

200838008A B

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18－20年度 総合研究報告書

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺治雄

平成21年(2009)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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺治雄

平成21年(2009)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ー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20年度 研究組織

##### 研究代表者

渡辺治雄 国立感染症研究所 副所長

##### 研究分担者

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	医薬品医療機器総合機構	品質管理部
堀内善信	医薬品医療機器総合機構	生物系審査部
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	感染症情報センター
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

##### 研究協力者

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	品質保証室 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
山本明彦	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	品質保証室 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	
研究代表者 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	
— 欧米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 -----	19
2. 日本脳炎ワクチンの品質管理	
— 日本脳炎ワクチンの力価試験の国際的標準化 SEAR	
標準ワクチン候補品の評価 —	
高崎智彦 -----	35
3. 異常毒性否定試験の有効性と国際調和	
— 網羅的遺伝子発現解析を用いた新しい安全性試験の開発 —	
濱口 功 -----	41
4. トレンド解析及び判定に関する比較評価	
— 諸外国における生物学的製剤の国家管理制度と問題点 —	
堀内善信 -----	67
5. ワクチンの品質保証システム	
— 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 -----	71
6. 標準品・参照品の評価システム	
— 百日せきワクチン力価試験用の標準品に関して —	
高橋元秀 -----	77
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	89
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	93

# I . 総括研究報告

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

研究代表者 渡辺治雄 国立感染症研究所副所長

研究要旨

米国のFDA/CBERの国家管理制度について現地調査をおこない、各国への影響がある米国とEUの管理体制を比較検証した。EU、米国ともに国家検定はプロトコール(SLP)審査、検定試験およびGMP査察を総合的に実施している。米国のプロトコール審査は試験結果に重点を置いているのに対し、EUは自家試験結果と同時に製造の情報も求めている点で異なった。自家試験結果と製造におけるGMP査察の実施状況、検定試験の実施対象品目や実施頻度と検定費用および相互承認制度に関しては、多くの項目で異なる点が確認された。日本国内の今後の制度充実を図る時の国際調和に貴重な資料と方向性が得られた。各国のNCLとの共同研究として実施したなか、本研究班の活動が反映して日本脳炎ワクチンの国際標準品の具体化策が示され国内で製造する候補品がWHOへ提供されることになった。さらに、台湾NCLとは台湾国内標準品の標準化を日本のNCLとともに国内2製造所が試験を実施し、品質確認をサポートした。生物学的製剤基準の安全性試験にある異常毒性否定試験の代替法を目指し、網羅的遺伝子発現解析法を応用して、インフルエンザワクチンをモデルとして新しい試験法の開発を検討した結果、より科学的で迅速性にすぐれた方法として期待される成績が得られた。医薬品等の国際規格及び局方試験法の国内導入に携わった長年の経験をもとに、国内の生物学的製剤の国家検定制度を発展させる上での国際調和への対応・方向性を考察した。

研究分担者名

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

## 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、国家検定を含めた我が国のワクチンの品質管理体制、有効性、安全性の担保の方策全体の中で、承認審査の位置づけや GMP 査察のあり方について考察する。具体的な実施状況は、(1) 欧米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、我が国の品質管理制度の在り方の検討資料とするための調査研究を実施する。各国の調査結果を踏まえて、我が国の生物学的製剤の品質管理のあり方を整理する。(2) 日本脳炎ワクチンの力価試験では、現在、株化細胞 (Vero 細胞) を用いてのブランク減少法で行っているが、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。力価試験の判定には標準品の力価を上回ること合格としている。この力価試験に用いる標準品を SEARO 域内で統一するため、タイにより候補品が製造された。本年度は、本候補品を我が国の現行参照品と比較検討した。同様に、台湾では DPT ワクチンの P ワクチンの力価試験用の国内標準品を作製した。しかし、国内には DPT 製造所がなく、WHO が推奨する試験方法である 4 研究所以上による試験結果を標準品の値とする方法が実施できない。そのために、ワクチン等の品質管理について協同研究を実施している NIID に台湾政府より協力要請があった。(3) 異常毒性否定試験の新しいパラメーターの検索

