

- に監視指導・麻薬対策課（監麻課）に提出された各所社からの質問、要望及び意見に対して監麻課宛に解答した。主な内容は、SLP の対象品目の確認、書式や提出物、様式変更の手順等への質問や要望であり、当該回答により各所社の理解は深まった。
- (5) 11月11日：所長から指示があり、検定検査品質保証室を中心に、SLP 導入に向けての今後の予定、ワクチン製造所社から提出される承認書等の管理方法、その他（SLP 迅速対応チームと SLP 作成委員会の編成）について協議した。すみやかに、承認書等取扱規程、承認書等貸出申請書及び SLP 様式作成あたりの留意事項の素案が品質保証室から示された。
- (6) 12月1日：ワクチン製造所社との全体会議が開催され、SLP 導入の今後の進め方とスケジュールについて、渡邊所長から説明、理解を求めた。会議の中では、現在の自家試験成績様式は SLP 様式に組み込まれ、試行開始は原則平成 23 年 4 月開始とすること等が確認された。
- (7) 1月31日：各所社から欧州の検定基準 (Official Control Authority Batch Release guidelines: OCABR) に示されている SLP 書式のモデル和訳版と前回の試行で作成した SLP 内容を整理した DPT の SLP 書式案が提出された。
- (8) 2月15日：DPT 製剤については細菌第二部第五室が製剤担当室であるが、第三室の担当するジフテリアトキソイドおよび破傷風トキソイドの記載事項・内容の調整を両者で実施した。
- (9) 各所社から提出された SLP 書式案の内容を当室で精査して、改良が必要な点を各所社と協議し、最終版（3 月末を目処）に向けて作業中である。

D. 考察

NIBSC の細菌学領域では品質管理試験の改良・変更を常に目指し、特に実験動物の 3Rs の推進に努力している。具体的にロトリリース試験に使用する動物数の reduction の課題として、毒性および毒素原性物質の残存試験の共通化、力価試験における定性試験の導入 (single point potency)、混合ワクチン中の複数の抗原物質に関する力価試験に共通の動物を用いることを検討している。また、Refinement に関しては、ジフテリアと破傷風トキソイドの毒素攻撃法に変わる血清抗体定量法、致死を最終判定指標としない方法の導入がある。Replacement に関してはジフテリアトキソイド無毒化試験ではウサギ皮内法に変わり Vero 細胞による培養細胞法の利用が急務である。

実験動物施設は動物愛護の対応が完了して、小動物のマウス、モルモット、ラットについては当所の 2-3 倍のスペースで飼育・管理されている。当所も動物実験委員会を中心に管理方法の検討・対応が急務である。

E. 結論

NIBSC が実施している国際標準品の作製とその国際共同実験の立案と結果の統計学的解析による評価とりまとめに関しては、多くの経済負担と多くの研究者の基礎研究に基づき構築されたものである。特に液状品を凍結乾燥する技術は一般の医薬品製造所の知識と能力移管によるもので、さらに GMP 適応施設としての維持管理には専門家集団によるサポートが必須である。関連の業務としてアジア地区における標準品の配布についての協力要請が、WHO 関係者より日本の機関へ打診されているようであるが、現状の NIID の施設、要員では極めて困難である。

NIBSC における業務は 国家の品質管理・保証に関わるだけでなく、WHO の委託機関および EU 組織内の分担責務として、国際および EU 内標準品等の製造と制定に関わっている。NIID の業務は感染症に関する治療、診断、予防および疫学について、国内外に目を向けて科学的な根拠を国民に示すことである。予防を主眼とするワクチンの品質管理のうち、おもに国家検定として関わってきた感染研の業務に SLP の書類審査が追加される訳であるが、NCL として感染症の予防領域を科学的見地から責任もって示すには、品質管理に関わる基礎研究の継続は重要である。

DPT の SLP 書式作成については、製造販売承認書に基づき記載内容の確認作業及び調整が、各社担当者との間で順調に進

んでいる。3月上旬までに本作業を終了し、今後、沈降破傷風トキソイド、沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドおよび成人用沈降ジフテリアトキソイド製剤についての SLP 書式作成を行う。また、同時に SLP チェックリストも3月末までに完成する予定である。

