

201034020B

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 21-22 年度 総合研究報告書

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	10
	班会議開催資料	15
	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)	21
	「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)	25
	「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、サノフイーパスツール)	31
	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	41
	岩城正昭(国立感染症研究所)	43

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	45
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		51
乾燥弱毒生風しんワクチン		61
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン		71
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン		80
乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン		83
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		86
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、松尾理加		89
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		95
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)		105
細菌ワクチン、抗毒素に関する調査・研究		
岩城正昭		110

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	114
肺炎球菌ワクチン異常毒性否定試験の検定からの削除要件について 和田昭仁	117
グロブリン製剤の重合物否定試験について 野島清子 他	119
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	123
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	125
動物を用いた安全性試験について 浜口 功 他	128
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	
	136

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) **研究者**：本研究は、平成 21 から 22 年の間、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
	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
	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	H21-22・細菌製剤協会・常務理事
	秋本芳則	細菌製剤協会・H21 技術委員会幹事・(財)化学及血清療法研究所
	末原章宏	細菌製剤協会・H22 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
	欧州製薬団体連合	
	杉本俊二郎	H21-22・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	H21-22・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	H21-22・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	H21-22・日本技術代表・在日技術委員会代表	
池田孝則	H21-22・万有製薬 (MSD)	

研究協力者	日本赤十字社
	宮作麻子 H21-22・血液事業本部・参事
	国立感染症研究所
	田島 茂 H21-22・ウイルス第一部
	池田真紀子 H21-22・ウイルス第一部
	林 昌宏 H22・ウイルス第一部
	モイメンリン H22・ウイルス第一部
	小滝 徹 H22・ウイルス第一部
	大松 勉 H22・ウイルス第一部
	倉根一郎 H21・ウイルス第一部、H22・副所長
	石井孝司 H21・ウイルス第二部・室長
	清原和子 H21・ウイルス第二部
	竹田 誠 H21・ウイルス第三部・部長
	柴山恵吾 H21・細菌第二部・室長
	山本明彦 H21・細菌第二部
	水落利明 H21・血液安全性研究部・室長
	岡田義昭 H21-22・血液安全性研究部
	野島清子 H21-22・血液安全性研究部
	益見厚子 H21-22・血液安全性研究部
	倉光 球 H21-22・血液安全性研究部
松尾理加 H21-22・病原体ゲノム解析研究センター	
佐藤佳代子 H21-22・インフルエンザウイルス研究センター	
嶋崎典子 H21-22・インフルエンザウイルス研究センター	
河野直子 H21-22・インフルエンザウイルス研究センター	
厚生労働省医薬食品局	
木村武洋 H21・審査管理課	
古賀大輔 H21・審査管理課	
医薬品総合機構	
丈達泰史 H21・生物系審査第二部	
福永悟史 H21-22・生物系審査第二部	
腰塚哲朗 H22・生物系審査第二部	

その他	
研究協力者	上村晃一朗 H21-22・化学及血清療法研究所 品質管理部
	武宮陽子 H21-22・日本製薬株式会社 品質管理部
	木村成明 H21-22・日本赤十字社血漿分画センター 品質管理部
	植木英敏 H21・日本赤十字社血漿分画センター 品質管理部
	竹内次雄 H21・日本赤十字社血漿分画センター 品質管理部
	渡辺嘉治 H21-22・バクスター株式会社 品質管理部
	森 堅志 H21-22・株式会社ベネシス 品質管理部
	三上貢一 H21・CSL ベーリング株式会社 八潮工場品質管理部
	大根田 守 H22・CSL ベーリング株式会社 八潮工場品質管理部
	内山 進 H22・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に関する意識は極めて高い。一方、医薬品製造販売の規制に関しては 2005 年の薬事法改正により 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の基準、あるいは適正製造規範と呼ばれる) 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 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であるが、実は共通部分は基本部分に限られ、生物学的製剤に関する部分では承認申請の際の詳細な技術的要件、ロットリリース要件は多い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 医薬品規制調和国際会議) が発足し、承認審査に関わる部分について

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生物学的製剤の修正を提案することを計画した。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

2005 年の改正薬事法により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。GMP 制度の採用によ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。この一方で、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、他方で海外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グローバルに変化している。これらの変化に迅速に対応するには、生物学的製剤基準及び検定基準で定めた品質管理試験がわが国に特化していることが障害になっているという声があり、国際的に共通で汎用性を高い記載に改めるべきではないかとの声が起きている。

本研究班では、あらかじめ厚生労働省審査管理課より内外の生物学的製剤の製造・販売業者に生物学的製剤基準に対する要望を聞き、その要望内容が試験法による者であった場合には、WHO や諸外国(EP あるいは UAP)の規制と我が国の規制を比較し、共通性の高い生物学的製剤基準の姿を提案可能かどうか検討した。この議論最中、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とその蓄積結果が無駄になることに対して大きな抵抗となった。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すべきかという点については、科学的な考えだけでは結論を出せなかった。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、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. 総合総括研究報告書

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、ようやく2005年の薬事法改正により完全施行となったものである。これにより、生物学的製剤についても、系統的に一定品質の製剤の提供が可能になった。これらGMPの基本部分は各国で共通となったが、許認可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り、規制要件を満たすためには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るとされている。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、それらの案について検討を行った。

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WHO(世界保健機構)や諸外国(主に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、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、ならびに規制当局の担当者を協力研究員として招き、検討した。

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訂要望について、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。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、検討作業を分担する研究班を組織し検討した。検討結果は III. **業界からの生物学的製剤基準改訂要望**

と研究班の取り組み【資料1】に一覧にした。

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物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した。その結果は 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【資料1】の一覧に示した。

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

【資料 2】

H21 年度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。