を目標に、網羅的遺伝子発現解析法を同試験に応用することで、新しい安全性試験の開発を目指して、全粒子型インフルエンザワクチン、HA ワクチン、新型インフルエンザワクチンを用いて検討した。

## B. 研究方法

1. 生物学的製剤の国家管理制度の調査は 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依頼した。

過去 2 ヶ年で (1) 当研究所から派遣されている研究協力者を通じて調査した国は、ドイツと英国、(2) 分担研究者が相手国を訪問して調査した国は、ベルギー、オランダ、欧州医薬品審査庁 (EMA)、中国、タイ、ベトナム、韓国およびインドネシアである。2008 年度に調査対象国は残っていた米国食品医薬品庁 (FDA) の生物製剤研究センター (CBER) を訪問し、現地調査を行った。

2. 標準品の作製や評価に関しては、日本脳炎ワクチンの試験品としては SEARO 標準候補品の評価を日本国内参照品で評価した。力価試験は、日本の生物学的製剤基準に従った。相対力価の算出と合否判定は、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、平行線定量法を用いて国内標準品に対する SEARO 試験品の相対力価を算出した。また、日本脳炎ウイルス抗原量は ELISA 法で定量比較した。また、台湾が作製した国内百日せきワクチンの力価試験用標準品の標準化試験は日本国内の生物学的製剤基準に従い、感染研、

化血研および阪大微研で試験を実施した。

3. 生物学的製剤基準には品質管理試験、安全性を担保する安全性試験があり、一般毒性試験として「異常毒性否定試験」が実施されている。異常毒性否定試験は、検体 5ml をモルモットに腹腔内接種した後の動物の異常の有無により製剤の安全性を確認する試験であるが、毒性発現のメカニズムが不明であり、より科学的で国際調和可能な安全性試験法の開発が求められ、同試験法の代替法として網羅的遺伝子発現解析法を検討した。インフルエンザワクチンをモデルとし、作出した 76 の遺伝子群の内、HA ワクチンの品質管理に適用可能な遺伝子を抽出し、さらに、これらの遺伝子群の内 16 遺伝子を一括に試験管内で定量するシステムである Quanti GenePlex 法を用いた。

4. 1990 年に発足した製品の滅菌及び滅菌保証に関する国際規格を作成する ISO/TC198 (Sterilization of health care products) を元にして、欧州では 1992 年末の欧州統合市場の実現を目標に各種欧州規格の策定が進められ、米国からは医療機器の滅菌に関して国際標準化の必要性提案があった。ISO に 198 番目の技術委員会 (TC198) の発足以降、2008 年の 18 回全体会議まで関与して、制定した国際規格の JIS 化作業の経緯を検証した。

ISO/TC198 で作成した「ヘルスケア製品の滅菌及び滅菌保証」に関する国際規格は、ISO 13485 を受け、医療機器の滅菌規格として使用されている。日本ではこれらの ISO 規格の重要部分を滅菌バリデーション基準やガイドラインとして活用してきたが、5 年ごとに改正される ISO 規

格との間に齟齬が生じている。また、1995 年より国際調和を目指して日米欧薬局方検討会議で実施してきた「無菌試験法」の最終結果について考察する。

## C. 研究結果

### 1. 各国における生物学的製剤の管理制度の調査結果

各国管理制度の比較として、(1) 審査・承認システムのうちで、相互承認については、EU では審査・承認は個別の加盟国で実施し、相互承認する Decentralized 制度がある反面、バイオ医薬品や先端医療製剤は EMEA が一括審査・承認する Centralized システムとなっている。(2) 国家検定については、試験機関は EU と米国では国家検定機関 (NCL) が検定を実施している。検定の方法は、すべての調査国で国家検定は試験とプロトコル、いわゆる SLP で審査を実施している。EU は試験結果だけでなく、製造に関わる情報も求めるが、米国は自家試験結果が中心で、製造に関する情報は GMP 査察情報を利用している。EU も米国も SLP の様式は基本的には標準記載内容が指示され、米国は電子ファイルの提出を推奨し、事務処理の簡略化が進められている。検定の頻度は、EU は全ロットの SLP と試験を実施し、試験項目は製剤ごとのガイドラインで定められている。米国では基本的に全ロットを実施するが、CBER は製剤の新規性、試験の新規性、原材料の特性等および GMP 査察の適合性などを勘案し実施頻度を減らしている。その反面、科学的根拠だけでなく、社会的、政治的状況の変化で試験頻度を増加することもある。



