

201034020A

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 22 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 加藤 篤

平成 23 (2011) 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	6
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	
	生物学的製剤基準改正要望と進捗状況一覧	16
	班会議開催資料	20
	班会議講演資料	
	「ワクチンの品質審査と生物学的製剤基準」 鹿野真弓(医薬品総合機構、生物系審査第二部)	23
	「ワクチンは、つかわれなくては意味がない」 小林利彦(東京大学薬友会・会長)	27
	「生物学的製剤基準のあり方：企業の立場から」 池田昇司(欧州製薬団体連合、サノフィーパスツール)	33
	生物学的製剤基準のあり方についての要望および提案	
	EFPIA(欧州製薬団体連合)ワクチン委員会	43
	岩城正昭(国立感染症研究所)	45

#### 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 .....	47	
生物学的製剤基準案新旧対比資料		
乾燥弱毒生麻しんワクチン .....	53	
乾燥弱毒生風しんワクチン .....	63	
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン .....	73	
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン .....	82	
乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン .....	85	
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 .....	88	
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 .....		93
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 (HSN1 株)の生物学的製剤基準に関する研究		
板村繁之 他 .....	97	
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 .....		101
生物学的製剤基準案資料		
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 (案) .....	104	
細菌ワクチン、抗毒素に関する調査・研究		
岩城正昭 .....	110	
肺炎球菌ワクチン異常毒性否定試験 H22 年度試験成績の解析		
和田昭仁 .....	114	

グロブリン製剤の重合物否定試験について 野島清子 他	116
-------------------------------	-----

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	120
-----------------------------------	-----

動物を用いた安全性試験について 浜口 功 他	125
---------------------------	-----

V. 研究成果の刊行に関する一覧表	128
-------------------	-----

VI. 研究成果の刊行物【資料】	130
------------------	-----

## 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2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	<b>総括</b>	
	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	<b>細菌性製剤・抗毒素</b>	
	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
	<b>ウイルス性製剤</b>	
	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
	終元 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
	<b>血液製剤</b>	
	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	<b>細菌製剤協会</b>	
	伏見 環	細菌製剤協会・常務理事
	末原章宏	細菌製剤協会・技術委員会幹事・武田薬品工業(株)
	<b>欧州製薬団体連合</b>	
	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
	<b>血液製剤協会</b>	
	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
	<b>米国研究製薬工業協会</b>	
	小林利彦	日本技術代表・在日技術委員会代表、東京大学薬学会・会長
	池田孝則	万有製薬 (MSD)
<b>日本赤十字社</b>		
宮作麻子	血液事業本部・参事	

研究協力者(続き)	<b>国立感染症研究所</b>	
	田島 茂	ウイルス第一部
	池田真紀子	ウイルス第一部
	林 昌宏	ウイルス第一部
	モイメンリン	ウイルス第一部
	小滝 徹	ウイルス第一部
	大松 勉	ウイルス第一部
	倉根一郎	副所長
	岡田義昭	血液安全性研究部
	野島清子	血液安全性研究部
	益見厚子	血液安全性研究部
	倉光 球	血液安全性研究部
	松尾理加	病原体ゲノム解析研究センター
	佐藤佳代子	インフルエンザウイルス研究センター
	嶋崎典子	インフルエンザウイルス研究センター
	河野直子	インフルエンザウイルス研究センター
	<b>医薬品総合機構</b>	
	福永悟史	生物系審査第二部
	腰塚哲朗	生物系審査第二部
<b>その他</b>		
上村晃一郎	化学及血清療法研究所 品質管理部	
武宮陽子	日本製薬株式会社 品質管理部	
木村成明	日本赤十字社血漿分画センター 品質管理部	
渡辺嘉治	バクスター株式会社 品質管理部	
森 堅志	株式会社ベネシス 品質管理部	
大根田 守	ベーリング株式会社 八潮工場品質管理部	
内山 進	大阪大学大学院工学研究科	

