

200940052A

厚生労働省科学研究費補助金
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

**医薬品を巡る環境の変化等に対応した
生物学的製剤基準の改正のための研究**

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 篤

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

| | | |
|------|---|----|
| I. | 研究の概要 | 1 |
| II. | 総括研究報告書 医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正 のための研究 主任研究者 加藤 篤 | 5 |
| III. | 業界からの生物学的製基準改訂要望と研究班の取り組み | 17 |
| IV. | 分担研究報告書 麻しん、風しん、おたふくかぜ生ワクチンのシードロットシス テム化について 加藤 篤 他 | 32 |
| | 細胞培養日本脳炎ワクチン力価試験と抗原 ELISA 法について 高崎智彦 他 | 37 |
| | 組換えヒトパピローマウイルスワクチンの規格試験についての 研究 終元 巖 | 42 |
| | インフルエンザ HA ワクチン及び沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株)の生物学的製剤基準に関する研究 板村繁之 他 | 46 |
| | 沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン 生物学的製剤基準(案)の作成 白土東子 | 52 |

| | |
|------------------------------|----|
| 細菌ワクチン、抗毒素に関する調査・研究 | |
| 岩城正昭 | 62 |
| 乾燥 BCG 膀胱内用(コンノート株)の基準改定について | |
| 柴山恵吾 | 67 |
| 肺炎球菌ワクチン異常毒性否定試験の解析 | |
| 和田昭仁 | 70 |
| グロブリン製剤の重合物否定試験について | |
| 野島清子 他 | 73 |
| 抗 HBs ヒト免疫グロブリン一般試験法の見直しについて | |
| 水落利明 他 | 78 |
| グロブリン製剤の麻疹抗体価測定の見直しについて | |
| 駒瀬勝啓 他 | 80 |
| 動物を用いた安全性試験について | |
| 浜口 功 他 | 85 |
| V. 研究成果の刊行に関する一覧表 | |
| | 88 |
| VI. 研究成果の刊行物 | |
| | 90 |

I. 研究の概要

(1) 研究課題：医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正のための研究（H21-医薬-一般-006）
2年計画の1年目

(2) 研究者：本研究は、以下の分担研究者、協力研究者によって行われた。
(敬称略)

| 氏名 | 所属 |
|-----------------------|--------------------------------------|
| 主 任 | 総括 |
| | 加藤 篤 国立感染症研究所・ウイルス第3部・室長 |
| 分 担 研 究 者 | 細菌性製剤・抗毒素 |
| | 和田昭仁 国立感染症研究所・細菌第1部・室長 |
| | 岩城正昭 国立感染症研究所・細菌第2部・主任研究官 |
| | ウイルス性製剤 |
| | 白土東子 国立感染症研究所・ウイルス第2部・主任研究官 |
| | 高崎智彦 国立感染症研究所・ウイルス第1部・室長 |
| | 板村繁之 国立感染症研究所・インフルエンザウイルス研究センター・室長 |
| | 柊元 巖 国立感染症研究所・病原体ゲノム解析センター・室長 |
| | 駒瀬勝啓 国立感染症研究所・ウイルス第3部・室長 |
| | 血液製剤 |
| | 浜口 功 国立感染症研究所・血液安全性研究部・部長 |
| 研 究 協 力 者 | 細菌製剤協会 |
| | 伏見 環 細菌製剤協会・常務理事 |
| | 秋本芳則 細菌製剤協会・技術委員会幹事・(財)化学及血清療法研究所 |
| | 欧州製薬団体連合 |
| | 杉本俊二郎 グラクソ・スミスクライン(株)・バイオリジカルズ担当・取締役 |
| | 池田昇司 サノフィパスツール・ワクチン部門・薬事担当・部長 |
| | 血液製剤協会 |
| | 長谷紳一郎 日本血液製剤協会・技術委員会座長・株式会社ベネシス・保証本部 |
| | 米国研究製薬工業協会 |
| | 小林利彦 日本技術代表・在日技術委員会代表 |
| | 池田孝則 万有製薬 (MSD) |
| 日本赤十字社 | |
| 宮作麻子 血液事業本部・参事 | |

