

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担
EPPIA(欧州製薬団体連合会)		<p>3.1.5マウス白血球数減少試験 3.2.9マウス白血球数減少試験 一般試験法により実施し、適合する</p> <p>3.1 原液の試験 (後略) 3.1.2 分画試験 密度勾配用遠心管 (規格は直径1/2、長さ2インチ) に、20%及び50%分画用白糖液を用いて…(後略)</p>	<p>試験の削除</p> <p>3.1 原液の試験 (後略) 3.1.2 分画試験 密度勾配用遠心管 (規格は直径1/2、長さ2インチ) に、20%及び50%分画用白糖液を用いて…(後略)</p>	<p>EPでは要求されていない、WHOでも規定されていない</p> <p>本試験はインフルエンザHAワクチン製造においてエーテル処理によりウイルス脂質成分が除去されたことを、しよ糖密度勾配遠心法により確認するもの、原液及び小分製品の試験として実施されています。検体を重層したしよ糖密度勾配を遠心して得られた各画分の赤血球凝集活性としよ糖密度を測定することで脂質膜の除去を確認します。</p>	浜口班
	インフルエンザ HAワクチン	<p>3.2 小分製品の試験 3.2.1 pH試験 (後略) 3.2.2 分画試験 密度勾配用遠心管 (規格は直径1/2、長さ2インチ) に、20%及び50%分画用白糖液を用いて…(後略) 3.2.3 エーテル否定試験 (後略)</p>	<p>3.2 小分製品の試験 3.2.1 pH試験 (後略) 3.2.2 分画試験 削除 3.2.3 エーテル否定試験 (後略) 以降番号を変更)</p>	<p>最近のワクチン製造用株は赤血球凝集活性が低いもの、鶏赤血球を凝集しないものがあり、またエーテル処理により赤血球凝集活性が著しく低下することがあり、赤血球凝集反応による確認が困難な場合があります。原液の試験では、各原液に対して試料温度及び赤血球の動物種を適切に設定することでこれらの問題に対処できますが、小分製品は3種の混合液であるため、赤血球凝集活性が大きく異なるものが混在した状態では、本来の試験目的を果たしていないと考えられます。よって小分製品の試験からの削除を要望致します。</p>	板村班
医薬品各条	乾燥弱毒生おたふ くかぜワクチン	<p>3.3.7 マーカー試験 試料についてブラックサイズを測定するとき、その値は参照ウイルスと同等でなければならぬ。</p>	<p>3.3.7 マーカー試験 試料についてブラックサイズを測定するとき、その値は適当な自家参照ウイルスと同程度でなければならぬ。</p>	<p>これに連動して試験法の記載を「3.1 原液の試験 3.1.2 分画試験」に移項すること及び「3.2 小分製品の試験」中の項目番号の変更も要望致します。</p>	加藤班
		<p>3.3.6 異常毒性否定試験 一般試験法の異常毒性否定試験法により試験するとき、適合しなければならぬ。</p> <p>3.3.7 力価試験 マウスを免疫し、産生された抗HBs抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。 (以下、省略)</p>	<p>3.3.6 異常毒性否定試験 試験の削除、あるいは実施の頻度を減少する</p> <p>3.3.7 力価試験 マウス力価試験に加えてインビトロ力価試験を選択可能にする。</p>	<p>現行の基準では参照ウイルスを使用することになっていきますが、本参照ウイルスは「B 標準品、参照品、試験毒及び単位」に収載されており、感染研からも配布されていません。現在、感染研の担当室長の指示により、適当な自家参照ウイルス(同一のワクチン株で継代回数が多いもの)を使用しているのが現状ですので、実態と合わせた記載に改定を要望します。</p>	浜口班
	組換え沈降B型肝炎 ワクチン(酵母由来)	<p>3.3.6 異常毒性否定試験 一般試験法の異常毒性否定試験法により試験するとき、適合しなければならぬ。</p> <p>3.3.7 力価試験 マウスを免疫し、産生された抗HBs抗体を受身赤血球凝集反応、酵素免疫測定法その他適当な方法により測定する。 (以下、省略)</p>	<p>3.3.6 異常毒性否定試験 試験の削除、あるいは実施の頻度を減少する</p> <p>3.3.7 力価試験 マウス力価試験は、結果の判定までに長い試験期間を必要とし、また、試験には多数のマウスを使用するため、動物愛護の観点からも変更が望まれます。すでに輸入先製造所 (Merck & Co., Inc., West Point) においては、1989年にFDAの承認を得て酵母力価試験法も規定し、選択可能となるよう試験法の変更を要望します。</p>	<p>輸入先製造所 (Merck & Co., Inc., West Point) では、General Safety Testの回顧的データ、製造工程管理状況及び製剤品質に関する問題が無いことを確認し、2003年にFDAの承認を得て本試験を削除している。また、過去、弊社における自家試験において異常を認められた事はない。動物愛護の観点からも、試験を削除、あるいは、毎ロットではなく何ロットに1回実施するなど、試験実施の頻度を減少させることを要望します。</p>	白土班 (石井)

