

平成 21 年度 第 3 回 研究班会議 議事要旨

日 時：平成 21 年 12 月 2 日（水） 15:00～18:45

場 所：国立感染症研究所・戸山庁舎 共用第二会議室
（東京都新宿区戸山 1-23-1）

出席者：

〈研究代表者〉

渡邊 治雄 国立感染症研究所 副所長

〈研究分担者〉

荒川 宜親 国立感染症研究所 細菌第二部長
濱口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部長
高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌第二部第三室長
加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス第三部第三室長
和田 昭仁 国立感染症研究所 細菌第一部第三室長
内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
佐々木次雄 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〈研究協力者〉

國枝 卓 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長
中井 清人 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長補佐
大井 恒宏 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
丈達 泰史 独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部審査役
桜井 信豪 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部調査役
宮村 達男 国立感染症研究所 所長
藤井 紀男 国立感染症研究所 企画調整主幹
花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部長
柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部第四室長

議 事：

前回議事要旨の確認がされた。

渡辺研究代表者より前回の会議のまとめとして、SLP レビューの日本への導入は必要で

あること、今後 SLP レビューを導入するにあたり、短期的な導入を目指すレベルものと組織的な改革を必要とするような長期的な導入が必要なものがレベルのものまで幅広い目標が考えられることが確認された。本日の会議では主に現状の組織で対応が可能なレベルの SLP レビューについて検討することと、研究班の今後の方向性について概略が説明された。

1. 保証室（落合）：10月にジュネーブで開催された WHO ECBS について資料（ECBS 報告）に沿って報告された。ECBS では製造（GMP）に関連する事項から臨床評価に関する事項など広範な内容について議論されることから、感染研だけでなく関連機関組織からの参加が必要と考えられた。本研究班の課題に関連が深いワクチンのロットリリースガイドライン案は、会期中に合意に至らなかったことが報告された。

浜口部長より、ロットリリースの国際的な考え方について補足された。SLP レビューは国際的に定着している事実を踏まえて議論すべきである。

2. 細二部（柴山）：WHO のロットリリースガイドラインによる SLP と GMP の関係（資料）について説明された。SLP における GMP との関連を明確にして、共通の認識を持つ必要がある。
3. 機構（佐々木）：資料（SLP 導入に関して）を用いて、SLP と GMP の違いなどについて要約された。
4. 細二部（柴山）：UNICEF 向けの輸出用 BCG ワクチンの SLP レビューを実施してきた経験に基づき、SLP では実際のところ問題点は見つけることは難しいこと、一方で 10 ロットに 1 ロットの割合で提出された詳細なバッチレコードのレビューの実施から、いくつかの指摘事項が見いだされ多くの場合 GMP に関する事項であったことが報告された（資料）。こうした経験から、SLP の実施がどの程度品質保証の向上につながるか疑問がある。もう少し詳細な記録をレビューすることも検討してはどうかとの意見が述べられた。

柴山室長の意見を基に議論がされ、SLP レビューに求められること、GMP 調査に求められることを理解したうえで、SLP のボリューム（内容）について考えていく必要がある。また SLP レビューで問題が見られた場合には、GMP 査察など実効性のある対応がとれるシステムを整備するなど、ロットリリースと GMP 調査の連携が重要であることが確認された。

5. 保証室（内藤）：来週開催されるワクチンロットリリースに関する WHO ワークショップの資料を配布したので、ご意見があれば連絡をしていただきたいと伝えられた。会議では各国のロットリリースの現状を報告することになっており、資料には日本のロット

リリースを説明するためのスライドが含まれている。会議では、7枚目(4ページ上段)迄のスライドを利用して説明する予定である。

WHOのガイドライン案では国内向け・輸出向けのワクチンで同様のシステムによりロットリリースを実施するように記載されているが、感染研が関与せずに輸出されているワクチンが存在する。

6. 保証室(落合): 提出された資料に沿って報告された。SLPの書式として欧州の検定基準(OCABR)、WHO基準のモデルプロトコールが参考に出来ること、SLP評価の導入には法令上の裏付けや担当職員の承認書類へのアクセスが必要となること、SLP評価は製剤担当室を中心にレビューを実施する体制が現実的であるとの意見が出された。

上記意見を基に議論がされた。

- ・承認書類(一変を含む)へ制度的にアクセスできる必要がある。厳格に文書管理がされることを前提として、感染研の担当職員が承認書類へのアクセスできる必要性が合意された。(補足) 来年3月迄に、承認書類の記載整備がされることになっている。
- ・SLPの導入には、SLP評価を正式に審査対象とする必要がある。

7. ウ三部(加藤): 提出された資料に沿って報告された。現在の検定制度とWHOガイドライン案で求めているロットリリースについて概説した上で、SLPを利用する程度により分類し軽度、中度、高度利用を想定した場合の関連組織の役割、長所・短所、整備時間について意見が出された。SLP導入にあたり、まずはSLP軽度利用からスタートし、当面の目標はSLP中度利用とすることが望ましいこと、将来的には高度利用を目指すのがよいのではないかとの意見が出された。中度利用までは、法的整備を伴わないSLPの導入を想定している。

上記意見を基に議論がされた。

- ・WHOガイドライン案では、SLP評価を実施することで試験の実施が不必要になるとの考えではなく、同一ロットに対して試験を輸入国で繰り返し実施することは非効率であるため避けるべきとの考えであると理解できる。製造国の規制当局が試験を実施することは妥当と考えられる。
- ・承認審査への専門委員としての参加は感染研組織を代表した参加ではないこと、GMP査察への感染研職員参加の位置づけ、GMP査察結果の感染研へのフィードバックなど、いくつかの問題点が指摘された。
- ・浜口部長より、ロットリリースはSLP評価の実施とその結果に基づいて検証が必要とされる試験を実施することが基本になるとの考えが出された(資料)。

