

201235035A

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制度の

抜本的改正に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成25年(2013)3月

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制度の  
抜本的改正に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成25年(2013)3月

# 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制度の 抜本的改正に関する研究

### 平成24年度 研究組織

#### 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  
浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長  
柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長  
西條政幸 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長  
脇田隆字 国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長  
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長  
加藤 篤 国立感染症研究所 放射能管理室 室長  
検定検査品質保証室 室長（併）  
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  
柗元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長  
内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官

#### 研究協力者

花田賢太郎 国立感染症研究所 細胞化学部 部長  
森川 茂 国立感染症研究所 獣医科学部 部長  
林 昌宏 国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長  
伊藤(高山)睦代 国立感染症研究所 ウイルス第一部 主任研究官  
水上拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長  
蒲地一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長  
久保田眞由美 国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官  
石井孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長

清原知子	国立感染症研究所	ウイルス第二部	主任研究官
駒瀬勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部	室長
森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部	室長
木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部	室長
落合雅樹	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	主任研究官
藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	主任研究官
近田俊文	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	

## 目 次

頁

I.	総括研究報告	
	ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究	
	研究代表者 渡邊 治雄	1
II.	研究分担者報告	
1.	組織培養不活化狂犬病ワクチン力価試験法の各国における状況	
	倉根 一郎	13
2.	血液製剤のサマリーロットプロトコール導入に向けた国際調査	
	浜口 功	17
3.	国家検定の見直し－細菌製剤の観点から DPT-sIPV における百日せきワクチンのマウスヒスタミン増感試験の 規格値についての検討	
	柴山 恵吾	77
4.	国家検定と製造販売後調査の連携	
	西條 政幸	83
5.	国家検定の意義－B型肝炎ワクチンの <i>in vivo</i> 試験から <i>in vitro</i> 試験 への移行について－	
	脇田 隆字	89
6.	国家検定の見直し－ウイルス製剤の観点から	
	竹田 誠	95
7.	国家検定と承認制度の関係に関する研究	
	加藤 篤	105
8.	生物学的製剤基準の今後のあり方についての検討	
	終元 巖	113
9.	国家検定の見直し－欧州の OCABR 制度との比較－	
	内藤 誠之郎	119
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	165
IV.	研究成果の刊行物・別刷	167

# I. 総括研究報告

総括研究報告書

ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

研究代表者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

**研究要旨：**薬事法第 43 条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。今般、製造・試験記録等要約書（SLP）を審査する制度が、国家検定に導入された。これを機に、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、「GMP 調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。EU、米国等の SLP 審査制度を先行して導入している国々の制度を調査したところ、我が国の制度とは異なっている点がいくつか見出された。EU における国家検定にあたる制度である OCABR においては、全ロットに対して試験を実施している点は我が国と同様であるが、試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2 の 2 段階に分けて定めていた。また、試験方法の設定については、承認申請の 1 年以上前から医薬品販売業者と検定実施機関との協議を開始する点において、承認申請後に短期間で承認前検査を実施する我が国とは異なっていた。GMP、製造販売後調査、製造販売承認などの関連する諸制度と国家検定制度との連携についても、欧米諸国においては我が国よりも整備が進んでいるように思われた。また、ワクチンに加えて血液製剤についても、欧米諸国においては SLP 審査制度が導入されている実態が明らかになった。以上のように我が国の全ロット試験を基本とする国家検定制度及び関連する GMP、製造販売後調査、製造販売承認の諸制度と国家検定との連携においては、幾つかの課題があることが明確になった。課題の解決に向けて、1) ワクチンの「安心・安全」のさらなる向上の観点、2) 国際調和の推進の観点、3) リソースの最適配分と効率化の観点 などから、さらに調査研究を進める必要がある。

研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所	西條政幸	国立感染症研究所
	副所長		ウイルス第一部 部長
脇田隆宇	国立感染症研究所	竹田 誠	国立感染症研究所
	ウイルス第二部 部長		ウイルス第三部 部長
浜口 功	国立感染症研究所	柴山恵吾	国立感染症研究所

細菌第二部 部長  
加藤 篤 国立感染症研究所  
放射能管理室 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  
柗元 巖 国立感染症研究所  
病原体ゲノム解析研究センター 室長  
内藤誠之郎 国立感染症研究所  
検定検査品質保証室  
主任研究官

#### A. 研究目的

薬事法第43条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。今般、当初の予定通り平成24年10月1日をもって、実質的に国際標準となっている製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol; SLP）を審査する制度が、国家検定に導入された。現在のかたちでの国家検定は、昭和22年に始められて以来、大きな変更を加えられずに今日に至っている。したがって、SLP審査の導入は、国家検定開始以来の大きな制度変更といえる。一方、薬事法制自体は、承認制度の導入、GMP制度の構築、市販後監視の拡充など、しばしば大きな改正が行われてきたところである。

