

添付資料3

凍結乾燥注射剤の記載例

重要工程

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

<第三工程>凍結乾燥工程

<第一工程>薬液調製工程

(1) 溶解

窒素気流下、容量“××L”の溶解タンクに注射用水『△△L』を入れ、これに主薬A『××kg』，原料B『×kg』，原料C『×kg』を投入して溶解する。【工程管理1】

(2) ろ過

調製液を“孔径0.45 μ mの親水性メンブランフィルター”を用いる過する。

(3) pH調整

“5%”水酸化ナトリウム溶液（注射用水を用いて調製したもの）を用いてpHを『約×.×』に調整する。

(4) 液量調整

注射用水を加え、全量を『××kg』とする。【工程管理2】

薬液は窒素を充滿した密閉タンクで0℃以下に保管し、△時間以内に次工程を行う。

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

(1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液を孔径0.22 μ mの酢酸セルロース製カートリッジフィルターを用いて無菌ろ過を行う。【工程管理3】

(2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下、洗浄・乾燥滅菌済み無色ガラスバイアル（容量〇〇mL）に充てん液量2,000 mg \pm 3%で薬液を充てんする。

(3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済みゴム栓で半打栓する。ゴム栓は滅菌後2日以内のものを使用する。

<第三工程>凍結乾燥工程

(1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を『-40℃』とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温『-40℃』で『3時間』凍結する（最大仕込み量：『36千バイアル』）。

(2) 一次乾燥

真空度『×Pa』で『-40℃』から『20℃』まで『×分』かけて昇温した後、『20℃』で『△時間』一次乾燥する。

(3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、『40℃』まで『×分』かけて昇温する。その後真空度『×Pa』で『△時間』二次乾燥する。【工程管理4】

添付資料3

(4) 取出し

窒素を用い、『-20 kPa』まで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度×%以下の圧縮空気で大気圧まで復圧する。

<第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理5】

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理1】目視により溶解していることを確認する。

【工程管理2】外観：無色透明の液、肉眼で確認できる異物を認めない、

pH：×.×~×.×，吸光度（UV×××nm）：△.△△±△.△△

【工程管理3】フィルター完全性：フィルター完全性試験機“(××社製△△型)”を用いてフォワードフロー試験を行うとき、“25 kPa 以下”。

【工程管理4】乾燥終了後、真空度 5 Pa で 5 分間保持し、10 Pa 以上の圧力上昇がないことを確認する。

【工程管理5】1500 ルクス以上の照度でバイアル外観検査機によりバイアルを検査する。

外観：バイアルの汚れ・傷等がない、キャップ巻き締め状態は良好、凍結乾燥ケーキ形状は白色の粉末又は塊。本検査は出荷試験の代替として取り扱うことができる。

溶状：バイアル内容物を注射用水××mL に溶かすとき、無色～微黄色透明で不溶性異物（可視的）を認めない。

気密性：0.25 Mpa で漏れがない。

(注)

目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、届出事項は『 』内に、一変事項は、《 》内に記載する。また、目標値/設定値以外の届出事項は“ ”内に記載し、それ以外については一変事項である。

添付資料3

「参考」

<第一工程>薬液調製工程

(1) 溶解

窒素気流下、容量“××L”^{注1)}の溶解タンクに注射用水『△△L』^{注1)}を入れ、これに主薬A『××kg』^{注1)}、原料B『×kg』^{注1)}、原料C『×kg』^{注1)}を投入して溶解する。【工程管理1】

(2) ろ過

調製液を“孔径0.45μmの親水性メンブランフィルター”^{注2)}を用いる過する。

(3) pH調整

“5%”^{注3)}水酸化ナトリウム溶液（注射用水を用いて調製したものを用いてpHを『約×.×』^{注4)}に調整する。

(4) 液量調整

注射用水を加え、全量『××kg』^{注1)}とする。【工程管理2】

薬液は窒素を充滿した密閉タンクで0℃以下に保管し、△時間以内に次工程を行う^{注5)}。

<第二工程>無菌ろ過・充てん工程

(1) 無菌ろ過

第一工程で調製した薬液を孔径0.22μmの酢酸セルロース製カートリッジフィルター^{注6)}を用いて無菌ろ過を行う。【工程管理3】

(2) 充てん

クリーンブース内にて窒素気流下^{注7)}、洗浄・乾燥滅菌済み^{注8)}無色ガラスバイアル（容量○mL）^{注9)}に充てん液量2,000mg±3%^{注10)}で薬液を充てんする。

(3) 半打栓

ゴム栓半打栓機を用い、薬液充てんバイアルを洗浄・蒸気滅菌済み^{注8)}ゴム栓で半打栓する。ゴム栓は滅菌後2日以内^{注11)}のものを使用する。

<第三工程>凍結乾燥工程

(1) 仕込み・凍結

凍結乾燥機の棚温を『-40℃』^{注12)}とした後、集積した半打栓バイアルを入庫し、棚温『-40℃』^{注12)}で『3時間』^{注12)}凍結する（最大仕込み量：『36千バイアル』^{注1)}）。

(2) 一次乾燥

真空度『×Pa』^{注12)}で『-40℃』^{注12)}から『20℃』^{注12)}まで『×分』^{注12)}かけて昇温した後、『20℃』^{注12)}で『△時間』^{注12)}一次乾燥する。

(3) 二次乾燥

一次乾燥終了後、『40℃』^{注12)}まで『×分』^{注12)}かけて昇温する。その後真空度『×Pa』^{注12)}で『△時間』^{注12)}二次乾燥する。【工程管理4】