検定の事務処理期間は、EU ではワクチン製剤が基本的には 60 日、血液製剤は 30 日であり、NIBSC ではインフルエンザワクチンの 80% は 10 日以内で実施している。EU では動物試験を実施しないために期間の短縮を可能とした。米国の事務処理期間は平均 30 日程度である。検定の費用は、EU は申請者の負担で、米国は無料である。GMP 査察の所轄機関は、英国では医薬品医療機器管理庁、ドイツでは州政府、ベルギーでは健康・環境省など NCL と別組織が実施し、米国では CBER の専門の部局が行う。査察の頻度は、EU では基本的に 2 ～ 3 年に一回、米国では 2 年一度、一週間程度行われる。

国際標準品は WHO が制定するが、実務の大半は英国の NIBSC が行い、WHO 標準品をもとに二次標準品として EU 標準品は EDQM で制定される。米国では CBER が制定する。

## 2. 力価試験の国際的標準化

日本脳炎ワクチンについて SEARO 候補品と国内参照品の中和抗体価は、4 段階の濃度依存的に中和抗体価が誘導され、試験品はいずれの段階でも参照品に比べて高い抗体価を示した。平行線定量法による統計解析の結果、国内参照品に対し相対力価は 4.18 であったが、平行性が得られなかった。抗原 ELISA 法の結果は、SEAR の候補品は国内参照品に比較して約 20 倍高い抗原量を示した。

台湾国内百日せきワクチンの力価試験用の標準品を日本国内では感染研、化血研および阪大微研で試験した成績は統計学的解析を実施した。その結果、1 パイアル当たりの単位 (IU) は、それぞれ 13.6、

10.1 および 37.7 であった。3 社の値に有意な差は認められず、その加重平均は 14.2 IU/パイアルであった。結果は台湾 NFDA へ送り、彼らの試験結果と比較した結果、使用動物の系統差や試験実施機関による差は認められなかった。

## 3. 網羅的遺伝子発現解析を用いた新しい安全性試験の開発

インフルエンザワクチンの迅速で詳細な安全性評価を可能とする試験法の開発するために、ラットの DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析を行った結果、インフルエンザワクチンの持つ毒性反応を鋭敏に検知できる 76 遺伝子の同定に成功し、さらにリアルタイム PCR 法でバリデーションした 16 の遺伝子を決定した。これらの遺伝子を一括して測定する Quantigene Plex システムを用いる事で、季節性インフルエンザワクチンの安全性を確認することを可能とした。

## 4. 国際規格及び局方試験法の国内導入

1990 年に発足した ISO/TC198 でこれまでに制定した国際規格は 40 種以上ある。ISO の行動基準に基づき、規格は 5 年ごとに見直すことになっている。1990 年代に制定された第一世代国際規格の見直しがなされ、現在は第二世代規格の導入又は改正作業中である。国際規格の改正時期を考慮しながら、ISO/TC198 で作成した国際規格については今後可能な限り JIS 化する方向で努力していきたいと考えている。

無菌医薬品製造技術の発展及び無菌性バリデーションの実施により、無菌試験自体が形骸化しつつある。形骸化 (セレモニー化) した無菌試験とは言え、局方

で定められている限り、実施していかざるを得ない面もある。今後、日局製剤総則第6項にあるように、製造工程のパリテーション及び適切な工程管理とその記録の照査により、高度な水準での無菌性が恒常的に保証される場合には、出荷時の試験において、無菌試験を省略することができる（パラメトリック・リリース）かも知れない。