G. 研究発表

1) 論文発表

該当なし

2) 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

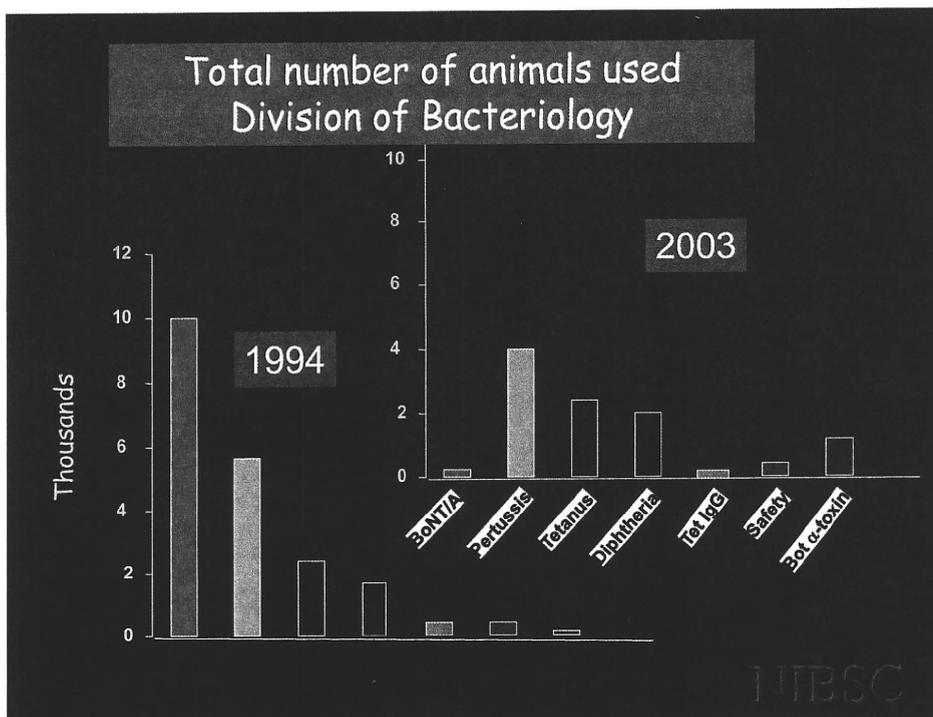


図1. ボツリヌス毒素製剤の試験法変更による使用マウスの変化

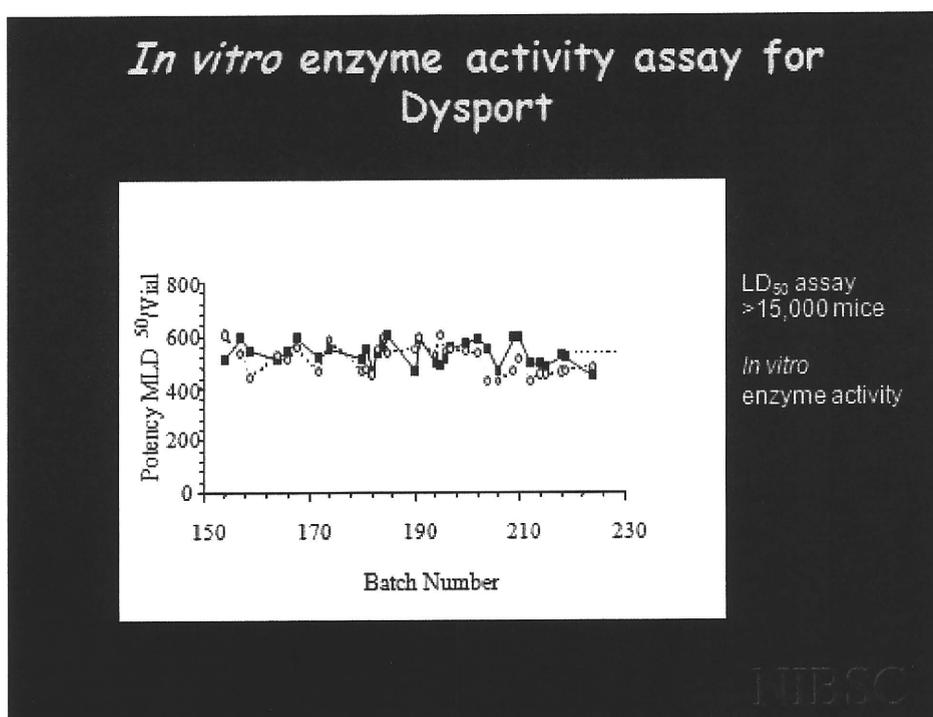


図2. マウス法と ELISA 法による力価の変動比較

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

分担研究報告書

感染研における品質保証のあり方
—国家検定と薬事行政の歴史からの考察—

研究分担者

内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究協力者

花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

藤田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究要旨

各種の文献を調査して、国家検定制度、薬事法、および日本薬局方の歴史的変遷について調査し、国家検定制度の問題点と将来に向けての課題について考察した。その結果、昭和54年の薬事法改正により、医薬品の規制は、日本薬局方などの「基準」を中心とする制度から製品ごとに有効性と安全性などを評価・確認する「製造販売承認」を中心とする制度に転換したと考えられた。一方、「国家検定」制度は発足以来、大きな改正はされず、両者の間には、齟齬が生じているように思われる。「製造及び試験記録の要約書」(Summary Lot Protocol; SLP)をレビューする制度を国家検定に導入することは、この齟齬の修正にある程度役立つと思われるが、齟齬を解消するには十分ではなく、更に、「国家検定」制度の改正への努力が必要であると思われる。

A. 研究目的

国家検定制度と我が国の薬事制度の柱である薬事法及び日本薬局方の三者について、その歴史的変遷と相互関係を文献的に調査・分析することにより、現在の国家検定制度の問題点と将来の改正に向けての方向