(4) 取出し

窒素を用い、『-20kPa』^{注12)}まで復圧し、全打栓を行う。全打栓後、湿度×%以下の圧縮空気で^{注13)}大気圧まで復圧する。

添付資料3

<第四工程>巻き締め工程

凍結乾燥バイアルをプレス方式^{注14)}のキャップ巻き締め機で巻き締めする。【工程管理5】

<第五工程>包装工程

ラベルを貼付し、包装する。

【工程管理3】フィルター完全性：フィルター完全性試験機“(××社製△△型)”^{注15)}を用いて
フォワードフロー試験を行うとき，“25 kPa以下”^{注15)}。

【工程管理5】1500ルクス以上の照度でバイアル外観検査機によりバイアルを検査する。

外観：バイアルの汚れ・傷等がない，キャップ巻き締め状態は良好，凍結乾燥ケーキ
形状は白色の粉末又は塊。本検査は出荷試験の代替として取り扱うことができる。

溶状：バイアル内容物を注射用水××mLに溶かすとき，無色～微黄色澄明で不溶性異
物（可視的）を認めない。

気密性：0.25 Mpa で漏れがない。

* 外観及び溶状（不溶性異物試験）は製剤規格試験（リリース試験）に代用できる。

注1) スケールにより変動する数値であり、届出事項

注2) この工程は不溶物等の除去であり、重要度は低い

注3) 濃度は変更可能 溶解温度がクリティカルな場合、温度は重要事項

注4) この工程のpHは目安

注5) 不安定な場合、バリデーションに基づき時間を規定し品質を確保

注6) この工程を保証するためにはフィルターの規定が重要

注7) 品質を確保するための必要な環境設備、条件を記載

注8) 品質上要求される状態（洗浄、滅菌済み）を規定

注9) 材料や容量を規定する

注10) 実際に使用するメーカー製品番号を規定（バリデーションに基づき規定）

注11) 必要な管理事項

注12) 実使用機器についてバリデーションに基づき設定された運転パラメータ

注13) 品質確保のため重要な条件の規定

注14) 機器の機能を規定

注15) 同じ試験が出来るのであれば必ずしも特定の機器装置に限定されない。また規格は
機器装置に依存する

3. 生物学的製剤等（生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）及び特定生物由来製品）の製造方法の承認申請書記載要領

本要領は、生物学的製剤基準に記載されているワクチン、血液製剤等の生物学的製剤及び組換えDNA技術応用医薬品、細胞培養医薬品その他のバイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品を対象としたものであるが、生物薬品の多様性からすべての製品を代表する記載例を示すことは困難なため、平成13年5月1日付医薬審発第571号医薬局審査管理課長通知「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法の設定について」の対象とされた生物薬品についての記載事例の一般原則を示すものである。これ以外の類縁医薬品についても、これを参考として記載すること。

なお、製剤については、別添2 A. 一般的な注意を参考に記載すること。

A. 一般的な注意

製造方法欄の記載に関して：

「製造方法欄」には下記に従い、製造場所及び製造方法を記載する。

1. 製造場所

1.1. 製造場所の記載内容

- 各製造所（委託した製造業者および試験検査に係る施設を含む）毎に名称、住所、製造工程の範囲を記載する。
- 製造所毎に許可あるいは認定番号を記載する。
- ただし、製造販売承認申請書の製造所欄に製造所の記載があるものについては、住所及び許可あるいは認定番号の記載は省略してよい。

1.2 製造場所に関する一部変更承認申請対象事項

- 製造場所の変更は、適切に変更管理が求められているものであり、原則として一部変更承認申請の対象とする。ただし、試験検査に係る施設の変更であって、変更管理が適正になされたものにあつては軽微変更届出の対象とする。

削除：、下記2.1に規定する事項

2. 製造方法および関連事項

2.1 細胞基材の調製方法および管理方法（適宜図表を用いること）。

① 調製方法

1) 遺伝子発現構成体の調製

遺伝子組換え技術応用医薬品においては、遺伝子発現構成体の作製について、遺伝子の入手方法、作製の経緯、構造等に関して記述する。

添付資料3

2) マスター・セル・バンクの調製

宿主と遺伝子発現構成体を用いて実施されたマスター・セル・バンク調製の経緯を記述する。

3) ワーキング・セル・バンクの調製

マスター・セル・バンクからのワーキング・セル・バンクの調製の経緯を記述する。

② 管理方法

マスター・セル・バンクおよびワーキング・セル・バンクの (1) 特性解析試験および純度試験の試験項目、分析方法、基準、(2) 保存中の安定性に関する情報、(3) 更新方法等を記載する。

2.2 製造方法

・ 細胞培養、精製、保存までの工程を記載する。

① 医薬品の品質確保に必要な工程について記載する。

② 原材料、品質に影響を及ぼす可能性のある試薬類、重要工程、重要中間体、主要な装置、重要なプロセス・パラメータ（温度、pH、時間等）等を適切に記載する。特別な機能を有する装置のうち品質に影響を及ぼす機器に関してはその詳細（機能、容量等）を記載する。

③ 工程内管理試験を設定した重要工程については、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記載する。

④ 単離・保存される重要中間体が設定されている場合は、保存条件及び保存期間を記載する。また、重要中間体について工程内管理試験が設定されている場合は、その試験項目、分析方法、適否の判定基準を記載する。