・SLP を高度利用することで、試験の削減を検討する際はリスク評価に基づき試験の実施について判断していく必要がある。

8. 細二部（荒川）：提出された資料に沿って報告された。SLP 評価を担当する部署として、感染研の業務管理課に SLP 掛を設置する案と機構に SLP 審査室を設置する案が出され、それぞれの案で SLP に問題が発見された場合の問題点／限界、利点などが説明された。
9. 機構（佐々木）：WHO ガイドライン案で求められている SLP 評価とは、承認書類で定められた重要工程や規格等（多くの項目は数値化されている）に、SLP に記載された数値が合致していることを確認し、トレンドを評価することであるとの共通の認識を持つ必要がある。
10. 監麻課（國枝）：トレンド評価を副反応情報と連携していくことは有用である。また、SLP 評価の実施機関としては感染研が適していると考ええる。
11. 渡辺研究代表者：SLP レビューの制度を日本に導入する際の実施機関としては高度な科学的な知識・技術を備え持つ感染研が適していると考ええる。資料（メモ）を基に、ロットリリースの実施は、SLP 評価と試験を実施する機関が適当と考えている。また SLP レビューは、当該製剤に対する知識が豊富な製剤担当により実施されるのが妥当と考えるが、業務量の増加について考慮する必要がある。

ロットリリースを SLP レビューのみで実施、SLP レビュー＋試験で実施するケースがありうるが、当面は後者でロットリリースを実施していくことが妥当と考える。ただし、SLP レビューを国家検定における判定の一部として、その位置づけを明確にしていく必要がある。

監麻課としても試験実施機関が SLP 評価を実施するのが適当と考えている。ワクチンに対する情勢としては、国産ワクチンの充実、安全性対策の強化（SLP 評価の導入はその一つと考えられる）が課題となってくることが想定される。

渡辺研究代表者により、これまでの議論がまとめられた。

・現在実施している国家検定に SLP レビューを追加して、感染研がロットリリースを実施していく。その際には、承認に関する情報や GMP に関する情報を参考にする。情報提供の方法等は今後検討する。

- ・ロットリリースには、SLP レビュー及び試験を原則として含む（SLP レビューは必須）。ただし試験の実施に関しては、試験技術の維持等も考慮に入れながら検討していく。
- ・ロットリリース実施機関の GMP との連携・関与は重要である。次回会議で感染研の GMP への関与をどうしていくべきか議論する。
- ・次回会議までに、SLP レビューを判定対象として国家検定に導入するために必要な法令上の整備事項について、監麻課で考え方を整理する。
- ・SLP 様式の作成、SLP レビューの実施にあたり、モジュール2を含む承認書類の感染研への開示が必要となるため、その手続き等について監麻課で検討する。

中井補佐から懸案事項として、

- ・SLP 評価の方法、SLP に含むべき内容は WHO をモデルとすることでよいのか検討する必要がある。

その他、SLP 評価をワクチンの品質保証向上にどうつなげていくか、品質管理の検証・向上のために副反応情報を提供していただく仕組みを考える必要がある。

平成 21 年度 第 4 回 研究班会議 議事要旨

日 時：平成 22 年 2 月 2 日（火）15:00～18:00

場 所：国立感染症研究所・戸山庁舎・共用第二会議室
（東京都新宿区戸山 1-23-1）

出席者：

〈研究代表者〉

渡邊 治雄 国立感染症研究所 副所長

〈研究分担者〉

倉根 一郎 国立感染症研究所 ウイルス第一部長
濱口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部長
高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌第二部第三室長
加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス第三部第三室長
和田 昭仁 国立感染症研究所 細菌第一部第三室長
内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
佐々木次雄 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〈研究協力者〉

國枝 卓 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長
中井 清人 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長補佐
大井 恒宏 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
藤岡俊太郎 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
丈達 泰史 独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部審査役
桜井 信豪 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部調査役
藤井 紀男 国立感染症研究所 企画調整主幹
花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長
脇田 隆字 国立感染症研究所 ウイルス第二部長
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部長
柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部第四室長
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第三室長
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室長
笠井 道之 国立感染症研究所 血液・安全性研究部第三室

議 事：

前回議事要旨の確認がされた。

渡辺研究代表者よりスライドを用いて、本研究班の概要・目的、来年度以降の計画及び今年度の研究班で合意された事項のまとめと、本日の会議で検討する事項、来年度以降の課題として検討を要する事項等に関して概説された。

1. ウ三部（加藤）：提出された資料に沿って、SLP の中度利用を想定した感染研、総合機構、厚労省各課の役割、長所・短所、整備時間について意見が出された。検定の試験結果に加え SLP のレビュー結果もロットリリース判断に加えた場合の運用図が現行の国家検定の判定流れ図と比較して説明された。また、今後の我が国のワクチンの品質保証システムを充実させるためには、SLP レビューを導入と併に製造承認書の開示、副作用情報の開示、専門委員の守秘義務緩和の必要性があることについて指摘された。

SLP レビューに基づく判定で記載内容に問題があった場合についての議論がされた。規格不適合な記載があった場合及び逸脱（規格内ではあるがトレンドからの乖離あるいは承認書類と異なる記載等）が想定される。規格不適合の記載が事実であれば、薬事法上不適合となるので、監麻課、総合機構と調整し SLP の記載内容が事実であるかを確認する必要がある。重要性が高い内容については特に迅速対応が必要である。逸脱に関しては、逸脱内容の程度、重要度、品質への影響を考慮しロットリリースへの対応が必要であるが、原則的には検定協議会等で監麻課および総合機構との討議の上判断することが妥当と考えられる。現行の法令にあまり手を加えないで SLP レビューを運用する方法としては、規格不適合、逸脱のどちらの理由で出荷が不相当と判断された場合においても、SLP レビュー不合格（＝国家検定不合格）とするのではなく、監麻課による出荷停止等の処置により対応することが適当なのではないか。ただし、検定以外で出荷停止処分等を行った場合、不服申し立てがあるかもしれない。