SLP審査制度が導入されたことにより、ワクチンの国家検定を担当している国立感染症研究所（感染研）には、これまで以上に、ワクチンのロットごとの製造情報及び試験情報が集積されることになった。これらの情報を適切に評価して、ワクチンの品質向上に生かすためには、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査からの関連

情報が感染研に提供されることが重要である。また、逆に、感染研に集積されたSLPから得られた製剤各ロットの情報は、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査に対しても、有用な情報になり得ると期待されている。世界保健機関（WHO）においても、国家検定を担当する部門が、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査を担当する部門との情報共有を図ることを推奨している。これらの制度間の情報共有と連携を強化することは、我が国のワクチンのさらなる「安心、安全」の向上にとって有用と考えられる。

さらに、現実的な問題として、SLP審査制度が導入されたことにより、感染研においては、従来からのワクチンの全ロットの試験業務（一部の品目については中間製品に対する試験も実施される）に加えて全ロットの最終製品に対するSLP審査業務が加わることになった。また、ワクチンギャップを解消するために、新規ワクチンの承認も相次いでいる状況がある。これらの現状に鑑みるに、人的リソース配分の最適化を含む業務の効率化等の抜本的な見直しが必要となっている。

そこで、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、「GMP調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、以下の網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。

#### B. 研究方法

我が国の国家検定制度に関して主として下記の論点について、研究代表者を中心



に研究分担者全員で取り組むことを基本に、必要に応じて厚生労働本省の政策担当者及び医薬品医療機器総合機構の専門家等からのご意見も伺いながら、3年計画で検討を行う。初年度にあたる今年度は、具体的には、以下の方法で調査研究を進めた。

#### 1. 国家検定制度の見直しの検討

我が国の国家検定制度に該当する制度である欧州連合（European Union; EU）の制度（Official Control Authority Batch Release; OCABR）を中心に文献的な調査を実施し、比較検討した。また、SLP審査導入後の国家検定のあり方について、リソース配分の最適化・効率化の観点も含めて、具体的なワクチン（狂犬病、B型肝炎、麻しん、風しん、おたふくかぜ）の事例について、文献調査、実態調査及び／又は実験的アプローチにより検討した。

#### 2. 国家検定とGMP調査の連携のあり方

PIC/S（Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme）加盟に向けた進捗状況など、我が国のGMP調査体制をめぐる最近の動向について、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の担当者から情報提供を受け、今後の感染研とPMDAとの連携の強化について意見交換した。

#### 3. 国家検定と製造販売後調査（副反応報告を含む）の連携のあり方

米国、英国及びEUにおけるワクチン接種後の有害事象に関する情報収集・解析システムについて文献的に調査研究し、我が国の制度との比較・検討を行った。また、我が国で進められている副反応報告制度の一元化等に係る予防接種法の改正の見通しについて情報収集し、主として国家検

定制度との連携の立場から考察した。

#### 4. 製造販売承認制度と国家検定制度の整合的運用

SLP審査を実施する上で必要になる製造販売承認事項に関する情報の感染研への提供の状況について実態を調査し、改善の必要性について検討した。また、主としてEUにおける中央審査方式（Centralised Procedure）による医薬品販売承認制度とOCABR制度との連携について、文献を中心に調査研究し、我が国の状況と比較検討した。

具体的な事例として、百日せきワクチンの安全性試験であるマウスヒスタミン増感試験についてワクチン混合化の影響を検討し、適切な規格値を設定するための承認前及び承認後の科学的検証の重要性について考察した。

#### 5. 国家検定における生物学的製剤基準と製造販売承認書の位置づけ

近年我が国で承認された輸入ワクチン8製品について、生物学的製剤基準（生物基）各条の記載内容を比較検討し、SLP審査導入後の生物基の役割及び生物基と検定基準との関係について検討した。

#### 6. 国際調和の観点からの国家検定制度のあり方

EU及び米国、カナダ等の国家検定制度及び関連する諸制度について文献調査を中心に検討した。特に、ワクチンと並んで重要な生物学的製剤である血液製剤について、欧米におけるSLP審査制度の導入状況及びWHO等の国際的な考え方を調査し、我が国における血液製剤の国家検定へのSLP審査の導入の必要性について考察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立感染症研究所動物実験実施規程にしたがって、国立感染症研究所動物実験委員会の承認のもと、動物福祉に配慮して行った。