・ プロセス・パラメータにおいて、操作条件等は目標値／設定値を記載してもよい。目標値／設定値を設定した場合には、参考値を『 』または《 》内に記載し（記号の付け方については「2.3 製造方法に関する一部変更承認申請／軽微変更届出の区別」を参照のこと）、原則として同時に製品標準書あるいは標準操作手順書に目標値／設定値の許容範囲を設定しなければならない。ただし、当該パラメータがパラメトリックリリースとして利用するために設定される場合（無菌試験に代えて滅菌パラメータによる出荷判定を行う場合に限る。）や品質に重大な影響を与えるパラメータの場合には許容の範囲を承認申請書に明示する必要がある。なお、仕込量に関しても目標値／設定値に準じて取り扱うことが出来るものとし、その場合には、承認申請書には標準的仕込量を記載する。（注）

・ 原材料

① 培地成分等細胞培養に使用される原材料、精製に用いられるモノクローナル抗体、酵素等の生物由来の原材料、原薬としての調製工程に使用される原材料について記載する。

② ウシ等由来原材料においては、原産国、部位、処理方法、必要に応じTSE資料に関する情報その他の品質・安全性確保の観点から必要な事項。

③ ヒトおよび動物由来原料については由来、ドナースクリーニングの内容、製造工程中の細菌、真菌、ウイルス等の不活化／除去処理の方法等、品質・安全性確保の観点から重要と思われる事項について記載する。

・ 製造方法の流れ図として以下の内容を記載する。

① 細胞培養から保存までの品質確保に必要な工程（種類の異なる工程単位のすべて）及び設定されている場合は重要中間体

② 各工程の重要なプロセス・パラメータ等関連事項（細胞数倍加レベル、細胞濃度、pH、時間、温度等）

③ 工程内管理試験

④ 品質に影響を及ぼす特別な機能を有する装置の容量

添付資料3

- ・ その他品質確保に必要な事項

2.3 製造方法に関する一部変更承認申請/軽微変更届出の区別

- ・ 製造方法欄に記載された事項の変更は、すべて適切な変更管理が求められるものであり、原則として一部変更承認申請対象である。(注)

ただし、最終製品の品質・安全性に悪影響を与える可能性が極めて低いことが明らかで、確認されている次の場合、軽微変更届出の対象となることがある。

- ① 医薬品の種類および製造方法の変更の種類によっては、軽微変更届出が適用される場合がある。適用対象については、承認申請時に申請者が提案し、審査の過程で適用の可否が判断される。適用対象の例として、申請時に提案したプロセス・パラメータ等の許容幅を承認審査の過程やその後の生産実績に伴い変更する場合等がある。
 - ② 社内工程内管理試験及び同様な目標値を記載した場合にあって、その変更をする場合。
 - ③ 同一製造場所での製造工程の範囲の変更は原則として軽微変更届出の対象とする。
 - ④ ウン海綿状脳症(BSE)に係る原産国の変更及び公定書の変更その他行政の定める手順に基づく変更並びに規格値/判定基準を狭めるなど製品の品質に悪影響を与えないと十分合理的に判断される変更の場合は軽微変更届出で差し支えないこととする。
 - ⑤ ヒトおよび動物由来原料において、感染性因子等に対する新たなリスクへの対応として行う原産国等の変更、その他行政の定める手順に基づく変更の場合であって、その旨を指示するときは軽微変更届出で差し支えないこととする。
- ・ 目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量のうち、軽微変更届出対象事項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は《 》内に記載すること。また、目標値/設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載する。

用語

重要工程：

品質に影響のある工程で、原薬が規格に適合することを保証するために事前に決定した管理値以内で操作される必要のある工程条件、試験、その他関連あるパラメータを含む工程をいう。

目標値/設定値：

目標値とは、測定値のような、ある製造工程の実施の結果得られる値をいい、設定値とは、ある製造工程の実施のための条件として設定される値をいう。目標値/設定値について、どちら又は両方の値を設定すべきか、また、それらの値が一部変更承認申請事項か軽微変更届出対象事項か、ということは個々の製造工程によるものである。

(注)： 生物薬品は生体による生合成過程を生産に利用していることから、分子構造上不均一なものや高次構造の変化によって生物活性に影響をうけることがあるため、製造方法の変更による品質・安全性・有効性への影響の評価は、通常の化学薬品とは異なると考えられる。また生物薬品には、タンパク質、糖タンパク質、ポリペプチド、それらの誘導体等の様々な種類のものが存在し、その管理も様々であるので、軽微変更届出対象事項を一律に規定することは困難である。

したがって、生物薬品の場合、承認申請書の記載事項の変更は、原則として一部変更承認申請対象事項である。

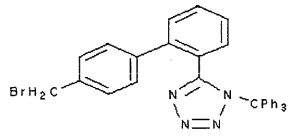
ただし、申請書に記載された操作管理項目あるいは工程内管理試験等によって製品の品質が確保されていると判断されるような場合は、目標値/設定値とするプロセス・パラメータ又は標準的仕込量に関する参考値の変更については軽微変更届出の対象となる場合がある。

添付資料3

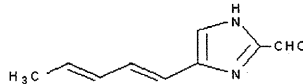
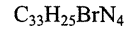
承認申請書に社内工程内管理試験及び同様の目標値／設定値を記載する場合があるが、その場合は軽微変更届出の対象である。