#### D. 考 察

本年までの生物学的製剤の国家管理制度調査で品質管理の先進国であるEUと米国の国家検定制度の詳細が判明した。基本的な枠組みはWHOの方針とも一致するものであったが、それぞれの歴史や生物製剤に関する科学的立場、あるいは政治的な立場を反映して、その実施の方法は異なっている。例えば、EUでは全ロット検定であるのに対して、米国では当初のみ全ロット検定であるが、一定の条件下で検定の頻度を減らしている。日本のシステムはWHOの指摘にもあったように、正式なプロトコル審査を行っていないという点で、どちらのシステムとも異なっている。しかし、実際に行っている自家試験記録の審査は米国のプロトコル審査に近い内容となっている。ただし、米国ではGMP査察で製造に関する情報を得て、プロトコル審査の補充としている。日本では総合機構が行うGMP査察は感染研の検定試験（自家試験記録の審査も含め）と連携がうまく取られていないという問題がある。

日本脳炎ワクチンのSEARO標準品は、抗原ELISAの結果から抗原が凝集して

いる可能性が示唆された。そのため、希釈することにより凝集物が拡散し、抗原性が高まり、力価試験においても均一に希釈できないことで中和力価が用量依存的でなかったことが伺える。標準品作製においては品質管理が重要であることが再認識された。

3種のインフルエンザワクチンを用いて、異常毒性否定試験に替わる試験法の検討として、網羅的遺伝子解析を行った結果、ワクチン接種後に認められる体重変動や白血球減少などの生物学的な指標と相関する76の遺伝子群（バイオマーカー）の同定に成功した。これらの遺伝子は、個々のワクチンタイプを認識するだけでなく、HAワクチンにおいても区別する事が可能である。これらの遺伝子の内、HAワクチンの品質管理に適用可能な遺伝子を抽出し、これらの遺伝子群の内16遺伝子を一括に試験管内で定量法は、季節性インフルエンザの品質管理法である体重減少パターンと同様の結果が得られたことで、これらの遺伝子発現を用いる事で、季節性のインフルエンザワクチンの安全性の確認に応用可能である事が明らかとなった。

国際規格及び局方試験法の国内導入にあっては、ISO規格をJIS化すべき国際規格の項目や内容については、経産省「標準化委員会」との意見交換も必要である。また「無菌操作法によるヘルスケア製品の製造」に関する国際規格についても日本薬局方、省令GMPに関係する部分が多いために、規制当局との調整が必要であり、調整担当者および委員会の相互理解が必要である。

欧米を中心に新たに開発されたワクチンの実用化が相次いでいる。国家検定制度と製造所独立のワクチン品質管理体制を維持していく上での問題点を検討した。こうした状況に対応するため、欧州でも各国の国家検定機関の技術連携が行われており、アジアにおいても、今後各国の技術及び情報の交流なしには、国家検定自体が形骸化していく可能性があると考えられる。

#### E. 結論

生物学的製剤の国家管理制度については、本年までの調査の積み重ねとして、現地調査とメール等で資料の収集に努めた。その結果、今回の調査で明らかになった点を考慮し、日本がEUと米国のシステムの利点を取り入れ、いかに現状のシステムを改善できるかが今後の課題となった。

日本脳炎ワクチンの評価法の統一について、本研究班の果たした成果は大きい。その結果として SEARO が作製した標準品候補品は品質上問題があることが明らかになったために、知識と技術を備える日本が作製した国際標準品の候補品を WHO に提供することとなった。今後、WHO が主催する国際標準化共同研究に繋がることとなった。また、台湾 NCL への協力として台湾国内標準百日咳ワクチンの標準化試験においても本研究班の活動として協力した。ワクチン等の生物学的製剤の品質管理上、標準品は重要な役割を果たしている。また、各国の品質管理において、国際標準品に対して標準化した国内標準品を用い、国際的に統一した試験法を採

用している。考慮すべき点はあるものの国を超えた試験成績の比較・評価が可能となり、国際調和においても標準品は重要な役割を担っている。

国際規格及び局方試験法の国内導入では、1990年に発足した ISO/TC198 でこれまでに多くの国際規格が制定された。ISOの行動基準に基づき、規格は定期的に見直しされる。1990年代に制定された第一世代国際規格の見直し後に、第二世代規格の導入・改正が現在行われている。国際規格の改正時期を考慮しながら、今後 JIS 化が必要である。また、無菌医薬品製造技術の発展及び無菌性バリデーションの実施により、無菌試験自体が形骸化しつつあるが、局方で定められた試験は実施が求められる。今後、適切な方法で試験の妥当性が保証が確認される場合には、出荷時の試験を省略する検討も必要である。