性について考察する。

B. 研究方法

各種の文献を調査して、国家検定制度、薬事法、および日本薬局方の歴史的変遷について調査した。さらに、三者の相互関係

について分析し、国家検定制度の問題点と将来に向けての課題を考察した。

今回の研究に用いた主な文献は、以下の通りである。

- ① 予防衛生研究所年報第 1 巻（昭和 22 年度） - 第 23 巻（昭和 46 年度）
- ② 昭和 23 年法律第 197 号薬事法
- ③ 昭和 35 年法律第 145 号薬事法
- ④ 昭和 54 年法律第 56 号薬事法の一部を改正する法律
- ⑤ 第十改正日本薬局方解説書、日本公定書協会（昭和 56 年）
- ⑥ 医薬品製造指針 1981 年版、日本公定書協会編、薬業時報社

C. 研究結果

1) 国家検定の歴史

国立感染症研究所の前身である予防衛生研究所は、昭和 22 年 5 月 21 日に設立された。その年報第一号の「3. 検定概況」に、我が国の生物学的製剤に対する国家検定制度の歴史についてまとめられている。その一部を引用すると「チフテリア血清及び破傷風血清に就いては大正 3 年以来その検定は伝染病研究所に於いて特に検定室を設けて行われて来た。・・・終戦以来・・・民間に数多くの製造所が設立されるに至って、治療血清のみならず、一般生物学的製剤の国家検定が緊急の問題となった。・・・製剤を検定するためには、製剤の基準を設けなければならない。・・・厚生省に於いては、斯界の権威を以って生物学的製剤基準委員会を設け、更に各個の製剤に就いて専門委

員会を設けて基準の制定に当たっている。・・・国家検定の重要性は当研究所の設立を待ち得ず、極めて急を要するもの、即ちチフスパラチフスワクチン、発疹チフスワクチン等の検定は伝染病研究所に於いて始められた。・・・当研究所は伝染病研究所の一半に設立されたが、設立と共に・・・検定業務は、陣容施設共に当研究所に移管された。」のごとくである。これらの記述から、我が国の国家検定制度は、終戦後間もなく、予防衛生研究所の設立と相前後して、ほぼ現在と同様なしくみの制度として開始されたことが分かる。また、生物学的製剤基準については、同じ時期に国家検定を行う上で必要な基準として、制定が開始されたことが窺える。

年報等を丹念に当たっても、その後、国家検定制度に大きな改正が加えられた形跡は見出せない。目立った改正点としては、昭和 45 年に薬事法施行規則が改正されて、自家試験成績書の添付が義務付けられたこと、昭和 46 年にそれまで製剤ごとに告示されていた生物学的製剤基準が一つの告示にまとめられ、製剤ごとにまちまちであった記載内容が整理されて標準化が図られたこと、が挙げられる程度である。したがって、検定対象品目等の変更は随時行われて来たものの、制度のしくみ自体は大きくは変えられることなく、現在に至っているものと思われる。

2) 薬事法の歴史

政府による薬事規制という意味では、少

なくとも江戸享保年間の「和薬改会所」の設置にまでさかのぼることができるようであるが、現行の薬事法に連なる法制度として整えられたのは、昭和 23 年 7 月 29 日に公布された法律第 197 号薬事法が、その始まりである。その後、薬事法は、健康保険制度の導入などに伴い、昭和 35 年に全面的に改正されて、現行の薬事法となった。現行の薬事法と区別するために、この報告書では昭和 23 年公布の薬事法を「旧薬事法」と呼ぶ。旧薬事法の公布年月日と予防衛生研究所の設立年月日を比べると分かるように、国家検定は薬事法が公布される 1 年あまり前から開始されていたが、旧薬事法第三十三条により法的には位置づけられた。すなわち「厚生大臣の指定した医薬品は、厚生大臣の指定した者の検査を受け、且つ、合格したものでなければ、これを販売し、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。」である。この条文は、現行の薬事法第四十三条とほとんど同じである。このことから、国家検定制度は発足当初から現在に至るまで、その法制度的なしくみがほとんど変わることなく現在にまで至っていることが伺える。

旧薬事法第二十六条第一項では「医薬品、用具又は化粧品等の製造業を営もうとする者は、省令の定めるところにより、手数料を納めて製造所ごとに、厚生大臣の登録を受けなければならない。」と規定している。この条文から、当時は、製造業の「登録制」であったことが分かる（現在は「許可制」）。

また、第二十六条第三項では「医薬品の製造業者が、公定書に収められていない医薬品を製造しようとするとき、・・・品目ごとに、その製造について、厚生大臣の許可を受けなければならない。」と規定している。「公定書」とは、第二条第八項により「この法律で「公定書」とは、薬局方、医薬品集又はこれらの追補をいう。」と定義している。なお、医薬品集とは、後に日本薬局方第二部となったものである。すなわち、当時は、日本薬局方に収載されている医薬品については、その基準を守っていれば、製造の承認を受ける必要はなかったことが分かる。

