

### 【資料 3】

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、柘元巖、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

(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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(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

(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

(5) 今後の活動について

12:35-12:40 加藤 篤

以上(敬称略)

**【資料 4】**

H22 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  
分担者研究会議**

**【日時】** 2010 年 12 月 22 日(水曜日) 10:00~12:00

**【場所】** 国立感染症研究所戸山庁舎 共用第三会議室

**【議事次第】**

岩城分担研究班、「細菌ワクチン、抗毒素に関する調査研究」

和田分担研究班、「肺炎球菌ワクチン異常毒性否定試験の改正」

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」

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」

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」

終元分担研究班、「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」

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」

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」

浜口分担研究班、「動物を用いた安全性試験について」

野島、「グロブリン製剤の重合体否定試験について」

その他

**【資料5】**

H22 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  
全体研究班会議**

**【日時】 2011年2月22日(火曜日) 13:30-17:00**

**【場所】 国立感染症研究所戸山庁舎 共用第一会議室**

次 第：

**【会議開催について】**

はじめに 国立感染症研究所 ウイルス第三部 加藤 篤 13:30～13:40

**【生物学的製剤基準をめぐる最近の話題について】**

(1) 「ワクチンの品質審査と生物学的製剤基準」 13:40～14:10

鹿野真弓(医薬品総合機構、生物系審査第二部、部長)

(2) 「ワクチンは、つかわれなくては意味がない」 14:10～14:40

小林利彦(東京大学薬友会・会長)

(3) 「生物学的製剤基準のあり方：企業の立場から」 14:40～15:10

池田昇司(欧州製薬団体連合、サノフィパスツール・ワクチン部門・薬事担当)

**【生物学的製剤基準に関する業界要望事項のまとめ】**

国立感染症研究所 ウイルス第三部 加藤 篤 15:10～15:20

**【研究班報告】**

**細菌性ワクチン・抗毒素** 15:20～15:40

和田班活動報告 肺炎球菌ワクチンについて

岩城班活動報告 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

**ウイルス性ワクチン** 15:40～16:30

加藤班活動報告 麻しん、風疹、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

白土班活動報告 DPT-sIPV の生物学的製剤基準案作りについて

高崎班活動報告 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

板村班活動報告 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

柗元班活動報告 組換えヒトパピローウイルスワクチンの規格試験について

**血液製剤** 16:30～16:50

浜口班(野島)活動報告 グロブリン製剤の重合物否定試験について

駒瀬班活動報告 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

**動物を用いた安全性試験について** 16:50～17:00

浜口班活動報告 動物を用いた安全性試験について：異常毒性否定試

生物学的製剤基準をめぐる最近の話題について(1)

「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、部長)

## 品質審査と承認前検査

### 品質審査

- ・ 製造・品質管理、生物学的製剤基準の審査は、厚生労働省からPMDAに委託。
- ・ 感染症の研究者を品質専門委員として指名。
- ・ PMDAは審査結果を厚生労働大臣に報告。

### 承認前検査

- ・ 厚生労働省から試験研究機関（感染研）に依頼。
- ・ 承認前検査は、新医薬品の承認申請書に記載された「規格及び試験方法」の試験を実施し、製品の品質を適切に評価できる試験方法であることを実地に確認するもの（S37.9.20薬発第493号、当時は特別審査）。
- ・ 特別審査から承認前検査に名称変更（H16.4.1薬食発0401005号）。