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担
(社)細菌製剤協会	肺炎球菌ワクチン	3.2.4 異常毒性否定試験 一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、承認された判定基準に適合しなければならぬ。	3.2.4 異常毒性否定試験 試験の削除、あるいは実施の頻度を減少する	本製剤をモルモットに投与後、一過性の体重減少等の副作用症状が観察されます。 この症状は本剤に含まれる未知の毒性を示す物質によるものでなく、有効成分であるポリサッカライドを大量に接種することにより生じる生体の非特異的な炎症反応によるもので、輸入先製造所 (Merck & Co., Inc., West Point) では、FDAの承認を得て、General Safety Testを削除しております。動物愛護の観点から1回実施も、試験を削除、あるいは、毎ロットではなく何ロットに1回実施するなど、試験実施の頻度を減少させることを要望します。	和田班 浜口班
		3.2.1 無毒化試験 3.2.2 特異毒性試験 両試験が設定されている	両試験を1試験とする	欧州局方0452破傷風ワクチンの変更に合わせる	
医薬品各条	乾燥ヘモフィリスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)	3.3.2 EDAC含量試験 比色法を使用	キヤピラリー電気泳動法による方法も追加、規格値の変更はない	海外製造元での試験法の変更が予定されているため	岩城班
		3.3.3 フェノール含量試験 検量線により含量を求める	限度試験に変更したい。規格値は変更なし。	海外製造元での試験法の変更が予定されているため	
EFPIA(欧州製薬団体連合会)	乾燥BCG膀胱内用(コンノート株)	3.3.4 サイズ分布試験 サイズ排除クロマトグラフ方により行う。Kd 0.20より前に溶出する多量の割合は60%以上	3.3.4 分子サイズ分布試験 Kd, 分子量、流体力学的半値をHPSECより求める。Kd ≤ 0.37, Mw ≥ 4.2X1000000, Rh ≥ 30nm	海外製造元での試験法の変更が予定されているため	浜口班
		3.4.4 異常毒性否定試験 一般試験法に準じて実施し、適合しなげなければならない。	試験項目から削除する	EPでは、製造法がバリエーションとされていけば、本試験に適合するということで、試験項目として要求されていない。過去の自家試験の結果不適となったことは無い。 EP USPと整合性を取るため	
	乾燥BCG膀胱内用(コンノート株)	2.2.2 菌の培養と採取 ・・・37±1°Cで7日から10日までの間培養する。この培養を3回繰り返す。	2.2.2 菌の培養と採取 ・・・37±1°Cで6日から10日までの間培養する。この培養を3回繰り返す。全培養期間は21日を超えない。	EP USPと整合性を取るため	岩城班 (柴山)
		3.1.1 有毒結核菌否定試験 ・・・12匹以上とし、6箇月以上観察する。	3.1.1 有毒結核菌否定試験 観察する。	EP, USPと整合性を取るため	
	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	5.2 溶剤の添付 専用の溶剤を添付する	添付剤のほかに生理食塩水も溶剤として使用できることを記載。	海外の実態に合わせるため	
		3.2.2 アルミニウム含量試験 1mL中0.3mg以下でなければならぬ。	規格値の緩和	EP規格値 (1.25mg/1回投与) より大幅に厳しく、今後の混合ワクチンの開発の妨げとなる。	
	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	3.2.13.2 沈降ジフテリアトキソイドの力価試験 規格: 47単位/mL以上	EPとの調和	EPでは、30単位/ヒトでの1回投与量	岩城班
		3.2.13.3 沈降破傷風トキソイドの力価試験 規格: 27単位/mL以上	EPとの調和	EPでは、40単位/ヒトでの1回投与量	

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担
(社)日本血液製剤協会	乾燥濃縮人アナンチトロンビンⅢ	3. 8力価試験 検体並びに濃縮人アナンチトロンビンⅢ国際標準品又は参照品に(中略)トロンビン量を測定する。試験の成績から検体1mL中のアナンチトロンビンⅢ活性を求めるとき、10単位以上であり、かつ、表示量以上でなければならぬ。	3. 8中の「トロンビン量を測定する。」の次に、「以上は用手法の場合の操作手法であり、自動測定装置で測定する場合は使用装置の取扱説明書に従う」を追加する。	先の一部改正の際に第VIII因子、第IX因子の力価試験について自動測定装置を用いる測定を認める記載が追加されたことか、両者と同様に自動測定装置による測定が普及してきているから、トロンビンⅢの力価試験についても同様の扱いとしていただきたい。	浜口班
		2. 1. 2 ヒト血液 血液保存液を混合したヒト血液を用いる。 なお、血液成分を分離する場合、血液保存液としてA液を使用したときは採血後6時間以内、C液を使用したときは採血後8時間以内に分離を行う	2. 1. 2 ヒト血液 血液保存液を混合したヒト血液を用いる。削除	医薬品各条「新鮮凍結人血漿」2.2に血漿の分離に関する記述があるもので、削除することを要望する。	
日本赤十字社	人全血液	3. 2. 2 無菌試験 100本につき、少なくとも1本の割合で抽出した検体について、一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しななければならない。ただし、表1の培地数は10 mL、1容器あたりの培地数は2本の、培地への接種量は5mLずつ2本とする。この際、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを検体とすることができる。	3. 2. 2 無菌試験 100本につき、少なくとも1本の割合で抽出した検体について、一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しななければならない。ただし、表1の培地数は10 mL、1容器あたりの培地数は2本の、培地への接種量は5mLずつ2本とする。この際、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを検体とすることができる。なお、培地は、液状チオグリコロール酸培地Ⅰの代わりに変法チオグリコロール酸培地を用いることができる。	これまで日本薬局方一般試験法の無菌試験法では、試料の混濁または粘性のために液状チオグリコロール酸培地が使用しにくいため、変法チオグリコロール酸培地を用いてもよい旨が記載されていたが、日本薬局方の改正(平成21年3月31日 告示第190号)により、この記載が削除され、日本薬局方において変法チオグリコロール酸培地は「別に規定する」ものとされたため、変法チオグリコロール酸培地を記載することを要望する。	加藤班
		5. 2 交差適合試験用血液(セグメントチューブ)の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもつて代えられることができる。 1. 人全血液の製造番号 2. 血液保存液の名称	5. 2 交差適合試験用血液(セグメントチューブ)の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもつて代えられることができる。 1. 人全血液の製造番号は製剤の直接の容器への記載をもつて代えられることができる。 2. 血液保存液の名称は添付文書への記載をもつて代えられることができる。	製剤の直接の容器への記載事項(製剤ラベルへの記載事項)を薬事法に則って厳選し、重要な項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とすることを要望する。	
	人赤血球濃厚液	5. 1 表示事項 3. 赤血球保存用添加液の成分及び分量	5. 1 表示事項 削除	欧米の基準では、一般に「濃厚(Concentrates)」に相当する字句は含まれていないので、「濃厚」の字句を削除することを要望する。 製剤の直接の容器への記載事項(製剤ラベルへの記載事項)を薬事法に則って厳選し、重要な項目のみとし、赤血球保存用添加液の成分及び分量は添付文書への記載で可とすることを要望する。	加藤班

