

生物学的製剤における動物を使用する品質試験の削減

3Rsの推進 (Refinement, Reduction, Replacement)

異毒試験廃止のため考慮すべき課題

異毒試験にどのような情報を期待するのか？

各バッチの品質評価にその情報は必須か？

製造法の進歩により、動物試験により検出可能な不純物が含まれる可能性はほとんどないか？

動物試験による情報が必須なら、動物そのものを使用しない代替方法はありますか？

動物試験による情報が必須で、動物そのものを使用しなければならぬ場合、より少ない動物数で実施できないか？

EP (1 January 1997 改訂)

*The production method is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the test for abnormal toxicity for immunosera and vaccines for human use (2.6.9)*

WHO選定ウイルス株の違い

平成21年度

日本

A型株

A/プリズベン/59/2007 (H1N1)

A/カウラグアイ/716/2007 (H3N2)

B型株

B/プリズベン/60/2008

WHO

A型株

A/プリズベン/59/2007 (H1N1)

A/プリズベン/10/2007 (H3N2)

B型株

B/プリズベン/60/2008

平成22年度

日本

A型株

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)

B型株

B/プリズベン/60/2008

WHO

A型株

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)

A/パース/16/2009 (H3N2)

B型株

B/プリズベン/60/2008

選定株が異なるため、日本株は日本向き、WHO株はその他の国向きと区別して製造されないとならない。

海外で日本株ワクチンを製造、輸入することは時間的に困難。

2005年 肺炎球菌ワクチンの例

異常毒性否定試験で検定不合格

トレンド解析の結果から、異常を検出できた：ロットの均一性を検出するのに有効な試験法。

生物由来の材料を用いていることを考慮すると、GMPに基づく製品であつても有効な安全性試験はロットリリース前に必須。

(厚生労働科学研究レギュラトリーサイエンス総合研究事業分担研究報告書：異常毒性否定試験の有効性と国際調和)

一定量の試験検体をモルモットの腹腔内に投与し、その後の体重変化を指標に過去の製剤との同質性および異常性を検出する試験法（生物学的製剤基準解説より）

(1)GMPの進展によりロット間で高い同質性が認められるようになってきたこと、(2)動物愛護の観点、から欧米では本試験を設定しない、または廃止する方向に向かっている。

一方、日本では、一部の例外を除き全ワクチンで必須の試験である。従って新規のワクチンを海外より導入する際に問題となっている。

対照にワクチンは母集団の使用を推奨（生物基では生食投与群もあり）。

## efpia 生物学的製剤基準及び検定の根拠

第6章 医薬品等の基準及び検定  
(日本薬局方等)

薬事法41条：厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。

(医薬品等の基準)

薬事法42条：厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができる。

(検定)

薬事法43条：厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

19

17

## efpia 異常毒性否定試験の見直し

国立感染症研究所からの改善提案

(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)

サマリ-ロットプロトコルを導入して、製造工程の一貫性をより詳細に審査する。

製造工程の一貫性が証明された場合は、異常毒性否定試験の検定を免除または中止する。

ただし、新規ワクチンは原則として異常毒性否定試験を設定する。

### EFPIAからの要望

SLPが導入されても異常毒性否定試験を継続するのであれば、当該試験がロットの同質性の観点から臨床の安全性を予測できる根拠を示して頂けますか？

日本で新規ワクチンであっても、実生産を予測しうるロットで十分なデータがあれば免除して頂きたいと思えます。

検定での異常毒性否定試験免除または中止が決定された場合は、速やかに申請書や生物製剤基準も変更できるように手順を明確にして頂きたいと思えます。

18

## efpia 生物学的製剤基準(1)

昭和46年7月17日厚生省告示第263号で告示

作成の基本方針「従来、その規定が不統一であった製造工程間の試験を基準全般に盛り込み、製業者自身の間における試験を基準に明確に規定し、義務づけることにより、よりよい品質のワクチンの供給を図ること」