| | | |
|---------------|------------|----------------|
| 研究協力者 (続き) | 国立感染症研究所 | |
| | 竹田 誠 | ウイルス第三部・部長 |
| | 柴山恵吾 | 細菌第二部・室長 |
| | 山本明彦 | 細菌第二部・主任研究官 |
| | 水落利明 | 血液安全性研究部・室長 |
| | 野島清子 | 血液安全性研究部 |
| | 益見厚子 | 血液安全性研究部・主任研究官 |
| | 倉光 球 | 血液安全性研究部 |
| | 石井孝司 | ウイルス第二部・室長 |
| | 清原和子 | ウイルス第二部・主任研究官 |
| | 厚生労働省医薬食品局 | |
| | 木村武洋 | 審査管理課 |
| | 古賀大輔 | 審査管理課 |
| 医薬品総合機構 | | |
| 文達泰史 | 生物系審査第二部 | |
| 福永悟史 | 生物系審査第二部 | |

(3) 研究の背景

医薬品の製造、販売に関する事項は国民の健康を守るためにそれぞれの国で独自に法的整備されてきた。わが国では、1960年に『医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のための法律』として薬事法が定められた。それに加え、1969年、WHO（世界保健機構）総会で『各国がGMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)を採用し、国際貿易においてGMPに基づく証明制度を採用、実施する勧告』が採択され、それを受けてわが国も段階的にGMPを取り入れ、1994年の省令改訂、2005年の薬事法改正によりGMPを必要要件化した。これにより、医薬品の品質、有効性および安全性についてのデータの集積とその評価の体制が整い、安定した製造で一定品質の製剤の提供が可能になった。これら基本部分は各国で共通のはずだが、承認申請の際の詳細な技術的要件、生物学的製剤のロットリリース要件は多いに異なっている。病気のグローバル化に伴い、製薬企業は世界各国に製剤輸出を目指すものの、各地域の規制要件を満たすため、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行う必要があり、おかしな事にそれが病気で困っている人々

を助けるという医薬品本来の働きの障害になっている事が問題となってきた。必要な人に安全で有効な医薬品をより早く、より安く提供するには、各地域の医薬品承認審査とロットリリースの基準の国際化、証明制度の共通化が求められはじめている。1990年に日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)が発足し、承認審査に関わる部分については毎年議論がされている。ところが、生物学的製剤のロットリリースに関する部分は未だ議論の対象にはなっていない。そこで、本研究班ではワクチンのロットリリース規格の国際化、共通化に関して、日米欧の業界から生物学的製剤基準の改訂要望と感染症研究所からの改訂要望を吸い上げ、それらについて科学的合理性に基づいた検討を行うことを試みた。

(4) 研究の目的と必要性及び期待される成果

昨今、国民の医薬や食品の安全性に関する感心は極めて高く、医薬品製販売に関してはGMP準拠が必須要件となり、一定品質の生物製剤が製造できるような体制がソフト、ハードの両面で整えられた。加えて、海外協力等により国産のすぐれた生物学的製剤あるいは製造技術が輸出される一方、海外で実績を得た生物学的製剤のわが国への輸入が加速される傾向にある。これらの医薬品を取り巻く環境の変化は今までに無い大きなもので、これらの変化に対応した、生物学的製剤基準(以下、生物基)及び国家検定項目の在り方、生物基の記載内容の見直しが求められている。本研究班では主にWHOや諸外国の規制と我が国の規制と比較して安全性と有効性を損なわないか否かを検討し、科学的に合理的な生物学的製剤の姿を提案することを計画している。成果の一部は、少なくとも生物基の次期改正案に反映でき、ただちに実績を上げられると期待される。それにより、国民には安全で有効な生物学的製剤を更に使ってもらえる様になり、健康で豊かな生活に貢献できると推察される。一方、製剤を製造する業者には国際化への敷居が下がると期待され、より一層の企業活動が期待される。