## C. 研究結果

### 1. 国家検定制度の見直しの検討

EU の OCABR 制度と我が国の国家検定制度を比較したところ、1) OCABR 制度では試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2 の 2 段階に分けて定めていること、2) 検定機関と医薬品販売業者との間での新規承認製剤の試験方法に関する協議を承認申請の 1 年以上前に開始する体制をとっていること、において大きく異なっていた。

国家検定における試験の効率化及び実験動物福祉に関する 3Rs の観点から、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン及び組換え沈降 B 型肝炎ワクチンの力価試験について、現行の *in vivo* 試験から *in vitro* 試験 (ELISA 法) への代替について検討した。その結果、各国において代替法の研究が進められている現状が明らかとなり、我が国においてもバリデーション試験を進めるとともに情報収集活動を継続することが重要と考えられた。

生ウイルスワクチンである麻しん、風しん、おたふくかぜに対するワクチンの国家検定について、全ロット試験の見直し及び必須試験項目の見直しの観点から再検討を行った。その結果、当面は現行の検定試験項目を維持する必要があるが、SLP 審査制度の実効性が確認され、製造工程へのシードロットシステムの導入等の環境が整った時点では、リソースの有効活用の観点から

も国家検定で実施する試験の合理化を積極的に検討すべきと考えられた。

### 2. 国家検定と GMP 調査の連携のあり方

我が国の PIC/S 加盟に向けた手続きが進行中であり(平成 24 年 3 月加盟申請書提出)、公的試験検査機関の一つとして感染研の試験実施体制の充実と PMDA との連携の重要性が、あらためて浮き彫りとなった。EU の状況の調査からも、検定実施機関と GMP 調査実施機関との密接な連携が示唆された。SLP 審査制度の有効活用の観点からも、感染研と PMDA との連携を強化してゆくことが必要と考えられた。

### 3. 国家検定と製造販売後調査(副反応報告を含む)の連携のあり方

米国及び英国においては、医療関係者及び患者からのワクチン投与後の有害事象の報告を一元的に収集・解析するシステムが確立されており、効果的に運用されている。一部のワクチンについてはワクチン投与の有効性の情報を収集・解析するシステムも稼働している。我が国においても、副反応報告制度の一元化等が盛り込まれた予防接種法の改正が予定されている。米国では、ワクチン有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System; VAERS) を FDA (Food and Drug Administration) と CDC (Centers for Disease Control) が連携して運営しており、今後我が国のシステムを拡充・強化してゆく上で参考になると思われた。

### 4. 製造販売承認制度と国家検定制度の整合的運用

感染研は SLP 審査を実施する上で、最新の承認内容を把握する必要があるが、現状においては承認内容の変更に関する情報の

入手は製造販売業者からの申告に依存しており、申告のタイムラグ等が懸念されるため、規制当局から情報入手するルートを確認した方がよいと考えられた。また、SLP 審査等を実施する過程で、承認書の解釈等、承認内容に関する疑問や承認制度上の取扱い等に関する疑問が生じた場合の対応についても検討が必要と思われた。

EU の OCABR 制度の調査からは、承認申請の 1 年以上前から医薬品販売業者と検定機関との規格試験法に関する協議が開始されるなど、検定機関が承認制度に密接に関与していることが明らかになった。

百日せきワクチンの安全性試験であるマウスヒスタミン増感試験について、DPT-sIPV 四種混合ワクチンにおいては、DPT 三種混合ワクチンと比較して、マウスヒスタミン増感活性が高めになる傾向が認められた。現状ではワクチン混合化の影響については十分に明らかにされているとは言えず、規格値の妥当性について再検証が必要と思われる。規格値に関しては、本来は承認前に十分な検討がなされることが望ましいと考えられるが、承認前検査の実施期間が限られている現状においては、承認後であっても必要な科学的検証を行う必要があると考えられた。

## 5. 国家検定における生物学的製剤基準と製造販売承認書の位置づけ

近年我が国で承認された輸入ワクチン 8 製品について生物基各条の記載内容を比較検討したところ、製造販売承認書からそのまま抜粋された製造方法および試験・規格で構成されており、各製品に特殊化・特定化している傾向が認められた。そのため、必ずしも後発の同種製品が導入された場合

の、品質等の同等性を担保するための minimum requirement としては機能していないことが考えられた。生物基の役割および生物基と検定基準との関係について整理検討する必要があると思われた。

## 6. 国際調和の観点からの国家検定制度のあり方

米国及び EU においては、ワクチンのみならず、血液製剤についても SLP 審査が実施されていることが明らかになった。また、WHO の Blood Regulators Network (BRN) が示している血液製剤規制当局が満たすべき要件として SLP 審査の実施が含まれている。BRN には我が国も近年加盟しており、血液製剤についても SLP 審査の導入に向けて準備を開始する必要があると考えられた。