昭和60年10月2日厚生省告示第159号をもって新たな生物学的製剤基準を告示

平成5年10月1日厚生省告示第217号をもって新たな生物学的製剤基準を告示

平成16年3月の厚生労働省告示155号をもって生物学的製剤基準を全面改正

20

改正の時期が不定期です。

海外の試験方法と調和するための議論の場所がありません。

収載される基準や手続きが不明確です。

例えば組換え蛋白ワクチンは？普通のバイオ医薬品と品質面で何が異なるのか？

DNAやRNAのワクチンは？ペプチドワクチンは？治療ワクチンは？

アジュバントの取り扱い？

各条の拘束力が不明確です。

例えば、どういうワクチンは現行の基準に拘束され どういうワクチンは新たに各条を起こしてしまってもよいのか区別がありません。

拘束される場合は、国際基準と合致しない項目が参入障壁となつていま

す。

どのような試験を設定するのかの指針がありません。

基準名が海外の一般名と整合しないことがあります。

23

製剤の品質を確保するための試験法が品目ごとに定められている。

各製造業者は各製剤業者ごとに自家試験を行いその製品が試験に適合することを確認する必要がある。

基準に従って製造されたワクチンはすべて国家検定を受け(薬事法43条)、これに合格したものでなければ販売使用することはできない。

21

現行の生物学的製剤基準を廃止する。



**内容を日本薬局方に統合**

製剤総則などで、ワクチンに求められる試験の指針を与える。

生物基準と日局の一般試験法の統合

各条において、製造方法と規格試験方法を規定する。

どのワクチンを各条に収載するのか？

新しいワクチンを承認時に収載する必要性はない。

複数のメーカーが製造するワクチンに限定？

互換性の求められる(定期接種に組み込まれる)ワクチンに限定？

生物基準の一般試験方法記載が、日高原案作成要領に沿っていない場合は、統合後徐々に記載整備していく。

各条については作成要領を改正しワクチンの簡略な記載方法の指針を与える。

**(必要であれば)検定基準の概要を公開する。**

24

過去には、定期接種などに用いられる同一ワクチンを国内ワクチンメーカー数社が分担して製造していた経緯から技術的一貫性を確保する必要もあり生物学的製剤基準が重要な役割を果たしていたと考えます。