II. 総括研究報告書

医薬品を巡る環境の変化等に対応した 生物学的製剤基準の改正のための研究

主任研究者 加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長

研究要旨 医薬品に関する規制はそれぞれの国でそれぞれの国民の健康を守るために独自に整備されてきた。1969年、WHO（世界保健機構）総会で『各国がGMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)に基づく証明制度を採用、実施する勧告』が採択され、わが国も段階的にGMPを取り入れ、法令が整備され、2005年の薬事法改正により完全施行となった。これにより、生物学的製剤についても、その品質、有効性および安全性についてのデータの集積とその評価の体制が整い、安定した製造で一定品質の製剤の提供が可能になった。これら基本部分は各国で共通であるものの、技術的要件の詳細、製剤のロットリリース要件はそれぞれの国で異なっている。病気のグローバル化に伴い、製薬企業は世界各国に製剤輸出を目指すものの、各地域の規制要件を満たすため、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行う必要があり、時に、それが病気で困っている人々を助けるという医薬品本来の働きの障害になっていた。必要な人に必要な医薬品をより早く、より安く提供するには、各地域の医薬品承認審査とロットリリースの基準の国際化、証明制度の共通化が求められはじめている。本研究班では生物学的製剤のロットリリース規格の国際化、共通化に関して、日本、米国、欧州の業界団体に対して生物学的製剤基準の改訂要望案を聞き、それに感染症研究所の製剤、試験担当室から改訂要望案を加え、それらの案が変更する妥当性が有るか無いかについて科学的に検討を行った。

A. 研究目的

国民の医薬品や食品の安全性に関する感心は極めて高く、医薬品製販売に関してはGMP(Good Manufacturing Practice: 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規範)準拠が2005年の薬事法改正により必須要件となり、一定品質の生物学的製剤が製造できるような体制がソフト、ハードの両面で整えられた。国産のすぐれた生物

学的製剤あるいは製造技術が輸出される一方、海外で実績を得た生物学的製剤の輸入が加速される傾向にあり、各国の医薬品承認審査とロットリリースの基準の国際化、証明制度の共通化が求められはじめている。これらの変化に対応した生物学的製剤基準及び国家検定基準の在り方、生物学的製剤基準の記載内容の見直し要望に対

して、本研究班では主に WHO(世界保健機構)や諸外国の規制と我が国の規制と比較して製剤の安全性と有効性の管理精度を損なわないか否か、わが国で蓄積された製剤の試験結果と臨床的結果に関するデータにどの程度重きを置くかを検討し、科学的に妥当な生物学的製剤の姿を提案することを計画している。研究組織は、分担研究者が中心となりワーキンググループを組織し、国内外の生物学的製剤を製造販売する業界の代表者、ならびに規制当局の担当者を協力研究員として招き、適宜具体的テーマ、および実施の際の障害の有無を検討することを目的とした。

B. 研究方法

日本、米国、欧州の生物学的製剤業界の団体に生物学的製剤基準に対する改訂要望調査

厚生労働省審査管理課より日本の細菌製剤協会、血液製剤協会、日本赤十字社と米国研究製薬工業協会(PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)、欧州製薬団体連合(EFPIA Japan: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations Japan)に生物学的製剤基準に対しての改訂要望を聞いた。

国立感染症研究所の製剤担当室、試験担当室からの生物学的製剤基準に対

する改訂要望調査

感染症研究所の製剤担当室、試験担当室に対して平成 21 年 4 月に生物学的製剤基準の中規模改訂を行って以来、新たに追加されるべき改訂要望が有るか否かを調査した。また、中規模改訂時に結論が出ず、積み残した事項について再検討をすべきかを調査した。