アジア各国のワクチン国家検定の現状は、大半の国では従来の技術に基づく検定はある程度試験法が導入された対応されている。しかし、全く新しい技術が要求される新規ワクチンについては、知識と技術の不足により Document inspection を中心にせざるを得ない状況が進行しており、国家検定の形骸化が危惧される。欧州ではこれに対して、メンバー国間の協力体制が整っており対応が行われている。自国でのシステム充実は限界があるために、アジア地域内での協力体制を整えることが必要である。

#### F. 健康危害情報

なし

G. 論文発表

1. 研究発表

1. Mizukami T, Imai J-I, Hamaguchi I, Kawamura M, Momose H, Naito S, Maeyama J-I, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of complementary DNA microarray technology to influenza A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) vaccine safety evaluation. *Vaccine*, 26 :2270-83, 2008
2. Hamaguchi I, Imai J-I, Momose H, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Maeyama J-I, Masumi A, Kuramitsu M, Takizawa K, Kato H, Mizutani T, Horiuchi Y, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Application of quantitative gene expression analysis for pertussis vaccine safety control. *Vaccine*, 26 :4686-96, 2008
3. Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhashi K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K: An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan. *Biologicals*, 37:8-17, 2009
4. Kubota T., Matsuoka M., Chang T-H., Taylor P., Sasaki T., Tashiro M., Kato A., and Ozato K. Virus

infection triggers SUMOylation of IRF3 and IRF7, leading to the negative regulation of type 1 infection gene expression. *J. Biol. Chem.*, 37: 2560-2570, 2008.

5. Kenri T., Okazaki N., Yamazaki T., Narita M., Izumikawa K., Matsuoka M., Suzuki S., Horino A., and Sasaki T. Genotyping analysis of *Mycoplasma pneumoniae* clinical strains in Japan between 1995 and 2005: type shift phenomenon of *M. pneumoniae* clinical strains. *J. Med. Microbiology*, 57:469-475, 2008.
6. Kimura N., Someya T., Yamagiwa Y., Kokubo M., and Sasaki T. Japanese Perspective on Biological Indicators. *Biological Indicators for Sterilization Processes*, DHI Publishing, LLC, p.195-210. 2009.

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

検定システム 国際比較 欧米 最終集計(2008年度)

1/5

	米 国	ドイ ツ	英 国	ベルギー	オランダ	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	米国公衆健康サービス法 連邦食品薬品化粧品法	ドイツ医薬品法	英国医薬品法	省令、国王令	ヒト医薬品に関する国内法	薬事法	健康省令	薬事法	健康法 薬品医療管理理法	医薬品法	薬事法	薬品法
所轄機関(NRA)	FDA/CBER	PEI(Paul-Ehrlich-Institute)	MHRA (CHM, JCVI)	連邦医薬品局(FAMP)	オランダ医薬品審査ボード	KFDA	NICVB(a partner)	BFDA	NADFC	TFDA	SFDA	FDA
他国との相互承認	無し	EU加盟国	EU加盟国	EU加盟国	EU加盟国	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	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	一般には非公開	調査中	調査中	調査中	調査中	調査中	調査中	調査中
ウイルス製剤					11	12			国産:麻しん		EPI, 狂犬病、日脳、髄膜炎菌	6品目が国産
細菌製剤					13	10			国産:DTP			
血液製剤					15				全て輸入製剤			すべて輸入
上市製品製剤リスト	ワクチン(別表) 血液製剤(別表)	別表(認可済み製剤一覽)				細菌製剤:12品目 製剤(31品目) ウイルス製剤:14製剤(41品目)	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