しかし、新規な輸入ワクチンでは基準を作成する必要性が不明です。

製造方法、規格及び試験方法、貯法は、他の医薬品と同様、審査を経て設定されたより詳細な承認書に準拠しGMPで管理されています。

検定基準案(SLIP)も承認書をベースにして作成できます。

そうすると新規ワクチン開発メーカーにとつて、生物基準を作成することは、承認書を抜粋した技術内容が単に公開されることに過ぎないとも言えます。

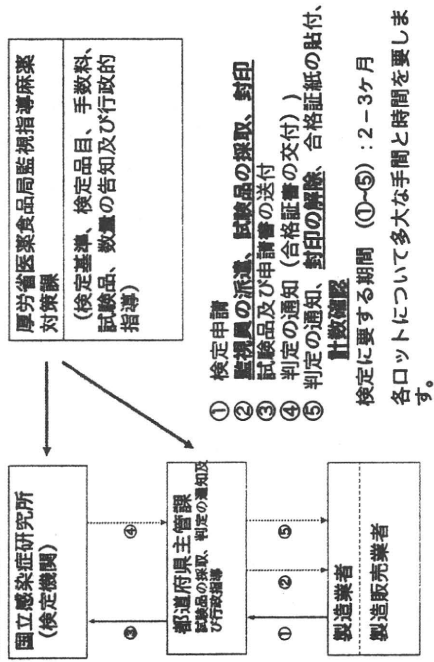
将来発生する可能性のある後発品メーカーへの同等性指針とも思えません。

では今日、ワクチンの承認時にダブルスタンダードとなる生物学的製剤基準を収載する意義は何でしょうか？

なお、検定項目とその基準は必要であればその部分のみ公開することは問題ありません。

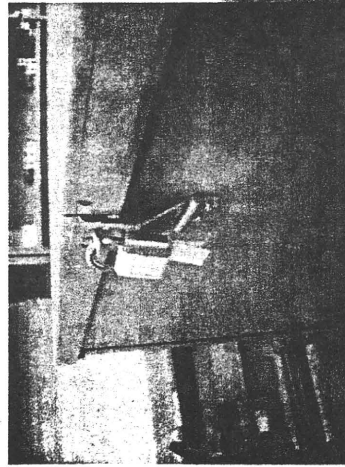
22

薬事法43条1項による



EFPIAからの提案 4

海外の試験結果の国家検定への受け入れ



プロセスを簡素化することで、より早いワクチンの供給が可能になると思います。

- ・封印、開封手続きは必要でしょうか？
- ・検定合格証紙も必要でしょうか？

薬事法施行規則第199条  
薬事法施行令第61条

国家検定に関する法令

厚生省告示第279号 (昭和38年6月24日) : 国家検定基準

検定を受けるべき医薬品が指定されている

薬事法施行令第58条~61条  
薬事法施行規則第5章 197条~203条

- ・検定の申請及び検定機関、収納及び表示、試験品の採取等、検定合格証紙、合格証紙による封等の手順が規定されている

申請3ヶ月ころに承認前検査の見本品を提出することになっていきます。

承認前検査の遅延がおこると、ワクチンの承認と上市に多大な影響を及ぼします。

今後、審査期間が短縮されることを考えますと、もっと早い時期、例えば申請直後より承認前検査の準備を是非お願いします。

現在、医薬品の品質は、改正薬事法、GMP、GQPにより適切に確保されています（GMP施行後、検定不合格数が激減）。

GMP適合性調査に加えてSLPによる審査が開始されます。

承認された輸入ワクチンを日本の市場に速やかにかつ不必要な重複を避けて供給するため、将来的に国家検定を実施せず、SLPの書面調査で当該試験結果で市場に出荷できないかご検討頂きたいと思えます。

海外製造所は通常検定準備のためNCCLに試験担当者を派遣し技術移管を行ないバリデーション実施をサポートします。一方、承認前検査では感染症研究所は技術移管を行わず、製造所の試験方法を評価し改良しようとしていると考えられます。

もしも、その承認前検査項目が検定項目になった場合

バリデーションは必要ではありませんか？

もし自家試験が適合し国家検定が不適合となった場合、原因を説明できるでしょうか？

企業の試験担当者は、感染症の先生方との密なコミュニケーションを望んでいます。技術的に詳細な議論が担当者間でできるような仕組みが必要です。

生物学的製剤基準の必要性がSLP導入からも問われています。

従来の自家試験記録は生物基をベースにしています。

一方SLPは、承認書に記載されている内容をベースにし生物基は関係ありません。

グローバル化で、日本から海外へ輸出する機会も増えることから、SLP様式の言語として日本語だけではなく、英語も認める必要がないでしょうか？

輸入ワクチンの海外製造所で得られるデータについては、現地で作成した英語SLPをそのまま使用することを認めていただきたいと思えます。



EFPIAは日本では承認されていない「革新的なワクチン」や「世界で広く使用されているワクチン」を、日本にできるだけ早く提供することを目指しています。

私たちは新しいワクチンの開発を促進しワクチンギャップを埋めるとともに、欧州と日本のワクチン政策担当者の関係強化を図ることを目的として複数のプロジェクトに取り組んでいます。

さらに海外におけるワクチン政策の成功事例を示し、日本で必要なワクチンが普及することにより公衆衛生に貢献していきたいと考えています。

## efpia 承認前検査と検定の情報公開

国家検定結果の適合不適合に関わらず数値データを企業に開示して頂けないでしょうか？  
検定再抜き取りを実施する場合も理由を開示して頂けないでしょうか？

承認前検査での結果報告もより詳細な内容を企業に開示していただくことを望みます。

一方、承認前検査や検定で供与したサンプルを用いて様々な研究的な検討が実施されその結果が班研究などいろいろな場で公開されています。

供与したワクチンや試薬を目的外に使用する場合は予め企業の了解を取って頂くようお願いいたします。

班研究報告書などの公開される内容についても報告前に企業の了解を取って頂くようお願いいたします。

## efpia 生物学的製剤基準の調和に向けて

EFPIAからの提案1に示したように、海外との基準の違いを科学的に議論する場が必要があると考えています。

日本及び海外規制専門家対話として円卓会議の開催を提案します

開催時期： 2011年6月頃

出席者

日本のNRA、NCL専門家(厚生労働省、医薬品機構、感染症研究所等)