## 7. 各研究分担者の研究結果の要約

以下に各研究分担者が実施した研究結果の要約を示す。

倉根研究分担者：SLP 審査制度が導入されたことにより、ワクチンの全ロット試験業務に加えて、全ロット SLP 審査が加えられ、検定業務の適切な遂行にとって効率化の観点からの見直しも避けられない。そこで、現行のヒト用乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（以下、乾組狂犬ワクチン）の国家検定業務における力価試験を例にとり、その試験法の効率化の可能性について調査・検討した。各国の現状を調査した結果、米国および欧州ともに WHO が推奨する NIH 法を用いた力価試験法を採用していた。しかしながら各国の検定機関が全ロットに対して力価試験を実施しているわけではなかった。NIH 法の代替法としてはこれまでに ELISA 法等を用いた抗原測定法および血清

学的試験法がWHOを中心に検討されているが、未だヒト用狂犬病ワクチンの代替法としては推奨されていない。一方、我が国の動物用狂犬病ワクチンの力価試験においては動物を用いた試験法と相同性のあるELISA法が確立され、国家検定に導入されていた。代替法の導入にはさらなる基礎研究が必要であり、早急な導入は難しいことが示唆された。したがって今後とも力価試験法の見直しを進めるための基礎研究および各国における情報収集が重要である。

**脇田研究分担者：**我が国ではB型肝炎ワクチンの国家検定としての力価試験は動物 (*in vivo*) 試験を行っている。一方、欧米では*in vivo*試験に替わって試験管内 (*in vitro*) 試験が採用、または併用されている。B型肝炎ワクチンの需要増加に対応した検定の効率化、動物愛護の観点から*in vitro*試験の導入が望まれる。そこで国内流通ワクチンに適した*in vitro*試験法を開発し、*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関性の検討を行った。Binding ELISA と Inhibition ELISAを比較したところ、Binding ELISAの方がInhibition ELISAよりばらつきが少ない傾向が見られたが、どちらの方法も代替試験法として適用可能と考えられた。*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関性については、メーカーによる違いが見られた。今後それぞれのメーカーについて複数ロットで試験を行い、メーカーの特性に応じた試験法の選択、*in vitro*試験の合格範囲の設定、*in vitro*試験ではカバーできない免疫原性の検証を補う試験の追加、リファレンスの条件設定につなげていきたい。

**浜口研究分担者：**血液製剤に関し、SLP審査導入に向けた調査を行い、その意義及び

導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討した。米国ではCBER (Center for Biologics Evaluation and Research) がLot Releaseを承認しており、Lot release protocolはCBERにより審査・承認されていた。EUにおいてはEuropean Pharmacopoeia内のMonographで規定されており、検定試験もNational Control Laboratoryでの実施が求められている。以上の事からも欧米諸国ではSLP審査が血液製剤のロットリリースに必須である事が明らかとなった。また、本邦も主要メンバーとして加盟しているWHO機関のBlood Regulators Networkに関しては規制当局の基準としてSLP審査の実施を求めている。今後、本邦においてもSLP審査の実施の意義及び導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討する必要がある。

**西條研究分担者：**ワクチンの製造販売後調査において感染研として今後どのような協力・連携が可能であるのかについて検討する目的で、各種文献およびウェブサイト等を通じて、各国の有害事象報告制度の現状について調査を行った。また、SLP情報および副作用情報の相互利用の利点および問題点について整理した。各国の有害事象報告制度の現状について、米国および英国では医療関係者および患者からの有害事象を一元的に収集・解析するシステムが確立されており、効果的に運用されていることが分かった。日本でも報告の一元化、患者からの情報収集、調査・解析のシステム化が進んでおり、他国と同等のレベルになりつつあると考えられた。SLP情報および副作用情報の相互利用の利点としては、副作用

の原因究明の一助となるだけでなく、製品の品質管理においても重要な情報が得られることが期待された。問題点としては当該情報が含む個人情報や機密情報についての情報セキュリティ上の配慮および感染研における人材等の問題が考えられた。SLP情報及び副作用情報を統合的に解析することにより、副作用症状の原因究明及び製剤の品質保証の面において有益な情報が得られる可能性がある。また、感染研の研究機関としての特性を生かし、感染症の疑いのある事例について総合機構が調査を行う際に専門家を派遣し、原因の究明に協力することも可能と思われる。米国ではFDAとCDCが連携して有害事象報告システム（VAERS）を運営しており、VAERSにおけるFDAとCDCの連携の方法は参考となると考えられた。

