

と考えている。(監麻課)

- ・ SLP レビューの感染研の所掌業務としての明確化に関して、厚生科学課においても了承されている。法令上、現在の所掌にある検定で読めると考えられるが厚生科学課で確認している。(監麻課)
- ・ SLP レビューの手数料は、必要な業務量から計算されることになる。(監麻課)
- ・ パブコメを募集する前に、ロットリリースにおける SLP の国際的な導入状況と共に国内導入の必要性や将来的な国家検定制度の展望等について渡邊班から提言することが要望された。
- ・ 今後も将来的な国家検定制度のあり方、生物学的製剤基準の位置づけ等について検討を継続する必要がある。
- ・ 一変時の情報伝達は、現在の内規を拡充しルール化する。SLP 導入後は製造の重要工程等の変更を情報提供の対象として加える。伝達ルートはこれまで通り、PMDA 生物系審査第一・二部→厚労省（審査管理課→監麻課）→感染研となる。(監麻課)

軽微変更の取り扱いについて議論されたが、PMDA より生物学的製剤では軽微変更は非常に少ない印象であるとのコメントがあった。

- ・ SLP レビュー体制として、実施者への教育訓練、業務量増加への対応（人員要求、予算要求など）、業績評価への配慮（人事委員会）は、感染研で対応を検討する。感染研及び監麻課から厚生科学課に説明し必要な対応をお願いすることになる。(渡邊所長)
- ・ SLP の電子ファイル提出は、データをトレンド解析する際などに有用であるが、電子媒体の情報管理、データの信頼性の問題があるため継続検討課題とする。また、義務付けるかどうかについては業界の意見を聞く必要がある。
- ・ 予防接種後副反応の情報については、定期接種ワクチンについては結核感染症課、その他の救済対象になったものは PMDA あるいは製造所に分かれて存在し、検定で得られた品質試験成績との関連性等を科学的に検証するため情報の共有を結核感染症課に要望しているところである。(渡邊所長)
- ・ PMDA の GMP 調査部門と感染研の検定部門などの連携は、品質保証の向上にとって有用であり教育的な意義もあることから、定期的に情報交換の場を設ける。(保証

室で調整)

- ・ 新規ワクチンの SLP 書式作成については、現在の承認書は記載が整備されており、重要項目等は明確になっているため審査の最終段階に感染研が製造販売業者と調整し作成可能と考える。(PMDA)

WHO アセスメントにおいて、LR01.04: Mandatory summary lot protocol as part of licensing requirements は Critical とされていることから、その位置づけについては明確にしておく必要がある。

- ・ 承認審査への専門委員としての参加について議論された。感染研としては所を代表して承認審査に参加すべきとの考えがあり、生物基、検定基準の作成、その後検定を実施する上で所内での情報共有も必要と考えている。監麻課では、感染研に専門委員を依頼する場合は、感染研所属の専門委員を直接指名しているのではなく、感染研に推薦を依頼しているとの理解がある。感染研が組織としての参加や必要な情報共有を求めていることは充分理解できるが、PMDA の外部専門委員の依頼としては一専門家個人として指名せざるを得ない。必要に応じて専門委員を追加することが、現状可能な対応策として考えられるのではないかと。

承認前検査の実施あるいは生物基の作成に十分な時間がない状況で対応した事例があり、感染研で十分な検討ができるよう配慮して欲しいとの意見が出され、監麻課から担当課である審査管理課へ伝える旨の回答があった。

最後に、SLP 導入に向け以下（資料5から引用）に示したスケジュール案が示された。

- (1) ~平成22年10月 監麻課主催で、感染研、業界（細菌製剤協会）とのSLP打ち合わせ会議調整
- (2) ~平成22年12月 省令及び検定基準の改正パブコメ
- ~平成23年 1月 省令及び検定基準の改正（施行日は3月を想定）
- (3) ~平成23年 3月 製造記録の要約様式・チェックシステムの検討終了後、通知発出。
- (4) ~平成23年3月~ DPTワクチン等、チェックリストの整ったものから順次施行。
- (5) ~平成23年 3月 WHOワクチンNRAアセスメント 本アセスメント

以上

「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」班

平成 22年 9月 3日

第一回 研究班会議

氏名	所属	参加場所
渡邊 治雄	所長	戸山
倉根 一郎	副所長 ウイルス第一部 部長(併)	戸山
桐生 康生	企画調整主幹	戸山
西條 政幸	ウイルス第一部 第三室 室長	戸山
脇田 隆字	ウイルス第二部 部長	戸山
片山 和彦	ウイルス第二部 第一室 室長	村山
石井 孝司	ウイルス第二部 第五室 室長	戸山
清原 知子	ウイルス第二部 第五室	村山
竹田 誠	ウイルス第三部 部長	戸山
加藤 篤	ウイルス第三部 第三室 室長	戸山
大西 真	細菌第一部 部長	戸山
和田 昭仁	細菌第一部 第三室 室長	戸山
川端 寛樹	細菌第一部 第四室 室長	戸山
荒川 宜親	細菌第二部 部長	戸山
近田 俊文	細菌第二部 第一室 室長	村山
山根 一和	細菌第二部 第一室	村山
加藤 はる	細菌第二部 第二室 室長	村山
佐々木 裕子	細菌第二部 第二室	村山
木村 幸司	細菌第二部 第二室	村山
高橋 元秀	細菌第二部 第三室 室長	戸山
山本 明彦	細菌第二部 第三室	村山
見理 剛	細菌第二部 第三室	村山
柴山 恵吾	細菌第二部 第四室 室長	戸山
蒲地 一成	細菌第二部 第五室 室長	村山