製造工程流れ図（原薬）

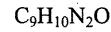
1 工程



2-(1-(トリフェニルメチル-1H-テトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル



2-ホルミル-5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエンル]-1H-イミダゾール



反応

1) K_2CO_3

炭酸カリウム

DMF

ジメチルホルムアルデヒド

反応

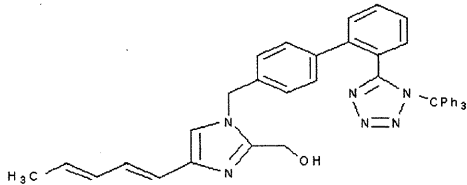
2) $NaBH_4$

水素化ホウ素ナトリウム

抽出・ろ過・乾燥

3) $H_2O, CH_3COOC_2H_5$

水、酢酸エチル、10%食塩水



1-[2'-(1-(トリチル-1H-テトラゾール-5-イル)-4-フェニルメチル)-

5-[(1E,3E)-1,3-ペンタジエンル]-2-ヒドロキシメチルイミダゾール

2 工程

反応

1) 10% HCl

10%塩酸

THF

テトラヒドロフラン

精製・ろ過・乾燥

2) 10% $NaOH$

10%水酸化ナトリウム

35% HCl

35%塩酸

H_2O

水

粗製

3 工程

精製

1) 90% $MeOH$

90%メタノール

Activate Carbon

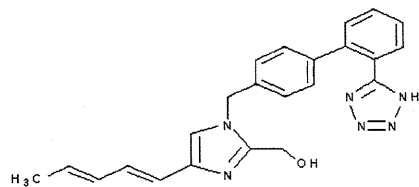
活性炭

ろ過・乾燥

2) 90% $MeOH$

90%メタノール

粉砕



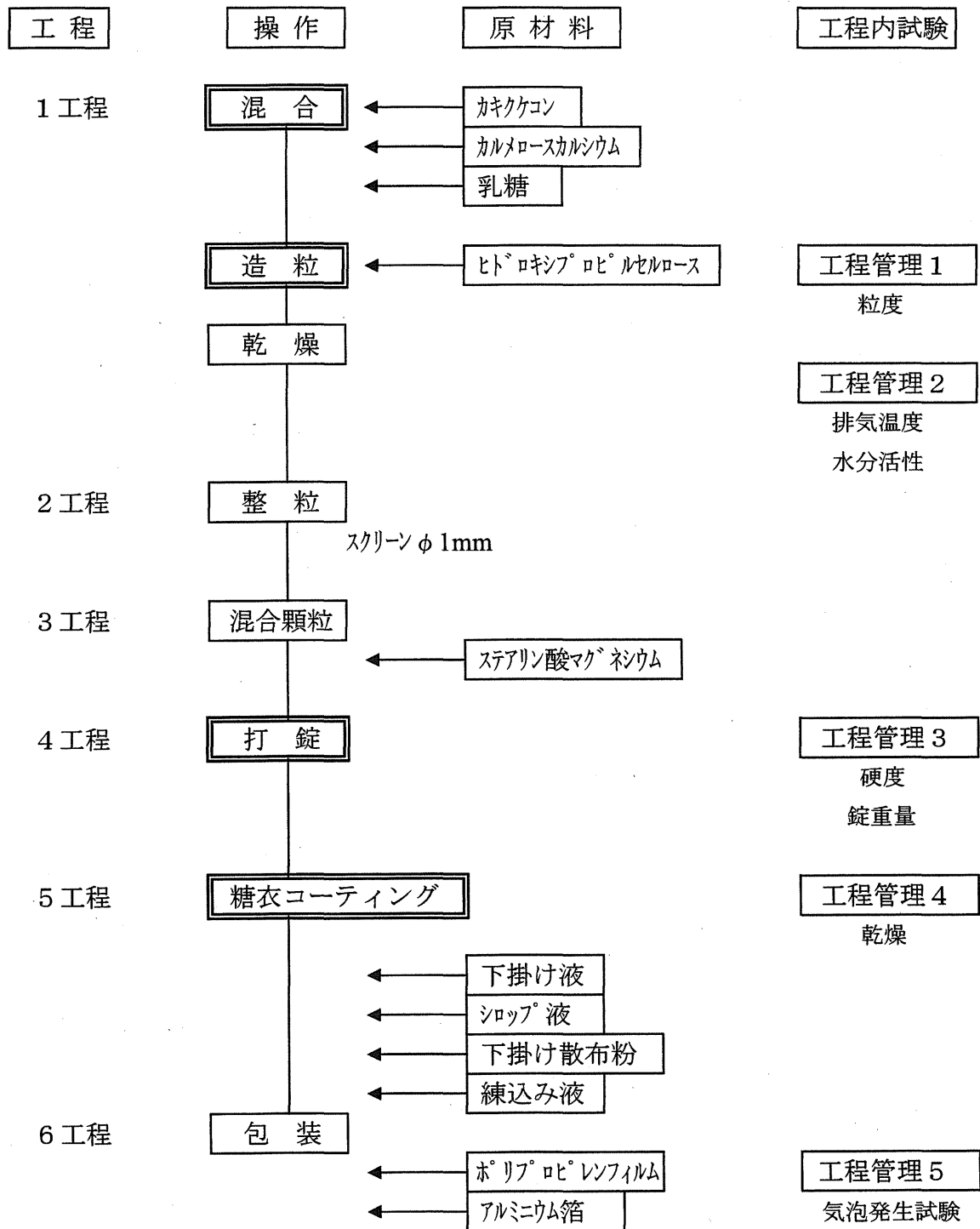
1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-イル]-5-[(1E,3E)-1,3-