竹田研究分担者：平成24年10月1日からSLPを審査する制度が、わが国のワクチン製剤の国家検定制度に導入された。しかし、ヒューマンリソースの不足下において、SLP審査の導入を、真に品質管理の向上につなげるためには、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、合理的且つ抜本的な見直しが必要であると考えられた。そこで、本分担研究では、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験に関して全ロット試験制度の見直しや、必須試験項目の再検討を行った。感染研業務運営委員会にて承認された「国家検定試験項目の廃止に関する考え方」によると、今回詳細に検討した外来性ウイルス等否定試験の動物接種試験のみならず、他の試験項目でも検定試験を廃止することは難しいと

考えられた。しかしながら、今後、SLP審査を実際に実施し、その効果を十分に評価し、加えて、今後、生物学的製剤基準が改正され、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の製造が、シードロットシステム化されることが保証されるのであれば、製剤に含まれるワクチン株の性質を確認する試験の国家検定からの試験項目の廃止も積極的に検討すべきであると考えられた。

柴山研究分担者：マウスヒスタミン増感試験は、百日せきワクチンの品質管理を担う特異的安全性試験として、百日咳毒素の不活化が完全であるか否かを確認するために行われている。沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（DPT-sIPV）は、これまでのDPT製剤に比べてマウスヒスタミン増感活性が高い傾向にある。この活性を上昇させる要因を探るとともに、DPT-sIPVで設定された規格値「0.8HSU/ml以下」の妥当性を検討することを目的とした。DPT-sIPVの承認前検査では、加温検体では、非加温検体に比較して高いヒスタミン増感活性が確認され、規格値0.8HSU/mLは超えなかったものの現行DPTの規格値0.4HSU/mlを超えていた。一方、これまでに国家検定に出検されたDPT-sIPV製剤10ロットでは0.4HSU/mLを超えたものはない。設定された規格値0.8HSU/mLが妥当であるかを検討するには、混合の影響の有無、試験における希釈の方法の影響と、これから製造されるロットの試験結果のトレンドも解析する必要がある。近年、ワクチンの承認は迅速性が要求されるようになり、承認前検査を実施する期間が今後ますます短くなると予

想される。より適切な規格値の設定のために、承認後であっても科学的な検証を行い、必要に応じて規格値の改定を行うことが柔軟に行われるべきと考えられた。

加藤研究分担者：WHO の求めに応じて平成 24 年 10 月からわが国の国家検定に SLP 審査が加わった。本研究では SLP 審査の品質管理に及ぼす効果とその内容が国際水準を満たしているかを検証すること並びに、ワクチン市販後調査に関して検討する事を目的とした。SLP 審査は単純に書類の精査が従来の試験に上乘せされたものであるため、現段階では検定にかかる事務的仕事を圧迫している。SLP 審査により、今まで国家検定を行う側が知り得なかった特定の段階の製剤品質の均一性が確認できるならば、製品の信頼性に対する審査側の理解が深まるが、未だそこまで回数をこなしていない。ワクチンの種類及び混合化が進むと試験のための専門家を確保し、そのレベルを高度に維持することは困難になる。一方、試験法の高度化に伴い試験法並びに標準品が製造販売業者から提供を受ける事が増えている。製造販売業者にとっては各国の規制当局に同じ様な事をしなければならないのは大きな負担となる。この様な負担を軽減するためにロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化を目指すことは、世界的視野の中では当然であろう。SLP 審査は、EU、米国、カナダで全ロットに対して行われている。しかし、SLP 審査の中味が同等でなければ相互承認の前提に立てない。今のところ、わが国の SLP 審査に求める SLP 様式の内容が他国と比べて少ないのか、それとも多いのかについて判断できる状況にはない。臨床試験成績で得られる結果は限

られており、臨床試験の結果と非臨床試験の結果を結びつけるのは自ずと限界がある。SLP 審査を実施するにあたって、製品の均質性を評価するパラメーターが臨床的にも正しいかを注意する必要性があり、まもなく稼働する「ワクチン接種後サーベイランスシステム」とのリンクの効果が期待される。米 FDA の PRISM (Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring)、EU の ECDC (European Center for Disease Prevention and Control) の VAESCO (Vaccine Adverse Events Surveillance and Communication network) プロジェクト同様にワクチンの副反応に加えて有効性に関する情報の集積も重要である。