### (3) 研究の背景

昨今、国民の医薬品や食品の安全性に関する感心は極めて高い。一方、医薬品製造販売に関しては 2005 年の薬事法改正により GMP(Good Manufacturing Practice: 適正製造規範整備等)準拠が必須要件となり、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。GMP とは 1969

年の WHO（世界保健機構）総会で採択された『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』に基づき、わが国にも導入されたものである。GMP 制度は WHO 勧告に従っているため各国で共通のはずだが、実は共通部分は基本部分に限られ、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に各国で異なっている。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、海外に目を向けると、国産ワクチンには無いワクチンが実績を上げており、これらワクチンの輸入を望む声が海外製造所だけでなく、国民の中からも起きている。これらの医薬品を取り巻く環境の変化は今までに無く大きなもので、国民を護るために作られた生物学的製剤基準が海外製品の輸入の障害になっているとする考えもあり、生物学的製剤基準の在り方、見直し及び国家検定基準基準内容の見直しが求められている。

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 医薬品規制調和国际会議)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、本研究班では主に WHO や諸外国(EP あるいは USP)の規制と我が国の規制とを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範囲で可能な生物学的製剤の修正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者の代表者、ならびに規制当局の担当者を協力研究員として招き、適宜具体的テーマを検討し、実施の際の障害の有無、可能な改正案の形を検討した。

#### (4) 研究の目的と必要性及び期待される成果

医薬品の製造と販売に関しては GMP の法的準拠が必須要件となったため、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輸入が加速される等、医薬品を取り巻く環境は、大きく変化している。これらの変化に対応するには、生物学的製剤基準及び検定基準で定めた品質管理試験を国際的に共通性の高いものにすること、生物学的製剤基準の記載内容の汎用性を高めるなどの見直しを求める声が大い。

本研究班では主に WHO や諸外国の規制と我が国の規制を比較し、その違いが安全性と有効性を損なわないか否かを検討し、共通性の高い生物学的製剤基準の姿を提案することを計画している。しかし、この一方で長年試験を実施した試験結果と、生物学的製剤の臨床的結果の因果関係を示す蓄積結果は大いなる財産であり、国際調和のために試験方法を変えることに対する大きな抵抗となっている。また、同じ様な試験でも結果の取り方、見方が異なるものがあり、生物学的製剤の安全性、同一性をどこまで試験で評価しなければいけないかと点については、科学的な考えだけでは結論を出しにくい。そこで本研究班では、できるものから順に試験方法、基準の改訂案を作成し、そうでないものは、どこに問題点があるかを明らかにし、継続審議とすることにした。これらの改訂案は、少なくとも生物学的製剤基準の次期改正を検討する専門委員会に提出し、妥当と判断されれば、ただちに実績を上げられると期待される。

## 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年のWHO（世界保健機構）総会で採択された『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』は、段階的にわが国にも取り入れられ、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、製造の各段階での品質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。GMP制度により基本部分は各国で共通だったが、技術的要件の詳細、製剤のロットリリース要件は依然、各国で異っている。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る。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検討した。

### 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

険機構)や諸外国(EP あるいは UAP)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た。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、ならびに専門家を協力研究員として招き、を検討を行った。

## 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

H21 年に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き、そのときに提案された課題について協議を行った。

### 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あるか否かを調査し、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行った。

### 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、パピローマ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、異常毒性否定試験研究班、およびグロブリン製剤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、それぞれを分担する研究班を決め、検討を行った。

#### 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、第一回班会議(分担)(資料 2)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。その結果を第二回体班会議(全体)で討議した(資料 3)。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)

肺炎球菌ワクチンは MSD が製造する輸入ワクチンであるが、安全性試験として異常毒性否定試験を行っている。この試験は、日本出荷用ワクチンについてのみ行われて、米国では行われていないため、米国同様試験の削除が要望されている。過去 53 ロットにおいて試験結果は安定して規格をクリアしている。来年度から SLP(製造と試験記録の要約)のレビュー制度がスタートされるので、今後も引き続き安定して規格をクリアしていることが確認できるならば、削除が可能かどうかの議論をする。