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担		
日本赤十字社	医薬品各条	人赤血球濃厚液	5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 1. 人赤血球濃厚液の製造番号 2. 血液保存液の名称	5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 1. 人赤血球濃厚液の製造番号は製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 2. 血液保存液の名称は添付文書への記載をもって代えることができる。	製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則って厳選し、重要な項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とすることを要望する。	加藤班	
		洗浄人赤血球浮遊液	各条名「洗浄人赤血球浮遊液」	各条名「洗浄人赤血球液」			欧米の基準では、一般に「浮遊（Suspension）」に相当する字句は含まれていないので、「浮遊」の字句を削除することを要望する。
		白血球除去人赤血球浮遊液	4. 貯法及び有効期間 2～6℃で貯蔵する。 有効期間は、製造後24時間とする。 各条「白血球除去人赤血球浮遊液」	4. 貯法及び有効期間 2～6℃で貯蔵する。 有効期間は、承認された期間とする。 項目削除			有効期間を延長する可能性を考慮して、他の輸血用血液製剤の記述と統一を図ることを要望する。
		解凍人赤血球濃厚液	各条名「解凍人赤血球濃厚液」	各条名「解凍人赤血球液」			全ての輸血用血液製剤について白血球除去工程が導入されているので、削除することを要望する。
		3.3 ヘモグロビン含量試験 一般試験法へモグロビン定量法を準用して試験するとき、1mL中0.24g以上でなければならぬ。	3.3 ヘモグロビン含量試験 一般試験法へモグロビン定量法を準用して試験するとき、又は自動測定装置を用いて試験するとき、1mL中0.24g以上でなければならぬ。なお、自動測定装置で測定する場合は、使用装置の取扱説明書に従う。	平成21年3月31日付厚生労働省告示第187号による生物学的製剤基準の改正で、「多くの施設が自動測定装置を使用しているため」との理由により、医薬品各条「乾燥人血液凝固第VIII因子」3.8 力価試験の項に「自動測定装置で測定する場合」が追加されたことから、本試験においても同様に「自動測定装置で測定する場合」を追加することを要望する。	濱口班		
		4. 貯法及び有効期間 2～6℃で貯蔵する。 有効期間は、製造後12時間とする。	4. 貯法及び有効期間 2～6℃で貯蔵する。 有効期間は、承認された期間とする。	有効期間を延長する可能性を考慮して、他の輸血用血液製剤の記述と統一を図ることを要望する。			
		3. 製剤の試験 3.2及び3.3については、500本につき少なくとも1本の割合で抽出した検体について、次の試験を行う。ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。	3. 製剤の試験 3.2及び3.3については、500本につき少なくとも1本の割合で抽出した検体について、次の試験を行う。ただし、検体は、有効期間を過ぎたもの、又は生物由来原料基準・血液製剤総則の梅毒血清学的検査に適合しない等の理由によって、本剤として使用できないものを用いることができる。	ただし書きは3.2及び3.3の検体に対する理由であることを明確にするため、改行しないことを要望する。	加藤班		