終元研究分担者：今後の生物基のあり方についての課題の抽出を目的に、近年我が国で新規承認された輸入ワクチン 8 製品の生物基各条のレビューを実施して、記載内容を比較検討した。その結果、各条の記載内容が製造販売承認書からそのまま抜粋された製造方法および試験・規格で構成され特殊化・特定化しているため、必ずしも後発の同種製品が導入された場合の、品質等の同等性を担保するための minimum requirement としては機能していないことが考えられた。また各条内に「承認された判定基準に適合しなければならない」と記載されている例が存在し、minimum requirement としての生物基の理念に合致していない可能性が考えられた。従来の検定制度では試験が最重視され、該当製剤に対して国が minimum requirement としての生物基を作成してメーカーに守らせることが、ワクチンの最低限の品質担保に大き

な意味があったが、平成 24 年 10 月から SLP 審査制度が検定の一項目として正式に導入されたことから、今後は SLP 審査により個別製品のロットごとに製造と品質の一貫性をチェックすることで、生物基の役割を置き換えることが可能とも考えられた。具体的には、検定基準を生物基から切り離して、個別製品ごとに可能な限り承認書および SLP に合致した規格にて検定試験を実施する方向性が挙げられる。こうした点を考慮して、生物基の役割および生物基と検定基準との関係について整理検討する必要がある。

内藤研究分担者：EU の OCABR 制度について、公開されている二つのガイドラインを精査し、その制度内容を明らかにした。OCABR 制度と我が国の国家検定制度を比較した場合、1) 試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2 の 2 段階に分けて定めている点 2) 検定機関と医薬品販売業者との間での新規承認製剤の規格試験方法に関する協議を、承認申請の 1 年以上前に開始する点において我が国の制度とは大きく異なっていた。OCABR 制度を参考に、我が国の国家検定制度を見直すことには意義があると思われた。OCABR 制度の詳細については、さらに調査研究を進める必要がある。

#### D. 考察

EU や米国等の海外の国家検定制度及び関連する諸制度の調査研究などから、我が国の国家検定制度におけるいくつかの検討課題が浮かび上がった。

EU の OCABR では、全ロットに対して試験を実施している点は我が国と同様であるが、試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2

の 2 段階に分けて定めていた。米国においては、全ロットについて SLP 審査を行うものの、試験については一部のロットに対してのみ行っていることが知られている。いくつかの個別のワクチンの国家検定についての分析からは、SLP 審査制度の導入に加えて新規ワクチンの承認が相次いでいる現状においては、リソースの最適配分と効率化の観点からも一部ロット試験などのリスクに応じた国家検定の合理化も検討する必要があることが示唆された。また同時に、個別の試験法についても、動物福祉に関する 3Rs の観点に加えて、効率的な試験法の開発の観点からも代替試験法の開発研究が重要であると考えられた。以上のように我が国の国家検定制度については、海外の制度についても参考にしながら、引き続き抜本的な改正を検討してゆく必要があると考えられた。

EU においては、国家検定制度と GMP 査察制度とが密接に関連づけて運営されていると思われた。PIC/S 加盟に向けた手続きが進められている現状もあり、我が国においても国家検定機関である感染研と GMP 調査実施機関である PMDA との連携をさらに強化してゆく必要があると思われる。

米国及び英国においては、ワクチン投与後の有害事象を一元的に収集・解析するシステムが整えられている。我が国においても、副反応報告制度の一元化等に係る予防接種法の改正が予定されており、この方向での制度整備を持続してゆく必要があると思われる。今後は、有害事象に加えて有効性に関する情報の集積も重要になると思われる。

製造販売承認制度と国家検定制度の間に

は、相互に情報交換するルートを確保することが望ましいと考えられた。EU の OCABR 制度においては、規格試験法に関する医薬品販売業者と検定機関との共同での検討が承認申請前に開始されることが定められており、承認前検査の実施方法及び実施時期を含めて、我が国の両制度の関係を再検討するにあたって、参考になると思われた。

欧米においては、ワクチンに加えて血液製剤についても国家検定において SLP 審査が導入されている。WHO BRN も SLP 審査の導入を求めており、我が国においても血液製剤の国家検定において SLP 審査の導入に向けた準備を開始すべきと考えられた。

以上のように本調査研究により、SLP 審査制度導入後の我が国の国家検定制度及び関連する諸制度との連携については、いくつかの解決すべき課題があることが明らかになった。EU、米国など海外における国家検定制度及び関連する諸制度についての文献を中心とした調査からは、我が国の制度とは異なっている点が見出され、SLP 審査制度を我が国に先だって導入している欧米諸国の制度には、我が国の国家検定制度を見直すにあたり参考にすべき点があると考えられた。欧米を含む海外の国家検定制度及び関連する諸制度の詳細については不明な点も多く残っていることから、海外機関の現地調査を含めて、さらに国家検定制度の見直しに関する調査研究を継続する必要があると考えられた。