「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」班

平成 22年 9月 3日

第一回 研究班会議

氏名	所属	参加場所
濱口 功	血液・安全性研究部 部長	戸山
岡田 義昭	血液・安全性研究部 第一室 室長	村山
野島 清子	血液・安全性研究部 第一室	村山
大隈 和	血液・安全性研究部 第三室 室長	村山
笠井 道之	血液・安全性研究部 第三室	村山
楠 英樹	血液・安全性研究部 第三室	村山
益見 厚子	血液・安全性研究部 第四室	村山
百瀬 暖佳	血液・安全性研究部 第四室	村山
倉光 球	血液・安全性研究部 第四室	村山
柗元 巖	病原体ゲノム解析研究センター 第一室 室長	村山
嶋崎 典子	インフルエンザウイルス研究センター 第三室	村山
山本 典生	インフルエンザウイルス研究センター 第五室 室長	村山
永田 典代	感染病理部 第二室 室長	村山
網 康至	動物管理室	村山
花田 賢太郎	検定検査品質保証室 室長	戸山
内藤 誠之郎	検定検査品質保証室	戸山
落合 雅樹	検定検査品質保証室	戸山
杉山 厚一	総務部業務管理課 検定業務専門官	戸山
國枝 卓	厚生労働省 監視指導・麻薬対策課 課長	戸山
蛭田 浩一	厚生労働省 監視指導・麻薬対策課 課長補佐	戸山
藤岡 俊太郎	厚生労働省 監視指導・麻薬対策課	戸山
小池 恒	(独)医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部 審査役	戸山
櫻井 信豪	(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部 次長	戸山
加藤 博史	(独)医薬品医療機器総合機構 品質管理部	戸山

厚生労働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
「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」
研究代表者 渡邊 治雄

平成22年度 第2回 研究班会議 議事要旨

平成23年2月10日

日時：平成23年1月14日（金）15:30～18:40
場所：国立感染症研究所 戸山庁舎（感染研第一会議室）

出席者（敬称略）：

〈研究代表者〉

渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

〈研究分担者〉

倉根 一郎 国立感染症研究所 副所長
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〉

桐生 康生 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
西條 政幸 国立感染症研究所 ウイルス第一部長
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室長
藤田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

〈オブザーバ〉

國枝 卓 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長
蛭田 浩一 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長補佐
坪井 隆 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
小池 恒 独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部審査役

資 料：

1. SLP レビュー導入の今後の進め方
2. ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言
(厚生労働省医薬食品局長宛)
3. SLP レビューの導入-これまでの経過と今後の課題-
4. SLP 制度導入全体の流れ (案)
5. 事務連絡

議 事：

- ・ 研究費の執行及び研究報告書についての事務連絡があった (資料 5)
- ・ 研究代表者の渡邊所長より、現在 SLP 導入に向け書式の作成が進められていることが報告された (資料 1)。また、日本の国家検定制度について、国際的な流れと調和しながら改善していく必要があり、今後 (3 年目) は、国家検定、GMP inspection, post-marketing surveillance を担当する組織間の連携、GMP inspection, post-marketing surveillance 情報の検定への活用など、検定制度にとどまらず国としてのワクチンの品質保証体制・制度全体の方向性について検討していきたいとの提案が示された。ワクチン国家検定への SLP 導入の提言については、当初の計画より早く、平成 22 年 12 月 10 日付けで厚生労働省医薬食品局長宛に資料 2 の提言書を提出したことが報告された。さしあたっては、感染研内での SLP レビュー方法の整理、SLP 制度導入に関連する法令等の整備が必要である。
- ・ 内藤主任研究官より、今年度の SLP レビュー導入に係わる経過及び薬事法、生物学的製剤基準、検定制度の歴史的な変遷を対比し、検定制度等の今後の課題について報告された (資料 3)。

現在の検定制度について以下の問題点が指摘された。

1. 検定合格証紙は必要か？

現在、証紙の必要性は科学的にはないと考えられる。また、メーカー側の証紙の貼付にかかるコストの負担も大きいとの説明があった。

→本省を含め他の参加者からも検定合格証紙は廃止してもよいとの考えに賛同する意見が多く、反対する意見はなかった。

2. 併行検定を認めてもよいのではないか？

現在は、原則として検定申請前に製造所ですべての自家試験を終了し、申請時に自家試験記録の提出が求められているが、併行検定を認めることで製造から市場に出荷されるまでに必要な期間の短縮につながるなどの意見が出された。

→感染研で併行検定の実施することに問題がないのであれば、本省としては併行検定を認めることに問題はないのではないかとコメントがされた。

3. 検定手数料について

今後は、各製品のリスクに応じて試験の実施率等を感染研の判断で行えるようにした方がよいとの意見が出されたが、現在の検定手数料は各試験項目の試験実施に必要な費用の積み上げにより算定されている。すなわち、検定告示に定められる全試験項目を全ロットに対して実施することに基づいているため、検定手数料の算定根拠等についても見直さなければ全ロット検定（←試験）の変更は困難ではないかとの指摘がされた。

→ 結論的な整理はされず、法的な解釈や手数料体系の整理をした上で、引き続き検討が必要。

SLP 導入による試験項目の削減について議論された。

SLP 導入により直ちに検定の試験項目が削減されるということではなく、業務運営委員会で作成された「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に従って試験項目は削減されるべきである。SLP レビューが導入されることにより、適正な製造管理及び品質管理が行われていることを感染研が確認できることになるため、得られた製剤の特性と試験成績を蓄積し、その成績に基づき製造所と国（感染研）でのダブルチェックが必要ないと判断される試験項目については検定から削除していくのがよいのではないかとの意見があった。