ペンタフェニル]-2-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール

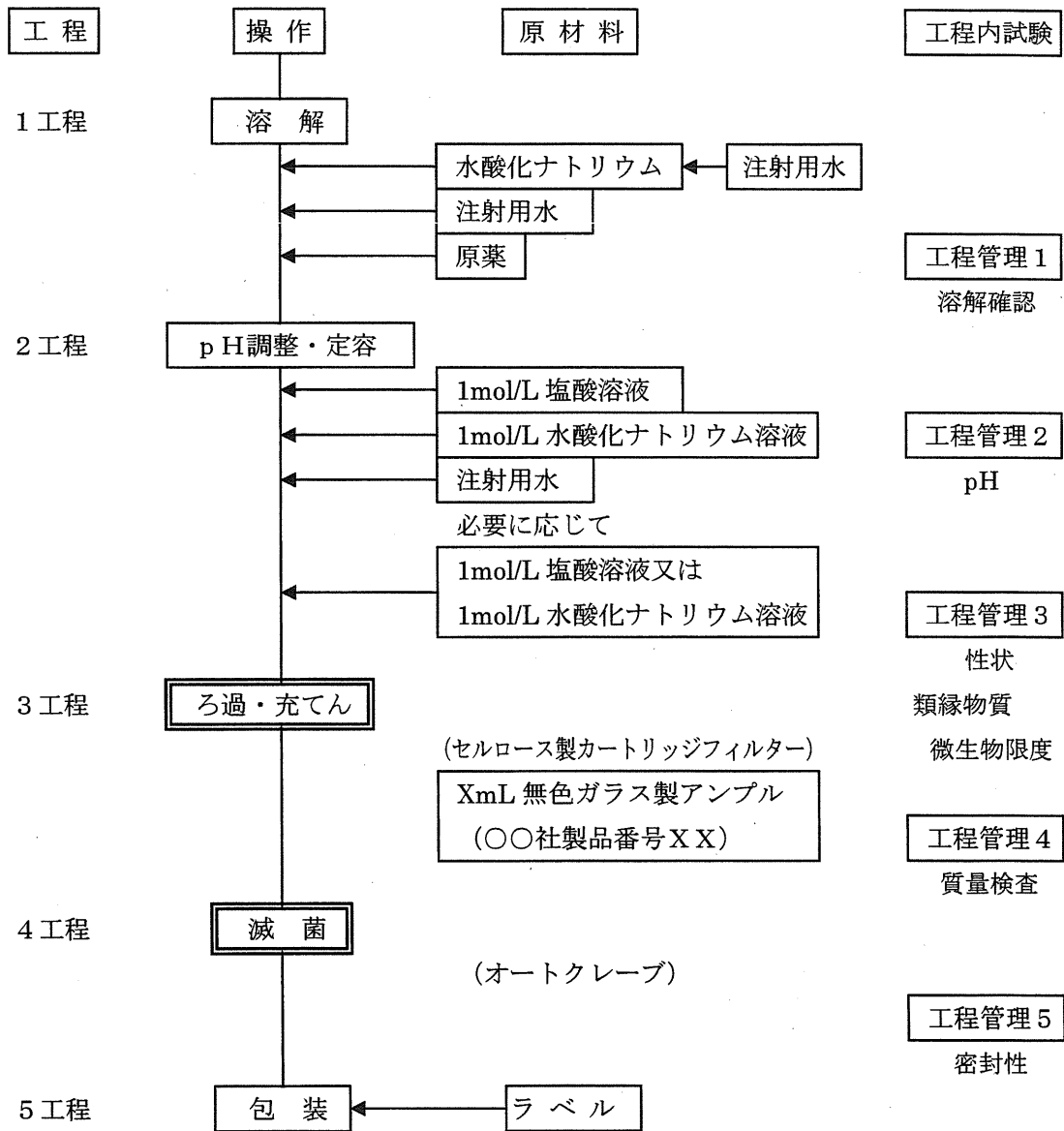
4 工程〔包装工程〕

ポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムに詰める。

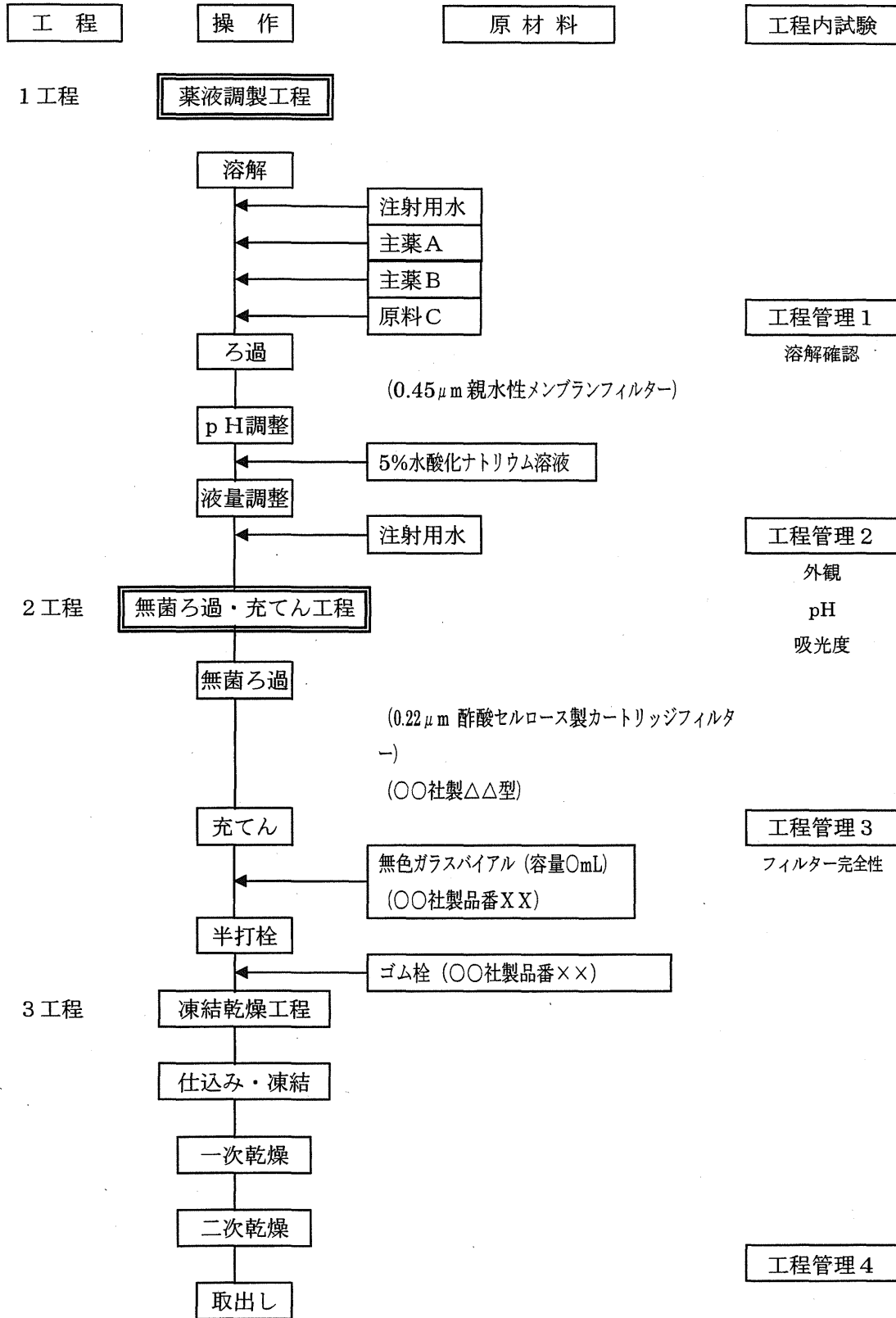
製造工程流れ図（錠剤）



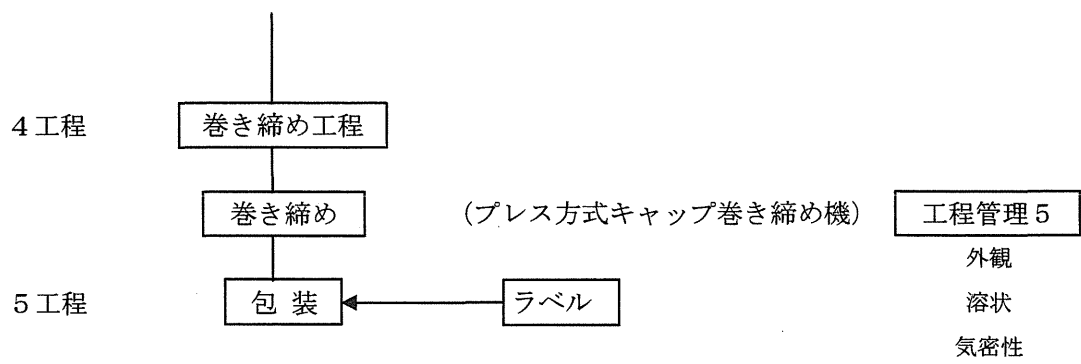
製造工程流れ図（注射液）



製造工程流れ図（凍結乾燥注射剤）



添付資料3



添付資料3

別紙様式

医 薬 品
医 薬 部 外 品 製造販売承認事項記載整備届書

承認番号		承認年月日		
名称	一般的名称			
	販売名			
成分及び分量又は本質				
製造方法				
用法及び用量				
効能又は効果				
製造販売する品目の製造所	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
原薬の製造所	名称	所在地	許可区分又は認定区分	許可番号又は認定番号
備考		薬効分類番号〇〇〇		

上記により、医薬品の製造販売の承認事項の記載についての整備の届出をします。
医薬部外品

年 月 日

住所 (法人にあつては、主たる事務所の所在地)

氏名 (法人にあつては、名称及び代表者の氏名)



独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿
都道府県知事

(注意)

- 1 用紙の大きさは、日本工業規格A4とすること。
- 2 この届書は、正副2通提出すること。
- 3 字は、墨、インク等を用い、楷書ではつきりと書くこと。

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

－検定制度と副反応報告制度の連携について－

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