## E. 結論

ワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、

「GMP 調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。EU、米国等の SLP 審査制度を先行して導入している国々の制度を調査したところ、我が国の制度とは異なっている点が見出され、我が国の全ロット試験を基本とする国家検定制度及び関連する GMP、製造販売後調査、製造販売承認の諸制度と国家検定との連携における課題が浮き彫りになった。課題の解決に向けて、1) ワクチンの「安心・安全」のさらなる向上の観点、2) 国際調和の推進の観点、3) リソースの最適配分と効率化の観点 などから、さらに調査研究を進める必要がある。

## F. 健康危害情報

狂犬病はアジア、アフリカを中心に世界 150 カ国以上の国と地域に現在も流行している。WHO の推計によると年間 55,000 人以上の狂犬病が発生している。全世界で毎年 15,000,000 人以上が狂犬病の発症予防のために狂犬病ワクチンの曝露後免疫を受けており、このことにより毎年数十万人の狂犬病による死者を防いでいると推定されている。

我が国においては 1956 年の患者を最後に国内発生例は報告されていない。しかしながら 1970 年にネパールから 1 例のヒトの輸入症例さらに 2006 年にフィリピンから 2 例のヒトの輸入症例が報告されている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto



- S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose SY, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: A pilot study. *Transfus Apher Sci*. 2013; 48: 95-102.
- 2) Takizawa K, T. Nakashima, T. Mizukami, M. Kuramitsu, D. Endoh, S. Kawauchi, K. Sasaki, H. Momose, Yo. Kiba, T. Mizutani, R.A. Furuta, K. Yamaguchi and I. Hamaguchi. Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening. *Transfusion*, in press
- 3) Fukushi, S., Nakauchi, M., Mizutani, T., Saijo, M., Kurane, I., Morikawa, S.: Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *Journal of Virological Methods* 180:68-74, 2012
- 4) Yoshikawa, T., Morikawa, S., Saijo, M.: Emergence of zoonotic orthopoxvirus infections. In “Viral Infections and Global Changes” edited by Singh, SK, John Wiley & Sons, in press
- 5) Wood D, Elmgren L, Li S, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfeleiderer M, Kato A, Cavaleri M, Southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths E, and Sohn Y. A Global Regulatory Science Agenda for Vaccines. *Vaccine*, in press (2013)
- 6) Kondo K., A. Uenoyama, R. Kitagawa, H. Tsunoda, R. Kusumoto-Matsuo, S. Mori, Y. Ishii, T. Takeuchi, T. Kanda and I. Kukimoto. Genotype Distribution of Human Papillomaviruses in Japanese Women with Abnormal Cervical Cytology. *The Open Virology Journal*, 2012, 6, (Suppl 2: M14) 277-283.
- 7) 内藤誠之郎, ワクチン・レギュレーションの新展開－国家検定へのSLP審査制度の導入, *Pharm Tech Japan* 28(10): 25-29, 2012
2. 学会発表
- 1) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 林 昌宏, 山口 (木下) 一美, 垣内 五月, 王 麗欣, 倉根 一郎, 西條政幸: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における3Rsの導入, 第60回日本ウイルス学会学術集会 (大阪市) 2012年11月13-15日.
- 2) 清原知子, 脇田隆字, 石井孝司. B型肝炎ワクチン力価測定法の比較. 第16回日本ワクチン学会, 横浜, 2012.11.
- 3) 吉河智城, 飯塚愛恵, 谷英樹, 福士秀悦, 倉根一郎, 西條政幸, 森川茂. 細胞培養痘そうワクチンの製造株であるワクチニアウイルス LC16m8 の親株 LC16m0 の遺伝子安定性. 第16回日本ワクチン学会学術総会, 横浜, 2012年11月
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