日本のワクチンメーカー

海外のワクチンメーカー

(可能であれば)海外の規制当局の専門家

## 生物学的製剤基準のあり方についての要望および提案

平成 23 年 2 月 22 日

EFPIA ワクチン委員会

EFPIA JAPAN ワクチン委員会は、ワクチン開発のグローバル化に対応するために、生物学的製剤のあり方について下記の要望および提案を致します。

### 1. 新規ワクチンを生物学的製剤基準に収載する目的や意義を明らかにしていただくことを要望します。

- 過去には、定期接種などに用いられる同一ワクチンを国内ワクチンメーカー数社が分担して製造していた経緯から技術的一貫性を確保する必要もあり生物学的製剤基準が重要な役割を果たしていたと考えます。
- しかし、現在では新規な輸入ワクチンでは基準を作成する必要性が不明です。
- 製造方法、規格及び試験方法、貯法は、他の医薬品と同様、審査を経て設定されたより詳細な承認書に準拠し GMP で管理されています。
- 検定基準案/SLP も承認書をベースにして作成できます。
- そうなると新規ワクチン開発メーカーにとって、生物学的基準を作成することは、承認書を抜粋した技術内容が単に公開されることに過ぎないとも言えます。
- 将来発生する可能性のある後発品メーカーへの同等性指針となると思えません。
- では今日、ワクチンの承認時にダブルスタンダードとなる生物学的製剤基準を収載する意義は何でしょうか？
- なお、検定項目とその基準は必要であればその部分のみ公開することは問題ありません。

### 2. 時代に即した生物学的製剤基準のあり方を検討していただきたいと考えています。

- 現在の生物学的製剤基準は改正の時期が不定期です。
- 海外の試験方法と調和するための議論の場所がありません。

- 収載される基準や手続きが不明確です。(例えば組換え蛋白ワクチンは普通のバイオ医薬品と品質面で何が異なるのか? DNA や RNA ワクチンまたはペプチドワクチンの取り扱いはどうなるのか? など)
- 各条の拘束力が不明確です。(例えば、どういうワクチンは現行の基準に拘束され どういうワクチンは新たに各条を起こしてしまってもよいのか区別がありません。拘束される場合は、国際基準と合致しない項目が参入障壁となっています。)
- どのような試験を設定するのかの指針がありません。
- 基準名が海外の一般名と整合しないことがあります。

### 3. 生物学的製剤基準の見直しについての提案

#### 提案 1

- 収載時期を見直す (例えば、新規ワクチンについては承認時に収載しない。しかし検定項目については必要に応じて検定基準を作成し公開する。定期接種に組み込まれた時点、または複数の製造業者が製造する必要が生じた時点で収載する)
- 内容の定期的な改正や見直しが図れるようにする。
- 海外試験法との調和を図るプロセスを示す。

#### 提案 2

以上を実現するために、生物学的製剤基準を日本薬局方に統合する。

以上



## 生物学的製剤基準のあり方についての要望および提案

「細菌ワクチン、抗毒素に関する調査・研究」分担小班

分担研究者：岩城正昭

平成 23 年 2 月 22 日

規格値や方法変更を伴う生物学的製剤基準改訂にあたってのシステムについて、本研究班の分担研究者として、次のことを提案させていただきます。

新規生物製剤の承認前試験ならびに生物学的製剤基準(以下、生物基)策定時には、感染研において、試験法や規格値の科学的検証を実施し、その結果を PMDA と討議の上、生物基策定に反映させている。これに対して、規格値や方法変更を伴う生物基の改訂時にはこのような検証・討議のシステムが設けられていない。