	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
	堀内 善信	国立感染症研究所	細菌第二部

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、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。平成 24 年 10 月から国家検定にロット毎の製品の製造及び試験の記録等を要約した書類 (Summary Lot Protocol : SLP) を審査する制度が導入されることになった。SLP 審査の導入により、検定機関である国立感染症研究所は、ワクチンのロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになる。ワクチンの品質情報と予防接種後副反応との関連性は多くの場合不明であることから、今後は検定制度と副反応報告制度が連携するための方策について十分な検討を行い、関係する機関が協力し必要な情報を共有して活用することができる仕組みを制度化し、ワクチンのさらなる品質向上が図られていくことが望まれる。

A. 研究目的

ワクチン等の生物学的製剤は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品として、薬事法第 42 条に基づき「生物学的製剤基準 (生物基)」が定められ、生物基に記載されているすべてのワクチンは、検定を受けるべき医薬品として指定され、薬事法第 43 条に基づき、検定機関である国立感染症研究所 (感染研) において厚生労働大臣の定める基準 (検定基準) によって国家検定が実施されている。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検定の合格をもって行われている。WHO は 2010 年に、「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO ガイドライン)」を作成し、ワクチンのロットリリースに対する考え方を示した。我が国においても、平成 24 年 10 月からロット毎の製品の製造及び試験の記録等を要約した書類 (Summary Lot Protocol : SLP)