生物学的製剤基準の改訂要望についての検討

日米欧の業界団体、及び感染症研究所から提案された生物学的製剤基準改定要望について、日本脳炎ワクチン検討班、ポリオウイルス・B 型肝炎ワクチン研究班、風疹・麻疹・おたふくかぜワクチン研究班、インフルエンザウイルスワクチン研究班、パルボウイルスワクチン研究班、ジフテリア・百日咳・破傷風・結核菌・Hib ワクチン及び無菌試験研究班、肺炎球菌ワクチン研究班、血液製剤および異常毒性否定試験研究班に分けて業界関係者および感染症研究所関係者を交えて要望の妥当性、実現性について検討した。

C. 研究成果

日本、米国、欧州の製剤業界団体からの生物学的製剤基準の改訂要望

厚生労働省審査管理課より日本の細菌製剤協会、血液製剤協会、日本赤十字社と米国研究製薬工業協会、欧州製薬団体連合に生物学的製剤基準に

対しての改訂要望を聞いたところ 42 の要望案が出された(資料 1)。要望内容は、語句の訂正から規格値の変更、試験法の追加あるいは変更に至る多岐にわたるものであった。これらについての要望をまとめ、それぞれの検討を始めるために第一回全体班会議を開催した(資料 2)。そこで、検討作業を分担する研究班を組織した。

国立感染症研究所の担当室からの生物学的製剤基準の改訂要望調査

感染症研究所の製剤担当室、試験担当室に対して平成 21 年 4 月に生物学的製剤基準の中規模改訂を行って以来、新たに追加されるべき事項、あるいは中規模改訂時に結論が出ず、積み残した再検討事項が有るか否かについて調査した。その結果、細胞培養日本脳炎ワクチンの力価試験法の変更、H5N1 ワクチンの規格試験の見直し、不活化ポリオウイルスワクチンの基準案作り、麻疹・風疹・おたふくかぜ生ワクチンのシードロット基準案作り、ヒトパピローマウイルスワクチンの力価試験標準品の設定に関する基準作り、ジフテリア・百日咳・破傷風(DPT)製剤の品質管理試験法の見直し、肺炎球菌ワクチン重要中間体の規格と試験方法の記載方法についての検討、静脈注射用ガンマグロブリン製剤の重合体否定試験方法とその規格値の見直しの検討、静脈注射用ならびに

筋注用ガンマグロブリン製剤の麻疹抗体価測定に関する試験法の変更を検討することにした。

生物学的製剤基準の改訂要望についての検討

上記の生物学的製剤基準の改訂要望に対して、第一回全体班会議で決めた分担研究班を中心に討議を重ね、中間報告をまとめた。その結果を第二回全体班会議で討議した(資料 2)。詳細は、各分担研究班の報告に委ねるが以下の通りに要約される。

肺炎球菌ワクチンについて：異常毒性否定試験の解析

(和田班活動報告 和田昭仁)

異常毒性否定試験を行うモルモットの供給元の仕様変更により、動物のグレードを Clean から SPF に代えることになった。どちらも肺炎球菌ワクチンを一般試験法にある異常毒性否定試験に従って実施したところ、接種後 2 日目に体重減少のピークを迎え、その後回復した。SPF 群では、接種後 1 日目と 2 日目の体重減少率が 1%程度小さくなったが、それ以外の大きな変化は見られなかった。異常毒性否定試験の判定には、合格ロットを母集団としたデーターの蓄積が重要であり、今後もデーターを積み重ねていく必要がある。

DPT ワクチン、抗毒素および Hib ワクチンについて

(岩城班活動報告 岩城正昭)

DPT ワクチンの力価とアルミニウム含量について欧州薬局方(European Pharmacopoeia: EP)との調和のため生物学的製剤基準(以下:生物基)改訂の要望があった。現行基準を変えるにあたっては、過去のトレンドおよび血清疫学的データの蓄積が失われるので慎重に判断すべきである。DPT、DT、D、T ワクチンの無毒化確認試験は、動物接種試験であり、動物愛護の観点から使用動物数の削減あるいは代替試験法の開発が求められる。本試験は、現在最終小分け製品について行われているが、中間原液の段階に置換えられれば、試験回数を削減できるので、まずはこの部分から検討したい。Hib ワクチン(破傷風トキソイド)の無毒化試験と特異毒性試験を1本化する案については、国内の破傷風トキソイド無毒化試験の実績を踏まえて科学的に確認していきたい。また破傷風トキソイド成分が誘導しうる T 力価についても注意すべきと考えている。抗破傷風ヒト免疫グロブリンの力価は動物実験により測定されているが ELISA による代替試験法が提案された。これについては、標準品の問題、製造所間での製法の違いを乗り越えて測定可