試験項目の廃止を考える際に、当該試験と臨床の関連性について議論されることがあるが、例えばワクチンの力価はヒトでの有効性とイコールということではない。品質管理試験として設定されている各試験項目は、製品の品質の一貫性を確認するための手法であり、臨床での効果や安全性との関連性が必ずしも必要とされるわけではないことを再認識する必要があるとのコメントがあった。

ドキュメント・レビューのみによる国家検定があり得るのか提議され、そのような状況が想定される血液製剤については、ワクチンとは異なり治療用に使用されるため、国家検定以外の制度により品質を確認していくことは可能ではないかとのコメントが出された。

- ・ 坪井専門官より、SLP 制度全体の流れ（案）等について説明された（資料4）。

これまで、成分及び分量又は本質、規格及び試験方法、製造方法に係わる一変、その他、生物学的製剤基準のパラメータに明らかに変更を与えらると思われ一変が承認される場合、審査管理課（監麻課を通じて）より感染研に対して情報提供されることになっていたが、実際には情報の提供がされてこなかったとの指摘がされた。

→ 一変承認時には、製販／製造業者は、SLP 書式変更の要否に関わらず感染研に一変承認書を提出する。一変の内容により、SLP 書式変更の必要性があると製販／

製造業者が考える場合は、承認後速やかに SLP 書式の変更手続きを進めるため、承認前に感染研に相談することは差し支えなく推奨される。SLP 書式変更の要否についての最終的な判断は、感染研が行う。以上の取り扱いが適当であると提案がなされた。

本省より、検定告示の検定基準に SLP の評価基準を示す必要があると考えているが判定基準を具体的に示すことは可能か？ また、トレンド解析を判定にどう用いるのかなどの疑問が挙げられた。

現在、SLP には規格試験や工程内管理試験の結果が記載される予定であり、具体的にはこれらの結果が承認書に定められる規格幅や管理幅に適合しているかを評価することになる。規格値を満たさない製品が適合と判断されることは考えにくい。しかし、一点記載の目標値としての管理値等については、当該管理値等から一定程度外れているように見えた場合でも、逸脱処理が適正に実施されていれば GMP 上は適合と判断（すなわち、製品が承認の内容に適合していることと判断）されることもあるようだ。したがって、SLP の評価基準として全ての規格や管理基準に係る記載が承認書の記載事項に完全に一致していることを条件とし、当該評価基準を告示に規定することにより厳格に運用することとした場合、問題が生じる可能性があることが指摘された。また、SLP 実施のガイドライン作成の必要性が指摘された。

→ 告示に SLP の評価基準を、例えばワクチンの種類ごとに詳細に記載することは避けた方がよいとの方向で合意されたが、本省の法令担当者と相談の上、記載の詳細度等は引き続き検討する。

トレンド解析については、トレンドの評価が直接判定に反映されるということではなく、ロット毎にトレンドを評価していくことで、通常ロットからの逸脱傾向などが見いだされた際に不適合品がでる前に異常を検知し是正処置につなげることや、現在設定されている規格幅や管理幅が適正か確認することなどに活用できるのではないかとのコメントがあった。

SLP に係わる検定手数料について、平成 22 年 10 月 26 日の監麻課主催の国家検定における製造記録及び試験記録の要約（SLP）の導入についての意見交換会では、SLP を本格導入する際には評価に係わる手数料を追加する可能性があることを細協に対して説明したが、具体的な今後の対応については、感染研及び本省で再度検討する。

以上

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

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国際協調に関する研究

研究分担者 倉根一郎(国立感染症研究所・副所長)
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・部長)

研究要旨:ワクチンの品質、有効性および安全性を確保する上で国家検定試験は必要不可欠である。検定には実験動物が用いられる試験が多い。国際的にはこれらの試験も動物愛護の観点から適正に行われる事が求められている。今回、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの検定試験における動物数削減の試みとして、安全性を確認するための不活化試験において、動物に替えて培養細胞を用いる方法を検討した。培養細胞を用いた試験法は現行の動物を用いる試験法と同等の有効性を有することが明らかにされた。また、用いられる動物数の削減に加え、コスト、期間および労力についても削減が可能と考えられた。今後、国際的な協調の上でわが国の検定試験のあり方について様々な検討をしていくことが重要と考えられた。

A. 研究目的

ワクチンの品質保証のために行われている国家検定においては実験動物が用いられる試験がある。しかしながら、国際的には国家検定についても、動物愛護の観点からその試験法が改善されつつある。わが国においても平成18年に「実験動物の使用及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」が告示されているが、この基準の適用は国家検定などの生物学的製剤に関する利用においても例外ではない。

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は、多くの実験動物(マウス)が使用されている。このうち試験ワクチン中のウイルスの不活化を確認するために行われる不活化試験では、30匹以上の哺乳マウスにワクチン原液を脳内接種し、3週間狂犬病ウイルス固定毒株による感染死または感染症状を示さなければ合格と判定される。この方法は親マウスおよび予備のマウスを含

めると1回あたり50匹以上のマウスを必要とする。

そこで、今回哺乳マウスに替えて培養細胞を使用した不活化試験法について検討した。

B. 研究方法

1) ウイルス:ワクチン株である HEP-Flury 株を mouse neuroblastoma 由来の NA 細胞で増殖させたストックウイルスを用いた。7500 focus forming unit (ffu) / mL のストックウイルスを含むように調整し、その後5倍段階希釈を行い0.048~150 ffu/0.02 mL の6段階のウイルス希釈液を作製した。各希釈段階のウイルス液を2つに分け哺乳マウスおよび培養細胞への接種用ウイルス液とした。希釈液にはワクチン原液を使用した。また、同時にストックウイルスを2% FCS 含有 EMEM で10倍段階希釈し、96 well にて一晚培養したNA細胞に接種し、ウイルス力価を算出した。算出されたウイルス力価に基づき各