## 7千の品質審査と生物学的製剤基準

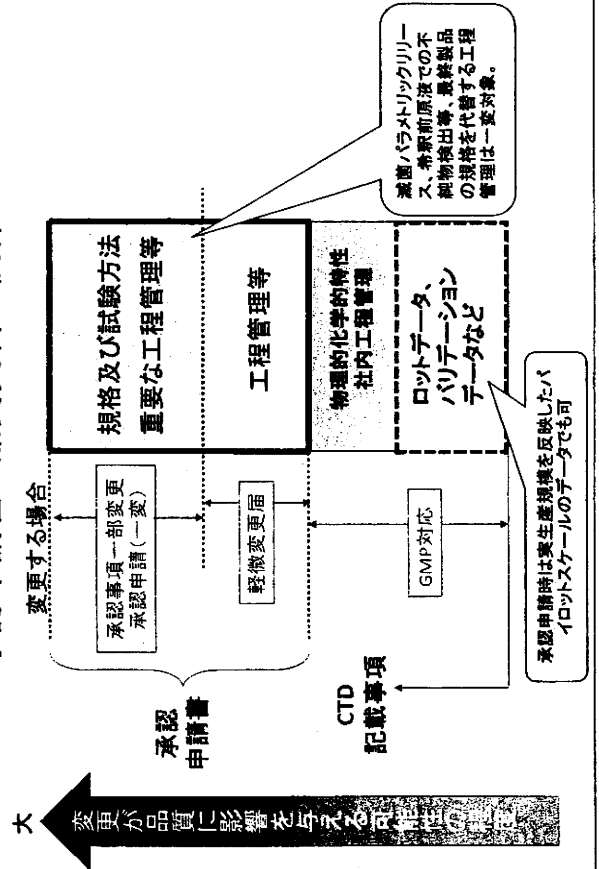
医薬品医療機器総合機構

生物系審査第二部

鹿野真弓



## 生物学的製剤基準が無い医薬品の承認申請書と品質資料の関係



## 生物学的製剤基準

### 薬事法第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。

生物学的製剤基準

生物由来原料基準

# ワクチンの審査では、品質審査が 律速になる場合が多い

- ・ 生物由来原材料の管理、ウイルス株・菌株の管理、不純物除去、弱毒性保持、不活化の確認等、製造工程管理が極めて重要
- ・ 有効成分が複数のワクチンは、それぞれの成分について審査が必要

例：ニューモバックスNP (23)、フシベナー (7)、サーバリックス (2)、麻しん風しんワクチン (2)

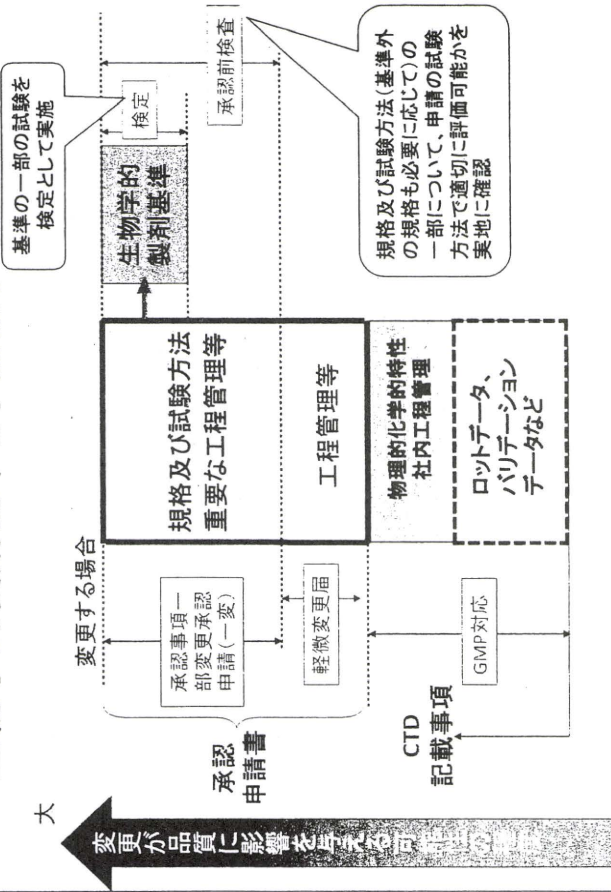
- ・ 生物学的製剤基準は、医薬品部会上程前に、パズコム、WTO通報が必要のため、通常の医薬品より2ヶ月早めに品質審査を終える必要がある。