昭和 35 年に旧薬事法が廃止されて、現行の薬事法が発布された。その第十二条では、「医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造業の許可を受けた者でなければ、それぞれ、業として、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の製造（小分けを含む。以下同じ。）をしてはならない。」と規定されており、ここにおいて製造業の許可制が導入された。一方、第十四条では「厚生大臣は、日本薬局方に収められていない医薬品、医薬部外品、・・・につき、これを製造しようとする者から申請があったときは、その名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果等を審査して、品目ごとにその製造についての承認を与える。」とされており、旧薬事法と同様、日本薬局方に収められている医薬品については、製造承認を不要とする体制が維持されている。その後、昭和 54 年の薬事法一部改正により、第十四条は、

「厚生大臣は、医薬品（日本薬局方に収められている医薬品であつて厚生大臣の指定するものを除く。）、医薬部外品・・・につき、これを製造しようとする者から申請があつたときは、品目ごとにその製造についての承認を与える。」のように改正され、原則としてすべての医薬品について、品目ごとの製造承認が求められるようになった。

さらに、平成 17 年に全面施行された薬事法大改正により、製造行為に着目する規制（「製造業の許可」および「製造承認」）から販売行為に着目する規制（「製造業の許可」「製造販売業の許可」および「製造販売承認」）に、大きく制度が改正された。

3) 薬局方の歴史

日本薬局方が、初めて公布されたのは明治 19 年（1886 年）のことである。以来、10 年に一度程度（近年は 5 年に一度）の頻度で改正されて、平成 18 年公布の最新版の第十五改正日本薬局方に至っている。このように、現在まで直接続いている薬事制度としては、日本薬局方は最も古い起源を持つものであると言えるが、その薬事制度における位置付けは、時代とともに変わって来たように思われる。明治 22 年（1889 年）には「薬品営業並薬品取扱規則」が公布され、日本薬局方に適合しない薬品の販売が禁じられた。すなわち、日本薬局方は、当時は、医薬品とそうでないものを区別する基準であった。戦後は、前項で述べたように、旧薬事法施行から昭和 54 年に現行の薬事法が改正されるまでの間、日本薬局方に

適合してさえいれば、特に承認を受けることなく医薬品と称することができた。厚生大臣の承認を必要としたのは、日本薬局方に収載されていない新医薬品などについてのみであった。昭和 54 年の薬事法一部改正により、初めて、現行と同様に、日本薬局方収載医薬品を含めて、原則としてすべての医薬品に「製造承認」が求められるようになった。この薬事法改正により、日本薬局方の薬事制度における位置づけは、大きく変化したと言える。

4) 「基準」による規制から「承認審査」による規制へ

医薬品は、一般の製品とは異なり、外観や使用感により、製品の良不良を容易に判断できるものではない。しかも、医薬品の不良は、生命の危険にも直結する場合がある。そこで、古くから医薬品は、政府による特別な規制を受けて来た。規制には、大きく分けて二つある。一つは、医薬品を製造したり販売したりする人に対する規制であり、もう一つは、医薬品そのものに対する規制である。前者については、製造者または販売者に対する特別な資格要件を定めて、政府が許可を与えるもので、過去から現在まで、制度の基本的なしくみには大きな変化はない。一方、後者については、長い間、日本薬局方の様な医薬品の基準を定めて、その基準を満たさなければ医薬品とは呼べないという「基準」を中心にした制度が、長い間 続いて来た。ところが、昭和 54 年の薬事法改正により、日本薬局方に

収載されている医薬品についても、品目ごとに名称、成分、分量、用法、用量、効能、効果、副作用等を審査して、承認を与える制度に改められた。このことは、「基準」を中心にした制度から、「承認審査」を中心にした制度へと、大きく考え方を転換したことを意味すると思われる。「承認審査」を中心とする薬事制度は、国際的にもスタンダードであり、1990年代初頭から、承認審査の基準を国際的に統一するために、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for human; ICH）が組織された。

D. 考察

昭和54年の薬事法改正により、医薬品に対する規制は、日本薬局方をはじめとする「基準」を中心とする制度から、データに基づいて製品ごとに有効性と安全性などを吟味して医薬品として認めるかどうかを判断する「承認審査制度」を中心とする制度に、大きく舵を切った。一方、この間、国家検定は、発足以来、大きな制度改正を経ることなく現在に至っている。このため、現在の薬事制度の中心である「製造販売承認」制度と「国家検定」制度の間には、若干の齟齬が生じているように思われる。現在、国家検定に取り入れる方向で作業が進められている「製造及び試験記録の要約書」（Summary Lot Protocol; SLP）をレビューする制度は、その齟齬を修正するのに一

定の役割を果たすものと思われるが、必ずしも、これで十分という訳ではないように思われる。例えば、以下のような問題点が、なお、残っていると考えられる。

① SLPの導入により、ロットごとの承認書への適合性が確認されることになるが、試験の判定基準は、承認書の規格値ではなく、相変わらず、生物学的製剤基準の基準値により行われることになる。②「製造承認」は製品ごとに与えられるのに対して、国家検定は、生物学的製剤基準の各条に示されている製剤品目ごとに実施される。