試験の接種ウイルス量を補正した。陰性対照としてウイルスを添加しないワクチン原液を使用した。希釈に用いたワクチン原液中の迷入ウイルスは、事前に行った現行の哺乳マウスを用いた不活化試験では検出されなかった。

- 2) 哺乳マウスへの接種実験: 哺乳マウスへの接種は現行の検定試験に準じて行った。4日齢の ddY マウス(日本 SLC, SPF 動物)に 1 匹あたり 0.02 mL のウイルス液を無麻酔で脳内接種した。3 週間毎日観察し、症状を確認した。必要のある場合を除いて、特異的な神経症状を示したマウスに対しては死亡前に炭酸ガスによる安楽殺を実施した。必要に応じてマウス脳および血清を採取した。各希釈段階につき 1 腹の哺乳マウスを使用した。マウスの数は 1 腹あたり 5 匹~8 匹であった。実験は 3 回繰り返して行われた。
- 3) 哺乳マウスへの接種における検出感度の解析: 死亡した個体を陽性、生残した個体を陰性と判定した。また、狂犬病ウイルスによる神経症状を示した個体は陽性、一般症状の低下のみを示した個体は陰性と判定した。瀕死と判断された個体については安楽殺を施行した。狂犬病ウイルスの感染による死亡である事が疑われた個体については脳を採取して RNA を抽出し、狂犬病ウイルス N 遺伝子をターゲットとした RT-PCR 法により脳内のウイルスの存在を確認した。確認された場合には陽性とした。Reed -Muench 法により LD₅₀ を算出した。
- 4) 培養細胞への接種実験: 事前の実験により HEP-Flury 株への感受性が高かった NA 細胞を用いた。細胞は接種前日に 96 well 培養プレートに 2X10⁴/well になるよう播種し、37°C で培養した。10 mL の 2% FCS 含有 EMEM にウイルス液を 2 mL 加え良く混和した。これを、培養上清を除いた細胞に 120 μL/well ずつ加え、35°C で培養した。最終的に 1 well に含まれるウイルス希釈液は 20

μL となった。3 日後に新しく 96 well に用意した細胞に培養後の上清 50 μL/well を移した。この時新しい細胞の培養上清は除かなかった。さらに 3 日間 35°C で培養した。試験は 3 回繰り返して行われた。

- 5) 培養細胞への接種における検出感度の解析: 培養後の細胞の 上清を除き、80% のアセトンで 20 分間固定した。固定後の細胞は使用まで -30°C に保存した。狂犬病ウイルス感染細胞の検出は蛍光抗体法により行った。200 倍希釈した FITC 標識 Anti Rabies monoclonal globulin (FUJIREBIO) により染色し、蛍光顕微鏡による観察で抗原陽性細胞が存在した well を陽性、存在しなかった well を陰性と判定した。Reed-Muench 法により TCID₅₀ を算出した。

(倫理面からの配慮について)

本実験は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得たうえで行った。飼育管理は国立感染症研究所動物実験実施規程に準じて行った。

C. 結果

- 1) 哺乳マウスへの接種における検出感度: ウイルス液が接種された哺乳マウスは、接種後 6 日目から動作緩慢や哺乳困難を示し、その後痙攣や後肢または全身麻痺などの神経症状が発現した。1 LD₅₀ あたりのウイルス量は 2.53~2.71 ffu、平均 2.6 ffu であった(図 1 および表 1)。
- 2) 培養細胞への接種における検出感度: 1 TCID₅₀ あたりのウイルス量は 0.38~0.56 ffu、平均 0.5 ffu であった(図 1 および表 1)。
- 3) 両者のマン・ホイットニの U 検定により、両者の検出感度に差は認められなかった。

D. 考察

サマリーロットプロトコル(SLP) 審査の制度化が決定され、現在導入に向けた準備が行

われている。WHOの指針ではSLPの評価を基本とし、必要に応じてロットごとの検定試験を行う事を推奨している。しかしながら、現実的にはほぼすべての国でロットごとの検定が行われており、検定試験は今後もワクチンの品質保証にとって中心的な役割を果たすことが予想される。

現行の試験方法は実験動物に対する倫理基準が未整理であった事もあり、現在ではより良い試験法が選択可能な場合も多い。現行の検定と同等に安全性および有効性を評価することができ、さらに動物愛護にも配慮した試験法の実施は積極的に推進されるべきであると考えられる。

狂犬病ワクチンの検定試験については、人道的エンドポイントの導入、抗原含有量の測定(抗原検出ELISA法など)、ロットではなくバルクごとでの検定実施、階段希釈ではなく単一希釈での試験実施、各段階希釈での使用匹数の削減、攻撃試験に替えて中和抗体価の測定を行うなどの改善策が検討されている。今回検討した培養細胞を用いた不活化試験法では、使用動物数を1回の検定あたり約50匹、年間では150~300匹減らす事が出来る。

不活化試験では迷入ウイルスを確実に検出することが最も重要である。現行法の感度についてはこれまでデータがなかったが、十分な検出感度があることが確認された。培養細胞を用いた方法での検出感度は哺乳マウスを用いた現行法の約5倍高く、現行法とほぼ同等であることが分かった。