検定システム 国際比較 欧米 最終集計(2008年度) 2/5

	米 国	ドイ ツ	英 国	ベルギー	オランダ	韓 国	ベトナム	台 湾	インドネシ ア	タイ	中 国	ミャンマー
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)	国内省令(EU指令114)と国王令	国内法(EU指令114)	薬事法	不明	薬事法	NADFC法令	医薬品法	薬事法	FDA 薬品法
試験担当機関(NCL)	CBER(生物製剤評価研究所センター)	PEI(Paul-Ehrlich-Institute)	NIBSC(国立生物学的製剤研究所9)	IPH(公衆衛生科学研究所)	RIVM(国立健康環境研究所)	KFDA	NICVB	DOH, BFDA, CDE	NADFCと地方庁	TFDAと地方庁	NICBPPと7地方研究所	
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	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		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	LIMS 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	当初全ロット、その後各試験の評価により、試験の頻度を定めるプロトコール審査は全ロット 検定を一定期間毎に行う制度もある	全ロット	全ロット	全ロット	全ロット	調査中	全ての新製剤	全ての製剤	全てのロットの10%	全ロット	全ロット	全ロット
試験機関の認証	ISO 17025(一部) 2009年7月までに取得完了	ISO 17025 (OMCLで最初に取得) 94試験法	ISO 17025 (OMCLで最初に取得) 24製剤, 94試験法	ISO 17025と同等の別認証	ISO 17025	ISO 17025 (200512月取得)	ISO 17025 (取得準備中)	cGMP	ISO 17025 (クチン)	ISO 17025相当の国際的認証	ISO 17025 中国試験機関認証	無し
製剤名と試験法	承認審査時に試験項目を決定 米国薬局方(USP)	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OMCLガイドラインの試験法に従う	相互承認対象についてOMCLガイドラインの試験法に従う	相互承認対象についてOMCLガイドラインの試験法に従う	KFDA Notice			DTPと麻しん	別表参照	調査中	調査中

検定システム 国際比較 欧米最終集計(2008年度) 3/5

試験項目	調査中	EUガイドライン(OCABR)に 従う力価、同一性、安定性が主 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	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	規定はないが、平均30日程度	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	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	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	FDA/CBER	PEI	NIBSC	IPH	RIVM	KFDA	NICVB	BFDA	NADFC	TFDA	NICBPBP	FDA
検定の相互承認	無し	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	調査中	有り(米国が らの輸入)	無し	無し	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	輸出品にはFDAの証明書を発行	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	有り、EU承認 OMCLガイドライン EU指令	調査中	認可と書類 の提出が必要	NIH(?)の 承認が必要	PIC/S(Asean )に加盟検討 中			
検定件数(小分け製品、2005)ウイラスワクチン	2007年 2724	○	○	○	○	2006年 162	2008年 2901	2006年 449	○内は承認 数	別表参照	2002-2006年 5427 lots of EPI and HSA	EPIワクチン が中心
細菌ワクチン	(細菌ワクチンも含む)	○	○	○	○	69 (細菌ワクチンも含む)	56	118	45 (573)			
血液製剤	1569	○	○	○	○	386	274	386	44 (253)			
組み替え医薬品	(別組織CDERの管轄)	○(中央申請システム)(EMEA)	○(中央申請システム)(EMEA)	○(中央申請システム)(EMEA)	○(中央申請システム)(EMEA)	161						
抗血清	496(アレラゲン)	○	○	○	○		17		3(確認中)			
体外診断薬	919	△	△	△	△		186		1(確認中)			

検定システム 国際比較 欧米 最終集計(2008年度)

4/5

3) GMP 査察		健康管理 審査部 (ハーグ)					FDA						
所轄機関	FDA/CBER	各州規制 当局	英国医薬 品管理庁 (MHRA)	連邦医薬 品局 (FAMP)	健康管理 審査部 (ハーグ)	KFDAと地 方機関	NICVB	BFDA	NADFCと地 方庁	TFDA	調査中	FDA	
定期査察	2年に一回	2~3年ごと に全所査 察を行う	2~3年ごと に全所査 察を行う	2~3年ごと に全所査 察を行う	2~3年ごと に全所査 察を行う	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	インフルエ ンザワクチ ンは毎年	製造の変 更、法律に 抵触、取り 締り	製造の変 更、法律に 抵触、取り 締り	製造の変 更、法律に 抵触、取り 締り	製造の変 更、法律に 抵触、取り 締り	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 GMP遵守が疑 われるとき	調査中	調査中	
4) モニタリング(安全性・効果)		オランダ医薬 品審査ボ ード RIVM					FDA						
所轄機関	FDA	PEI	MHRA	連邦医薬品 局(FAMP)	オランダ医薬 品審査ボ ード RIVM	KFDA	NICVBが NEPIが地方 の医学 委員会と行う	CDC(QA 部 門), BFDA,	NCMF (NADFC, CDC, 小児科 医師会で構 成される)	TFDA	調査中	中央疫学ユ ニットとFDA	
方法	ワクチン副作 用報告シス テム (VAERS)	Pharmacovig ilance (情報収集/ 即時警報)	yellow card により医師と 患者が インターネッ トでMHRAに 報告する。	省令による	ヒト医薬品法 Passive system.	調査中	調査中	調査中	地方から24 時間ごとに NCMFに報告	市販後の製品 の品質と安全 性のモニタリ	調査中	市販後製品 の安全性試 験 副作用情報	
	ワクチン安全 性データリン ク(VSD)	市販後対策		Passive system.	Passive system.								
	免疫安全評 価センター (CISA) 等による	(restriction, recalls, withdrawals, and suspensions)											