## 審査期間の目標値

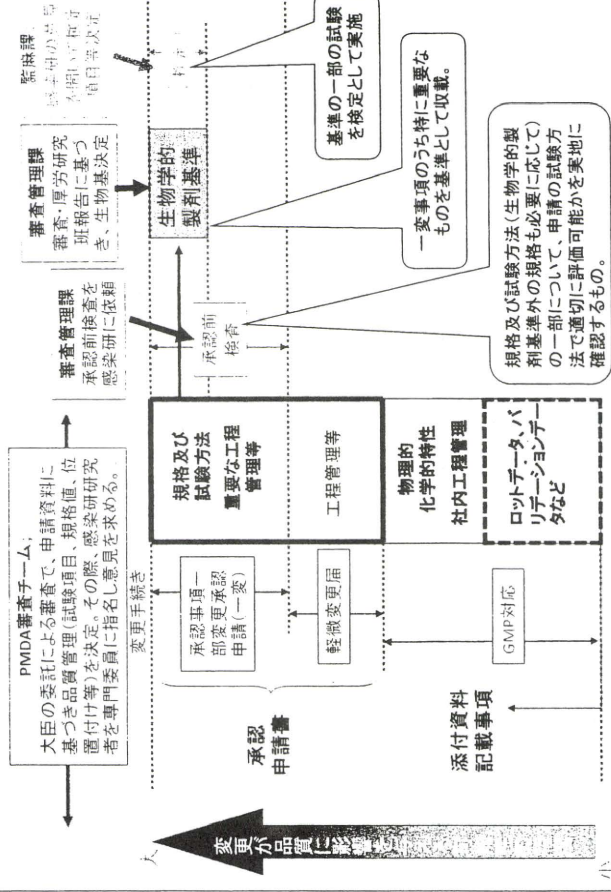
年度	優先審査品目		通常品目	
	行政側 期間	申請者側 期間	行政側 期間	申請者側 期間
H21年度	11ヶ月	6ヶ月	19ヶ月	7ヶ月
H22年度	10ヶ月	6ヶ月	16ヶ月	5ヶ月
H23年度	9ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	3ヶ月
H24年度	9ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	3ヶ月
H25年度	9ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	3ヶ月

より迅速な審査が求められる

## 生物学的製剤基準と承認前検査・検定



## 品質審査、承認前検査、検定の関係



# 平成16年度以降承認品目 (特例承認除く)

品名	申請者	取り扱い
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」	武田薬品	通常
ミールビック	阪大微研	通常
ニューモバックスNP	万有	迅速
アクトヒブ	サノフィバシール 第一ワクチン	通常
沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	北里研	優先
沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	阪大微研	優先
ジェービック	阪大微研	迅速
プレバナー	ワイス	優先
サーバリックス	GSK	優先
沈降インフルエンザワクチン(H5N1)	化血研	優先
はしか風しん混合ワクチン「北研」	北里研	通常
センセバック	化血研	迅速

「優先」は、優先審査及び希少疾病用医薬品

## 迅速な品質審査のために

- ・ 十分な情報が記載された申請資料の作成
  - 品質資料の作成は早めに着手!
- ・ PMDAの相談制度の利用
  - 対面助言 (品質相談)
  - 事前評価相談
- ・ 特に、有効成分数が多いワクチンや新規性の高いアジュバントを含有するワクチンは審査期間が長くなる可能性が高いため、事前評価相談、品質相談の利用を検討いただきたい。
- ・ 輸入ワクチンについては、海外製造所での製造方法の変更状況を随時把握していただきたい。



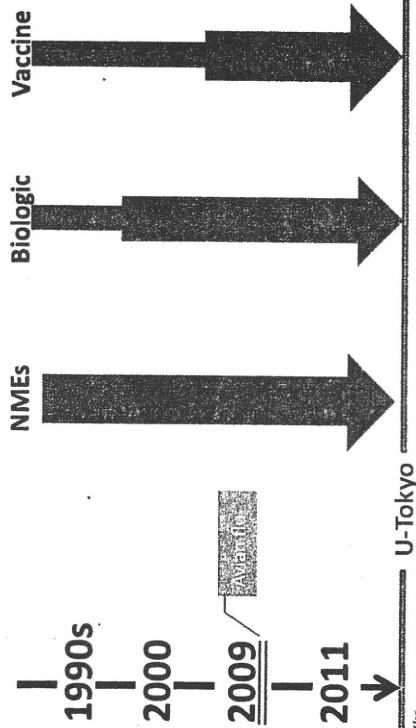
## 生物学的製剤基準をめぐる最近の話題について(2)

「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)