2. 監麻課（大井）：SLP レビューを判定対象として国家検定に導入するために必要な法令上の整備事項について資料に沿って説明された。現在の国家検定の関連法令が示され、SLP レビューの導入に法律（薬事法）、政令（薬事法施行令）、省令（薬事法施行規則）は変更する必要がないこと、告示（検定基準）に SLP レビューに関する記載を加え、通知で規定されている検定医薬品の自家試験成績書について様式を変更した通知をすることで、法令上の対応は可能であるとの説明がされた。

省令（薬事法施行規則）第 197 条第 2 項に記載されている「自家試験の記録を記載した書類」で製造記録を含む SLP と読み込むのが妥当かとの指摘がされ、製造記録を含

むことを明記した方がよいとの意見が出された。監麻課として必要であれば、上記の指摘に沿った省令の改正は可能と考えている。

平成 13 年に通知された自家試験成績書の様式に関しては、監麻課の了承を受けて、感染研と業界との協議により通知という形をとらないで適宜変更されていることが指摘された（監麻課の確認事項）。また、製造記録の様式については、記載すべき情報の性質から詳細な様式を通知することは困難であるため、「製造の重要工程等の記録を含むこと」などの記載になることが想定される。

SLP に含むべき内容について議論され、感染研で実施した EPI ワクチンに対する SLP 試行の際の事例として DPT ワクチンの様式が紹介された。基本的には、現在検定で製造所から提出されている自家試験成績書類に、製造記録の概要（重要工程などを含む）、一変の有無等が追加され、最終ページに承認者による証明書が添付された様式となっている。WHO のロットリリースに関するワークショップ（2009 年 12 月開催）のケーススタディーに用いられた SLP 例（麻しんワクチン、Hib ワクチン）は、30-40 ページ程度のボリュームで、麻しんワクチンでは WHO 基準の SLP 様式に沿った内容が記載されていた（Hib ワクチンの WHO 基準には SLP 書式が示されていない）。

SLP 導入時に要求する記載内容としては、SLP 試行時の様式をベースとして承認書類に定められた重要工程や規格、WHO 基準に示されている SLP 書式の記載項目を含むものを目標とすることで概ね一致が見られた。来年度は、具体的に SLP 様式の作成を進める。SLP レビューの対象は全ワクチンとなるため SLP 試行時に対象とならなかった EPI ワクチン以外のワクチンについても SLP 様式を作成する必要がある。業務運営委員会等で、本研究班に参加していない製剤の担当者にも情報を提供し、すべてのワクチンに対して SLP 様式の作成を進める必要がある。一方で、ワクチン製造所との協力・調整が必要となる。

新規ワクチンの SLP 様式は、当面生物学的製剤基準の作成と併行して作成していくことが現実的である。

製造所にアニュアルレポートを提出させて、SLP レビューを充実させることを検討してはどうかとの意見があった。

3. 監麻課（中井）：モジュール 2 を含む承認書類の感染研への開示の方策について資料に沿って説明された。1. 出検時に製造所に提出を依頼、2. 承認時に厚労省から感染研に提供、3. 承認書システムの感染研への接続の 3 通りの方法が報告され、1 の出検時に製造所に提出を依頼するのが、適当であるとの考えが示された。SLP 導入時に、厚労

省から出検時に承認書類を提出するよう通知し、以降は一変後の出検時に書類を感染研に提出を求めることとする。感染研においては、それらを一元的に管理するための体制の構築が必要となる。

具体的には、文書保管場所を確保し、入退室管理、承認書へのアクセスには室長、部長などの了承を必要とするなどが考えられる。承認書類へのアクセスが必要となる感染研職員としては、主に製剤担当室と考えられるが試験担当室を含めた検定担当者である。承認書類の管理手順について、保証室で検討する。

eCTDは、今のところ少ないがビューアが必要となる。ビューアの提供は可能と考えられるが、eCTDの管理方法が問題となる。

4. 現在検定で実施している試験に SLP レビューを導入してロットリリースが実施されることになるが、今後試験の実施をどうしていくか、またワクチンの品質保証における検定(試験)の位置づけを含めた議論がされた。

- ・ 検定で実施している試験項目の中で、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」を考慮に入れて削除可能な試験については検定から削除する。将来的にはワクチン(組換えワクチンなど)によっては、SLP レビューのみでロットリリースをすることもあり得るのではないかとの意見があった。
- ・ 感染研で実施している検定(試験)は確認試験であるため、一定期間検定で不合格がないといったことで、削除できることにはならないとの意見があった。
- ・ ワクチンは、他の治療用医薬品(血液製剤を含む)とは異なり、健常人を対象として使用されることから、より高度な品質(有効性、安全性)が要求され、その確認は特に注意深く実施されなければならない。しかし、現在検定で実施している試験項目の中で、感染研でのダブルチェックを必要としないことが科学的に十分に説明できる試験項目については、その試験の重要性を考慮しながら整理していくことは妥当と考える。
- ・ リスク評価に基づき試験頻度を変更(全ロット、一部ロット)することも考えられるが、その場合には法令上かなりの改正が必要となり、十分な論理構築を要する。
- ・ WHO ガイドライン案では、SLP 評価を実施することで試験の実施が不必要になるとの考えではなく、同一ロットに対して試験を輸入国で繰り返し実施することは非効率であるため避けるべきとの考えであると理解できる。製造国の規制当局が試験を実施することは妥当と考えている。
- ・ 監麻課としては、輸入ワクチンについても国産ワクチンと同様に検定で試験を実施していく方針である。
- ・ NCL の責務として、品質管理試験を実施する能力を維持する必要がある。

5. 感染研職員の専門委員としての承認審査、GMP 査察への参加について議論された。

- ・承認審査に専門委員として参加した場合、感染研組織を代表した参加ではないこと、得た情報に対する守秘義務があるため具体的な内容について所内の適任者に相談したい場合もそれができないなど、いくつかの問題点が指摘された。感染研内で打合せができる機会が必要である。