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担
日本赤十字社	医薬品各条	新鮮凍結人血漿	<p>3.2 凝固試験 検体0.1mlを試験管に採り、37℃で、トロンボプラスチン液0.1ml及び0.025mol/l塩化カルシウム試液0.1mlを加えた後、フィブリン凝塊の析出するまでの時間を測定する。この時間は、20秒以下でなければならぬ。</p>	<p>平成21年3月31日付厚生労働省告示第187号による生物学的製剤基準の改正で、「多くの施設が自動測定装置を使用しているため」との理由により、医薬品各条「乾燥人血液凝固第VIII因子」3.8カラム試験の項に「自動測定装置で測定する場合」が追加されたことから、本試験においても同様に「自動測定装置で測定する場合」を追加することを要望する。</p>	浜口班
			<p>3.3 無菌試験 一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。ただし、表1の培地それぞれについて、1容器あたりの接種量は10ml、1容器あたりの培地数は2本、培地への接種は5mlずつ2本とする。</p> <p>4. 貯法及び有効期間 貯法は、-20℃以下とする。有効期間は、採血後1年間とする。</p> <p>5.1 表示事項 3. 融解後3時間以内で使用する旨</p>	<p>人血小板濃厚液の3.4と整合をとり、人全血液3.2.2を準用することとして記載を整備することを要望する。</p>	
日本赤十字社	医薬品各条	新鮮凍結人血漿	<p>5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 1. 新鮮凍結人血漿の製造番号 2. 血液保存液の名称</p> <p>各条名「人血小板濃厚液」</p>	<p>他の輸血用血液製剤の記述と統一を図ることを要望する。</p> <p>「融解後3時間以内」について、医療機関から輸血開始時、輸血終了時かという問い合わせが多いため、明確にすることを要望する。</p> <p>製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則って厳選し、重要な項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とすることを要望する。</p>	浜口班
			<p>5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 1. 人血小板濃厚液の製造番号は製剤の直接の容器への記載で可とできる。 2. 血液保存液の名称は添付文書への記載で可とできる。</p> <p>各条名「人血小板濃厚液」</p>	<p>欧米の基準では、一般名に「濃厚 (Concentrates)」に相当する字句は含まれていないので、「濃厚」の字句を削除することを要望する。</p>	
日本赤十字社	医薬品各条	人血小板濃厚液	<p>5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 1. 人血小板濃厚液の製造番号は製剤の直接の容器への記載で可とできる。 2. 血液保存液の名称は添付文書への記載で可とできる。</p>	<p>製剤の直接の容器への記載事項（製剤ラベルへの記載事項）を薬事法に則って厳選し、重要な項目のみとし、血液保存液の名称は添付文書への記載で可とすることを要望する。</p>	浜口班
			<p>5.2 交差適合試験用血液（セグメントチューブ）の表示事項 製剤の直接の容器への記載をもって代えることができる。 1. 人血小板濃厚液の製造番号は製剤の直接の容器への記載で可とできる。 2. 血液保存液の名称は添付文書への記載で可とできる。</p>	<p>欧米の基準では、一般名に「濃厚 (Concentrates)」に相当する字句は含まれていないので、「濃厚」の字句を削除することを要望する。</p>	

生物学的製剤基準改正要望

要望業界	項目	現行生物学的製剤基準	改訂要望生物学的製剤基準	改正理由・根拠など	分担																								
(社)細菌製剤協会	無菌試験法	最終パルチ以前の製造段階で行う試験に供する検体について <table border="1"> <tr> <th>試験種</th> <th>検体</th> <th>培養液</th> <th>試験液</th> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>2A</td> <td>10mL</td> <td>10mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2A</td> <td>10mL</td> <td>10mL</td> </tr> </table>	試験種	検体	培養液	試験液	2A	2A	10mL	10mL		2A	10mL	10mL	<table border="1"> <tr> <th>試験種</th> <th>検体</th> <th>培養液</th> <th>試験液</th> </tr> <tr> <td>2A</td> <td>2A</td> <td>10mL</td> <td>10mL</td> </tr> <tr> <td></td> <td>2A</td> <td>10mL</td> <td>10mL</td> </tr> </table>	試験種	検体	培養液	試験液	2A	2A	10mL	10mL		2A	10mL	10mL	①日本薬局局方改正に伴う培地名の変更 ②日本薬局局方の規定では、直接法において現在接種本数の規定はありませんが、試料の接種量は培地の10%を超えてはならない規定があるのみです。接種本数を規定することは、アイソレーション等を用いる場合、作業が複雑になりますので、日本薬局局方の規定の範囲内で使用する培地の本数を選択できるように改定を要望します。	岩城班
	試験種	検体	培養液	試験液																									
2A	2A	10mL	10mL																										
	2A	10mL	10mL																										
試験種	検体	培養液	試験液																										
2A	2A	10mL	10mL																										
	2A	10mL	10mL																										
(社)日本血液製剤協会	一般試験法	抗HBs抗体価測定法	抗HBs抗体価測定法は、検体中の抗HBs抗体量を次の1放射免疫測定法、2酵素免疫測定法又は3化学発光免疫測定法により測定する方法である。適合の判定は、各条の規定による。 1 放射免疫測定法 2 酵素免疫測定法 3 化学発光免疫測定法 (後略)	現在では、酵素免疫測定法 (EIA法) と同等以上の精度を有する化学発光免疫測定法が開発されているので、化学発光免疫測定法を追加していただきたい。	浜口班 (水落)																								
		破傷風抗毒素価測定法	破傷風抗毒素価測定法は、別に規定する場合を除き、検体中の破傷風抗毒素価を、毒素中和反応を利用して測定する方法による。 操作法 (後略)	EPの「HUMAN TETANUS IMMUNOGLOBULIN」の「POTENCY」において「immunoassay」が認められていること、また、国際標準抗毒素に就いて、国内標準抗毒素について、もウマ血清由来からヒト血清由来に変更され、酵素免疫測定法導入の下地ができてきていることから、酵素免疫測定法を追加していただきたい。	岩城班																								
		麻しん抗体価測定法	麻しん抗体価測定法は、次の1中和試験法、2赤血球凝集抑制試験法又は3受身赤血球凝集試験法による。 1 中和試験法 2 赤血球凝集抑制試験法 3 受身赤血球凝集試験法 (後略)	現行の1～3の試験法の判定は「検鏡」又は「凝集の有無を肉眼で観察」となっており、いずれも測定者の目視に依っている。しかし、目視による判定は熟練を要することから、凝集法より判定が容易でかつ目動化が可能な酵素免疫測定法 (EIA法) を追加していただきたい。	駒瀬班																								