# I.なぜ、今、ワクチンなのか

1. Big-Pharmaの資源(ヒト・カネ・モノ)配分



U-Tokyo

GTV/ea

# “ワクチンは、 つかわれなければ意味がない”

平成23年2月22日

国立感染症研究所

東京大学薬友会 会長 小林 利彦

toshi.yakuyu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

IP reserved

U-Tokyo

GTV/ea

## ○NMEs (小分子合成品)

小分子(合成化合物中心)による unmet medicines と tailored medicines の行き詰まりにより、biologics (高分子蛋白) に席を譲った形である。小分子は、また復活の時を迎える。

## ○Biologics (高分子蛋白)

DNA 解析により疾病に関わる生体蛋白質の同定とその応用により unmet and tailored medicines の切り札として登場。

## ○ワクチン

2009年の鳥インフルエンザの発生により、世界の注目を浴びた。ワクチン全体に脚光!

U-Tokyo

GTV/ea

Talking points.....

I.なぜ、今、ワクチンなのか

II.ワクチンは、使われなくては意味がない

III.ワクチン普及の新しい試み

IV.米国のワクチン政策

V.おわりに

U-Tokyo

GTV/ea

## ○ ワクチンの特徴

- 予防医療への貢献  
世界的に増大する医療費を抑えるには、できるだけ病人をつくらない事である。
- 研究投資の対象とIP上リスクが少ない  
研究開発の困難さに加え、製造法が複雑である  
-----後続品が出にくい。
- 国家政策が 2009年を境に大きく変わった  
-----政府関係の支援という追い風。

U-Tokyo

GTV/e

ホワイトハウス  
報道官室

緊急発表

2009年9月17日

## 大統領がH1N1型インフルエンザの世界的流行の阻止計画を発表

本日、オバマ大統領は、米国が今後もH1N1型インフルエンザウイルスの世界的拡大を積極的に阻止するための取り組みを続け、世界保健機関(WHO)を通じて、諸外国にH1N1型ワクチンの供給の10%を提供する用意があると発表しました。

疫病に国境はないこと、そして米国民の健康は世界各国の国民の健康とは切り離せないという認識のもと、米国はオーストラリア、ブラジル、フランス、イタリア、ニュージーランド、ノルウェー、スイス、英国と連携しながら、この措置を実行する意向である。

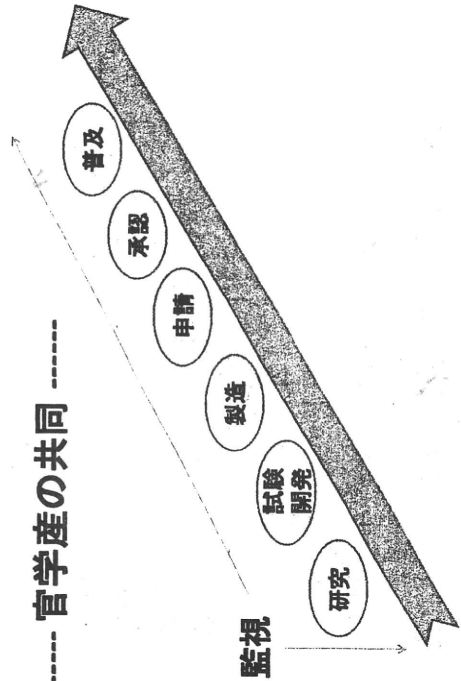
この措置がなければワクチンに直接アクセスできない諸国を支援するため、米国はワクチンが供給可能になり次第、継続的にWHOにH1N1型ワクチンを提供する。

U-Tokyo

GTV/e

## ○ ワクチン開発の工程

-----官学産の共同-----



U-Tokyo

GTV/e

## I-2. ワクチンとは

○ ワクチンは医薬品とは違う

- ・ 予防ワクチンは健康な人に投与される
- ・ 多くのワクチンが幅広く使用されている
  - 州によって修学的前提条件となっている
- ・ ワクチンは極めて安全でなければならぬ
- 国民の信頼を維持することが不可欠
- ・ 効用が極めて明白であること

(FDA)