を審査する制度が国家検定に導入されることになった。WHO ガイドラインでは、ロットリリース実施機関、GMP 調査及び市販後調査を担当する組織間の連携及び情報交換の重要性が指摘されている。SLP 審査の導入により、検定機関である感染研は、ワクチンのロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになる。そこで、ワクチンの品質保証の向上を目的として、検定制度で得られるワクチンの品質情報と副反応報告制度により得られる情報の共有及び活用の有用性について検討した。

B. 研究方法

我が国の現在の副反応報告制度ならびに厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会あるいは厚生科学審議会医薬品等制度改正検討部会において検討されている副反応報告制度の今後の方向性について整理し、検定機関である感染研が副反応報告の調査・評価にどのように貢献できるか、その際国家検定で得られるワクチンの品質情報が副反応の調査・評価に有用であるか、一方で副反応報告により得られた副反応情報が検定機関に提供されることが、ワクチンの品質管理において有用であるか検討を行った。

C. 研究結果

現在、我が国で実施されている予防接種後副反応報告制度として、薬事法上の副作用等報告の制度があり、薬事法で承

認された医薬品（定期・臨時接種に加え任意接種に使用されるすべてのワクチンを含む）において「当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生等を知った場合は、厚生労働大臣に報告しなければならない」（薬事法第 77 条の 4 の 2）とされ、報告基準としては予防接種との因果関係が疑われるものが該当することになる。本制度において、医薬品等の製造販売業者は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に、医療機関等は厚生労働省（厚労省）に報告することとされているが、医薬品等制度改正検討部会において副作用等の情報の収集・整理については、収集窓口を一元化することが効率的であり、医療機関等からの報告についても製造販売業者等の報告と同様に、PMDA に一元化するよう改めることが提言されている。

これとは別に、予防接種法上の予防接種については、予防接種後健康状況調査と予防接種後副反応報告が厚労省健康局長通知に基づき実施されている。予防接種後健康状況調査では、通常の副反応（発熱・発赤、発疹、腫脹等）及びきわめて稀におこるとされている異常な副反応（脳炎、脳症等）、発症頻度等の調査に加えて、これまで予防接種による副反応と考えられていない接種後の症状についても調査項目とされ、定期接種に位置づけられる各ワクチンについてあらかじめ都

道府県毎に報告医を決めて各ワクチン接種後の健康状況が前方視野的に調査される。したがって、ワクチン接種後に比較的頻度の高い軽症から中等症の副反応を調査することが可能であり、それぞれの副反応の発生頻度を明らかにできる特色がある。一方、予防接種後副反応報告は、定期接種に位置づけられるワクチンに対して定められた予防接種後副反応報告書と報告基準が医療機関に配布され、報告基準に該当する副反応を予防接種後に診断した場合に、医師が保護者又は被接種者の同意を得て報告あるいは保護者が報告する後方視的調査であり、比較的重症で発生頻度が低い副反応の検出に適している。なお、この報告書は、予防接種との因果関係の有無に関係なく予防接種後に健康状況の変化をきたした症例を集計しており、予防接種との因果関係がないと思われるもの、もしくは報告基準の範囲外の報告等についても排除せずまとめられている。

薬事法に基づく副作用等報告は、PMDAにおいて報告を整理し、必要に応じて専門家、厚労省と検討するとともに、薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会に報告されている。一方、予防接種後健康状況調査及び予防接種後副反応報告では、収集された情報は厚労省健康局長の私的検討会である予防接種後副反応・健康状況調査検討会においてワクチン毎の副反応発現件数などを評価し、報告書を作成し公表されている。こ

のように、異なる制度に基づき収集された情報は、互いに共有されることなく別々の部会あるいは検討会で評価等が行われてきた。また、現状では副反応の報告ルートが複数存在するため、医療機関の事務が繁雑であり、予防接種後副反応報告においても報告基準に該当する副反応が必ずしも全例報告されていない等の課題がある。

これに対し、新型インフルエンザワクチン接種事業、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業に位置づけられる予防接種については、それぞれ新型インフルエンザ (A/H1N1) ワクチン接種実施要領、ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づき、副反応の報告が行われている。これらのワクチン接種事業における副反応報告では、医療機関が当該ワクチンの接種後に副反応を診断した場合、厚労省に副反応を報告することとし、上記に基づいて報告された予防接種後副反応報告については、厚労省において薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項の報告とみなして取り扱うこととするため、それぞれに報告する必要はない。また、収集された情報は、健康局の検討会と薬事・食品衛生審議会の合同会議で検討され、医療機関等からの報告先が一元化されるとともに、副反応報告の評価・検討が一体的に運用されている。

現在、予防接種部会において、現行の副反応報告における様々な課題を踏まえ、副反応報告制度の見直しが検討され、予

予防接種制度上の副反応報告と薬事法上の副作用等報告の報告ルートを一元化し、PMDAにおける情報整理・調査に基づき、薬事・食品衛生審議会及び評価・検討組織の専門委員会が評価・検証を行う方針が提案されている。

感染研は、生物学的製剤の検定機関としてワクチンの検定を行ってきたが、副反応報告に関する情報は、基本的に感染研には提供されてこなかった。したがって、副反応報告制度に基づき得られた情報を活用して、ワクチンの品質に係る改良等を検討することは事実上不可能であり、感染研が副反応の評価に組織的に協力するための制度も存在しなかった。