【資料 1】

厚生労働科学研究費補助金事業

医薬品を巡る環境の変化に対応した生物学的製剤基準改正について 第一回研究会議議事録

日時：平成 21 年 9 月 2 日(水) 14:00 - 16:00

場所：感染研戸山庁舎共用第二

出席：加藤篤、和田昭仁、岩城正昭、白土東子、板村繁之、柗元巖、駒瀬勝啓、浜口功、竹田 誠、柴山恵吾、野島清子(以上:感染研)、古賀大輔、木村武洋(以上:厚労省審査管理課)、伏見環、秋本芳則(以上:細協)、杉本俊二郎、池田昇司(以上:欧州製薬団体連合)、小林利彦(米国研究製薬工業協会)、長谷紳一郎(血協)、宮作麻子(日赤)

欠席：高崎智彦(感染研)

【議 事】

- (1) 審査管理課(古賀)より、このような研究班の設置を希望した経緯と、本研究班に望むことが述べられた。
- (2) 主任研究者(加藤)より研究班の構成、進め方についての案と、今後のタイムスケジュール(会議資料について説明がされた。スケジュールについて審査管理課(古賀)より、生物学的製剤基準の実務的改定作業は、医薬品第二部会において審議されることとなるが、その期間まで研究期間に含める必要はないこと、研究班としては科学的議論を煮詰める事に集中してほしいとの考えが示された。それを受けて研究主任より、タイムスケジュールが修正され、平成 22 年いっぱいまで生物学的製剤基準の検討期間が伸ばされた。次回は、来年 1 月か 2 月に全体会議を行うので、それまで各分担研究者を中心に個々のテーマについて議論することになった。

(3) 研究分担者の紹介

細菌性ワクチンについて

和田分担研究者(感染研)から重要中間体、原薬、小分製品の規格及び規格試験について検討を行うこと、協会団体から提出された細菌ワクチン関連の一部を分担することになった。

岩城分担研究者(感染研)から DPT 関連製剤の品質管理体制、試験法、規格値について検討を行うこと、協会団体から提出された細菌ワクチン関連の一部を分担することになった。また、BCG 製剤については、柴山研究協力者(感染研)の協力を得て行うことが紹介された。

ウイルス性ワクチン

白土分担研究者(感染研)から不活化ポリオワクチンは DPT ワクチンとの混合ワクチンになること、その規格及び規格試験について国内メーカーだけでなく、海外から国内参入をめざしているメーカーについても視野に入れながら検討することが紹介された。

高崎分担研究者(感染研)が不在のため、主任研究者(加藤)が代理で不活化日本脳炎ワクチ

ンの力価試験試験について動物を用いた攻撃防御試験に代わる ELISA 抗体価測定法について検討を行う事が紹介された。

板村分担研究者(感染研)から、インフルエンザ HA ワクチン、インフルエンザワクチン(H5N1)の規格試験について検討を行う事、特に白血球減少試験については浜口分担研究者(感染研)と協力して行っていくことが紹介された。協会団体から提出されたインフルエンザウイルスワクチン関連を分担することになった。

終元分担研究者(感染研)から、すでに組換えヒトパピローマウイルスワクチンについて一社の承認前検査を終え、生物学的製剤基準、検定基準も整ったところであること、異なるメーカーの製剤も承認前検査を行う予定なので、それをこの研究班で検討していく事が紹介された。

駒瀬分担研究者(感染研)から、麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンにシードロットシステム導入し、主任研究者(加藤)と協力してシードロットシステムに沿った形に生物学的製剤基準を改めていく事が紹介された。協会団体から提出されたウイルスワクチン関連の一部を分担することになった。

浜口分担研究者(感染研)から、グロブリン製剤の重合物含量試験について HPLC 等を利用して高精度に分析すると、規格値を見直したほうがよい事例が見つかったので野島研究協力者(感染研)と協力して検討していく事が紹介された。協会団体から提出された血液製剤関連を分担することになった。

駒瀬分担研究者から、ガンマグロブリン製剤で行われている麻疹抗体価測定の見直しを検討する事が紹介された。協会団体からも同様の提案がされており、この研究班で分担することになった。

浜口分担研究者より、動物を用いた安全性試験が科学的に有効か否かという検討をして行く事が紹介された。協会団体からも異常毒性否定試験についての提案がされており、この研究班で分担することになった。

(4) 研究協力者の紹介

厚生労働省の木村(審査管理課)から、研究活動を円滑に進めるため、医薬品総合機構の間の連絡係等を担当するとの紹介があった。

感染研の竹田から自己紹介があった。

細菌製剤協会として、伏見(協会)、秋本(化血研)の自己紹介があった。

欧州製薬団体連合として、杉本(グラクソ・スミスクライン(株))、池田(サノフィ・アベンティス(株))の自己紹介があった。

血液製剤協会として、長谷((株)ベネシス)の自己紹介があった。

米国研究製薬工業協会として、小林(協会)の自己紹介があった。

日本赤十字社として宮作(日赤)の自己紹介があった。

(5) その他

今後の進め方について質問があり、これを受けて主任研究者(加藤)から、この会議で研究班の各分担が決まったので分担研究者の側から協会団体に適宜班会議を申し込む、あるいは逆に協会団体から分担研究者宛に会議開催の申し込みする形で進めてほしいとの回答があった。また、厚生労働省審査管理課を通じて必要に応じて医薬品総合機構への協力を依頼することが確認された。

今回の全体会議は、来年の年明けに行うことが了承された。(以上、敬称略)