能かを検討していきたい。

乾燥膀胱内用(コンノート株)の培養日数、有毒結核菌否定試験、溶剤について (岩城班(柴山)活動報告 柴山恵吾)

BCG(コンノート株)の製造用菌の培養と採取について基準で、現行 7~10 日のところを 6~10 日に変更要望された。シードからの培養日数は 6~8 日の間で継代するのがよいとの自家試験結果を得ている。製造される BCG の生物学的性状に特に有意な影響は無いと考えている。有毒結核菌否定試験については、現行、動物実験で 6 ヶ月以上観察するとしているが、少なくとも 42 日間に変更要望された。これは、WHO の基準でも同様に改訂される予定であり、変更は適当であると考えている。添付溶剤の変更要望については、承認書の変更状況と連動する問題であるので、本研究班では吟味しない。

麻しん、風しん、おたふくかぜ生ワクチンのシードロットシステム化について (加藤班活動報告 加藤 篤)

海外の麻しん、風しん、おたふくかぜ生ワクチンは、どれもシードロットシステムにより製造されているが、わが国では水痘ワクチン以外の生ウイルスワクチンはシードロットシステ

ム化されていない。シードロットとは、単一培養で得られた遺伝的性質が安定な種(マスターシード)からワーキングシードを作製し、そこから製剤を作ることを言う。特定の継代数のものが製剤となるため、ロット間のばらつきが極めて少ない特徴を持つ。GMPが製造販売の必須要件となって以降、承認書の記載整備が進み、既に承認書にはシードロット概念が取り入れられている。本研究班では、シードロットシステムに合致した生物基の作製を目的とし、本年度はマスターシード、ワーキングシードの自家試験項目を検討した。

DPT-sIPV の生物学的製剤基準案作りについて

(白土班活動報告 白土東子)

DPT-sIPV の開発を促進する目的で、平成 15~17 年度「混合ワクチンの品質確保に関する研究」(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)において DPT-sIPV の生物基(案)が検討された。また、WHO の国際標準品を基準として sIPV の必要抗原量を設定した。平成 18 年以降はワーキンググループとして国内 DPT 製造 3 社およびポリオ研と共同して DPT-sIPV の開発が進行している。今年度は生物基(案)に記すべき、具体的な要件について検討を行った。国産の

IPV は弱毒セービン株由来であり、製造上の安全性が高い反面、強毒株の使用を前提とする WHO の Recommendation (TRS 910 2002)に馴染まない部分がある。これらの洗い出しを行い、それぞれ検討を行った。

細胞培養日本脳炎ワクチン力価試験と抗原 ELISA 法について

(高崎班活動報告 高崎智彦)

日本脳炎ワクチンは、平成 17 年以来、マウス脳由来ワクチン接種後の ADEM の重症例発生により積極的勧奨接種が中止され、日本脳炎感受性層の増加が懸念されていた。細胞培養日本脳炎ワクチンの承認により、来年度から 5 年ぶりに勧奨接種が再開されることになった。しかし、1000 万ドーズとも予想される必要数をすぐさま満たすことは困難であり、秩序だった製造と検定能力に合ったワクチン接種計画が求められる。日本脳炎ワクチンの力価は、実験動物を用いた中和力価測定により算出している。本方法を時間、経費、動物愛護の観点から ELISA による抗原量測定法に代替を計画している。本方法は、動物実験で得られる力価成績と相関性が高いばかりでなく、値のばらつきが少なく、高い再現性を持つ。この代替により試験期間が短縮できる事は、日本脳炎ワクチンの供給量の増加に役立つと期待され