このように、SLP導入後も、さらに国家検定制度の改正の検討を続ける必要があると思われる。

E. 結論

昭和54年の薬事法改正により、医薬品の規制は、日本薬局方などの「基準」を中心とする制度から、製品ごとの有効性と安全性などを評価・確認する「製造販売承認」を中心とする制度に転換した。一方、「国家検定」制度は発足以来、制度を大きく変えておらず、両者の間に齟齬が生じていると思われる。SLP制度の導入のみでは、齟齬を解消するのに十分ではなく、さらに、国家検定制度の改正への努力が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 誌上発表

1. Momose H, Imai J, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Masumi A, Maeyama J, Takizawa K, Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K. Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by Vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccine. Japanese Journal of Infectious Diseases 63: 25-30, 2010.
2. Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horiuchi Y, Yamaguchi K. Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates. Biologicals 38: 629-636, 2010.

2) 学会発表

1. Naito S, Ito Y, Kiyohara T, Kataoka M, Ochiai M, Takada K: Antigen-loaded dissolving microneedle array as a novel delivery system for skin vaccination. 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, 3-5 October 2010, Vienna, Austria.
2. 池尻亜砂佳, 伊藤由佳子, 内藤誠之郎, 高田寛治: 経皮ワクチン用2層、3層マイクロニードル・アレイの比較. 第14回日本ワクチン学会, 平成22年12月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

感染研における品質保証の確保
－試験所の国際標準規格（ISO/IEC17025）からの検討－

研究分担者

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究協力者

花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長

内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

藤田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌第二部第三室長

研究要旨

我が国ではワクチンを含む生物学的製剤のロットリリースは事実上、薬事法に基づき国立感染症研究所において実施される国家検定の合格をもって行われている。WHOにより検定試験を実施する国家試験機関に対しては、品質マネジメントシステムが整備され、十分な試験能力があることが求められている。そこで、国際的な試験所の標準規格である ISO/IEC17025 の考え方を整理し、我が国の検定に対する品質システムに導入すべき事項の検討を行った。その結果、国家検定の品質マネジメントシステムは、適切かつ有効に実施されていると考えられたが、ISO/IEC17025 の考え方を参考にして改善を図ることは、国家検定に対する品質・信頼性を高めていくために有用であり、国際的な調和の観点からも進めていくべきであると考えられた。

A. 研究目的

我が国ではワクチンを含む生物学的製剤のロットリリースは事実上、薬事法に基づき国家試験機関（National Control Laboratory : NCL）である国

立感染症研究所（感染研）において実施される国家検定（試験による品質確認）の合格をもって行われている。国際的には規制当局（National Regulatory Authority : NRA）又は

NCL が、ロット毎の製造記録及び品質試験記録を要約したサマリーロットプロトコール (Summary Lot Protocol : SLP) の評価に基づきワクチンのロットリリースを行うことが求められている。また、Independent testing (検定試験) を実施する NCL に対しては、品質マネジメントシステム (Quality Management System : QMS) が整備され、十分な試験能力があることが求められる。そこで、国際的な試験所の標準規格である ISO/IEC17025 の考え方を参考にし、我が国の検定試験に導入すべき事項を整理し、ワクチンの品質保証体制の向上および国際調和を目的とした検討を行った。

B. 研究方法

WHO は各国のワクチンのロットリリース体制の調査及びその評価を行った結果を踏まえ、Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities 案 (WHO ガイドライン案) を作成し、2010 年 10 月に開催された WHO 生物学的製剤の標準化に関する専門家会議 (Expert Committee on Biological Standardization : ECBS) において承認された。WHO ガイドライン案において、検定試験を実施する NCL に対しては、QMS が整備され、十分な試

験能力があることが求められている。そこで、感染研の国家検定に対する品質マネジメントシステムについて国際的な試験所の標準規格である ISO/IEC17025 の要求事項と比較し検討した。また、本年度は、欧州の Official Medicines Control Laboratories (OMCLs) の 1 つである英国の National Institute for Biological Standards and Control (英国 NIBSC) を訪問し、ロットリリースシステム状況の調査、意見交換を通じて、国家検定手法の国際協調の視点から最新の国際動向に関する情報を収集した。

C. 研究結果

現在の ISO/IEC17025:2005 は、2005 年に第 2 版として試験所及び校正機関の能力に関する一般要求事項が国際規格として発行されたものである。この規格が対象とする試験所及び校正機関のうち、感染研は試験所に該当することから、以降は校正機関の記載は省略する。本規格は、試験所がこの規格に適合し、かつ、この規格を用いて他国の同等の機関と相互承認協定 (Mutual Recognition agreements: MRA) を結んでいる認定機関から認定を取得している場合は、試験結果の国家間での受入が容易になり、この規格の使用は、試験所と