【資料 2】

厚生労働科学研究費補助金事業

医薬品を巡る環境の変化に対応した生物学的製剤基準改正について

第二回研究会議事録

【日時】 2010年2月10日(水曜日) 10:00-12:40

【場所】 国立感染症研究所戸山庁舎 共用第二会議室

出席：古賀大輔、木村武洋（以上：厚労省審査管理課）、丈達泰史、福永悟史（以上：医薬品総合機構）加藤篤、和田昭仁、岩城正昭、白土東子、板村繁之、高崎智彦、柗元巖、駒瀬勝啓、浜口功、竹田誠、柴山恵吾、山本明彦、水落利明、野島清子、石井孝司、清原和子、木所稔（以上：感染研）、秋本芳則（以上：細協）、杉本俊二郎、池田昇司（以上：欧州製薬団体連合）、小林利彦、池田孝則（以上：米国研究製薬工業協会）、長谷紳一郎（血協）、宮作麻子（日赤）

(1) 医薬品総合機構からの出席者の紹介 10:00 - 10:05

丈達泰史、福永悟史のお二人の紹介があった。会議にはご専門の立場からのコメントをお願いした。ただし、ワクチン関係がご専門なので血液製剤関係の質問が出た場合には、持ち帰って後日回答して頂くことにした。

(2) H21 年度事業報告

細菌性ワクチン・抗毒素 10:05 - 10:30

和田班活動報告 和田昭仁

肺炎球菌ワクチンについて：異常毒性否定試験の解析

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の蓄積が重要であり、今後もデータを積み重ねていく必要がある。次年度は、フェノール含量試験について検討するつもりである。

岩城班活動報告 岩城正昭

DPT ワクチン、抗毒素および Hib ワクチン(キャリアーとしての破傷風トキソイド部分)について

DPT ワクチンの力価とアルミニウム含量について 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し成分が誘導しうる 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。

岩城班(柴山)活動報告 柴山恵吾

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

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。

ウイルス性ワクチン 10:30 - 11:40

加藤班活動報告 加藤 篤

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

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。

白土班活動報告 白土東子

DPT-sIPVの生物学的製剤基準案作りについて

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。

高崎班活動報告 高崎智彦

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

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。

板村班活動報告 板村繁之

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

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。

柘元班活動報告 柘元巖

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

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、メーカーのデータを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 11:40 - 11:45

浜口班活動報告 浜口功

動物を用いた安全性試験について：異常毒性否定試験

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、5ml 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今月中に設ける予定である。本年度の報告は、その際の討議事項を盛り込んで作成するつもりである。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。血液製剤における国家検定の今後のあり方等については、別の場で検討する。

血液製剤 11:45- 12:15

浜口班(野島)活動報告 野島清子

グロブリン製剤の重合体否定試験について

静注用グロブリン製剤中に含まれるグロブリ凝集物(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%)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、分析条件を最適化し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さない可能性がある。そこで、重合体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。今年度は最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。来年度は、基準値作りについて検討する予定である。基準値作りにおいて、値の検討とは別に、%の単位を基準に示すことが要望された。

駒瀬班活動報告 駒瀬勝啓

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

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150mg(ペプシン処理ガンマグロブリンは100mg)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。

浜口班(水落)活動報告 水落利明

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

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という意見が出された。なお、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。

(3) EFPIA Japan ワクチン委員会 と PhRMA Japan 技術委員会からの提案

11:15- 12:30 杉本俊二郎、小林利彦

ワクチンの規格及び試験方法に関して、最新の技術知識を元に生物基と海外規格の相違点を理解し認識するために、規制当局・専門家及びワクチンメーカー等から構成される国際的な議論の場を設定することを提案された。本研究班の枠組みを超えた提案ではないかという意見が出された。また、行政・企業からなる ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)という枠組みもあるので、そことどこが異なるのかを少し煮詰めてほしいという意見があった。この他、国際シンポジウムのようなものを意図しているのであれば、まずは構想を出してそれに審査管理課、総合機構、感染研が協力するという形ならば可能かもしれないという意見が出された。

(4) この研究班に望むこと

12:30 - 12:35 厚生労働省医薬食品局審査管理課 古賀 大輔

行政で取り組まなければならない問題もあるが、まずはサイエンスの部分で検討できる部分を十分に検討してほしい。本研究班での検討課題は、個別の対応が必要なものと横断的な対応が必要なものもある。今ある課題を全部盛り込む必要はないので、医薬品総合機構にも協力してもらい、できるものとできないものを見極めて進めてほしい。

(5) 今後の活動について

12:35-12:40 加藤 篤

本年度の報告書は、2月20日までに提出してほしい。ただし、本全体班会議以降に個別に会合を開く計画もあるので、そのような場合にはなるべく遅くならずに提出してほしい。来年度は最終年度なので、本日の議論を踏まえて、推進してほしい。

以上(敬称略)

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

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
研究協力者 駒瀬勝啓 国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長
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

研究要旨 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行う。特定の継代数のものが製剤としてロットリリースされるため、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が、未だ生物学的製剤基準は旧体制のままであるため、検定基準の変更もされていない。そこで、本研究班では、海外の同等ワクチンに合わせるため、シードロットシステムに合致した生物学的製剤基準の作製を目的とし、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。

A. 研究目的

有効で且つ安全と認められた生ウイルスワクチン原株から製造される生ワクチンといってもウイルスが本来的に変異しやすい生き物であるために、品質間の差をまったく無くすることは困難である。しかしながら、できる限り一定品質のワクチンを製造することは、医薬品としてのワクチンには必須な事であり、特定の変異ウイルスを選択しないためには、常に一定の製造環境で製剤を作ることが基本となる。ウイルスは専らゲノムの複製時に変異を起こし、それが複製毎に蓄積