る。今後、標準品の設定、異なる製造所の日本脳炎ワクチンへの適応拡大について検討していくつもりである。

インフルエンザHA ワクチン及び沈降インフルエンザワクチン(H5N1 株)の規格試験、試験項目の見直しについて (板村班活動報告 板村繁之)

インフルエンザHA ワクチンにはワクチンがスプリットワクチンであることを確認するために、ウイルス粒子とは異なる分画位置に赤血球凝集(HA)活性が存在していることを確認する分画試験がある。この試験では蔗糖密度勾配遠心法によってHA 活性がある分画が蔗糖密度勾配の上層に存在する事を確認している。ところが、近年分離されるインフルエンザウイルス株のいくつかはニワトリ赤血球凝集能が低下し、七面鳥あるいはモルモット赤血球を使ってHA 活性を測定している。通常の季節性インフルエンザHA ワクチンは、A 型2種、B 型1種の混合ワクチンであり、ワクチン株の組合せによっては高いHA 活性と低いHA 活性の株が混合した状態になっている。この混合状態で分画試験を行っても、高HA 活性の株に隠れて、低いHA 活性の株の分画位置が識別できない。現在も混合前の原液の段階で分画試験が実施されており、混合後の小分製品で本試験の必要性は低いとの

観点から、小分製品における分画試験の削除を行う修正を検討している。また、沈降インフルエンザワクチン(H5N1 株)は、パンデミックワクチンとして高病原性鳥インフルエンザ(H5N1 株)を想定してリスクとベネフィットを考慮して製造承認され、その生物基が作成された。各クレードに対応したH5N1 ワクチンの国家備蓄が進められている一方で、これらの備蓄ワクチンのプレパンデミックワクチンとしての利用についても検討がされている。このように当初想定されていたワクチンの使用方法とは異なる使用方法も検討されていることから、ワクチンの品質管理に関する試験項目について見直す必要があると考えている。

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの規格試験について

(柘元班活動報告 柘元巖)

2 価 HPV ワクチンが認可された。抗原量をメーカーから供給された抗原と抗体を使って、サンドイッチ ELISA 法で測定している。ELISA の測定結果は、安定性、再現性に優れ、今までのところロット差も少なく良好である。しかし、今後時間の経過とともに標準品の安定性及び、標準品の更新手続きが問題になってくると予想される。新旧標準物質の比較試験をメーカーだ

けでなく感染研でも独立して実施し、メーカーのデータと比較できるようにすることを検討している。「特定製品の検定のみ用いられる自家標準品」の生物基における位置づけについて協議を重ねる予定である。また、わが国よりも早くに販売が始まっている EU での検定の状況を調査するため、英国 NIBSC との情報交換を予定している。また、他メーカーからも 4 価 HPV ワクチンの申請の動きがあるので、同じ様に検討していく。

動物を用いた安全性試験について：異常毒性否定試験

(浜口班活動報告 浜口功)

異常毒性試験はワクチンの安全性を担保する観点から必要な試験である。しかし、製品の品質が安定し、毎回本試験に適合できる製剤であるならば、国家検定として試験を続ける必要性は低下する。また、5 ml という接種量も、科学的に妥当ならば変更の余地もありえる。製剤によって本試験の意味も異なるので、本研究班では製造者からの意見を聞く機会を設けた。血液製剤については、多くの製剤で検定における異常毒性否定試験は廃止されたが、これまで異常毒性否定試験をどのような条件のもと国家検定として設定し、どのような条件が整えば廃止するかについての基準が必ずし

も明確ではなかった。そこで、異常毒性否定試験を今後はどのように実施して行くかについて、国内外のワクチンメーカーと国立感染症研究所で意見交換を行い、これからの試験のあり方について双方が一定の共通見解を持つための議論を継続することにした。

グロブリン製剤の重合体否定試験について

(浜口班(野島)活動報告 野島清子)