その他の機関との間の協力を容易にし、情報及び経験の交換並びに規格及び手順の整合化を支援することを目的としている。本規格は、序文、1 適用範囲、2 引用規格、3 用語及び定義、4 管理上の要求事項、5 技術的要求事項と付属書から構成され、一般要求事項としては、4 章の管理上の要求事項及び 5 章の技術的要求事項として表 1 に示す事項が規定されている。試験所が ISO/IEC17025 に基づく認定を受けようとする際は、認定要求事項に合致したマネジメントシステムを品質マニュアルの形で確立する必要がある。ただし、試験所で効果的なマネジメントシステムが実際に実施されることが最も重要であり、品質マニュアルは、試験所の信頼性を高めるためのシステムを文書化したものであり、試験所認定の要求事項に従いマネジメントシステムが運営されていることを示すものである。感染研においては、品質マニュアルとして「生物学的製剤の国家検定における品質マネジメント指針」（マネジメント指針）が文書化されたマニュアルとして確立され、マネジメントシステムが運用されている。マネジメント指針を、ISO/IEC17025 の要求事項に照らし合わせ比較すると、マネジメント指針が適用対象とする国家検定という試験の性格上、顧客へのサービスや苦情

に関する規定がない。ISO/IEC17025 に規定される内部監査及びマネジメントレビューについては、マネジメント指針の自己点検及び内部監査に該当するが、規格で求められているものに完全に合致するとはいえないと考えられた。他の要求事項については、概ねマネジメント指針に規定されて適切に運営されていると考えられた。

本年度、訪問した英国 NIBSC は、欧州の OMCLs の 1 つである。欧州 OMCLs ネットワークは、欧州評議会（Council of Europe）の European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) により、コーディネートされている。ネットワークが設立された目的の 1 つに、欧州連合（EU）及び欧州経済領域（EEA）で実施されるワクチン及び血液製剤のロットリリースの MRA により One-Stop-Testing を可能とすることがある。OMSLs ネットワーク内で得られる試験結果の品質及び同等性を保証するため、各国 OMCL は ISO/IEC17025 に基づく調和された品質システムの実施及び基本的なルーチン試験法に対する技能試験（Proficiency Testing Studies: PTS）への参加が求められている。したがって、英国 NIBSC においては、ISO/IEC17025 に基づくロットリリース品質システムを確立し、英国の認

定機関である英国認証機関認定審議会（United Kingdom Accreditation Service: UKAS）による試験所認定を受けている。品質システムの運営については、品質保証部門（Division of Quality Assurance）が中心的な役割を果たしているが、ロットリリースを担当する各部門に品質コーディネーター（正・副）が配置され、部門内の品質システムの維持に貢献していた。品質管理者と品質コーディネーター間の連携が適切かつ密に図られ、品質保証部門は所全体の方針決定、品質コーディネーターが各部門の実務面で運営を支援するといった役割分担の基に効率的な品質マネジメント体制が構築されていた。また、内部監査（Internal Audit）に関しては、試験項目毎に実際の試験に査察官が実際に立ち会うことで、マネジメントシステムの要素のうち、技術的要素・能力に対してより詳細な監査が行われていた。マネジメントレビューは、定められたマネジメントレビューフォームを用いて、各担当室において自己評価を作成し、部門内でとりまとめた評価資料を品質保証部門提出し、所全体の評価資料が全体会議参加者に対し事前に配布される。そして、トップマネジメント（所長）が出席する全体会議においてマネジメントレビューが行われ、品質システムの継続性及び

有効性の確認並びに必要な変更、改善を行うマネジメントレビュープログラムが確立していた。今回の訪問で、品質システムの組織化と共に、文書の整備状況は目を見張るものがあった。品質保証部門担当者との面談において、英国 NIBSC において文書管理システムのコンピュータ化が、マネジメントシステムの維持、改善を進める中で大きな貢献をしているとの説明があった。また、記録類を保存するためのコンピュータシステムが整備されていた。

D. 考察

ワクチンを含む生物学的製剤のロットリリースにおいて行われる検定試験の実施機関に対しては、QMS が整備され、十分な試験実施能力を持つことが求められるが、国際的な流れとして、国家間で MRA を結び、互いの試験結果を受け入れ One-Stop-Testing を進めていくことで、これまで重複して行われていた試験を省く仕組みの構築が求められてきている。WHO ガイドライン案においても、各国で検定試験を繰り返し実施することは、その都度試験品、試験期間を要することから避けるべきとされている。そのためには、国家間で試験結果を互いに受け入れることが必要となるが、検定機関として要求さ