U-Tokyo

GTV/e

## ○ 2009～2010年、成功した日本の水際作戦

----- 2010年3月23日 時点 -----

	死亡率	死亡数
日本*	0.15%	198人
米国	3.96	
英国	0.76	
フランス	0.50	

\* 日本はワクチンの購入に 1126 億円支出

出典：国際医薬品情報 2010年8月9日

GTV/e

U-Tokyo

## 3. Biologics 専門メーカーは、どう出るのか

○ ワクチンビジネスは、新たに開始するには、技術の確立に時間がかかり過ぎ、間に合わない。

買収しかないか (Time is Money!)。しかし、もう残っていない？

○ Amgen は手を打った (2011年1月) !  
BioVex (がんワクチン会社)

GTV/e

U-Tokyo

## II. 優れたワクチンも使われなくては意味がない

### 1. ワクチンビジネスの世界のトレンド

— 6社が“鎧”を削っている —

- GSK : 1/4市場
- Pfizer : 新規参入 (powder Med, Wyeth)
- Merck : 自社技術
- Novartis : Chiron 買収
- Sanofi-Aventis: 老舗パズール研、Genzyme 買収
- J&J : 新規参入 (CruceII 買収)

\* 世界市場は約2兆円 (日本600億円)、2011年以降年率 10%伸び

GTV/e

U-Tokyo

## 2. 日本におけるワクチンビジネスの国家政策

・ 武田、第一三共、アステラスなど日本メーカーも日本のワクチン専門企業や研究機関と連絡したり、外資との積極的に研究・販売の提携している。

・ 将に戦国時代！ “強力な、ぶれない” 国の政策が必要である。

GTV/e

U-Tokyo

## 2. NUAC(National Vaccine Advisory Committee)

### 国家ワクチンアドバイザー委員会

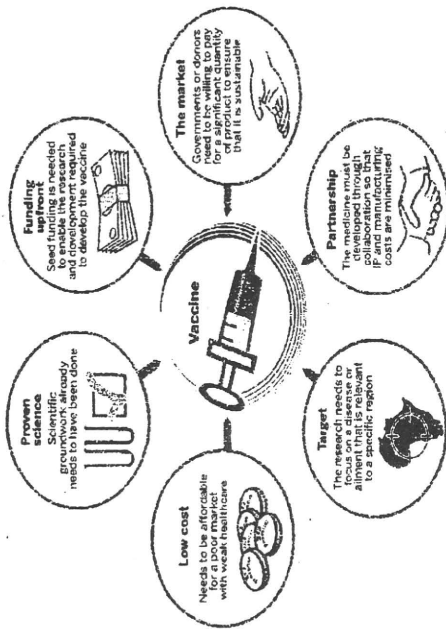
#### 憲章

- ・国家ワクチンアドバイザー委員会(NVAC)は、プログラムの責務に関する諸事項に関して、国家ワクチンプログラムの所長に助言及び提言を行うものとする

U-Tokyo

GV/ea

## Ⅲ. ワクチン普及の新しい試み(アフリカ対象)

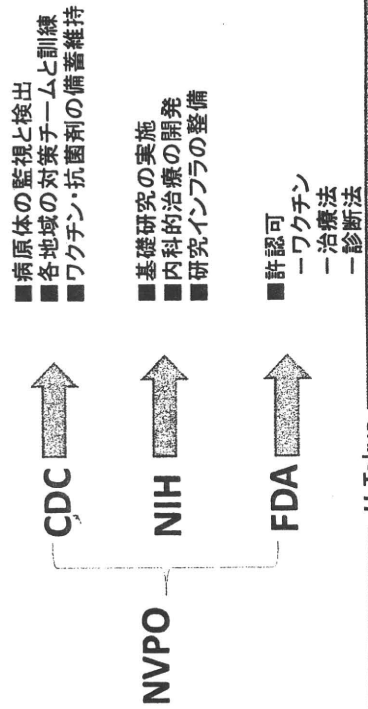


U-Tokyo

GV/ea

## Ⅳ. 米国のワクチン政策

### 1. NVPO (National Vaccine Program Office) 国家ワクチンプログラムオフィス



U-Tokyo

GV/ea

この委員会は以下の機能を持つ:

- ・米国において安全で効果的なワクチン製品の適切な供給を確保するための手段に関して、調査および提言を行う
- ・国家ワクチンプログラム所長が、ワクチンの安全性と有効性を向上するために実施すべき研究の優先事項、およびそのほかの手段に関して提言を行う
- ・国家ワクチンプログラム所長に、毎年、政府と政府外の協力活動において最も重要な分野を確認する

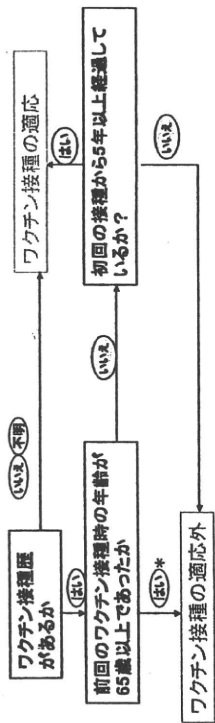
U-Tokyo

GV/ea

### 3. ACIP/Advisor Committee on immunization Practices

- 予防接種諮問委員会と訳されているが、連邦政府の意思決定過程におけるアドバイザーと勧告を行事。全ての会議は公開で行われ、資料は誰でも見られる。

●例として：65歳以上の高齢者にワクチンを接種する場合のアルゴリズム



※注) 65歳以上で肺炎球菌ワクチンの接種を受けたものは再接種の適応外である。

U-Tokyo

GTV/14

### V. おわりに

- 
- 
- 
- 

U-Tokyo

GTV/14

## 生物学的製剤基準をめぐる最近の話題について(3)

「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, サノフィパスツール・ワクチン部門・薬事担当)

日本のワクチンに関する臨床、薬事及び技術面においての  
ハーモナイゼーション (2008年)

欧州製薬団体連合会(EFPIA)は次の2つの障壁について  
懸念しています。

世界的に使用されているワクチンが、日本で承認される  
ための要件を明確にした臨床開発および薬事ガイドライン  
がない。

- 2010年5月非臨床及び臨床ガイドライン通知

日本のワクチン技術規格と、欧米及びWHOで広く採用  
されている規格との間に違いがある。

- 2009年 厚生省生物学的製剤基準改訂要望・意見募集、
- 2009年 医薬品を巡る環境の変化に対応した生物学的製剤基  
準改正の厚生科学研習設置

生物学的製剤基準のあり方：企業の立場から

EFPIAワクチン委員会

池田 昇司

2011年2月22日

生物製剤基準と海外規格及び試験方法の相違点の認

識に

向けての検討

規格及び試験方法に関して、海外と日本で相違点が  
存在します。

最新の技術知識及び動物を用いた試験を減少させるため、  
生物製剤基準と海外規格及び試験方法の相違点を認識す  
るための協議が必要です。

海外と日本の相違点の背景を理解し、相違点を科学的に  
的に認識するために、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会議を提案しま  
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ヤップ  
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。



## 海外の試験結果の国家検定への受け入れ

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の試験結果で市場に出荷できないかをご検討頂きたいと思えます。

試験の重複：輸入ワクチンの場合

- ① 海外製造所での出荷試験
- ② 当該地域での国家検定 (OMCL試験)
- ③ 輸入後の日本での自家試験
- ④ 日本の国家検定

7

## 海外の規格および試験方法の認証

海外のワクチンを日本へ速やかにかつ遅滞なく導入するために、ワクチンの規格及び試験方法の相違点の解消が必要です。  
現時点で、相違点を解消する一つの方法として、既存のEPまたはUSPの規格及び試験方法を認証することを提案します。

例：EPまたはUSPの規格及び試験方法を利用可能とする記述をMRBPIに明示する。

6

## MRBPの日本薬局方(JP)への統合

ワクチンの規格及び試験方法に関して、最新の技術知識に基づき定期的に見直される必要があります。  
見直しは公式な場で、国際的な協力体制の中でなされるのが重要です。

MRBPを日本薬局方(JP)に統合することを提案します。

JPは5年に1回の改訂が行われており、ワクチンの規格及び試験方法についても定期的な見直しが可能となります。  
見直しのプロセスが明確化され、オープンな議論ができます。  
欧米では、ワクチンの規格及び試験方法は、薬局方(EPまたはUSP)に記載されており、MRBPをJPに統合することで、EP/USPとの連携の進展が期待できます。