静注用グロブリン製剤中に含まれるグロブリン凝集物(重合体)は非特異的に補体系を活性化して副作用を引き起こす可能性があるため、重合体含量が一定値(1.0%)で以下であることが基準に定められている。また、製剤は重合化を防ぐために、スルホ化、アルキル化、低 pH などの処理が行われている。現在の生物基の規格値は 1985 年の制定当時のカラムクロマトグラフィー法の分解能で定められたが、分析条件を至適化し HPLC 法にて測定すると 3 量体を含むオリゴマーが分離でき、これらを含めると重合体 1.0 % 以下であるとする規格値を満たせない可能性がある。そこで、重量物否定試験の見直しを検討すべく、メーカーと試験法、試験結果について協議を行った。今年度は至適分析条件を導きだし、メーカーと感染研で試験条件の統一化

が可能かを検討した。今後は基準値作りについて検討する予定である。

ガンマグロブリン製剤の麻疹抗体価測定の見直しについて

(駒瀬班活動報告 駒瀬勝啓)

ガンマグロブリン製剤には筋注用グロブリン、静注用グロブリンと特殊ガンマグロブリンがある。このうち筋中用と静注用は、抗麻疹ウイルス抗体価をガンマグロブリン 150 mg(ペプシン処理ガンマグロブリンは 100 mg)あたり 5 単位以上含まなければならないと定められている。わが国では現在、麻疹排除計画が進行しており、このまま進むと国内献血に頼ったガンマグロブリン製剤中の麻疹抗体価が低下すると予想され、ガンマグロブリン製剤が規格値を満たさなく可能性がある。現在、抗麻疹ウイルス抗体価は HI(赤血球凝集阻止)抗体価で測定しており、アフリカミドリザルの赤血球を用いるため、将来的には安定供給が危うい状況にある。更に、そもそも麻疹抗体価を規格値として設定する意味があるのかを考える必要がある。そこで、業界の方を交えて検討した結果、筋注用グロブリン製剤については、用法に麻疹の予防を記載しているので、今後も麻疹抗体価を測定する必要があること、しかし、測定は自動化が可能で主観による判断を要しない

ELISA 法等の生物基への記載も検討する。静注用グロブリンについては、麻疹抗体価を測定する必要がなく、他に適当な物を用いてガンマグロブリンの抗体としての活性を保持していることを測定すればよい。広範囲に一定量の抗体活性を保持していることが製剤の特徴であるので、たとえば EU に倣って 1000 人以上のプール血漿が、製品に移行したときに相対的に抗体力価が低下しないことを示すなどが検討された。

特殊ガンマグロブリン製剤(抗 HBs ヒト免疫グロブリン)一般試験法の見直しについて (浜口班(水落)活動報告 水落利明)

一般試験法の抗 HBs 抗体価測定法は特殊ガンマグロブリン製剤(抗 HBs ヒト免疫グロブリン)の抗体力価を測定する方法を定めたものである。現行では RIA(放射免疫測定法)と EIA(酵素免疫測定法)が記載されているが、これに CLIA(化学発光免疫測定法)を追加することを検討した。信頼性、特異性、再現性、測定感度等を現行 EIA 法と比較したところ、同等の性能が確認された。生物基の通則 34 において「生物学的製剤基準に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の正確さと精密さがある場合は、その方法を用いることができる。ただし、

その結果についての疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う」と記載されており、現行の記載のままでも代替法の使用が認められているので、改正を待たなくても適用は可能であると結論した。通則 34 は、生物基改正と技術の進歩のタイミングが合わないときの特例的な項目で、局方にも類似の項目がある。次の改正のタイミングで取り入れていくのが望ましい。尚、新しい方法の適用にあたっては、試験方法が承認書に記載されている場合、または、承認書で現行の生物基を引用しているだけの場合は、承認書の該当部分の変更が必須であるという見解が示された。