専門委員の依頼方法（感染研から適任者を推薦する等）の検討、必要であれば専門委員を増やすことなどが考えられるのではないか。

- ・承認審査における「規格、試験法の設定」に対する感染研の関与についての課題が指摘された。
- ・感染研職員の GMP 査察への参加、関与をどうしていくべきか、感染研内での検討が必要である。今後、国家検定に SLP レビューを導入し、感染研がロットリリースの主体的役割を担っていくにあたり、承認に関する情報に加え GMP に関する情報を参考にすることになる。GMP に関する情報について、個別の問題が見られた場合の感染研への情報提供は業務上必要でありこれまで同様可能と考えるが、ルーチンで GMP 査察の情報を提供することに関しては引き続き検討が必要と考える。

渡辺研究代表者により、これまでの議論がまとめられた。

- ・現在実施している国家検定に SLP レビューを追加して、感染研がロットリリースの主体的役割を担っていく（監麻課による合否判定後の出荷停止処置、回収命令等もロットリリースに含めるとこのような書き方になるのでは？）。
- ・SLP 評価の方法については、来年度以降検討していくことになるが、EPI ワクチン時の試行が参考となる。EPI ワクチン以外のワクチンについても、SLP レビューの準備を進める。
- ・SLP 導入に向けてはワクチン製造所との調整が必要となってくる。来年度は研究分担者に業界からの代表者（協会など）を加えることを考える。
- ・次回の班会議では、EPI ワクチン（BCG, DPT, 麻しん, ポリオワクチン）に対して実施した試行時の SLP、WHO 基準に記載された SLP、欧州の SLP 等、SLP 事例を集め記載内容などを比較し、SLP への理解を深める。

II. 分担研究報告書

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定における人道的エンドポイント導入の試みと国際的動向に関する考察

研究分担者 倉根一郎(国立感染症研究所ウイルス第1部・部長)
研究協力者 伊藤睦代(国立感染症研究所ウイルス第1部・主任研究官)
西條政幸(国立感染症研究所ウイルス第1部・第3室室長)

研究要旨:現在我が国では、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定には、力価試験、不活化試験、含湿度試験、異常毒性否定試験、タンパク窒素含有試験が実施されている。中でも力価試験と不活化試験を実施するにあたり、マウスを用いなければならない。特に力価試験においては、階段希釈されたワクチン被試験品と参照品を、それぞれマウスに免疫し、チャレンジ狂犬病ウイルスを脳内接種して、その後の臨床経過を2週間観察する。不活化試験においては、乳のみマウス(日齢3日)の脳内に被試験品を接種し、狂犬病ウイルス由来の症状が出現するか否かを3週間観察する。どちらも死亡するまで観察すると規定されている。これらの事項は動物愛護の点で問題がある。そのため乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定における人道的エンドポイント導入に関する研究を実施した。今後、被試験ワクチン検定の品質を管理する上で重要な項目(効果と安全性)を維持しながら、現行の検定のあり方を再検討する必要がある。狂犬病ワクチン検定のあり方を、国際的な協調の上で実施していくことが重要であると考えられる。

A. 研究目的.

乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定において、現行の検定法に規定されている力価試験では、被験ワクチン候補品または参照品をそれぞれマウスに免疫し、チャレンジ狂犬病ウイルスを脳内接種し、狂犬病関連症状予防効果を解析することになっている。その際、狂犬病関連症状である麻痺やけいれんが出現しても観察を継続し、死亡するまで観察が続けられる。また、不活化試験においては被験ワクチン候補品を乳のみマウスの脳内に接種して3週間観察を続け、狂犬病関連症状が出ないことが確認されることになっている。そのため、被験ワクチン候補品の品質が確認されることが前提ではあるが、動物愛護の観点から検定法を、改良していくことが望まれる。そのひとつに、人道的エンドポイントが検定に導入されることが望まれる。本研究では、そのための基礎研究を実施し、今後の乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定のあり方を考察した。

B. 研究方法

- 1) マウス. 450匹の4週齢から6週齢のメスの ddY(日本 SLC, SPF 動物)を用いた。

- 2) 攻撃用ウイルス. CVS株(強毒固定毒株・致死的)を用いた。

- 3) 免疫用ワクチンは、HEP-Flurry 株(弱毒固定毒)から製造された乾燥組織培養不活化ワクチンである。マウスへの免疫は、5倍から3125倍まで5倍階段希釈されたワクチンが使用された。マウスは、それぞれの希釈倍率で希釈されたワクチンを1週間あけて2回接種された。実験の詳細は図1に示した。

- 4) 感染実験. この感染実験は、国立感染症研究所実験動物委員会の承認のもとに行われた。

C. 結果

- 1) 各臨床症状の狂犬病ウイルスのチャレンジからの日数。
 1. 死亡. 全死亡個体は270匹であった。狂犬病ウイルスのチャレンジから死亡するまでの平均日数は10.7日(7-14日)であった。
 2. 回転、全身麻痺、昏睡の症状が出現するまでの日数. これらの症状が出現するまでの平均日数は、6.4日(5-14日)で、これらの症状が出現した後に回復した個体はなかった。
 3. 20%以上の体重減少を呈するまでの日数.

立毛などの軽い症状が出現する前から体重減少が認められた(図 2)。狂犬病ウイルスのチャレンジから 20%以上の体重減少が認められるまでの平均日数は、6.9 日(5-10 日)であった。20%以上の体重減少が認められた個体が回復する例はなかった。

D. 考察

本研究により力価試験においてマウスに狂犬病ウイルスをチャレンジ後、死亡するまでマウスを観察しなくとも、回転、全身麻痺、昏睡、等の症状や 20%以上の体重減少を指標することで、約 4 日間マウスを生き続ける必要性がなくなることが確認された。動物愛護の観点から、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定のあり方の改善が必要であると考えられる。この研究は、検定法の改善を念頭においた基礎研究である。