規格値や方法変更を伴う生物基の改訂時にも、新たな方法や規格値が妥当であるかの判断に感染研が関与し、判断材料の提示(場合によっては提出)を求めることの可能なシステムとするよう、関係各位にはご検討願いたい。

以上

## 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  
末原章宏 細菌製剤協会・技術委員会幹事・武田薬品工業(株)  
倉永雅彦 細菌製剤協会・生ワクチン専門委員会幹事・(財)化学及血清療法研究所

**研究要旨** できる限り一定品質のワクチンを製造することを目的に考案されたのがシードロットシステムである。定められた培養条件の下で製造した「シード(種)」を一時に小分けし、その小分けシードを毎回用いて最終製品を製造するというものである。ロット間のばらつきが極めて少ない特徴を持つ。海外の主要メーカーの生ワクチンは、すでに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生物学的製剤基準上シードロットシステム化されていない。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の概念が取り入れられつつあるが、生物学的製剤基準は未だ旧体制のままである。そのため、検定基準の変更もされていない。そこで、本研究班ではシードロットシステムに合致し、世界的水準に達する生物学的製剤基準案の作製を「弱毒生麻しんワクチン」「弱毒生風しんワクチン」「弱毒生おたふくかぜワクチン」「弱毒生麻しん風しんワクチン」「弱毒生麻しんおたふくかぜ風しんワクチン」で試みた。

### A. 研究目的

臨床前検査、臨床試験の結果、有効で且つ安全と認められた生ウイルスワクチン(承認株)から製造される生ワクチンといってもウイルスは本来的に変異を起こしやすい生き物であるため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、承認株とできるかぎり同じ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、特定の株を選ぶような選択圧をかけないこと、あるいは継代歴を規制する以外に適切な方法がない。定められた培養条件の下で製造した「シード(種)」を一時に小分けし、その小分けシードを毎回用いて最終製品を製造することにより、ロット間のばらつきを極めて

少なくしようというのが「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、国際水準に似合ったシードロット対応生物学的製剤基準案を「乾燥弱毒生麻しんワクチン」「乾燥弱毒生風しんワクチン」「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」「乾燥弱毒生麻しん風しんワクチン」「乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しんワクチン」で作成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、細菌製剤協会加盟の各所社と協力して、暫定マスターシード、ワーキングシードの設定を検討した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、「乾燥弱毒生麻しんワクチン」「乾燥弱毒生風しんワクチン」「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」「乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン」についての生物学的製剤基準案を、WHOの規格を参考に検討した。

検討に参加下さったのは緒方洋一、秋本芳則、倉永雅彦（以上、化学及血清療法研究所）、長井正昭、佐々木学、李富雄（以上、北里研究所）、山下利明、鈴木元、末原章宏（以上、武田薬品工業）、通山哲郎、青井哲也、福家功、宮武克昌（以上、阪大微生物病研究会）の方々である。

## C. 研究結果

### シードロット導入について

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、特定の株を選ぶような選択圧をかけないこと、あるいは継代歴を規制する以外に適切な方法がない。そのため現行の生物学的製剤基準では、「その株が適当と認められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない」と定め

ている。本研究班ではこれに加え、定められた培養条件の下で製造した「シード(種)」を一時に小分けし、その小分けシードを毎回用いて最終製品を製造することにより、ロット間のばらつきを極めて少なくしようとする「シードロットシステム」の考えを生物学的製剤基準に盛り込むことを検討した。

麻しん、風しん、おたふくかぜ製剤は1980年代以前開発されたものであり、すでに少なくとも30年は経過しており、承認株(オリジナルシード)がほとんど残っておらず、オリジナルシードから直接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とし、それが枯渇する事が無い様に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、シードロットシステムを作り上げることを可能とした。