## II. 分担研究報告

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制度の抜本的改正に関する研究

## 分担研究報告書

### 組織培養不活化狂犬病ワクチン力価試験法の各国における状況

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 林 昌宏（国立感染症研究所ウイルス第一部第三室長）

伊藤（高山）睦代（国立感染症研究所ウイルス第一部主任研究官）

西條政幸（国立感染症研究所ウイルス第一部長）

**研究要旨：** ワクチンの国家検定は我が国に流通するワクチンの品質確保において重要である。今般、薬事法施行規則の改正等の公布（平成 24 年 10 月 1 日施行）により、国家検定に製造と試験記録の要約（サマリーロットプロトコール：SLP）を審査する制度がワクチンの国家検定制度に導入された。SLP 審査制度の導入により、ワクチンの全ロット試験業務に加えて、全ロット SLP 審査が加えられ、検定業務の適切な遂行において効率化の観点からの見直しが必要である。そこでヒト用乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの力価試験の各国における現状を調査した。人獣共通感染症である狂犬病は現在も世界 150 カ国以上の国と地域で年間 55,000 人以上発生しており、我が国では狂犬病ワクチンは流行地域への渡航者用曝露前ワクチンとして、あるいは渡航時あるいは輸入症例発生時等の狂犬病発症患者・患畜との接触者に対する発症抑制のための曝露後ワクチンとして重要である。現在我が国ではマウスを用いた NIH 法に準ずる力価試験法を用いた全ロット検定が実施されている。各国の現状を調査した結果米国および欧州ともに世界保健機構（WHO）が推奨する NIH 法を用いた力価試験法を採用していた。しかしながら各国の検定機関が全ロットに対して力価試験を実施しているわけではなかった。NIH 法の代替法としてはこれまでに ELISA 法等を用いた抗原測定法および血清学的試験法が WHO を中心に検討されているが、未だヒト用狂犬病ワクチンの代替法としては推奨されていない。一方、我が国の動物用狂犬病ワクチンの力価試験においては動物を用いた試験法と相同性のある ELISA 法が確立され、国家検定に導入されている。今後も各国の力価試験法の状況の把握と、ELISA 法のヒト用狂犬病ワクチンの力価試験法への応用を含めた基礎研究が重要であることが示唆された。

## A. 研究目的

薬事法第 43 条に基づき実施されている国家検定は、承認審査制度、GMP 調査制度並びに製造販売後調査制度とともに、我が国に流通するワクチンの品質確保の根幹をなしている。今般、薬事法施行規則の改正等の公布（平成 24 年 10 月 1 日施行）により、国家検定に製造と試験記録の要約（サマリーロットプロトコール：SLP）を審査する制度が我が国においてもワクチンの国家検定制度に導入された。SLP 審査制度が導入されたことにより、ワクチンの全ロット試験業務に加えて、全ロット SLP 審査が加えられ、検定業務の適切な遂行によって効率化の観点からの見直しも避けられない。そこで本研究では現行のヒト用乾燥組織培養狂犬病ワクチン（以下乾組狂犬ワクチン）の国家検定業務における力価試験を例にとり、その試験法の効率化の可能性について調査・検討した。

狂犬病ウイルスはラブドウイルス科リッサウイルス属に属するエンベロープを有する(-)一本鎖 RNA ウイルスであり、狂犬病の原因ウイルスである。代表的な人獣共通感染症の一つである狂犬病は現在も世界 150 カ国以上の国と地域で発生しており、特にアジア、アフリカを中心に年間 55 000 人以上の死者が世界保健機構により推計されている。ヒトの狂犬病のほとんどはイヌを介して感染していることが疫学的調査により明らかになっており、狂犬病が疑われた動物に咬まれたヒトの約 40%が 15 歳以下の子供であるため流行地域では大きな問題となっている。我が国においては 1950 年頃まで年間数十例の患者が報告されていたが、1950 年に狂犬病予防法が施行

されて以降患者数は減少し、1956 年の患者を最後に国内発生例は報告されていない。しかしながら 1970 年にネパールから 1 例のヒトの輸入症例さらに 2006 年にフィリピンから 2 例のヒトの輸入症例が報告されている。したがって乾組狂犬ワクチンは渡航者用曝露前ワクチンとして重要である。また乾組狂犬ワクチンは曝露後免疫によりその発症予防に効果を示すことから、渡航時あるいは輸入症例発生時の患者および患者との接触者に対する曝露後予防においても重要なワクチンである。

現在我が国で承認されている乾組狂犬ワクチンは SFP 鶏から採取した発育鶏卵のニワトリ胚初代培養細胞を用いて培養された狂犬病ウイルスを 0.02% (v/v)  $\beta$  プロピオラクトンで不活化した凍結乾燥製剤である。乾組狂犬ワクチンの製造に用いられている狂犬病ウイルス株はヒト患者由来の狂犬病ウイルスをニワトリ胚初代培養細胞に馴化した HEP-Flury 株である。

乾組狂犬ワクチンの国家検定においては物理的性状、たん白窒素含量試験、含湿度試験、異常毒性否定試験、不活化試験、力価試験が実施されている。乾組狂犬ワクチン力価試験はマウスを用いた免疫変量法により行われており、試験品は試験の成績を統計学的に処理して比較するとき、検体の力価が参照品と同等以上でなければならないと生物学的製剤基準に定められている。現行の力価試験法は NIH 法に準じて実施しており、1 回の試験に 180 匹のマウスを供し 35 日間を要している。

本研究の目的は現行の乾組狂犬ワクチンの国家検定業務における力価試験を例にとり、その試験法の効率化の可能性について