狂犬病ワクチン検定法を動物愛護の観点から改善する場合には、人道的エンドポイントを導入する方法の他に、抗原含有量を直接測定する方法(抗原検出 ELISA 法など)、細胞を使用した安全性試験法への転換、ロット毎ではなくバルク毎に検定を実施する方法、階段希釈を止め、単一希釈で試験を行う方法、各段階希釈での使用引数を減らす、攻撃試験の廃止と免役後の抗体価測定する方法、等を導入するなどの改善策が考えられている。

今後、狂犬病ワクチン検定のあり方を、それぞれの国々において責任ある機関が研究を重ね、国際的な機関を通じて、情報をシェアしながら、よりよい狂犬病ワクチン検定のあり方を模索することが重要と考えられる。

E. 結語

動物愛護の観点から、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定のあり方を検討した。国際的な機関を通じて、よりよい狂犬病ワクチン検定のあり方を模索することが重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizitani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.: Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009

2. 学会発表

- 1) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Ogata, M., Iizuka, I., Shiota, T., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.: Pathology of monkeypox in nonhuman primates leading to the difference in virulence between Congo Basin and West African strains. 43rd Annual Meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science Program and Special Minisymposium on enterovirus 71, Philadelphia, PA (2009.07)
- 2) 西條政幸, 網至康, 須崎百合子, 永田典代, 長谷川秀樹, 新村靖彦, 横手公幸, 飯塚愛恵, 塩田智之, 佐多徹太郎, 倉田毅, 倉根一郎, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8およびLister株免疫時におけるIMVおよびEEV蛋白に対する抗体応答とサル痘予防効果. 第13回日本ワクチン学会学術総会, 札幌 (2009.09)
- 3) 飯塚愛恵, 塩田智之, 西條政幸, 福士秀悦, 水谷哲也, 緒方もも子, 倉根一郎, 水口雅, 森川茂. 痘そうワクチンLC16m8株の温度感受性に関する解析. 第57回日本ウイルス学会学術集会, 東京(2009.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

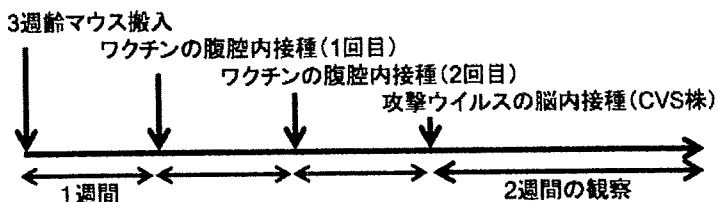
2. 実用新案登録
なし

1. 特許取得
なし

3. その他
なし

方法

力価試験



ウイルス力価の測定

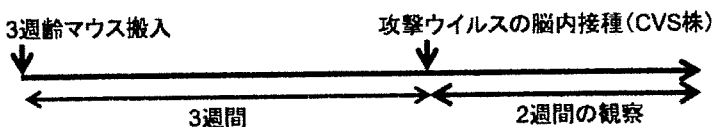


図 1. マウスの被験ワクチン製品の免疫と狂犬病ウイルスのチャレンジ. チャレンジウイルスの力価試験も同時に行われる.

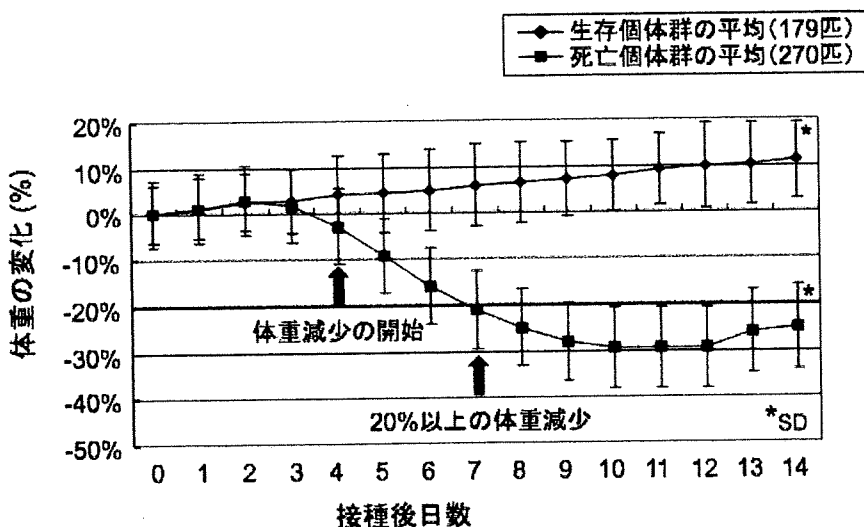


図 2. 生存個体と死亡個体における体重減少の推移.

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究

WHO の求める生物学的製剤の品質保証/管理体制に関する検討 — 細菌製剤について —

研究分担者 荒川宜親 国立感染症研究所 細菌第二部 部長

研究要旨 ワクチン等の生物学的製剤の品質保証は、国内では、開発から最終小分け製剤の検査、接種後の副反応の情報収集と被害補償までを含め、薬事法およびその施行規則、それに依拠する生物学的製剤基準、検定基準など様々な法令により規制や管理が行なわれている。我が国における生物学的製剤の品質保証の基本的な考えは、あらかじめ規制当局に提出され承認を受けた製造方法を遵守して、製品規格や基準に合致した品質のワクチン製剤が正しく製造、供給されるということを前提にしている。そこで、我が国では生物製剤基準をベースに作成された検定基準に則り、一部の製剤の中間バルクおよび全ての小分け製剤のロットについて、幾つかの試験を「国家検定」として実施し、合格したロットのみを市場に放出させている。

しかし、近年 WHO は、世界各国で製造される生物学的製剤の品質保証をより確実なものとするため、ワクチン製造メーカーが所在するそれぞれの国の規制当局が、製剤メーカーにおける製剤の製造工程管理に対して、より一層の関与と責任を持つことを求めるようになった。例えば、製剤の製造過程の様々な情報や試験結果に関する要約を国が審査し、製剤の品質保証や管理に反映させることを求めて来ている。