**シードロットシステム対応生物学的製剤基準案の作成** すでにシードロットシステム対応の製剤となっている水痘ワクチンの生物学的製剤基準を参考にして「乾燥弱毒生麻しんワクチン」

「乾燥弱毒生風しんワクチン」「乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン」のシードロットシステム対応生物学的製剤基準案を作成した。また、これらの原液を混合して作成する「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」「乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン」の基準案も作成した。この際にWHOが提案する規格要件あるいはEPの要件も満たすことを考慮した。

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は、H21年度の研究班の活動で定めたものを用いた(表1)。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をワーキングシードで行う際の文言について議論すべき点が残ったが、過去の原液の試験において自家試験、国家試験で適合している原液を継代せずにそのままワーキングシードとする場合に限り、サルを用いた試験を省く事ができるが、それ以外の場合には試験を行うことで合意した。

#### D. 考察

麻しん、風しん、おたふくかぜワクチンの生物学的製剤規準の「原材料欄」には「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」と書かれているため、かつては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たり、ことなる時期に製造された原液が混ぜ合わされ、新たなシードとして使われたりという時代もあったが、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マスターシード、ワーキングシードが位置づけられ、体系的には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、生物学的製剤基準を世界水準に引き上げる事を目的とした。

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は、現状では原液の試験で行い、連続した5ロットに適合すれば、それ以降の国家試験は免除される記載がある。シードロットシステム対応生物学的製剤基準案では、サルの試験を原液では設置せず、ワーキングシードのみの試験としたため、当初はワーキングシードにおいても過去に連続した5ロットの試験に適合した原液をそのままワーキングシードにする場合はサルの試験を行わなくてもよ

いとの考えがあった。しかしながら、(1)ワーキングシードは既に十年～数十年単位で確保されているため、5回の連続した試験で合格する事項をワーキングシードに適応しても実質上十年～数十年に一度の試験となり、意味がないこと、(2)WHOガイドラインやEPでの記載事項を参考にした場合、ワーキングシードの代数更新を行った場合には、サルの試験の実施は必須であると解釈され、わが国の基準も同程度の基準にすべきであること、(3)5回の連続した試験で合格した原液に由来するワーキングシードであれば、以降の試験を省いてもよいとする積極的証拠を提示できないなどの理由から、免責条項は案に盛り込まない事にした。

既にシードロットシステムを採用した製剤として乾燥弱毒生水痘ワクチンがある。本製剤の国家検定は、最終小分け製品のみで、中間段階の原液には国家検定が設定されていない。これは、シードロットシステム化され、製品ロット間の同一性が高いとの理由からである。麻疹、風疹、おたふくかぜ製剤の中間段階の原液の国家検定では多くの試験(10以上)と時間(120日)が設定されている。これらの試験は、製剤の安全性と有効性を担保するのに必須とされているが、シードロットシステム化され、製品の同一性

が向上されれば、乾燥弱毒生水痘ワクチンと同様に、中間段階の原液での試験は、製造所が行う自家試験だけで十分に目的を果たし、国家検定による二重検査は特に必要とはされないと考えている。

#### **E. 結論**

シードロットシステムで製造された製剤は、そうではない製剤と比べ製品ロット間の品質的同等性が向上する。特に生ワクチンにおいては、安全性と有効性の観点から製造承認株との同一性が強く求められる。それ故、麻しん、風しん、おたふくかぜ生ワクチン製剤のシードロットシステム化の意義は大きい。シードロットシステム対応の生物学的製剤基準を作成し、製剤品質の安定性を図り、それに見合

った検定基準の見直を行うのが妥当である

#### **F. 健康危害情報**

無し

#### **G. 研究発表**

##### **1. 論文発表**

なし

##### **2. 学会発表**

なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

##### **特許取得**

無し

##### **実用新案登録**

無し

##### **その他**

無し

【表1】 マスターシードおよびワーキングシードの規格試験

	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	×	×	×
	結核菌否定試験	×	×	×
迷入ウイルス否定試験	小動物接種			
	成熟マウス			
	乳のみマウス	×	○	○
	モルモット			
細胞接種	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)			
	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)	×	○	×
	弱毒確認試験(麻しんに限る)			
ウイルス含量		×	×	○
マーカー	ブラックサイズ(おたふくかぜ)	×	×	○
	モルモット皮下(風しん)			