培養細胞を用いた試験には、動物の使用匹数削減の他にも次のような利点がある。

①試験試料の増加:哺乳マウスへの接種で試験に供される試料は0.24 mLであるのに対し、培養細胞を用いる試験法の場合、96 well 培養プレート1枚を使用では2.88 mLの試料を試験することが可能となる。

②試験期間の短縮:現行の哺乳マウスを使用した方法では3週間かかるのに対し、今

回の培養細胞を用いた試験では6日に短縮される。

③試験の安定性:動物を用いる試験では個体差が問題になるが、培養細胞を使用することにより均一な実験結果が得られることが予想される。

④コストと労働力の削減:培養細胞の試験系では哺乳マウスの購入費および飼育費が削減できる。また、試験に要する時間と労力を削減できる。

以上のように、培養細胞の試験系では現行法に比べ、いくつかのメリットがあり、今後様々な検討を重ね実用化に向けて努力していくことが重要と考えられる。

E. 結語

動物愛護の観点から、世界的に検定法の改善が検討されている。これら検定法の改善は動物愛護の面以外にも利点は多く、日本においても適正な品質保証を確保した上で、他国とも連携してよりよい検定方法を模索していくことが重要と考えられる。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. 伊藤(高山)睦代, 中道一生, 倉根一郎, 西條政幸: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における人道的エンドポイント導入の試み. 第14回日本ワクチン学会総会, 平成22年12月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

1) 特許取得

なし

2) 実用新案登録

なし

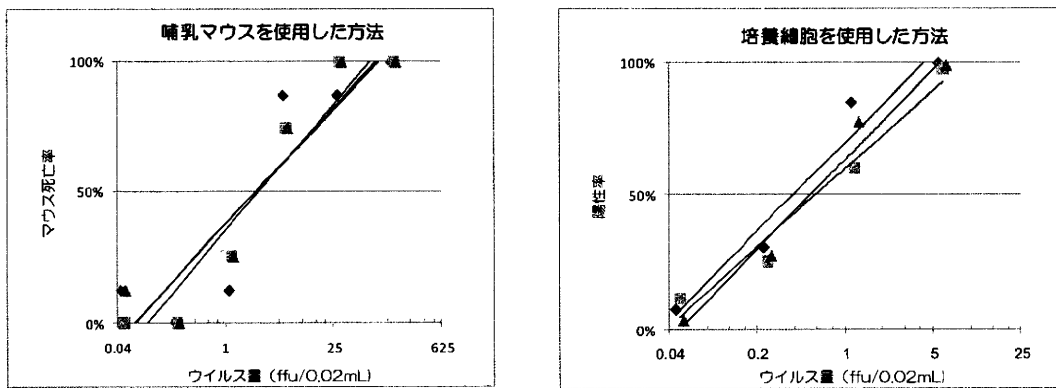


図 1. 哺乳マウスおよび培養細胞を使用した試験法のマウス死亡率および陽性率の推移

表 1. 哺乳マウスおよび培養細胞を使用した試験法の検出感度の比較

	LD ₅₀	TCID ₅₀	LD ₅₀ /TCID ₅₀
1回目	2.5	0.4	6.6
2回目	2.7	0.6	4.5
3回目	2.5	0.5	4.8
平均	2.6	0.5	5.1

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 －
ユニセフ向け BCG ワクチンにおける SLP 審査の経験を踏まえて

研究分担者 荒川宜親 （国立感染症研究所 細菌第二部）

研究要旨

この研究では、ユニセフ等国連機関に輸出されるワクチンの国による品質保証の方法について WHO の考え方と日本の現状を比較検討した。WHO は国連機関が買い上げるワクチンについては製造/リリース国が証明書(Certificate)を発行することを求めている。そして、この証明書は、少なくとも SLP（製造に関する記録の要約）の審査によることが明記されている。またそのロット・リリースは法律に基づいていることを求めている。日本からは、BCG ワクチンがユニセフ向けに輸出されている。日本においては輸出用ワクチンのロット・リリースについては法律で規定されていない。そのため輸出にあたっては、感染研においてロット毎に SLP を審査し、また 10 ロットに 1 ロット程度の割合で依頼試験として試験を実施し、それらの結果を考慮して感染研所長名で証明書を発行してロット・リリースを行っている。また、承認や変更の管理に関しても輸出用ワクチンには日本においては法律の規定がないが、WHO はこれらについても製造国の NRA の関与を求めている。BCG ワクチンについては、輸出向け製品は国内向け製品と同じ製法、製造工程を用いているため、国内向け製剤とほぼ連動しており、感染研としては現行の方式で実質的には国内向け製品と同等の品質保証がされていると解釈している。しかし WHO は今後、製造/リリース国の NRA の関与を強く求めてくる傾向にある。これらの状況から、今後日本においても輸出向けワクチンについても関連法令および品質保証体制の整備が急務となっている。

研究協力者

柴山 恵吾 （国立感染症研究所 細菌第二部）

A. 研究目的

WHO はユニセフ等の国連機関が買い上げるワクチンについて、製造/リリース国の NRA/NCL(品質保証管理当局/国が定めた試験評価機関)によってロット・リリースされることと、証明書(Certificate)が発行されることを求めている(Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, Page 18-19, WHO/BS/10.2128)。その証明書の発行は少なくとも、全てのバッチ(ロット)において、製造に関する記録の要約(Summary Lot Protocol: SLP)の審査によることとされている。これに従い日本からは BCG ワクチンがユニセフ向けに輸出されている。輸出に際して感染研が SLP を審査し、感染研の所長が証明書を発行してロット・リリースを行っている。この研究では、国連機関向け輸出ワクチンのロット・リリースおよび承認(Prequalification)等の方式について、WHO のガイドラインと日本の現状を対比し、問題点等を検討した。