する。その度合いを制限するには、継代歴を規制する以外にない。それが「シードロットシステム」である。本研究班ではH16～H18年度に実施した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研究事業）「ワクチン製造株の品質管理に関する研究」で結論を見た“現状の製造履歴の枠内でシードロットシステムを構築”に沿って、生物学的製剤基準を見直し、国際水準にすることを目指した。

B. 研究方法

シードロットシステムの規格試験の検討

武田薬品工業(株)、(学)北里研究所、(財)化学及血清療法研究所、(財)阪大微生物病研究会で製造する、弱毒生麻疹、風疹、おたふくかぜワクチンの製造現場にシードロットシステムを導入することを目的に、暫定マスターシード、ワーキングシード設定を検討した H16～H18 年度 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研究事業）「ワクチン製造株の品質管理に関する研究」の検討結果をもとに、マスターシードとワーキングシードの規格試験について検討した。

C. 研究結果

シードロット導入について

仮想継代歴(図 1 左)を元にシードロットシステムの導入例を説明する。あるワクチン製造所では、製造承認を受けた株から生物学的製剤基準の制限内の 5 継代の枠内で製造用のワクチン原液(1 継代目ワーキングシード)を作り、そこからワクチンを作ってきた。ところが、残り少なくなってきたので、残った原液を種にして、再びワクチン原液(2 継代目ワーキングシード)を作った。同様にして以降も無くなれば次の原液(3 継代目、4 継代目)を作るという工程を繰り返してきた。ロットを

重ねる毎に継代歴が増えた製剤が世に出される方法では、ウイルスゲノムの複製時に変異を起こし、それが複製毎に蓄積するという性質を考えると、生物学的製剤基準の範囲内であっても、生物学的製剤の均一性という点では注意が必要になる。

この仮想製造所にシードロットシステムを構築しようにも、製造承認株のストックがほとんど残っておらず、マスターシードを作る事ができない。H16～H18 年度 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研究事業）「ワクチン製造株の品質管理に関する研究」では、量的にある程度残っている継代歴の若いワクチン原液を暫定マスターシード(図 1 右)とし、それが枯渇する事が無い様に恒久的に保存することを考えた。そして、このマスターシードからワーキングシードを作って、恒にこれからワクチン原液を製造することにすることで、シードロットを作り上げることを可能とした。

導入案の具体的検討

製造所社のそれぞれ製剤についての検討結果について、武田薬品工業(株)、(学)北里研究所、(財)化学及び血清療法研究所、(財)阪大微生物病研究会いずれも製造所のいずれの製剤についても、シードロットの設定は可能

であり、それによる継代歴を一定にしたワクチンが10年から1000年間供給可能であることが判明した(表1)。

シードロットシステムの規格試験の検討

シードロットシステム対応の生物学的製剤基準案を作成する前段階としてマスターシードとワーキングシードの規格試験について検討し、その結果を一覧にした(表2)。風疹ワクチンとおたふくかぜワクチンのサルを用いる神経毒力試験と同じくサルを用いる麻疹ワクチンの弱毒確認試験の取扱いについて議論すべき点が残ったが、概ね規格試験についての合意が得られた

D. 考察

我が国の生物製剤の品質管理方法において、シードロットシステムに関する議論は昭和50年代から行われ、過去において何度か研究班も組織され研究成果が公表された。かつては生物学的製剤規準にある「その株が適当と認められた後、定められた培養条件で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない」の解釈により継代の枠内で次々と異なる継代歴のワクチンが市場に出荷される状況の時代もあったが、現在ではGMPの遵守により承認書の記載整備が進み、ワーキングシードと承認株との継代的

位置づけの自由度が制限されるようになってきた。

本研究班では、承認書のレベルではほぼシードロットシステムとして運用されているに麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンの生物学的製剤基準を整備し、世界水準に引き上げる事を目的とした。シードロットシステムで製造された製剤は、それ以前の製剤と比べ製品ロット間の品質的同等性が向上する。それ故、シードロット化は、検定基準の見直しにもつながることが期待されている。

E. 結論

均一性の高い生ワクチンを安定的に供給することは、国民の健康管理上重要なことである。麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンの生物学的製剤基準をシードロット製剤として整備し、世界水準に引き上げる事を検討した。今年度はマスターシードおよびワーキングシードの規格試験の設定について議論し、次はそれに似合ったシードロットシステム用生物学的製剤基準案の作成を検討することになった。

F. 健康危害情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表 なし	無し 実用新案登録
2. 学会発表 なし	無し その他
H. 知的財産権の出願・登録状況 特許取得	無し

表 1 シードロットシステム採用時のワクチンの継代歴と推定される供給量

製造所	製 剤 名		
	麻 疹	風 疹	おたふくかぜ
武田薬品工業	5 継代目 数十年分	4 継代目 十数年分	3 継代目 数十年分
北里研究所	3 継代目 数十年分	4 継代目 数十年分	4 継代目 百年分
阪大微生物病研究会	5 継代目 150 年分	2 継代目 1000 年分	-
化学及血清療法研究所	-	3 継代目 5 億ドーズ以上	3 継代目 10 億ドーズ以上