そこで、我が国において、WHO が求める品質保証/管理のスキームを導入するために考慮すべき項目や要点について検討した。

研究協力者

柴山恵吾 感染研細菌第二部

A. 研究目的

我が国では、戦後様々なワクチンの開発が独自に行なわれ、多数の優れたワクチン製剤が実用化されて来た。その背景には薬事法やその施行規則、日本薬局方、生物学的製剤基準、検定基準などの法令の整備があり、それらを遵守することで、国際的にも比較的品質の高い製剤の安定供給を実現してきた。たしかに、戦後から 1970 年代までは、京都ジフテリアワクチン禍や全菌体百日咳ワクチンによる死亡事例など、生物製剤の接種に関連する重篤な事故も幾つか発生していたが、特に 1980 年代以降は、製造工程の改良や品質保証体制の整備により、ワクチン接種に伴う重篤な副反応は著しく

減少し、我が国は、世界的に見ても品質の高い有効なワクチンを自国で生産し供給できる数少ない国の一つとなっている。つまり、我が国は、ワクチンの開発において、50 年以上の経験や実績を有し、その品質保障においても我が国独自の制度や手法を確立してきた数少ない国の一つである。

しかし、工業製品の世界的な流通を促進し、グローバル化を促す上で、生物学的製剤も例外的な扱いを受けることが徐々に難しい状況になりつつある。そこで、WHO は、これまでワクチンの製造実績が無い、あるいは乏しい国々においても、ワクチンが製造され、それらが、自国のみならず国境を越えて国際的に流通する事態を想定し、その場合の品質保証制度や品質管理体制をより確実なものとするため、2009 年に「Guidelines for Independent Lot Release of

Vaccines by Regulatory Authorities」などのガイドラインを制定し、ワクチンを製造する全ての国々におけるロット・リリース体制の強化による品質保証体制の更なる向上を目指している。例えば、WHO は、ワクチン製造メーカーが所在する国の規制当局に対し、ワクチンの製造に関する様々な情報や工程管理試験の結果などを要約して記載した「サマリー・プロトコル」の審査を行なうことを求めて来ている。それは、これまで我が国で行なわれて来た、製造メーカーにおける法令や製造承認書を遵守した厳格な工程管理に基づいた質の高い製剤の製造とともに、市販される前に、国による最終製剤の試験（国家検定）を実施することの両立による品質保証の考え方と大きく異なる品質保証のスキームである。この新しい WHO のスキームが国際的な標準、基準とされた場合に国内で発生する問題点、および事前に検討、調整すべき諸点について仔細に検討する必要性が生じている。当部では、ユニセフ向け BCG ワクチンの「サマリー・プロトコル」の審査や検査を、正式ではないが、この間、暫定的に実施してきており、その経験も踏まえ、我が国で「サマリー・プロトコル」の審査を実施することに向けて、事前に調整、解決すべき項目について検討する。

B. 研究方法

情報の確認と整理：国内における生物学的製剤の品質保証、品質管理に関連する法令、および WHO が提示しているガイドライン等の内容の確認する。

問題点の整理：当部で行なってきた、ユニセフ向け BCG ワクチンにおける「サマリー・プロトコル」の審査の経験などを踏まえ、問題点の整理を行なう。

（倫理面への配慮）今回の研究においては、患者の診療情報やヒト由来の材料を扱うことは無く、研究倫理面での問題点は発生しない。

C. 研究結果

a. 我が国における品質保証体制

1. 我が国における、法令に基づく生物学的製剤の品質保証の概要

昭和 35 年に制定され、その後、たびたび改正が繰り返されて来た薬事法やその施行規則などに則り、我が国では、生物学的製剤は、国が承認した「製造承認書」を遵守して製造される必要がある。万一、一部でも製法を変更する場合は、「一部変更」の申請を行なうことが必要であり、それが承認されてはじめて、ワクチン製造メーカーは、製造方法の変更が行なえるなど、製剤の品質に変動が生じないように、その製造方法等は、法令で厳格に維持管理されている。つまり、万一、「一部変更」の申請と承認を受けずして、製造方法を変更した場合には、法令違反に問われることになる。

2. 我が国における、生物学的製剤の品質保証の組織と体制

我が国における、生物学的製剤の品質保証の組織や体制については、これまで厚生労働省などの組織の再編に伴い、定期的に変更が行なわれたが、現時点では、厚労省医薬食品局にその最終的な実質的監督権限があり、担当課としては、審査管理課、監視指導・麻薬対策課、血液対策課などが関わっている。しかし、承認審査、GMP 査察などの実務は、厚労省の指示、監督下に、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が担当している。また、ワクチン製剤の小分け製品について最小限の検査は「国家検定」として国立感染症研究所が担当しているなど、複数の機関にその機能が分散しているが、それらは連携しつつ、全体としては有効かつ適正に機能を発揮している。

3. 我が国における、製剤メーカーによる生物学的製剤の品質管理

生物学的製剤の製造における品質保証や品質管理については、メーカー内での製造担当部門と品質管理部門との明確な区分とともに、GMP の概念に則り、厳格に実施されるべきことが、「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP 省令）」で求められている。

4. 我が国における、生物学的製剤の品質保証の手段

国内で使用されるワクチンについては、

その品質を担保するため、定期的に PMDA により、GMP 査察が実施され、国立感染症研究所の職員は、「専門的アドバイザー」として GMP 査察に協力することが求められる場合もある。GMP 査察では、製造承認書に記載された設備や方法等によりワクチンが適正に製造され、その製造に関する記録等が正しく保管管理されているかなどについて、詳しく点検される。また、製造された製剤に不具合が生じたり、看過できない副反応などが発生した場合などには、臨時の GMP 査察が実施され、製造工程に問題が無かったか否かなど、必要な点検や確認が行なわれる。

5. 我が国における、生物学的製剤の小分け製剤の品質管理の方法

国内で使用が許されるワクチン製剤は、国産品であれ輸入品であれ、厚労省が定める、「生物学的製剤基準」に記載された基準に合致した製剤でなければならず、その中に収載された幾つかの試験を選び、別途、「検定基準」を定め、一部の製剤の中間製品および全ての最終小分け製品について、試験が行なわれ、これは「国家検定」と呼ばれている。国内で流通するワクチンは全て、事前に「国家検定」を受け、「合格」の判定を得なければ、市場に流通させることはできない。