れる規格とその認定制度を国際的に統一することは、こうした仕組みを促進する1つの方策と考えられる。EU及びEEUにおいては、OMCLsネットワークが構築され、MRAにより各国間の試験結果を受け入れる仕組みが整備されてきた。その際、OMCLsに対してはISO/IEC17025に基づく品質システムが実施されていることが要求される。WHOガイドライン案では、ロットリリースにおいて検定試験を行う試験機関として、ISO/IEC17025の認定を要件とはしていないが、今後はこうした流れがさらに進んでいくことが想定される。また、検定機関としての能力を客観的に内外に示すためにはISO/IEC17025に基づく品質システムを確立し、運営していくことは妥当な考え方であり、検定業務の品質向上を図る上でも効果的と考えられた。ISO/IEC17025に基づく認定を受けようとする際は、認定要求事項に合致したマネジメントシステムを品質マニュアルの形で確立する必要がある。感染研の国家検定に対する品質マニュアルであるマネジメント指針をISO/IEC17025の要求事項と比較したところ、規格の要求事項は、概ねマネジメント指針に網羅されているものと考えられた（顧客へのサービスや苦情等を除く）。しかし、マネジメントレビューについては、限

定的な実施状況であると考えられた。マネジメントレビューには、前回のマネジメントレビューで起こった問題、品質方針及び中長期目標、品質手順及び運用手順の適切さ、管理・監督要員からの報告、前回のマネジメントレビュー以降に実施された内部監査の結果及びフォローアップ、是正処置及び予防処置（CAPA）の分析、技能試験又は試験所間比較への参加結果及びその分析、内部品質管理確認結果の傾向分析、人材及び設備の妥当性、新規業務、追加要員、新設備、変更する方法等の今後の計画、教育訓練等の項目を含め、トップマネジメントがマネジメントシステム及び試験業務が継続的に適切かつ有効であることを確認し、必要な変更又は改善を導入していくことが重要である。感染研で実施する試験結果の品質については、これまでWHOの国際共同研究等に参加しその試験能力の高さが示されてきた。今後は、EDQMで実施しているPTSプログラム（別紙、参考資料）等にも積極的に参加し、感染研の試験能力を客観的に示していくことは、感染研が実施する国家検定に対する信頼性を得るために有効と考えられた。

すでにISO/IEC17025認定に基づくQMSの運営によりロットリリースを実施している各国機関との情報交換及び意見交換を通じ、国家検定手法

の国際的な調和を図ると共に、感染研で実施する国家検定の品質システムを適切に改善していくことは、検定業務の品質向上、ひいては有効かつ安全な品質の高いワクチンが国民に提供されることにつながるものとして重要であると考えられた。

E. 結論

感染研で実施している国家検定に対する QMS は、適切かつ有効に実施されていると考えられた。試験所の国際標準規格である ISO/IEC17025 の要求事項等を参考に改善を進めることで、国家検定の品質及び信頼性を更に高めていくことが望まれた。

G. 研究発表

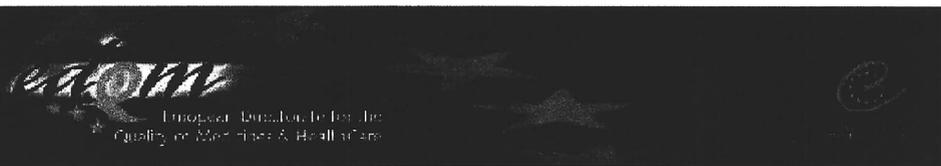
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1

4 管理上の要求事項
4.1 組織
4.2 マネジメントシステム
4.3 文書管理
4.4 依頼、見積仕様書及び契約の内容の確認
4.5 試験・校正の下請負契約
4.6 サービス及び供給品の購買
4.7 顧客へのサービス
4.8 苦情
4.9 不適合の試験・校正業務の管理
4.10 改善
4.11 是正処置
4.12 予防処置
4.13 記録の管理
4.14 内部監査
4.15 マネジメントレビュー
5 技術的要求事項
5.1 一般
5.2 要員
5.3 施設及び環境条件
5.4 試験・校正の方法及び方法の妥当性確認
5.5 設備
5.6 測定トレーサビリティ
5.7 サンプルング
5.8 試験・校正品目の取扱い
5.9 試験・校正結果の品質の保証
5.10 結果の報告



Please complete and return this form to Muriel Guisse, DBO, EDQM before 31 January 2011
by post: EDQM, 7, Allée Kastner, CS30026, F-67081 Strasbourg
by fax: +33 (0)3 88 41 27 71 by email: muriel.guisse@edqm.eu

REGISTRATION DETAILS

PARTICIPANT DETAILS* (Delivery address)		INVOICING DETAILS (If different from participant/delivery details)	
First Name		First Name	
Last Name		Last Name	
Company/Institution		Company/Institution	
Name of Unit Section (to be mentioned in the attestation of the participant)		Address	
Address (No PO Boxes)			
Postcode		Postcode	
Town		Town	
Country		Country	
VAT No (EU only)		VAT No (EU only)	
Tel		Tel	
Fax		Fax	
E-mail		E-mail	
Purchase Order Reference (to be mentioned on the invoice)			

*Please note that all related information, documentation or material (e-mails, protocols, samples, reports, attestations of participation) will be sent to the above-mentioned registered participant at the above-mentioned address.