B. 研究方法

ロット・リリースの方式について、WHO の Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO/BS/10.2128)の記載内容と、日本からユニセフ向けに輸出されている BCG ワクチンのロット・リリースの現状を比較検討した。また、ユニセフにインフルエンザワクチンを輸出しているカナダの状況について Health Canada の担当者(Dr. Griffiths)から情報収集を行った。

国連機関が買い上げるワクチンは、WHO による Prequalification を受ける必要があるが、これに関する手続きの改定作業が進められている(WHO/BS/10.2155)。これに関しても、日本の現状と照らし合わせ、問題点を検討した。

倫理面への配慮

該当するものなし。

C. 研究結果

1) WHO の国連機関向け輸出ワクチンのロット・リリースの考え方

Guideline(WHO/BS/10.2128)の18-19頁6.2 Release Certificate Issued by the NRA/NCL of a Producing/Releasing Country for UN Procurementに、国連機関が買い上げるワクチンのロット・リリースに関する考え方が示されている。このガイドラインでは、国連機関が買い上げるワクチンについて、製造/リリース国が証明書(Certificate)を発行すること、そしてその証明書は、少なくともSLPの審査によることが明記されている。製造/リリース国により発行された証明書はその国連機関を通じて輸入国へ送られ、SLPについてはリクエストに応じて送られるとされている。また、製造/リリース国のNRA/NCLが承認事項の変更承認やGMP適合調査、市販後調査を行うことも求めている。国連機関への輸出ワクチンについてNRA/NCLによる監督が適切に行われているかどうかの評価は、WHOのVaccine Indicators (http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities%20/vaccine_indicators/en/index.html)に従って行われる。この中で、ロット・リリースは、その国の法律に基づいていること(Legal provision to perform lot release and issue lot release certificate – Critical)という項目がある。

2) 日本におけるユニセフ向け輸出ワクチンのロット・リリースの現状

日本国内メーカー1社がユニセフ向けにBCGワクチンを製造、輸出している。1986年にWHOから感染研に出荷に際しての証明書発行の依頼があり、1987年から感染研担当部長名、1997年からは感染研所長名で毎ロットについて証明書が発行されている。実際のSLPの審査は製剤担当部が行って来た。また、2005年からは、品質保証レベルの向上のためSLPの審査に加え、10ロットに1ロットの割合で力価試験を実施し、さらにその際には当該ロットのバッチレコードの審査も行っている。現在のところWHOは、日本からのユニセフ向けワクチンの輸出に関する上記の国内手続き等に関して、厚労省或は感染研に対し特段の問題点を指摘していない。

3) ロット・リリースのWHOの考え方と日本の状況との対比

i) SLPのありかたについて

日本から輸出されるBCGワクチンについては、WHOの要求に応じる形で感染研においてロット毎にSLPの審査が実施され、証明書の発行とともにロット・リリースがされている。このように形式上は現行の日本の方式はWHOの要求を満たし、実際毎年数十ロット(数千万ドーズ)がユニセフに輸出されている。ただし、日本におけるSLPの審査体制そもそものありかたについて、未だ不確定

な部分があるため、今後日本とWHOとの間でのSLPの考え方や運用上の違いが表面化しないよう、海外向け製剤について、日本における品質保証体制を明確化する作業が必要となっている。

ii) ロット・リリースの法的な位置づけについて

日本では輸出向けワクチンのロット・リリース体制に関しては、法律に定められていない。そのため、国内向けワクチンのように法的根拠に基づく国家検定を実施することは行なわれていない。ユニセフ向けBCGワクチンのSLPの審査による国の証明書の発行については、1997年9月に厚労省厚生科学課から次の見解が出されている。
・本件証明書は感染研所長による機関としての証明である。

・ユニセフ等から試験依頼の要請があったときはメーカーの依頼負担により有料で引き受ける。
・当該ワクチンのサンプルはメーカーに保管させ、依頼検査の要請があったとき、提出させる。
・ユニセフが自家試験成績書の審査のみによる証明書を可とし、感染研としても、なるべく安くワクチンをユニセフに供給するという国際協力の観点から、どうしても証明書を発行したいというのであれば、従来から協力してきたことでもあり、継続していくことはよい。
・ただし、本件は、感染研の本来業務ではないので、新たな手数料制度を創設することはできないと考える。

また、2005年1月6日、2005年7月14日の検定協議会においても以上の方針が再確認され、また10ロットに1ロットの割合で依頼試験の形で感染研が力価試験と皮膚反応試験を実施することが決定された。感染研はこれらの決定に従って、現在、ユニセフ向けBCGワクチンの試験、審査を行っている。

感染研が実施しているSLPの審査と依頼試験は検定協議会での確認と決定に基づいており、その点では形式上はWHOが求めるような法的文書によるものではないものの、実質的にはある程度の強制力のある取り決めがなされていると言える。ここで、日本以外でも輸出向けワクチンのロット・リリースを法律で定めていない国は多いと考えられる。カナダにおいては、法律はないが、法的な文書(Instrument)を定め、これに基づいて実施しているようである。

4) WHOによるワクチンのPrequalification手続きの改定と、日本の状況について

WHOによるワクチンのPrequalificationとは、ユニセフ等国連機関が購入するワクチンの候補

について、WHO がその適合性(acceptability)を評価(assess)し、その機関に助言するサービスである(WHO provides advice to UN agencies on the acceptability, in principle, of vaccines considered for purchase by the agencies. This service is called prequalification. Page 4, Introduction, WHO/BS/10.2155)。日本の BCG ワクチンは 1987 年に WHO により Prequalification を受けている。