#### 高崎分担研究班、「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」

細胞培養日本脳炎ワクチンが阪大

在は動物を使った力価試験から、動物を使わない抗原 ELISA 法に変更することを検討し、良好な成績が得られた。ところが、近々新たに製造が始まる化血研製の細胞培養日本脳炎ワクチンにおいては、同じシードウイルスを使っているにも関わらず、ELISA 価と動物試験の結果が一致しなかった。この原因について検討が必要であった。

#### 板村分担研究班、「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」

インフルエンザ HA ワクチンの分画試験は、小分け製品で行う全粒子が含まれていないことを示す試験である。小分け製品は、A 型インフルエンザウイルス 2 種と B 型インフルエンザウイルス 1 種の混合ワクチンである。ところが、近年赤血球凝集価が大きく異なるインフルエンザウイルス流行するようになり、3 種混合の状態では分画試験が困難となった。このため、分画試験を生物学的製剤基準上の小分け瀬品の試験から、混合前の原液の試験に移すことにし、業界の同意を得た。沈降インフルエンザワクチン (H5N1 株) の生物学的製剤基準は、緊急用ワクチンとして出されたものであり、緊急事態が遠のいた今では、安全性を重視した生物学的製剤基準の見直しが必要である。

#### 白土分担研究班、「沈降 DPT 不活化ポリオ混合ワクチン生物学的製剤基準 (案) の作成」

DPT ワクチンと不活化ポリオを混合したワクチンの生物学的製剤基準 (案) について微研、ポリオ研、を中心に立案し、WHO の基準 (TRS910) との整合性を業界関係者と検討している。標準品の設定、力価試験法の確立、シードロット化等についてとりまとめを行った。

#### 柗元分担研究班、「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」

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの力価は、ワクチン中の有効成分の量を ELISA 測定によって参照品との比較値で実施している。参照品は製造元である GSK 社からの供給に頼っており、参照品の均一性が製品の力価を一定に保つのに重要な役割を持っている。参照品の有効期限、更新時のバリデーションについて GSK 社と協議している。また、近々 MSD 社製の組換えヒトパピローマウイルスワクチンも国内販売が始まるので、同様の協議を MSD 社とも行った。

#### 加藤分担研究班、「シードロットシステム対応麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンの生物学的製剤基準 (案) に

ついて」

国産の麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンの生物学的製剤基準はシードロットシステムに対応しておらず、世界的に劣ったワクチンと見なされることがある。しかし、実製造では既に承認書の記載整備の段階でシードロットシステムに見合った製造手法が導入されており、生物学的製剤基準の見直しが待たれていた。そこで、細菌製剤協会加盟の生ワクチン部会の関係者と協議を重ね、シードロット対応麻疹、風疹、おたふくかぜ生ワクチンの生物学的製剤基準(案)の作成した。

#### **駒瀬分担研究班、「グロブリン製剤の麻疹抗体価見直しについて」**

グロブリン製剤には、生物学的製剤基準において麻疹抗体価の測定が求められている。従来の方法は、アフリカミドリザルの血球を用いた麻疹ウイルスの赤血球凝集阻止試験であったが、アフリカミドリザルの新たな供給の道が無く、今いるサルからこれからも採血を続けられるか疑問が生じた。そこで、ELISA 法、PA 法などの代替法を験した。

#### **浜口分担研究班、「動物を用いた安全性試験について」**

生物学的製剤基準の一般試験にある異常毒性試験の見直しを欧州製薬団体連合会から強く要望されている。

欧米のワクチンでは、承認前検査では実施するものの、承認後に異常毒性試験を実施するケースはない。ところが、わが国では承認後のワクチンについて毎ロットごとに安全性試験として実施され、その必要性が焦点となっている。わが国では、ワクチンの異常毒性を見るばかりではなく、試験に供した動物の状態を観察し母集団と比較する事により、製品の均一製についても検査しているという違いがあり、欧米の試験と同等ではないとの立場をとっている。しかし、来年度からSLP(製造と試験記録の要約)のレビュー制度がスタートされるので、今後も引き続き安定して規格をクリアしていることが確認できるならば、国家試験からの削除については可能であると考えた。