## 乾燥弱毒生麻しんワククチン

### 1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

### 2 製法

#### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。その株を用いてシードロットを設定する。シードロットについて3. 1 および 3. 2 の試験を行う。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が適当と認められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない。

##### 2. 1. 2 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

##### 2. 1. 3 培養液

細胞培養液には適当な細胞増殖因子、0.002w/v% 以下のフェノールレット及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり50 ng未満となるように、途中の操作を加えなければならぬ。

ウイルス培養液は、0.002w/v% 以下のフェノールレット、適当な安定剤及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

## 乾燥弱毒生麻しんワククチン

### 1 本質及び性状

本剤は、弱毒生麻しんウイルス（以下「ウイルス」という。）を含む乾燥製剤である。溶剤を加えるときは、無色又は帯赤色の澄明な液剤となる。

### 2 製法

#### 2. 1 原材料

##### 2. 1. 1 製造用株

本剤の製造に適当と認められたウイルス株を用いる。ただし、本剤に含まれるウイルスは、その株が適当と認められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が5代を超えてはならない。

##### 2. 1. 2 ニワトリ

ウイルスの培養に用いるニワトリ胚は、発育鶏卵から採取する。

##### 2. 1. 3 培養液

細胞培養液には適当な細胞増殖因子、0.002w/v%以下のフェノールレット及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、ペニシリンは用いてはならない。

細胞増殖因子として異種血清又はその画分を用いたときは、最終バルク中の血清アルブミン含量が1用量当たり50ng未満となるように、途中の操作を加えなければならぬ。

ウイルス培養液は、0.002w/v% 以下のフェノールレット、適当な安定剤及び必要最少量の抗生物質を加えることができる。ただし、異種血清若しくはその画分又はペニシリンを加えてはならない。

## 2. 2 原液

### 2. 2. 1 細胞培養

1 回処理したニワトリ胚培養細胞を個別培養細胞とみなす。ウイルス株の接種前に細胞変性を認めてはならない。個別培養細胞について、3. 3 の試験を行う。

### 2. 2. 2 ウイルス浮遊液

ウイルスの培養には、ニワトリ胚培養細胞を用いる。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別別ウイルス浮遊液について、3. 4. 1 の試験を行う。個別別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 4. 2 の試験を行う。

### 2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 5 の試験を行う。

### 2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば希釈して最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等を加えることができる。ただし、抗生物質を加えてはならない。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。  
最終バルクについて、3. 6 の試験を行う。

## 3 試験

### 3. 1 シードロット (マスターシード) の試験

マスターシードについて、3. 4. 1. 1 無菌試験を行う。

### 3. 2 シードロット (ワーキングシード) の試験

## 2. 2 原液

### 2. 2. 1 細胞培養

1 回処理したニワトリ胚培養細胞を個別培養細胞とみなす。ウイルス株の接種前に細胞変性を認めてはならない。個別培養細胞について、3. 1 の試験を行う。

### 2. 2. 2 ウイルス浮遊液

ウイルスの培養には、ニワトリ胚培養細胞を用いる。個別培養細胞で培養したウイルス浮遊液を集めて個別ウイルス浮遊液とする。

個別別ウイルス浮遊液について、3. 2. 1 の試験を行う。個別別ウイルス浮遊液を合わせてろ過前ウイルス浮遊液とする。この際、適当な安定剤を加えることができる。

ろ過前ウイルス浮遊液について、3. 2. 2 の試験を行う。

### 2. 2. 3 ろ過

ろ過前ウイルス浮遊液に遠心、ろ過等の操作を行い、細胞を除いて適当に混合し原液とする。原液について、3. 3 の試験を行う。

### 2. 3 最終バルク及び乾燥

原液を必要あれば薄めて最終バルクを作る。この際、適当な安定剤等を加えることができる。ただし、抗生物質を加えてはならない。

最終バルクを分注、凍結乾燥する。  
最終バルクについて、3. 4 の試験を行う。

## 3 試験

ワーキングシードについて、3. 2. 1 弱毒確認試験、3. 4. 1. 1 無菌試験、3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験、3. 5. 3 同定試験を行う。