6. 我が国における、生物学的製剤の副反応の情報収集と審査、救済措置

ワクチン接種後に、発生した副反応については、それを把握したワクチンメーカーから医薬食品局安全対策課に届けられるルートと患者などからの情報に基づいて、健康局結核感染症課に届けられるルートの2つが併存している。有害事象などの報告は、疾病・障害認定審査会で審査され、定期接種ワクチンについては、因果関係が完全に否定されない限り国家による相応の救済措置が受けられる。

b. WHO の求める品質保証体制

1. 製剤や標準品等の WHO 基準の制定

WHO は、国際的に流通するワクチン製剤の品質が一定以上のレベルを満たすものとするため、製剤および試験法、さらに品

質管理に必須な標準品などについて、様々なガイドラインを作成し ECBS(Expert Committee on Biological Standardization)での最終審査と承認を経た上で、関係各国に通知している。

ただし、ワクチン製造国内で消費されるワクチンについては、必ずしもこれらの基準には拘束されず、それぞれの国の規制当局の判断と責任で使用が認められるが、他国へ輸出したり WHO/UNICEF を通じて他国に供与される場合は、WHO の基準を満たして製造され、品質の確認が行なわれた製剤であることが求められる。

2. ロット・リリースに関する WHO ガイドラインの制定

製造されたワクチン製剤が、国（規制当局）の点検を受け、市場に放出されることは「ロット・リリース」と呼ばれる。

国際的に理解されている「ロット・リリース」の概念とは、国（規制当局）によるワクチン製剤の製造工程全般の点検に基づく品質確認の後に、製剤が市場へ放出されることであり、具体的には、規制当局による製造工程全般の確認および必要に応じての試験の実施の両者を含む。

WHO は、今回のガイドラインの中で、製造工程の情報および試験結果の要約である「サマリー・プロトコル」の確認を、ワクチンメーカーが所在する国の規制当局によく求めており、それが実施されていない国の製剤は、今後、国際的に流通させることが困難となる事態が懸念される。

3. GMP 査察と「サマリ・プロトコル」の審査による品質保証体制の強化

前述したように、GMP 査察は定期と臨時の二種類があるが、WHO は GMP 査察のみでは、十分にワクチン製剤の品質を担保することは難しく、全てのバッチ（ロット）で、製造工程に関する情報や試験の記録の要約である「サマリ・プロトコル」を提出させ、それを規制当局もしくはその監督下にある組織が点検、審査することで、製剤の品質保証や品質管理の向上を図ろうとしている。つまり、GMP 査察と「サマリ・プロトコル」の審査とは、車の両輪のような位置づけとなっており、両者が適切に実施

されることにより、品質の安定した製剤が提供されることを期待している。

4. WHO の意図する品質保証体制や組織の一元化

WHO は、それぞれの国における品質保証体制や制度の確立と品質管理組織および責任体制の一元化を求めている。この実現により、より効率的な品質管理が実行できると考えている。

c. WHO の意図と我が国の制度の相違点

1. 「ロット・リリース」と「国家検定」の相違点

我が国で実施されている「国家検定」とは、「検定基準」に則り、一部のワクチン製剤の中間製品と全ての最終小分け製品に対する、必要最小限の試験の実施である。したがって、「国家検定」では、ワクチンの製造工程全般についての確認や生物学的製剤基準に記載された全ての試験を実施しているわけではない。

一方、WHO の意図する「ロット・リリース」とは、ワクチンの原料から、病原体の培養、成分の抽出と精製、無毒化、成分の調合や混合、アジュバントなどの添加、分注や小分け、凍結乾燥などの全ての製造過程に関する点検や確認を国が責任を持って実施した上での製剤の市場への放出である。したがって、我が国で実施されている「国家検定」は、「ロット・リリース」のための最終確認試験（強いて言えば、ロット・リリース テスト）にすぎず、「国家検定」を「ロット・リリース」と訳したり、同等とみなすことは、明白な誤訳であり、WHO 関係者などと論議する場合、誤解を招く恐れがある。

2. 「自家試験成績書」と「サマリ・プロトコル」の相違点

我が国では、ワクチン製剤を国家検定に出検する際に、薬事法により「自家試験成績書」の添付が求められている。この、「自家試験成績書」とは、「生物学的製剤基準」に記載された試験等の結果の記録であり、製造過程で実施される工程管理試験などの全ての試験結果の記録ではない。一方、WHO が期待している「サマリ・プロ

トコル」とは、まさしく、製造工程における品質確認のために必要な全ての情報と試験結果の要約であり、それを審査することで、その製剤がどのように製造されたかが、ロット毎に把握可能となる記録である。

3. 管理機関や体制に関する考え方の相違点

WHO は、ワクチン製剤の品質保証体制の一元化のため、その責任体制の明確化や統括／管理組織の一元化を求めている。我が国では、歴史的な経緯もあり、現在、ワクチン製剤の承認審査から品質保証、品質管理試験、GMP 査察などの機能が、本省の複数の局や課、国立試験研究機関、さらに独立行政法人などいくつかの機関に分散化されており、それらの相互の関係や責任および管理の体制、相互の役割分担や連携などが、WHO の担当職員や査察官にとって大変理解し難い状態となっていると思われる。

d. 「サマリ・プロトコル」の審査を我が国で実施する前に検討すべき項目

1. 「サマリ・プロトコル」の審査業務の法令的位置づけ

「サマリ・プロトコル」の審査については、前述したように GMP 査察と同様に、製剤の製造工程全般に関する情報の書面上での点検や審査であるので、それを実施する場合、GMP 査察との関連性を考慮し、GMP 査察を担当する管理機関で実施するのか、別の組織で担当するのが適当なのか、法令的な観点からも、まず最初に充分検討する必要がある。