検定システム 国際比較 欧米 最終集計(2008年度)

5/5

5) 標準品												
所轄機関	FDA/CBER	EDQM/PEI	EDQM/NIBS C	EDQM	EDQM	KFDA: 8国 内標準品(～ 2004)	調査中	調査中	調査中	TFDA	NICBPB	制定されて いない
6) 感染症情報												
所轄機関	CDC・FDA	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)	KNIH	調査中	CDC	CDC?	TCDC	調査中	保健

省略記号は本文参照

## II. 分担研究報告

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

欧米における生物学的製剤の国家管理制度

研究分担者

布施 晃 国立感染症研究所 感染症情報センター

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。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。初年度の18年度英国から感染研に招聘した、専門家と感染研からドイツへ留学して居る職員が情報を収集した。19年度は、ヨーロッパの国との現地調査を行った。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。EU、ベルギー、オランダ等で詳細な情報を収集することが出来た。20年度は米国のFDA/CBER の現地調査を行った。その結果、以下のことが明らかになった。

1. EU、米国ともに国家検定はプロトコール (SLP) 審査、検定試験およびGMP 査察を総合して行っている。
2. プロトコール審査: EU は自家試験結果だけでなく、製造に関わる情報も求めている。一方、米国は自家試験結果が中心で、製造に関する情報はGMP 査察で補充している。両者とも全ロット審査する。
3. 検定試験: EU は全ロット。米国では当初全ロット、その後、一定の条件下で検定試験の頻度については減じている。製造者の申請とCBER の審査に基づき、検定を減らすことができる制度もある (Surveillance)。審査を全く行わない Exemption 制度もあるが、現在までワクチンで該当するものは無い。
4. 検定費用: EU は申請者の負担で、米国は無料である。
5. 相互承認: EU 内では1加盟国の検定で、EU 内で有効の合格書が発行される。米国は相互承認をしている国は無い。輸出国政府向けの証明書は発行している。

## 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、我が国の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、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。

欧米については2006年度にドイツ（ポールエーリッヒ研究所 PEI）と英国（国立生物製剤研究所、NIBSC）について、当研究所から派遣されている所員を通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、国別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。

2008年度に調査対象として残っていた米国食品医薬品庁（FDA）の生物製剤研究センター（CBER）を訪問し、現地調査を行った。

## C. 研究結果

### 1. 各国管理制度の比較

収集した情報から詳細な比較が可能となった。以下にその調査内容を示す。

### (1) 審査・承認システム

#### 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。同時に加盟国間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。

### (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、EUと米国では国家検定機関（NCL）が検定を行っている。試験機関の品質保証の認証規格としては、国際標準規格ISO17025をEU諸国では取得済みで、米国も本年中に取得完了の予定である。

#### 検定の方法

すべての調査国で国家検定は試験とプロトコール、いわゆるSLP（製造工程の要約と自家試験記録）で審査が行なわれている。EUは試験結果だけでなく、製造に関わる情報も求めている。一方、米国は自家試験結果が中心で、製造に関する情報はGMP査察で補充している。EUも米国もSLPの様式は基本的には標準記載内容が指示されている。米国では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が、まだ少数である。

#### 検定の頻度

EUは全ロットについてSLPと試験を行う。試験項目は製剤ごとのガイドラインで