現在 WHO においてワクチンの Prequalification 手続きの改定作業が進められている。概略を添付資料(WHO によるワクチンの Prequalification の手続きの改定について、2010.10.6. ECBS 勉強会用資料)に示した。この改定の主な柱は、WHO による Prequalification の手続きに製造国の NRA の関与をより強く求めるようにすることである。これまでは通常、資料 4 頁に示す手順により、主に WHO とメーカーとの間で Prequalification 作業が行われてきたが、今後は資料 5 頁に示すように WHO と製造国の NRA との間で agreement を結び、各国の NRA が臨床非臨床に関する情報、試験に関する情報、査察に関する方法を WHO に提供し、そして WHO の負担を軽減するというものである。また、Prequalification を受けた後に、メーカーには Annual Report の提出を求めることとし、その中で NRA による変更の承認の記載が求められるようになるというものである(資料 6 頁)。

現在、日本においては GMP 適合調査については薬事法第 80 条で輸出用製剤についても実施することが規定されているが、承認、ロット・リリース、市販後調査については輸出用製剤について法律がなく、生物学的製剤基準、承認書等も存在しない。そのため国内製剤と同じ枠組みでの品質保証は厳密にはできていない。しかしながらユニセフ向け BCG ワクチンは、製造法、製造工程が国内向けワクチンとはほぼ同等であるため、感染研としては国内向けのワクチンについて承認、軽微変更、一部変更の承認を NRA が行うことで、輸出向けワクチンについても連動して同等に品質の保証がされていると解釈することができる。また、国内向けと製造法が異なる部分での変更の承認については、輸出用医薬品の製剤証明の制度を利用し、WHO に報告する方法などが、現在厚生労働省で検討されている。

5) 国立感染症研究所で SLP の審査と評価を実施するための所掌事務の調整

国立感染症研究所の組織や所掌事務、業務を定めた、厚生労働省組織令、国立感染症研究所組織規定、組織細則には、国立感染症研究所は、「試験を実施しその結果に基づいて評価をする機関」という位置づけは、明確に示されているが、「SLP などの書類を審査し評価する機関」として

の位置づけや所掌業務に関する明確な記載は無い。現在の国家検定制度の中でも、自家試験成績書の点検とその結果は、あくまでも、検定結果の判定のための「参考情報」という位置づけに留まっている。一方、各種の申請書類や製造承認書などの文書や書面の審査と評価は、厚生労働省の担当課および、医薬品医療機器総合機構の審査業務、管理業務として位置づけられている。そこで、審査や管理業務に相当すると考えられる SLP の審査や評価を NCL である国立感染症研究所において実施し、ロット・リリースに反映させることを可能にするためには、前記した、薬事法やその関連法令のみならず、厚生労働省組織令、国立感染症研究所組織規定、組織細則などを改訂、整備し、国立感染症研究所が審査業務、管理業務である SLP の審査を所掌業務として実施することが可能となるよう、関連法令の調整や体系的な整備を行うことも急務と考えられる。

D. 考察

ユニセフ向けの BCG ワクチンについては、WHO の求めに応じる形で感染研において SLP の審査を実施し、ロット・リリースを行っているところである。また、10 ロットに 1 ロットの割合で感染研において試験も実施している。現在年間数十ロットがユニセフ向けに輸出されている。今後国内向けワクチンにも SLP の審査を導入する方向で検討と準備が進められており、日本におけるロット・リリース体制とともに、SLP の審査体制などのあり方が議論されているところであるが、将来的にも日本からのユニセフ等国連機関向け輸出に支障を来さないために、WHO の考え方について継続的に情報を収集する必要がある。

ワクチンの承認と製造工程の変更管理についても、WHO は製造/リリース国が実施するべきとしている。日本においては、ユニセフ向け BCG ワクチンは国内向け製剤とほぼ同じ内容で製造工程も同じであり、国内向け製剤に変更がある場合はユニセフ向け製剤も連動していることから、感染研としては、ユニセフ向け製剤は国内向け製剤と同等レベルの品質保証がされていると解釈している。しかし、今後 WHO の考え方との齟齬が出てくる可能性もあり、我が国における品質保証体制やその運用方法について、WHO や諸外国が納得する方式を樹立するとともに、必要に応じて WHO 等を説得する努力が必要となっている。

E. 結論

ユニセフ等国連機関への輸出にあたっては、WHO は製造/リリース国の NRA による SLP 審査に基づいたロット・リリースだけでなく、Prequalification とその後の変更等の管理等におい

でも各国の NRA の関与を今後さらに強く求める傾向にあると考えられる。今後日本においても関連法令あるいは制度と体制の整備が必要となっている。また、一方で、長年日本で培ってきた品質保証の制度や考え方を、WHO の方針に反映させるような取り組みも重要となっている。

F. 健康危機情報

該当するものなし

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

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

WHOによるワクチンのPrequalificationの 手続きの改定について

Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for
purchase by United Nations agencies, Final Draft.