2. 「サマリ・プロトコル」の審査に必須な「製造承認書」の閲覧権限と文書管理

「サマリ・プロトコル」を適正かつ責任を持って審査するためには、ワクチンの製造に関する仔細を定めた「製造承認書」を傍らに置いて、それと対比しつつ点検や審査する必要がある。しかし、「製造承認書」には、製造メーカーの「ノウハウ」など秘密情報も多数記載されており、高度の情報管理、文書管理が求められるマル秘文書である。そこで「サマリ・プロトコル」の審査担当者が「製造承認書」を閲覧できる権限に関する法令的な検討と体制の整備

が不可欠である。

また、「製造承認書」を保管している機関は、現在、承認審査に直接関与する PMDA のみと理解している。「サマリ・プロトコル」の点検や審査を別機関で実施する場合には、「製造承認書」の「写」を作成する必要がある。しかし、現時点では「製造承認書」の複写は、禁止されており、しかも、その文書を管理部署から持ち出し、別の機関に移送することは事実上困難と考えられる。従って、文書管理のための法令の整備と文書を保管する設備や手順を明確化し、法令に準じた文書で周知徹底する必要がある

3. 「サマリ・プロトコル」の審査過程で発生した疑義に関する対応と権限

「サマリ・プロトコル」の審査過程で、疑義が発生した場合、製造メーカーの担当者に照会をし、必要な説明を求めることが必要な事態も想定される。それでも疑義が解消しない場合には、メーカーに立ち入り、査察に準じた必要な調査をすることも不可欠となる。しかし、そのような立ち入り調査権限を持った行政の職員は、地方自治体の薬事監視員とその発令を受けている一部の地方厚生局の職員や PMDA の職員に限られる。そこで、「サマリ・プロトコル」の審査に関わる職員は、行政機関、管理機関に所属し、薬事監視員の発令を受けることについても検討する必要がある。

4. 「サマリ・プロトコル」の審査業務のための人材の確保と育成

「サマリ・プロトコル」を適正かつ責任を持って審査するためには、ワクチンの製造工程全般に関する実務経験や品質管理に関する十分な知識などが求められるが、現在、国家検定を担当している国立感染症研究所にはそれを担える人材は極めて少ない。

5. 「サマリ・プロトコル」の審査業務のための経費の積算

「サマリ・プロトコル」の審査については、書面上での点検や審査であるので、それを実施する場合、国家検定のように物品費を積算した「検定費用」が積算できない。

D. 考 察

我が国におけるワクチン製剤の品質保証、品質管理体制は、50 年以上の歴史と経験の蓄積があり、諸外国における品質保証制度と比較しても、決して見劣りをするものではなく、事実、高品質のワクチン製剤が安定的に製造供給されている。しかし、現在、十分な経験や実績の乏しい多くの国々において、多種多様なワクチン製剤の製造が、検討、開始されており、それらの品質を高いものに維持するための WHO の方針や努力には協力する必要がある。WHO は、様々な物質の混ざり物であるワクチン製剤の品質管理が他の医薬品などと比べて難しいという認識から、製造メーカーのみならずそのメーカーが所在する国の規制当局に対し、国家として品質保証に関与することを強く求めている。この体制の採用は、どちらかという我が国でワクチン開発が開始された昭和 20～40 年代のように、製造メーカーと国とが二人三脚で、ワクチンの開発や製造、品質保証、品質管理に関与していた時代に遡るような錯覚も感じさせる。しかし、我が国で製造したワクチン製剤を海外に供給するためには、WHO の要求するロット・リリース体制の整備や「サマリ・プロトコル」の審査など、品質保証体制を導入整備する必要がある、厚生労働省としてどのように対応すべきか検討を開始する必要がある。

結果の章で記述したが、「サマリ・プロトコル」の点検や審査業務は、行政機関における管理業務に属すると考えられるため、我が国にそれを導入し実施する前に、その業務をどの機関や組織で担うのが適切なのかなどについては、法令的な観点からも事前に十分な検討が必要と考えられる。「サマリ・プロトコル」の審査は、一見、国家検定業務における「自家試験成績書」の点検業務に類似するが、前述したように、両者は、審査や点検の範囲も含め目的も手法も全く異なる別業務であると考えべきであり、「より詳しい自家試験成績書」の提出を求め、その審査を以って、WHO の要求する「サマリ・プロトコル」の審査を実施しているとは、厳密な意味では、見なされない可能性もあることに留意する必要がある。

万一「サマリ・プロトコル」の審査を国立感染症研究所で実施する場合は、現在の検定検査業務の業務量に加え、書類審査の業務量が増大することが見込まれ、特に、DPT や麻疹など出検数の多い製剤の担当室や担当部では、過重な品質管理業務を担わされることになるため、「サマリ・プロトコル」の審査を国立感染症研究所で担当することの可否や実施可能性について、関係部室の意見を十分に聴取し慎重な検討が不可欠である。

E. 結論

我が国における現行の生物学的製剤の品質保証、品質管理体制は、WHO の求めているスキームとはかなり異なるように思われるが、機能的には同等あるいはそれ以上の効果を発揮し、事実、国内で製造されるワクチン製剤は、この間大きな問題を引き起こしておらず、高品質のワクチン製剤の安定供給を実現している。その点において、現行の制度や体制を大きく変更する必要性に乏しいと考えられる。しかし、我が国で製造されたワクチンの種株（シード）や最終製剤を、WHO を通じて海外に提供したり供給する場合には、WHO の求めている品質管理スキームに合致していることが、

この先、なおいっそう強く求められることが予想される。UNICEF に提供している BCG ワクチンや新型インフルエンザのワクチン用の種株のことを考慮した場合、WHO のスキームを我が国の現行の制度や体制の中にいかに融合し、対外的にも説明がしやすく、かつ海外からも理解されやすい体制として整備や構築してゆくことを検討すべき時期に来ている。

F. 健康危険情報

特記すべきもの無し。

G. 研究発表

1. 論文発表
現在、執筆中
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし