ほど述べた工程重視の意味からはあまり適切な方法とは言えない。国家検定品目削除の背景には、不合格率が非常に低くなったという事情もあるが、このような考え方に基づいて進められたものである。

最終製品だけを抜き取りでいくら厳重に試験しても品質確保の目的からすれば効果が薄い。今後は中間製品の検査検定を行うか、GMPシステム全体の検定制度を考える必要がある。

山崎修道（ウイルス中央検査部長、第18期将来計画委員会報告書、p.8、1989年）

「品質管理センター」での業務遂行にあたっては、これまで以上にレベルの高い研究活動にもとづく多くの機能が要求され、そのための検定・検査業務特有の整備が必要となる。さらに品質管理に関する指導、助言、行政的対応、国際協力等の責務を果たすためには科学的根拠に裏付けられた品質管理方法が用いられなければならない。FDA や NIBSC 等、先進諸外国においても、品質管理業務に従事している研究者は幅広い基礎的研究能力を有しており、しかるべき待遇を持って扱われている。日本においても品質管理関連の研究をリードし得る研究が行えるよう、人的、予算的、バックアップが強く要望される。戸山庁舎が基礎的研究を主体とするのに対し、村山庁舎は、品質管理にとって必要な研究を行うところである。品質管理の信頼性と權威の保持のためには、研究システムの充実こそが必要不可欠である。

中村玲子（細菌部結核室長、34巻3号、p.20、1994年）

予研は感染症の研究を主体とする唯一の国立研究機関である。しかもワクチンの研究がその重要な柱である。感染免疫学の研究とその応用を第一義目標とするのが当然である。ワクチンも常に改良、開発を考えるべきで、それも予研がしなければならない仕事である。他のどこの機関がそのような義務を持っているであろうか？ そう考えれば、予研の組織・設備がどうあるべきか、どう動くべきかは自ら明白である。ワクチンの研究をするはずの村山に、感染実験をする設備が整っていないのはどうしてか？ 村山は研究所であって検定所ではないはずである。日本中で最良の設備のP3動物舎を動かさない（動かさないのではなく）のはなぜか？ 税金の無駄使いと、会計検査で言われたら何と応えるのか？（この文が出る頃には動いていることを切望する）。

検定部門と研究部門を遠いところに切り離れたのは、少なくとも結核関係では、とてつもないマイナスである。目黒時代の効率の良い共同研究が全く出来なくなり、時間とお金の両方の無駄は計り知れない。まだまだ結核の根絶までにすることはたくさん残っているのに、人員は減り、さらに村山と戸山に別れたため効率が下がり、ここでまた定年でそれぞれ1人の減少となる。あとはどうなるのか？ 心配するのは結核ばかりでなく、細菌部の他の部門も同様の悩みを抱えている。建物の構造が柱1本ずつなくなっていく、最後に崩れ落ちる光景がふと浮かんでくる。予研の人間は、客観的に自分の義務と研究内容の評価をすべきである。外部の人に頼まなければ評価が出来ないというのは情けない。そして現実には、外部の評価があっても何も変わりばえしないのはなぜだろうか？ やたらと記

録ばかり揃えて安心しているのと同じ心理なのではないか？

小長谷昌功（ウイルス製剤部室長、42巻2号、p.22、2002年）

平成10年度4月から吉倉副所長になり4月早々の村山会議室でのビールを飲みながらの談話会の席で、筆者は副所長に「会議をやっても議論の積み重ねが乏しく現場職員の意見を取り纏めるシステムが動いていない。村山には正式な分室会議があるのだから活用すべき」と苦言を述べた。それなら早速その村山分室会議をやりましょうと、即答が返ってきた。それ以後、毎月1回必ず村山分室会議が開かれ基本的には何でも議題として取り上げられるようになった。（中略）別の品質管理業務関連の親委員会としては業務運営委員会があり、ここでは検定検査の見直し、基準改定作業等を行っている。また必要に応じて小委員会を設けて原案作りをする。それから吉倉副所長の提案でそれまで年に1~2回程度しか開かれなかった検定協議会を2ヶ月毎の定例会議にした。以前は検定項目廃止とか基準の改正など関係法規の改定を要する重要な議題が無い限り開催されなかった。吉倉所長になった平成13年度は毎月開催されている。