Expert Committee on Biological Standardization Geneva, 18-22 Oct. 2010

2010.9.3. SLP meeting説明資料+補足資料(p.8)

2010. 10. 6. ECBS勉強会説明用
細菌第二部 柴山恵吾

1

WHOによるワクチンのPrequalificationとは

ユニセフ等国連機関が購入するワクチンの候補について、WHOがその適合性(acceptability)を評価(assess)し、その機関に助言するサービス。(WHO provides advice to UN agencies on the acceptability, in principle, of vaccines considered for purchase by the agencies. This service is called prequalification. Page 4, Introduction)

ユニセフは、WHOによりPrequalifyされたワクチンを購入している。

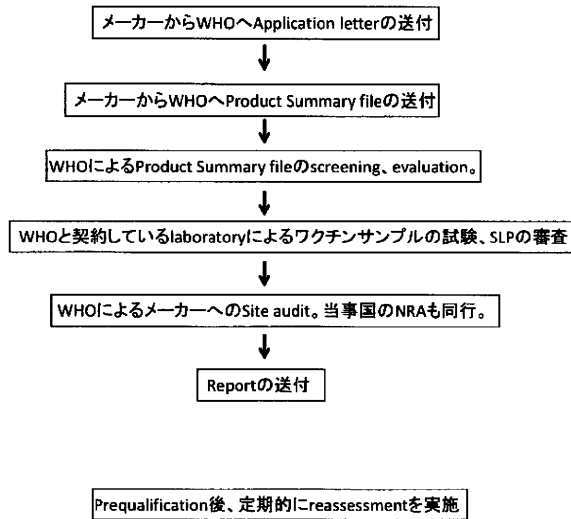
国際社会における需要等から、現在WHOは以下のワクチンを対象としてPrequalificationを実施している。

<p>Proposed list of priorities for the biennium The list below reflects the priority assigned in agreement with the two agencies for the period 2009/2010 as follows:</p> <p>HIGH PRIORITY Bivalent oral polio vaccine (bOPV), Dengue vaccine, DTP based pentavalent combination vaccine (DTP-Hep B-Hib and DTP-Hep B+Hib), Inactivated polio vaccine (IPV), Influenza seasonal vaccines, Measles and measles containing combination vaccines, Meningitis A containing conjugate vaccines, Monovalent oral polio vaccines (1, 2 and 3), Pneumococcal vaccine, Rotavirus vaccine, Tetanus-diphtheria vaccine for adults (Td), Yellow fever vaccine</p> <p>MEDIUM PRIORITY Diphtheria-tetanus vaccine for children (DT), Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine (DTP), DTP based hexavalent combination vaccines containing IPV (DTP-Hep B-Hib-IPV), Japanese encephalitis vaccine</p> <p>LOW PRIORITY BCG, DTP based tetravalent or pentavalent combination vaccines containing IPV (DTP-Hib-IPV or DTP-IPV), Polysaccharide meningococcal A+C vaccine, Rabies vaccine, Tetanus toxoid vaccine (TT), Typhoid vaccine</p> <p>NO PRIORITY DTP based tetravalent combination vaccines (DTP-Hep B, DTP-Hib or DTP + Hib), Haemophilus influenzae type b monovalent vaccine, Hepatitis B monovalent vaccine, Oral cholera vaccine, Polysaccharide pneumococcal vaccines, Rubella monovalent vaccine, Trivalent oral polio vaccine (tOPV) Any other vaccine not in the above priority categories</p> <p>http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_priorities/en/index.html</p>
--

日本のメーカーのものでは、BCGワクチンが1987年にPrequalifyされ、現在までUNICEFに輸出されている(年間およそ6千万dose)。

2

WHOによる通常のPrequalificationの手順の流れ (Page 7-13)



3

Prequalification手順の改定の背景

近年、Prequalificationへの応募が増加してきた。

多種多様なワクチンが出てきて、評価が複雑になってきた。

すでにPrequalifyされた多くのワクチンについても、定期的にReassessmentを行わなければならない。

WHO担当部署の業務量の増加

各国のNRAから積極的に支援を得ることで、Prequalificationに関わる作業を能率化したい。

2010年5月にWHOで各国のNRAによるad hoc committeeで改定作業が行われた。
http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/pq_revision2010/en/

2010年10月のECBSIに提出される予定

4

改定案で新たなPrequalification procedureの追加が提案された(page 14-17)

当事国のNRAが支援をしてWHOのPrequalificationの作業を簡素化する
 Considerations for streamlining the prequalification procedure based on enhanced assistance by
 NRAs. (Page 14-17)

NRAとWHOで以下の必要な項目についてagreementを結ぶ(Page 15)。
 製品の品質、臨床非臨床評価に関する情報を提供する。
 試験の結果についての情報を提供する。
 査察についての情報を提供する。



WHOは以下の必要な項目を実施する(Page 15-17)。
 Product summary fileのかわりに、NRA assessmentのreportをreviewする。
 独自に試験を行う代わりに、NRA/NCLが実施した試験の結果をreviewする。
 NRAによる査察に関するreportをreviewする。そして、Full auditではなくShort auditを実施する。

改定案で、新たにAnnual Reportingが求められ、NRAによる変更の承認の記載が求められることとなった。(Page 22)

A. 変更に関するSummary

Description of variation	Product Summary file Ch/section	CTD X-ref	Responsible NRA			WHO prior approval date
			Prior approval date	Date of acknowledgement of notifiable change	Self-assessable under national law or not applicable to national registration	Or WHO notification date

NRAによる承認に関する記載

ただし、国内法でNRAの承認が必要とされない場合は、事前にWHOの承認を得ることとする。(Page 21)

NRAがどの程度関与しているかにより、WHOのreassessmentの頻度が増減する。(Page 23, Reassessment)

その他の事項

B. Production and distribution data

C. GMP Inspections (in which PQ product was within the scope of inspection)
 薬事法第80条？

D. A summary update on implementation of post-PQ commitments from the manufacturer

E. Periodic Safety Update Report