### 3. 2. 1 弱毒確認試験

試験には麻しんウイルスに対する抗体の証明されないマカカ (*Macaca*) 属又はセルコピテクス (*Cercopithecus*) 属のサルを用いる。

検体を適当な濃度に希釈して試料とする。

サル15匹以上に、1匹当たり試料0.5mLずつを左右各半球視床内に、0.25mLを小脳延髄槽内、1.0mLを皮下にそれぞれ注射する。7日後に1/3に当たる数の動物について剖検を行ったとき、その組織に病原体と同等と判断される定型的な麻しんの病変を認めてはならない。残りの動物については、更に注射後21日間観察する。

この間、いずれの動物も麻しん以外の神経系の障害を示してはならず、かつ動物の80%以上は生き残らなければならない。ただし、いずれの動物も接種ウイルスあるいは接種材料中の外来性微生物に基づく異常な臨床症状及び死亡を認めてはならない。更に、観察期間終了時に剖検を行うとき、試験動物の中枢神経組織に接種ウイルス若しくは、接種材料中の外来性微生物に基づく異常な病変を認めてはならない。また、臨床的あるいは病理組織学的に免疫不全を示唆する所見若しくは、明らかに免疫学的な基礎疾患を認めた動物については判定対象から除外する。また、剖検時に採血して血中抗体を測定するとき、80%以上の動物に麻しんウイルスに対する抗体の発現を認めなければならない。別に対照として検体を注射しないサル4匹のうち、2匹を検体を注射した動物と同一容器内に、他の2匹を検体を注射した動物と同一室内に置き、同時に21日間観察する。これらの対照動物は、観察期間中に異常を示してはならず、

かつ観察期間の終了時に採血して血中抗体を測定するとき、麻疹ウイルスに対する抗体の発現を認めてはならない。  
ただし、過去の原液の試験において、弱毒が確認された場合には、そのウイルスに由来するワーキングシードであれば本試験を省く事ができる。

### 3. 3 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞の25%に当たる量又は500mlに相当する量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

#### 3. 3. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ条件で培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、対照培養細胞の20%以上が非特異的又は偶発的事由により観察できなくなつてはならない。

#### 3. 3. 2 培養細胞による試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、3. 5. 2. 2を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

### 3. 4 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 4. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 4. 1. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならぬ。

##### 3. 4. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 5. 2. 2を準用する。この場合、必要あれば、あらかじめヒト、サル及びニワトリ以外の動物で作った抗麻疹ウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものについて行う。

### 3. 1 ニワトリ胚培養細胞の試験

個体別培養細胞の25%に当たる量又は500mlに相当する量を対照培養細胞とし、これについて、次の試験を行う。

#### 3. 1. 1 培養観察

対照培養細胞を、ウイルスを接種することなく、ウイルス培養と同じ条件で培養するとき、外来性ウイルスによる細胞変性を認めてはならない。また、観察期間中、対照培養細胞の20%以上が非特異的又は偶発的事由により観察できなくなつてはならない。

#### 3. 1. 2 培養細胞による試験

観察期間の終わりに、対照培養細胞のそれぞれの容器から維持液を採り、必要あれば混合して試料とし、3. 3. 3. 2を準用して試験するとき、適合しなければならぬ。

### 3. 2 ウイルス浮遊液の試験

#### 3. 2. 1 個体別ウイルス浮遊液の試験

##### 3. 2. 1. 1 無菌試験

一般試験法の無菌試験法及びマイコプラズマ否定試験法を準用して試験するとき、それぞれに適合しなければならぬ。

##### 3. 2. 1. 2 外来性ウイルス等否定試験

3. 3. 3. 2を準用する。この場合、必要あれば、あらかじめヒト、サル及びニワトリ以外の動物で作った抗麻疹ウイルス免疫血清で処理してウイルスを中和したものについて行う。