表 2 ご提案されるシードロット用生物基案に対応する形で実施試験項目を○と×で埋めてください。

		製造承認株から5代以内		
試験項目		マスターシード	ワーキングシード	実製造
無菌性試験	無菌試験	○	○	○
	マイコプラズマ否定試験	△ ¹⁾	△ ¹⁾	△ ¹⁾
	結核菌否定試験	△ ¹⁾	△ ¹⁾	△ ¹⁾
小動物接種	成熟マウス			
	乳のみマウス	×	○	○
	モルモット			
迷入ウイルス否定試験	ウサギ(風しんの一部)			
	ヒト細胞			
	ニワトリ胚細胞(除く一部の風しん)			
	細胞接種	×	○	○
	ニワトリ腎細胞(除く一部の風しん)			
鶏卵接種(除く一部の風しん)	ウサギ腎細胞(風しんの一部)			
	ウズラ細胞(風しんの一部)			
	しょう尿膜上			
サル接種	しょう尿腔内	×	○	○
	卵黄嚢内			
同定試験	神経毒力試験(除く麻しん)	×	○ ²⁾	×
	弱毒確認試験(麻しんに限る)			
ウイルス含量		×	×	○
マーカ-	ブラックサイズ(おたふくかぜ)	×	×	○
	モルモット皮下(風しん)			

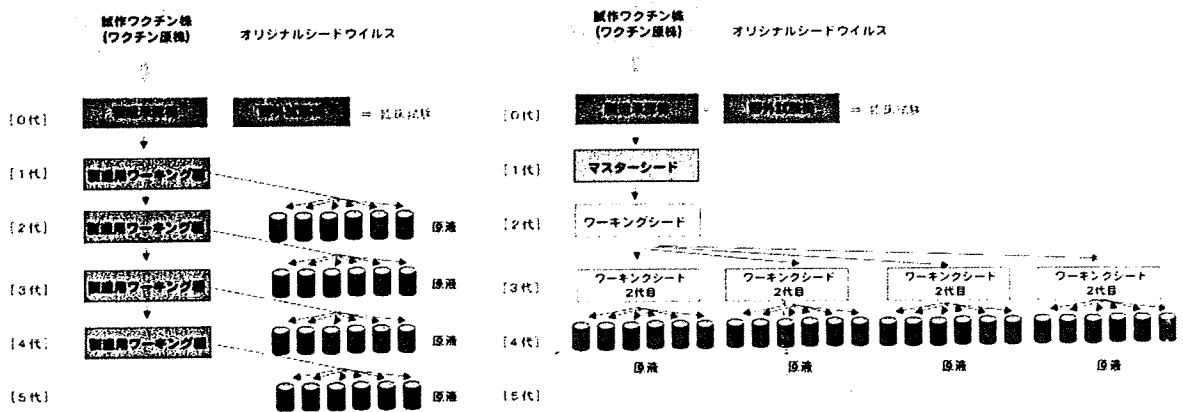
*1: 本表は原液の実施試験項目を記載するものと判断し、マイコプラズマ否定試験及び結核菌否定試験は原液では実施せず、原液の上工程で実施するものと考え、△と記載しました。

*2: 同一のウイルス系統であり、実製造において十分な試験成績が得られている場合、省略することができる(本剤の製造に相当と認められたウイルス株から由来した製剤の連続した5回の製品において神経毒力のないこと(或は弱毒)が確認された場合には、当該試験は省略することができる)。

シードロットシステムとは

非シードロットシステム型

シードロットシステム型



【図1】シードロットシステムの例

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

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）

協力研究者 田島 茂、池田真紀子、倉根一郎

（国立感染症研究所 ウイルス第一部）

研究要旨：細胞培養日本脳炎不活化ワクチンは、力価を指標に最終製品が製造されていた従来のマウス脳由来ワクチンと比較して、含有蛋白量が少なく、製造承認の規格は蛋白量で規定されている。したがって抗原 ELISA 法により日本脳炎抗原含量と力価試験の結果が相関する可能性が高いと考えられる。日本脳炎抗原 ELISA 定量法を確立し、ロット間のばらつきおよび原液との関連を検討した。

A. 目的

細胞培養日本脳炎不活化ワクチンは、2009年2月に製造承認された。力価を指標に最終製品が製造されていた従来のマウス脳由来ワクチンと比較して、含有蛋白量が少なく、製造承認の規格は蛋白量で規定されている。本ワクチンは凍結乾燥品であり、同じ原液であっても凍結乾燥ラインが異なる製品は異なるロットとされる。異なるロットとされる小分け製品に関して、日本脳炎抗原 ELISA 法を確立し、力価に影響を及ぼす日本脳炎抗原量を測定し、ロット間のばらつきおよび原液との相関を検討した。

B. 方法

1) 日本脳炎抗原 ELISA 法

抗日本脳炎モノクローナル抗体（Group8, #503）を 96 ウェルプレートに 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で固層化（Overnight、4 $^{\circ}\text{C}$ ）し、抗体を捨て隣接緩衝液（PBS(-)）で洗浄する。そこに凍結乾燥品を溶解し1時間室温に放置したワクチンを原液から2倍階段希釈で64倍まで希釈し、各ウェルに 100 μL を入れ、37 $^{\circ}\text{C}$ にて1時間インキュベートする。プレートを6回洗浄した後、ペルオキシダーゼ標識抗フラビウイルスモノクローナル抗体（6B6C）を 100 $\mu\text{L}/\text{well}$ 入れ、室温にて30分間インキュベートする。再びプレートを6回洗浄した後、TMB 溶液を各ウェルに 100 μl 入れて8分間反応させる。1 N 硫酸液にて反応を停止した後、吸光度形にて Optical Density (OD) を測定