6

## 海外の試験結果の国家検定への受け入れ

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の試験結果で市場に出荷できないかをご検討頂きたいと思えます。

試験の重複：輸入ワクチンの場合

- ① 海外製造所での出荷試験
- ② 当該地域での国家検定 (OMCL試験)
- ③ 輸入後の日本での自家試験
- ④ 日本の国家検定

7

## MRBPの日本薬局方(JP)への統合

ワクチンの規格及び試験方法に関して、最新の技術知識に基づき定期的に見直される必要があります。  
見直しは公式な場で、国際的な協力体制の中でなされるのが重要です。

MRBPを日本薬局方(JP)に統合することを提案します。

JPは5年に1回の改訂が行われており、ワクチンの規格及び試験方法についても定期的な見直しが可能となります。  
見直しのプロセスが明確化され、オープンな議論ができます。  
欧米では、ワクチンの規格及び試験方法は、薬局方(EPまたはUSP)に記載されており、MRBPをJPに統合することで、EP/USPとの連携の進展が期待できます。

8

## C.1 季節性インフルエンザワクチン

日本では製造株変更時に臨床試験や薬事的な手続が要求されていない。

→EUでは、製造株が変わるたびに有効性・安全性確認の目的で臨床試験の実施が求められる。

EU及びUSはWHOが選定した株を製造株として使用しているが、日本ではWHO推奨株を参考に、国立感染症研究所が製造株を選定している。

→海外との往来が増え、ポーターレスな時代に沿うよう、WHO株で製造されたワクチンも国内で受け入れられるようにする。

## A.1 試験方法の相違 (in vitro vs. in vivo)

例: 沈降ジフテリアトキソイドの無毒化試験

MRBP	EP
モルモット及びウサギを用いる試験	Vero細胞を用いる試験

## A.2 要求される試験項目の相違

例1: 季節性インフルエンザワクチン

MRBP	EP
pH、マウス体重減少試験、マウス白血球減少試験、異常毒性否定試験	不要

例2: 乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)

MRBP	EP
異常毒性否定試験	不要

## 海外との差異の実例1: DTaP混合ワクチン

海外製DTaP-IPVの日本での開発の検討

国産DTaPとの互換性が問題となった(定期接種ワクチンのため)

MRBP (DTaP)への適合が必要条件

基準に適合しない項目

アルミニウム含量

マウス体重減少試験

純度試験、など

この違いが、互換性に及ぼす影響は？

臨床試験で、国産品と同等の安全性・有効性を担保できるか？



海外製4種混合ワクチン開発の障壁

## B.1 アルミニウム含量

例: 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(MRBP 3.2.2)

MRBP	EP
≤ 0.3mg/mL	≤ 1.25mg/1回投与量

## B.2 バルク純度試験

例: 沈降破傷風トキソイド(MRBP 3.1.1)

MRBP	EP
≥ 1500Lf/蛋白質窒素mg	≥ 1000Lf/蛋白質窒素mg

## B.3 トキソイド濃度 (MRBP 3.2.8)

例: 沈降ジフテリアトキソイド

MRBP	EP
≥ 70IU/mL	≥ 30IU/1回投与量

- 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？
  - 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)

15

WHO選定ウイルス株の違い

平成21年度		WHO	
日本		A型株	
A型株	A/プリズベン/59/2007 (H1N1)	A型株	A/プリズベン/59/2007 (H1N1)
B型株	A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)	B型株	A/プリズベン/10/2007 (H3N2)
	B/プリズベン/60/2008		B/プリズベン/60/2008
平成22年度		WHO	
日本		A型株	
A型株	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)	A型株	A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)
B型株	A/ピクトリア/210/2009 (H3N2)	B型株	A/バーズ/16/2009 (H3N2)
	B/プリズベン/60/2008		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などならない。  
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。

13

- 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に基づく製品であっ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「ギョウトラトリ-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は問題となっている。
- 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）。

14

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

### 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)

サマリナーロットプロトコールを導入して、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

SLIP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。

17

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、製業者自身の段階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

EFPIAからの提案 3

MRBPの日本薬局方(JP)への統合

20

18