#### **野島協力研究員：「グロブリン製剤の重合物否定試験について」**

グロブリン製剤の重合物否定試験は、グロブリン製剤が重合物として存在する割合が高いと副反応が起こりやすいとの事実から、重合物量を1%未満に抑えることを定めた試験である。近年、高速液体クロマト技法が進歩し、グロブリン製剤の分離度が向上した。新手法を使うと、重合物量が1%を超過する製剤が過去から現在まで多く存在することが判明した。現状のグロブリン製剤で副反応が問題にな

っていないことを考えると、1%未満という規格値を緩和するのが妥当である。業界団体と試験法の擦り合わせを行い、規格値を見直し、生物学的製剤基準に反映させることを計画している。

#### 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。2005年の改正薬事法の施行により、わが国もGMP制度が必須要件となり、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。GMP制度の基本部分は各国で共通のはずだが、生物学的製剤の承認申請、ロットリリース要件の技術的詳細部分で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る、それが人々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。また、承認書に加えて生物学的製剤基準を作成しなくてはならない必要性に対する疑問も出された。ほんとうに生物学的製剤基準が必要とされるのならば、なぜ生物学的

製剤基準の見直し時期、見直しの主体、見直し方法がきちんと定まっていないのか疑義が出されたが、これについては研究班として答えを出させるものではないと判断し、意見を取りまとめるにとどめて議論を行わなかった。

WHOは生物学的製剤のロットリリースにはサマリーロットプロトコール(SLP、製造及び試験の記録等を要約した書類)のレビューが必須であるとするガイドラインを作成中である。わが国の生物学的製剤は、専らあらかじめ定められた検定試験の結果に基づき合否判定され、適合したものだけが市販、陳列されてきた。SLPレビュー制度がロットリリースの必須要件となりわが国でも運用されるようになれば、ロットリリースの基準の国際化、証明制度の共通化にまた一步近づくことになる。SLPレビューは、承認書通りに製造された事を確認する制度であるため、承認書は必要とするが、生物学的製剤基準を必ずしも必要としない。科学的議論とは別に、生物学的製剤基準の位置づけについて再確認する必要があるだろう。

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。そのため、本研究班で生物学的製剤基準に関する分を可能な範囲で議論するため日本、米国、欧州の業界団体から改訂要望を聞き、それに感染症研究部内で上がった案を加え、妥当性について検討を行った。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されたが、考え方の違い等から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。しかし、その実行力については懐疑的考えもあり、本研究班では実施しなかった。ICHの枠組みで検討するのが適当であるとの考えも示された。

## 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、国家検定制度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。そこで昨年に続き本年度は日本、米国、欧州の業界団体からあった生物学的製剤基準の改訂要望について、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、可能と判断されるものについては導入をて検討した。ただちに変更するのは不可能と判断された理由の一つは、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であった。ある期間、従来の試験法と欧米との共通試験を同時に行い、相対関係に関するデータを取得するか、あるいは、単純に試験を切り替えて新たに始めるかについては、結論がでなかった。また、もう一つには製剤の安全性、均一性に関する懐疑的な見方であった。本来、生物学的製剤は高度な技術(さじ加減)のもとに製造されるものであり製品の均一性は、たとえGMP制度下でもまったく同じものが出来るとは限らない。したがってロットごとに安全性、均一性を確かめる試験は必要であるとの考えである。わが国は、戦後の荒廃した状況から高度成長したため多くの公害、薬害などの問題を抱えた。これらの問題に対して司法の場では因果関

係が完全に否定されない限り、不利益者保護のために国が責任を負う判決が出されている。こうした事の繰り返しの結果、国民は必ず国の監督責任を問い、国側は非常に慎重に行動せざる

を得なくなった。このような、わが国特有の状況を考慮せずして、欧米並みの基準を合理性だけの理由で導入したり、あるいは欧米並みに基準を削除することはできないだろう。

### 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