PTS n°	Name of Study	Date of Availability	Participation	Dispatch Conditions	Delivery Charges
PTS125	HCV-NAT	1 st Quarter 2011	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Dry Ice, dangerous goods	320 – 520 Eur
PTS126	B19-NAT	2 nd Quarter 2011	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Dry Ice, dangerous goods	320 – 520 Eur
PTS127	Hepatitis B vaccine, in vitro potency assay	3 rd Quarter 2011	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Not yet known	Not yet known
PTS128	Tetanus Immunoglobulin, in vitro potency assay	4 th Quarter 2011	<input type="checkbox"/> YES <input type="checkbox"/> NO	Not yet known	Not yet known

AREA OF ACTIVITY: OMCL Private QC pharmaceutical laboratory Other (please specify) _____

CONFIRMATION OF REGISTRATION

Each registration will be confirmed after the registration deadline. About two weeks before the start of each PTS study, we will ask you to confirm your registration by e-mail. You are kindly asked to inform us if you are no longer able to participate.

FEES

The amount due per study is 230 Euros for laboratories not belonging to the OMCL Network. In addition to these costs, extra charges for delivery will be added for each PTS study dispatched.

DELIVERY

Each PTS will be shipped either on a DDU or CIP basis (Incoterms 2000) as set out in our Official Catalogue of Pharmaceutical Reference Substances and Preparations – see Section 2.2: Delivery and Related Costs Prices -

CANCELLATION AND PAYMENT

Prior to the shipment of the PTS samples, we will send you an order confirmation by e-mail. The cancellation of an invoiced PTS is only possible within 1 working day of that order confirmation. In all cases the payment should be net of charges for the Council of Europe and paid within 30 days from the date of invoice. Details of how to pay are available on our web-site and will be outlined on our invoice.

Date	Signature
------	-----------

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi K	A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis	Journal of Biomedicine and Biotechnology	2010: 361841	1-7	2010
Momose H, Imai J-I, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Masumi A, Maeyama J-I, Takizawa K, Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S, Kazunari Yamaguchi K	Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccines	Japanese Journal of Infectious Diseases	63(1)	25-30	2010
Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horieuchi Y, Yamaguchi K	Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates	Biologicals	38(6)	629-636	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷り

Review Article

A New Method for the Evaluation of Vaccine Safety Based on Comprehensive Gene Expression Analysis

Haruka Momose,¹ Takuo Mizukami,¹ Masaki Ochiai,²
Isao Hamaguchi,¹ and Kazunari Yamaguchi¹

¹ Department of Safety Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

² Division of Quality Assurance, National Institute of Infectious Diseases, 4-7-1 Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

Correspondence should be addressed to Kazunari Yamaguchi, kyama@nih.go.jp

Received 30 September 2009; Accepted 2 April 2010

Academic Editor: Yongqun Oliver He

Copyright © 2010 Haruka Momose et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

For the past 50 years, quality control and safety tests have been used to evaluate vaccine safety. However, conventional animal safety tests need to be improved in several aspects. For example, the number of test animals used needs to be reduced and the test period shortened. It is, therefore, necessary to develop a new vaccine evaluation system. In this review, we show that gene expression patterns are well correlated to biological responses in vaccinated rats. Our findings and methods using experimental biology and genome science provide an important means of assessment for vaccine toxicity.

1. Introduction

Vaccination effectively enables the control of many infectious diseases. However, we cannot always avoid the problem of adverse reactions accompanied by vaccination. While most adverse reactions are mild and local, some vaccines have been associated with very rare but severe systemic reactions. Therefore, all vaccines for public use are made in compliance with Good Manufacturing Practices (GMP) to prevent safety problems. Furthermore, manufacturers must submit samples and results of their in-house tests for each vaccine batch to the national control authorities before vaccines are released into the market. Among many quality control tests, conventional animal safety tests are performed to detect vaccine toxicity because residual vaccine toxicity has the potential to cause adverse reactions. For example, the animal body weight change test is the most commonly used test to evaluate the toxicity of vaccines [1]. Although a good correlation of the body weight loss with a vaccine's toxicity has been shown [2, 3], a greater understanding of the molecular mechanisms involved in the reaction to a vaccine's toxicity is needed. We, therefore, attempted to measure

animals' responses to vaccines by determining changes in gene expression profiles.

Gene expression profiling is a unique way to characterize how cells or tissues are affected by abnormal conditions. The measurement of gene expression levels upon exposure to toxicants can be used to identify toxic products, and to provide information about the mechanism of toxicity [4]. DNA microarray technology has opened the way for the parallel detection and analysis of expression patterns of thousands of genes in a single experiment. Furthermore, the development of high-quality gene arrays has allowed DNA microarray technology to become a standard tool in molecular toxicology. Recently, the field of toxicogenomics has validated the concept of gene expression profiles as "signatures" of toxicant classes [5–7]. These signatures have effectively directed the analytical search for predictive toxicant biomarkers and they have contributed to the understanding of the dynamic responses of molecular mechanisms associated with toxic responses. In fact, many studies of gene-expression profiles have now been reported in the toxicology field. For example, Hamadeh et al. reported patterns of gene expression in liver tissue taken from rats exposed to different