D. 考察

医薬品に関する規制はそれぞれの国の国民の健康を守るために独自に整備されてきた。その後、世界的な流れの中でわが国も GMP 制度が整備され、医薬品の品質、有効性および安全性についての評価の体制が整い、高度の製造技術や試験法が必要とされてきた生物学的製剤においても、一定品質の製剤の提供が可能になった。有効性および安全性についての基本部分は各国で共通のはずだが、詳細な技術的要件の部分で生物学的製剤の承認申請、ロットリリース要件は多いに異なっている。各国の文化、国民性により要件が異なるのは仕方が無いと言

う事もできるが、このために製薬企業は各地域の規制要件に合わせて時間と経費のかかる重複した試験を数多く行う必要があり、それが国民の健康を守るという医薬品本来の働きを障害しているとの考えもある。必要な人に安全で有効な医薬品をより早く、より安く提供するには、各地域の医薬品承認審査とロットリリースの基準の国際化、証明制度の共通化を検討することも必要である。

1990 年より日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の 6 者により ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)が発足し、医薬品の承認審査に関わる部分について議論され、進展を見せている。生物学的製剤のロットリリースに関する部分は未だ議論の対象にはなっていない。そこで、本研究班では日本、米国、欧州の業界団体と感染症研究所から出された生物学的製剤基準改訂要望について、変更する妥当性が有るか無いかについて科学的に検討を行うことを目的とし、活動を行った。いくつかの要望については、妥当性が確認され、必要とされる互換性データの蓄積を行い、その後に変更を行うことが適当であると確認された。一方、いくつかの動物実験について、動物愛護の観点から実験スケールの変更、非動物実験への転換等についての変更は妥当であると確

認められたが、考え方の違い等から今年度の議論では結論が出せないものもあった。

これらの議論を踏まえて、米国研究製薬工業協会と欧州製薬団体連合から、専門家によるタスクチームの結成が提案された。専門家集団による議論を期待するのであれば、国際シンポジウムを業界団体側が主催し、それに厚生省審査管理課、医薬品総合機構、感染症研究所が協賛するという形もあり得る。実行力を期待するのであれば、ICHの枠組みで検討するのが適当であるとの考えが示された。

E. 結論

生物学的製剤基準は我が国の国民を健康被害から守るため、国家検定実施と共に作られたものである。従って、我が国独自の規格が存在する。一方、医薬品は既にグローバル化しており、独自規格が場合によっては国民の健康に関する脅威への迅速対応の障害になることも予想される。そのため、生物学的製剤を取り巻く環境の変化に合わせて生物学的製剤基準及び国家検定項目の在り方を再検討するのが望ましい。そこで本年度は欧州、米国の規制、あるいはWHOのガイドラインと我が国の規制と比較し、一部の製剤については導入を目指して検討を開始した。一方、新しい試験を導入することにより、過去の試験成績結果と

臨床的データの相関結果が失われることに対する危惧が出され、共通化によるメリットとの間で更なる議論が必要であった。また、科学技術の進歩により登場した新たな測定方法・機器を用いて高精度に製剤の品質管理ができつつあり、これらを生物基に取り入れた測定方法、規格値の見直しについて検討し、できるものか順次導入することをにした。

F. 健康危害情報

無し

G. 論文発表

Sato, H., R. Kusumoto-Matsuo, Y. Ishii, S. Mori, T. Nakahara, F. Shinkai-Ouchi, K. Kawana, T. Fujii, Y. Taketani, T. Kanda, and I. Kukimoto. Identification of nucleolin as a protein that binds to human papillomavirus type 16 DNA. *Biochem Biophys Res Commun* 387:525-30 (2009)

Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhata 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)

Momose H, Imai J-I, Hamaguchi I,
Kawamura M, Mizukami T, Naito S,
Masumi A, Maeyama J-I, Takizawa K,
Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S,
Kazunari Yamaguchi K Induction of
indistinguishable gene expression
patterns in rats by Vero cell-derived and
mouse brain-derived Japanese
encephalitis vaccines. Jpn J Infect Dis, 63,

25-30, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定
を含む)

1. 実用新案
無し
2. その他
無し

III. 業界からの生物学的製基準改訂要望 と研究班の取り組み