佐々木次雄（細菌第二部室長、退官前に、2008年3月）

20年以上も前に、国家検定に関して諸先輩が学友会報誌で述べられた意見を現在拝見しても当時の検定制度から何も変化していないことに気づく。この1年間、自家試験記録に加えて製造記録の要約版（SLP：Summary Lot Protocol）の評価制度導入について検討してきたが、監視指導・麻薬対策課も積極的な導入姿勢を示せず、また感染研職員からも導入に関しては積極的な賛成は得られていない。生物学的製剤（とりわけ、ワクチン）に関しては、諸外国とも何らかの形で国家検定を行っているが、その方法は国によって異なる。ワクチンに対する国家検定の将来を軽々に予測するのは難しいことではあるが、敢えて意見を述べさせていただくと、「国家検定は、SLPの評価と力価試験を中心とし、安全性試験はワクチンに特有なものに限定する。例えば、無菌試験、異常毒性否定試験、エンドトキシン試験等は国家検定で行わなければならない試験ではなく、メーカーのみの試験で十分である」と考える。生物学的製剤のみならず全ての医薬品の安全性は、限られた被験者を使っての治験データからの評価にしか過ぎず、結局は市販後調査結果を待つしかない。製造販売許可を得た製剤については、最初の数ロットを国家検定対象にすることは由とし、現在のように全ロットについて試験を行う必要は全くない。国家検定としては「力価試験」を中心に行い、研究面ではワクチン対象疾患に関する「疫学調査」に力点を置くべきと考える。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Kato H, et al.	Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx could prove useful for pertussis vaccine safety control	Vaccine	25	3355-3364	2007

IV. 研究成果の刊行物・別冊



Two vaccine toxicity-related genes Agp and Hpx could prove useful for pertussis vaccine safety control

Isao Hamaguchi^{a,1}, Jun-ichi Imai^{b,1}, Haruka Momose^{a,1}, Mika Kawamura^{b,d}, Takuo Mizukami^a, Hiroshi Kato^a, Seishiro Naito^a, Jun-ichi Maeyama^a, Atsuko Masumi^a, Madoka Kuramitsu^a, Kazuya Takizawa^a, Masayo Mochizuki^a, Masaki Ochiai^c, Akihiko Yamamoto^c, Yoshinobu Horiuchi^c, Nobuo Nomura^c, Shinya Watanabe^b, Kazunari Yamaguchi^{a,*}

^a Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

^b Department of Clinical Informatics, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

^c Department of Bacterial Pathogenesis and Infectious Control, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

^d Medicrome, Inc., Sendagaya, Shibuya-ku, Tokyo 151-0051, Japan

^e Biological Information Research Center, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan

Received 31 July 2006; received in revised form 21 December 2006; accepted 28 December 2006

Available online 16 January 2007

Abstract

Conventional animal tests such as leukocytosis promoting tests have been used for decades to evaluate toxicity of pertussis vaccine. Here, we examined gene expression in relation to the vaccine toxicity using a DNA microarray. Comparison of conventional animal test data with the DNA microarray-based gene expression data revealed a gene expression pattern highly correlated with leukocytosis in animals. Of 10,490 rat genes analyzed, two genes, α 1-acid-glycoprotein (Agp) and hemopexin (Hpx), were found up-regulated by the toxin administration in a dose-dependent manner (assayed by a quantitative PCR based on the microarray). Variation of the gene expression was very small amongst the test animals, and the results were highly reproducible. These findings suggest that gene expression analysis of vaccine-treated animals can be used as an accurate and simple method of pertussis vaccine safety assessment.

© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords: Pertussis vaccine; Microarray; Quantitative RT-PCR; Agp; Hpx; Safety test; Pertussis toxin

1. Introduction

Although regarded as one of the great public health successes, vaccines are not absolutely safe. While most adverse events associated with vaccines are minor and self-limiting, some vaccines have been associated with rare but serious health consequences.

Pertussis, or whooping cough, is an acute infectious disease caused by the bacterium *Bordetella pertussis*, which was first isolated in 1906 [1]. Outbreaks of pertussis were first described in the 16th century [2], and in the 20th century, pertussis was one of the most common childhood diseases and a major cause of childhood mortality. Prior to the availability of whole-cell pertussis vaccine in the 1940s, annual morbidity of pertussis exceeded 200,000 cases. Pertussis vaccine has long been used in many countries as the effective protective measure against the disease, leading to a dramatically decreased incidence of the disease.

* Corresponding author. Tel.: +81 42 561 0771.

E-mail address: kyama@nih.go.jp (K. Yamaguchi).

¹ These authors contributed equally to this work.