D. 考察

現在、予防接種部会において予防接種法上の予防接種及び薬事法上の副反応報告を一元化することが検討されているが、薬事法は主に治療薬を想定した制度が構築されているのに対して、予防接種の場合は主に健常者が接種の対象となる違いがあることから、ワクチンの副反応については、因果関係の有無にかかわらず広く情報を収集することが重要である。また、ワクチンは、生物に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品であり、本質的に製造における変動が避けられず、発生する問題の多くがロットに関連すること等、薬事法が想定している治療薬とは異なり、ロット情報、その他過去の予防接種歴等も副反応情報として

非常に重要である。また、現在のところ、収集した副反応報告を専門家が情報整理・調査等を行う仕組みが制度化されていないことから、予防接種部会において予防接種に対する評価・検討組織（案）を設置し、その下に副反応・健康状況調査を検討する専門委員会を設置することが検討されている。厚労省からの提案において、感染研は厚労省健康局結核感染症課及び医薬食品局と共に、評価・検討組織の事務局として予防接種に関する科学的な知見、根拠等を整理し、議題資料のとりまとめを担うことが期待されている。感染症及びワクチンの品質管理に関する専門的な知見に基づき、感染研が専門的な立場から副反応等の分析・評価に協力することは、我が国の予防接種の安全性を確保していく上で重要である。

ワクチンは、その時代における最善の技術水準で製造され、国家検定、流通過程、接種の上で全く過誤がなく予防接種が行われた場合であっても、副反応を完全に避けることはできず、ワクチンが信頼されて接種率が高くなると患者数は減少するが、副反応の問題が大きくなると接種率が低下して再び流行が起こり、また接種率が上昇するという状況が繰り返されてきた。つまり、ワクチン導入時の臨床評価において許容された副反応が、将来にわたって国民に許容されることを意味しない。ワクチンの品質保証は、臨床評価で安全性、有効性が確認されたロットに基づき定められた製造販売承認事

項への適合性をロット毎に、国においても製造販売業者と独立に確認していくことが基本となるが、国民がいつまでも安心して予防接種を受けることができるためには、市販後に得られる副反応報告等に基づき、必要に応じて製造方法あるいは品質管理手法等の改善を図り、より良い品質のワクチンを提供するための努力を継続することが重要である。また、新医薬品の製造販売承認に先立って実施される臨床試験に組み入れられる被験者数には限度があるため、承認前の段階で稀な副反応等を検出することは困難であり、市販後に初めて稀で重篤な副反応等が検出されて問題となるおそれがあることから、市販後に得られる副反応の情報はワクチン等の医薬品の安全性評価において非常に重要であるとの認識が必要である。

昨年3月4日には、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンを含む同時接種後の死亡例が報告され、接種の一時的見合わせが行われた。その後、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会において、小児用肺炎球菌ワクチン、ヒブワクチンの安全性についての調査・評価が実施され、現段階の情報において、いずれもワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められないと考えられること、諸外国の死亡報告の死因では、感染症や乳幼児突然死症候群が原因の大半を占めており、いずれもワクチンとの因果関係は明確ではな

く、国内で今回見られている死亡報告の頻度（両ワクチンとも対10万接種当たり0.1～0.2程度）及びその内容からみて、諸外国で報告されている状況と大きな違いは見られず、国内でのワクチン接種の安全性に特段の問題があるとは考えにくいこと等の評価結果を踏まえ、小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチンの接種は4月1日から再開することになった。しかし、今後もワクチン接種後の死亡例が報告された場合には、可能なかぎり詳細な情報を収集し、ワクチン接種との関連性について専門家による評価を速やかに行っていくことが適当であること等の提言がなされている。

国家検定では、生物基の医薬品各条に定められた試験法のうち、安全で有効な製剤の供給に特に重要と考えられる試験項目について、製造販売業者とは独立に検定機関である感染研が試験を実施し、当該ロットが検定基準に適合していることが確認されているが、品質管理試験成績が副反応の発生とどう関連しているのか、またSLP審査の導入により、感染研は承認事項の一部変更等の情報やワクチンのロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになるが、承認事項の一部変更等の前後で副反応の発生に変化が見られるのか、品質パラメータ等のトレンドに変化が見られた場合に副反応の発生にどういった影響があるのか等を知ることには、ワクチンの品質及び品質管理手法等の改良の必要性を検討する上で重要な情

報と考えられる。ワクチン等の生物学的製剤に対して実施される国家検定は、ワクチン品質の均質性保証、そして安全かつ有効なワクチンの供給に貢献してきた。しかし、ワクチンの品質管理を目的として実施されてきた品質管理試験成績と予防接種後副反応の関連性は多くの場合不明であり、今後はワクチンの品質及び品質管理手法等の改良のため、あるいは予防接種後副反応の調査・評価のために、関係機関が必要な情報を共有し、有効に活用する仕組みを制度化していくことが望まれる。

E. 結論

国家検定への SLP 審査の導入により、感染研はワクチンのロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになる。我が国唯一の生物学的製剤の検定機関として、感染研は予防接種後副反応の調査・評価に協力するとともに、副反応報告から得られた情報を活用し、ワクチンの品質に係る改良等の検討を進めることで、ワクチンのさらなる品質向上に貢献していくことが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kataoka, M., Ochiai, M., Yamamoto, A., Horiuchi, Y. 2012, A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines. *Biologicals*, 40, 49-54.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし