

- 製剤中に未知の物質が含まれる危険性が極めて低い場合

初代培養細胞をその都度調整して基材として用いる製剤である。基材となる培養細胞が、シードロット化されている製剤とは異なる。既知の多くの病原体の存在は否定された SPF 動物を用いているが、(まだ存在を確認されていない) 未知の病原体に関しては、存在を完全に否定することは困難である。数十年来、一度も不合格例のない点、臨床的な膨大な使用実績から考えると、未知の病原体の混入が起こる可能性は極めて低いと考えられるが、完全に否定することはやはり難しい。適合性△。

- 製造シードが更新されても品質に与える影響が無視できるほど小さい場合

製剤の製造過程におけるワクチン製造株の管理が、完全にシードロットシステム化されれば、製造シードが更新されても品質に与える影響が非常に小さいと考えられる。適合性 (条件付きで) ○。

- 製剤が病原体そのもの、あるいはそれから由来したものでは無い場合

製剤は、病原体そのもの、あるいはそれから由来したものである。適合性×。

5.4. 他製剤の検定基準との整合性

- 当該製剤において当該試験項目が削除されても、類似の他製剤において当該試験項目と同等の試験が検定項目として実施されていることに矛盾が無い場合

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において、試験の削除が適応されるのであれ

ば、類似の製剤においても、試験の削除が可能であると考えられる。適合性○。

5.5. 海外の検定基準の状況

- 海外での同種製剤の検定の状況を把握し、当該試験項目の実施がされていないか、廃止が検討されている場合

動物愛護の観点から、動物を用いた試験に替わる試験への変更、または、試験動物数の削減は強く求められている。しかしながら、自家試験から全ての動物接種試験を無くすことは困難であると考えられる。ただし、数十年来、これまで一度も不合格のない試験であり、また、結果の判断が数値化されない (自家試験の結果と、国家検定の結果を数値として比較できない) 試験項目において、国家検定試験によるダブルチェックが本当に必要であるかは、検討すべきであると考えられる。また、動物接種試験も多種あり、全てが必要であるかは、検討の余地がある。また、外来性ウイルス等否定試験には、動物接種試験の他にも、培養細胞接種試験、ニワトリ卵接種試験があり、動物接種試験の必要性については、検討すべきである。本試験の海外での実施状況については、今後、調査する。適合性△。

2. SLP 審査の実施下においては、試験の性質上、国家検定試験によるダブルチェックが不要と考えられる試験項目、ならびに全ロット検定ではなく、一定頻度の国家検定試験の実施で、十分に品質が保証できると考えられる試験項目

外来性ウイルス等否定試験のように、予測不可能な事象によって、もしかしたら紛れ込んでいるかもしれない (未知の病原体を含む) 極端に少ない量の外来性ウイルス

の混入を完全否定する試験とは異なり、製剤に含まれるワクチン株の性質を確認する試験においては、とくに性質の明確なものにおいては、繰り返し試験の必要性は非常に低いと考えられ、SLP 審査によって自家試験成績を精査することで十分に品質を保証できると考えられる。

最も該当する試験項目としては、抗血清でワクチン株の中和を確認する「同定試験（表 1 参照）」が、考えられる。

また、今後、生物学的製剤基準が改訂され、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、風しんワクチンの「マーカー試験（モルモットに接種し、80%以上が風しん抗体を発現しない）（表 1 参照）」やムンプスワクチンの「マーカー試験（ブラックサイズが参照ウイルスと同程度）（表 1 参照）」は、全ロットに国家検定試験を実施する必要性はなく、SLP の精査に加えて、同じワーキングシードに由来する製剤においては、ある一定頻度で実施すれば十分に製剤の品質を保証できると考えている。

3. 検定項目から廃止になった他の試験項目との比較

過去に廃止になった検定項目には、(1) ホルムアルデヒド含量試験（インフルエンザ HA ワクチン）（平成 24 年 11 月）、(2) タンパク質含量試験（乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、乾燥濃縮アンチトロンビン III）（平成 23 年 8 月）、(3) 異常毒性否定試験（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン）（平成 23 年 1 月）（新規ワクチン参入時には実施する）がある。それら 3 つの試験項目と製

剤について表 3 にまとめた。組換え沈降 B 型肝炎ワクチンの異常毒性否定試験においては、「国家検定試験項目の廃止に関する考え方」（参考資料 1）に完全に適合しているが、インフルエンザ HA ワクチンのホルムアルデヒド含量試験においては、適合しない項目も多数あるが、製剤の特性と試験の意義が十分に検討され、試験項目から削除されている。

D. 考察と結論

「国家検定試験項目の廃止に関する考え方」（参考資料 1）の「5. 試験項目の廃止を検討するときに考慮すべき点」を厳重に適用する場合、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においては、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（多くの項目において適応性が×や△である）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る。ただし、「4. 試験項目を設定した後に、原材料の安全性の確保やシードの適正な管理の基に製造され、かつ当該試験において長期間、多くのロットで規格に常に適合している場合」国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況であるとされており、新たに平成 24 年 10 月 1 日から施行された SLP 審査を実際に実施し、その効果を十分に評価し、さらに今後、生物学的製剤基準が改訂され、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、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する。特に、限られたヒューマンリソース下での国家検定の実施にお

いては、過重な業務が課された場合、全ての業務をとにかく期限内に完了させることだけに忙殺され、本来、十分な時間をかけて、慎重且つ徹底的に検討しなければならない、重要度の特に高い検討事項についても、従来ほどの注意を払うことが困難になると懸念している。そういった点においても、科学的にも実績的にも必要性が非常に低い（ほとんど意義のない）と考えられる試験項目については、「国家検定試験項目の廃止に関する考え方」（参考資料1）を参考に業務内容の合理化を進めることは、品質管理の質を向上させるためには、積極的に実施しなければならないことであると考え

E. 研究発表

論文発表

1. なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

表1 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中間段階における検定試験項目

	試験	内容、判定方法	麻しん	風しん	ムンプス
ウイルスの性状の確認	マーカー試験	モルモットに接種、80%以上が風しん抗体を発現しない		○	
		プラックサイズが参照ウイルスと同程度			○
	神経毒性試験	サルの脳内に接種、いずれも神経系の症状を示してはならず、80%以上は生残しなければならない。接種ウイルス、外来性ウイルスによる異常な症状、死亡を認めてはならない、また剖検により接種ウイルス、外来性ウイルスの異常病変を認めてはならない等		○	○
	弱毒確認試験	サルの脳内に接種、接種ウイルス、外来性ウイルスによる神経系の障害を示してはならず、80%は生残しなければならない。7日後に剖検をするとき、典型的な麻しんの病変を認めてはならない等	○		
外来性ウイルス等否定試験	動物接種試験	乳のみマウス、モルモット、成熟マウス、ウサギに接種して外来性ウイルスによる感染を認めてはならない	○	○	○
	培養細胞接種試験	ヒト細胞、ニワトリ初代胚細胞、ニワトリ腎細胞、ウサギ腎細胞等に接種して外来性のウイルスによる病変を認めてはならない	○	○	○
	ニワトリ卵接種試験	漿尿膜上、尿膜腔内、卵黄嚢内に接種、外来性のウイルスによる変化を認めてはならない	○	○	○
	含量試験	適当な培養細胞を用いて検体0.5mL中のPFU, FFU, CCID ₅₀ を測定する	○	○	○
	同定試験	それぞれのウイルスに対する抗血清で中和される	○	○	○

表2 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最終段階における検定試験項目

試験	ワクチン	内容、判定法
力価試験	麻しん	適当な培養細胞を用いて検体0.5mL中のPFU, FFU, CCIDを測定する時5,000以上
	風しん	適当な培養細胞を用いて検体0.5mL中のPFU, FFU, CCIDを測定する時1,000以上
	ムンプス	適当な培養細胞を用いて検体0.5mL中のPFU, FFU, CCIDを測定する時5,000以上
	麻しん・風しん	適当な培養細胞を用いて検体0.5mL中のPFU, FFU, CCIDを測定する時、麻しんは5,000以上、風しんは1,000以上
含湿度試験	麻しん、風しん、ムンプス、麻しん・風しん	3%以下

表3 過去に廃止になった検定試験項目

	項 目	インフル HA	血液製剤	組換え B 肝
4. 状況	適正な製造、成績の安定性等	-	-	○
	有効成分の同定、成績の安定性等	-	-	○
5. 考慮すべき点	自家試験との高い相関性	○	○	○
	高い試験合格率、低い再試率	○	○	○
	連続した合格	○	○	○
	ばらつきが小さい	○	○	○
	シード更新前後での試験成績が同等	○	○	○
	有効成分の同定、不純物の同定	×	○	○
	未知の物質混入の可能性が低い	×	○	○
	シードの更新による品質の影響が小	×		○
	製剤が病原体そのもの、または由来したものではない	×	○	○
	他製剤との整合性	○	○	○
	海外の検定状況	○	○	○

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

国家検定と承認制度の関係に関する研究

研究分担者：加藤 篤（国立感染症研究所放射能管理室・検定検査品質保証室）

研究要旨

わが国の生物学的製剤の多くは特別に定められた医薬品として薬事法により検定に合格しなければ市場に出すこと(ロットリリース)ができない。WHO が生物学的製剤のロットリリースとして製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)の書類審査の実施を推奨しているのを受けて、わが国も平成 24 年より国家試験に加え SLP 審査を検定に取り入れた。SLP 審査をわが国に根づかせるには、SLP 審査がワクチンの品質管理にどれほど意味があるものなのかについて、その内容が国際水準を満たしているかを検証する必要がある。

A. 研究目的

生物学的製剤の多く(ワクチン、血液製剤等)は薬事法の第 42 条の規定により“厚生大臣による「高度の製造技術や試験法を必要とする」医薬品”と指定され、国家検定に合格しなければ、市場に出すこと(ロットリリース)ができない。生物学的製剤の品質は、薬事法が定められた当時と比べて GMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)の導入によって、製造環境の基準、機器の精度管理、操作手順のマニュアル化、作業員の教育等が行われた結果、大幅に設備と製造手順が改善され、製品の品質差が

出難く(均質性が高く)なった。実際、GMP 整備が始まった 1980 年以降、国家検定での不合格は極めてまれな事になった。

従来、わが国は「高度の製造技術や試験法を必要とする」という理由により、製造販売業者の自家試験記録は参考に留め、国による試験を主体にした国家検定制度を採用していた。一方、WHO はロットリリースの際には製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)を申請者に提出させ、製造者が承認書通りに製造、試験したかを書類審査する方式を各国に求めている。これは、WHO がワクチンのロット

リリース手順の国際化、証明制度の共通化を推進しようとしているためと考えられる。

平成 24 年 10 月から正式にわが国の国家検定に SLP 審査が加わった。本研究では、SLP の審査をわが国のロットリリース制度に根付かせるため、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。

B. 材料と方法

SLP 審査制度の品質管理上の効果に関する調査

生物学的製剤に対して行う SLP 審査制度のワクチン品質管理上の効果について検討した。

SLP 審査と国際的品質保証制度に関する検討

SLP 審査が諸外国での実施状況と国際的品質証明制度になることの利点、および問題点に関して検討した。

SLP 審査制度と副作用情報・有効性情報のリンクに関する検討

SLP 審査制度を運用して行うロットリリース手順に副作用情報、有効性情報を付加する利点と問題点について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と

同意を必要とする研究、実験動物を用いる研究等、倫理面への配慮が必要な研究は行わない。

C. 研究結果

SLP 審査制度の品質管理上の効果に関する調査

従来、自家試験記録は国家検定の際の参考と扱われてきたが、試験記録に原材料と製造の記録を加えた文書「製造と試験記録の要約書(SLP)」として SLP 審査が開始された。試験は今まで通り実施し、総合判定時に試験結果に加えて SLP の記載事項が製造承認書と照らし合わせて適合しているか否かの確認がされ、それらを合わせて総合的に判定される。

SLP の様式は承認書に基づき国立感染症研究所と製造販売業者の合意により作成される。そのため、承認前検査以外では初めて承認書が国立感染症研究所に保管されることになった。これらの機密書類の管理と承認書が恒に最新のものであるかどうかの確認が新たに国立感染症研究所の業務として加わった。

SLP 書類審査の作業は、WHO の要求には対応したものの、書類の精査が単純に上乘せされたものであるため、検定にかかる事務的仕事量を圧迫している。SLP 審査に係るチェックリストの運用による効率化と作業手順の習熟により時間が短縮される可能性はあるが、現段階では SLP 様式が想定したほど製造と試験記録を拾い上げるには適しておらず、その書式変更作業に手間取

っている状況である。

そもそも SLP 審査に於いて記載ミスのような単純な例ならあり得るかもしれないが、承認書と異なる結果を記した SLP がそのまま国家検定に提出されてくる事があり得るのかといった疑いがある。承認書通りに作られていないものが、出検されてくる事があり得るならば、それはすなわち製造販売業者の信頼性保証部門が有名無実ということになる。この点に於いては製造販売業者と国が二重に検査する必要性は認められない。しかし、仮に SLP 審査により、今までは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と予想される。ただ、未だ平成 24 年 10 月の開始から間もないため、審査側の理解が深まったという事例は無い。これには、更に回数をこなすことが必要である。いまのところは、SLP 書類を準備する製造販売側とそれを審査する側の両者の負担ばかりが目につき、品質管理上の有効性を見つける事は難しい。

今後、SLP 審査により製品の均質性、安定性が優れており製造販売側と国家検定側の二重に試験を行う必要が無いと判断されるに至った場合には、検定項目から試験を削除すること、あるいは、全ロット検定の原則を覆し、製品の安定性に応じた任意のロットの検定といった形にかえることも検討に値する。全ロット検定を維持しつつ、一部の試験を国家検定から廃止する場合には、法令的な改正もわずかで済み、比較的

簡単に実施可能と予想される。

SLP 審査と国際的品質保証制度に関する検討

SLP 審査は WHO が推奨するロットリリースに必要な判定作業である。WHO の意図するところはワクチンのロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化の推進である(図 1)。実際、ワクチンの種類が増える、あるいは、ジフテリア、破傷風、百日せきワクチンに不活化ポリオワクチンを加えた 4 種混合ワクチンが承認された様に今後増々ワクチンの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が困難になる。一方、試験法の高度化に伴い検定を行う側が試験法並びに標準品を製造販売業者から提供を受けるといった事も増えると予想される。製造販売業者にとってみれば、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極めて大きな負担となる。このような負担から逃れ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あってしかるべき事である。

SLP 審査は、ヨーロッパ連合(EU)、米国、カナダで全ロットに対して行われており(図 2)、EU 域内では相互承認制度がすでに確立されている。さて、相互承認制度を考える前に問題なのは SLP 様式と審査のモデルは示されていても詳細が開示されていない点である。これは SLP 様式が製造と試験記録の要約書であるため、製造販売業者のノウハウの詰まった様式の詳細を公開でき

ない事に起因する。SLP 審査を行っていたとしても、審査のために確認した範囲が A 国の SLP 様式と B 国の SLP 様式で同じとは限らないので、SLP 審査の中味が同等であるという相互承認の前提に立てないのである。今のところ、わが国の SLP 審査を求める 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。SLP 様式は承認書を基に作成されているが、そもそもの承認書の記載内容は日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) に大まかな枠組みが決められているだけで国が変われば承認書の内容が変わると考えるのが自然である。したがって相互承認の議論をするには、承認書の中味、少なくとも SLP 様式が相互承認を行う国間で満足のいくものであるかの確認が必要である。

副反応情報との連携

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否かを常に気にかけておく必要がある。わが国には予防接種後副反応報告、予防接種後健康状況調査及び予防接種健康被害救済制度があるが、製剤の品質との関連性を総合的に評価するシステムはこれまでなかった。まもなく稼働する結核感染症課に設置される「ワクチン接種後サーベイランスシステム」が注目される。

製剤を接種された多くの人から得られるロット毎の有効性、副作用に関する情報と SLP のパラメーターをリンクすることにより、新たな製剤の評価パラメーターが市販

後に設定され、将来のロットリリースに反映させられる可能性がある。米国では既に Vaccine Adverse Event Reporting System が稼働しているが、それに加えて米医薬食品局 (FDA) は Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) を高齢者のインフルエンザワクチンの有効性と副作用情報に役立てようとしている。EU の European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) では同様にインフルエンザワクチンに対して Vaccine Adverse Events Surveillance and Communication network (VAESCO) プロジェクトを実施している。臨床試験成績で得られる結果は限られており、その限られた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。副作用情報と SLP 情報のデータリンクは重要である (図3)。しかしながら、ワクチン接種後の経過時間によっては、現れた反応を診察した医師が副反応として取り上げるか否かについては、患者側からの申告が無い場合に”因果関係が有り”として拾い上げられるのに困難が予想される。また、ワクチンの有効性に関する情報も副反応同様に重要であるが、今回のサーベイランスシステムには盛り込まれていない。それらをシステムとして盛り込めるかどうかは今後の課題である。

D. 考察

SLP 審査を実施するにあたっては、SLP を記入する側の製造販売業者が決められた手順で製造承認書通りに製造することを定

めた GMP を遵守することが基本になる。しかしながら、GMP に従って製造され、自家試験に合格していても依然として国家試験で不合格になる事例がある。

製造販売業者側が試験実施上の不備に気がつかず、それを国家検定の試験で検出したという事もあるかもしれない。この場合は、製造・販売者側が記載する SLP の審査過程で不備を見抜く可能性は低く、その結果を基にロットリリースの可否を決定することは危うく、国家試験を行う意味は依然として大きいことを示す。

一方、国家検定で行った試験と製造販売業者が行った試験の精度の差から適合しなかった事もあり得る。試験結果の真値は製造販売業者と検定試験実施側のどちらなのかを明らかにする必要があるが、このような問題は試験を独立に実施するが故に起こる問題であり、SLP 審査では起こりえない。

WHO の示すロットリリースガイドラインには SLP 審査の運用だけでロットリリースを行う場合も示されているが、国家検定を実施する側にも試験の精度に関する自信があり、SLP 審査によって得られる製剤の均一性に関するデータが蓄積されていないため、わが国にはまだ馴染まない。まずは、SLP の審査制度を運用し、製剤ごとの均質性に関するデータを蓄積することが肝要である。蓄積の結果、均質性の高い製剤については、次の段階として国家検定試験項目の削減を検討し、さらに次の段階として全ロット試験から、何回かに一回の試験と頻度を下げる検討をするという道筋が

適当と思われる。

ワクチンの副作用情報と SLP に記載されたデータリンクにより、あらたなワクチンの品質管理上のパラメーターの設定が可能かどうかを検討することは重要である。すでに米国の PRISM、欧州の VAESCO で始まっている様に、副作用だけでなく有効性に関する情報収集も進めるべきである。ワクチンにかかる費用対効果を明確にし、国民のワクチンに対する理解を深めワクチン行政を正しく導くためにも客観的データ収集は重要である。

E. 結語

WHO はロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化がワクチン価格の抑制とワクチンの迅速供給に重要と考えて推進している。わが国は平成 24 年度から SLP 審査をロットリリース制度の中に含めて運用し始めた。現段階では単純に仕事量が増えただけであるが、今後はデータの蓄積により製剤のロット間の均質性について理解が深まると予想される。ロットリリース手順の国際化のためには、承認書に要求される事項、SLP 様式として求められる事項が相互承認を目指す国間で合意に達しないかぎり難しい。ワクチンの副作用情報だけでなく有効性に関する情報と SLP に記載情報のデータリンクはワクチンの品質管理上重要である。

F. 研究発表

Wood D, Elmgren L, Li S, Wilson C,

Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfliederer 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

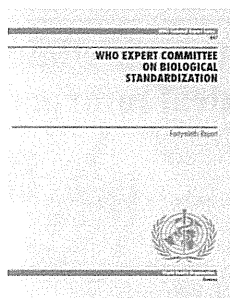
2. 実用新案登録

無し

3. その他

【図 1】 WHO のロットリリースガイドライン

WHO Lot Release Guideline



Guidelines for Independent Lot Release
of Vaccines by Regulatory Authorities

Approved October 2010



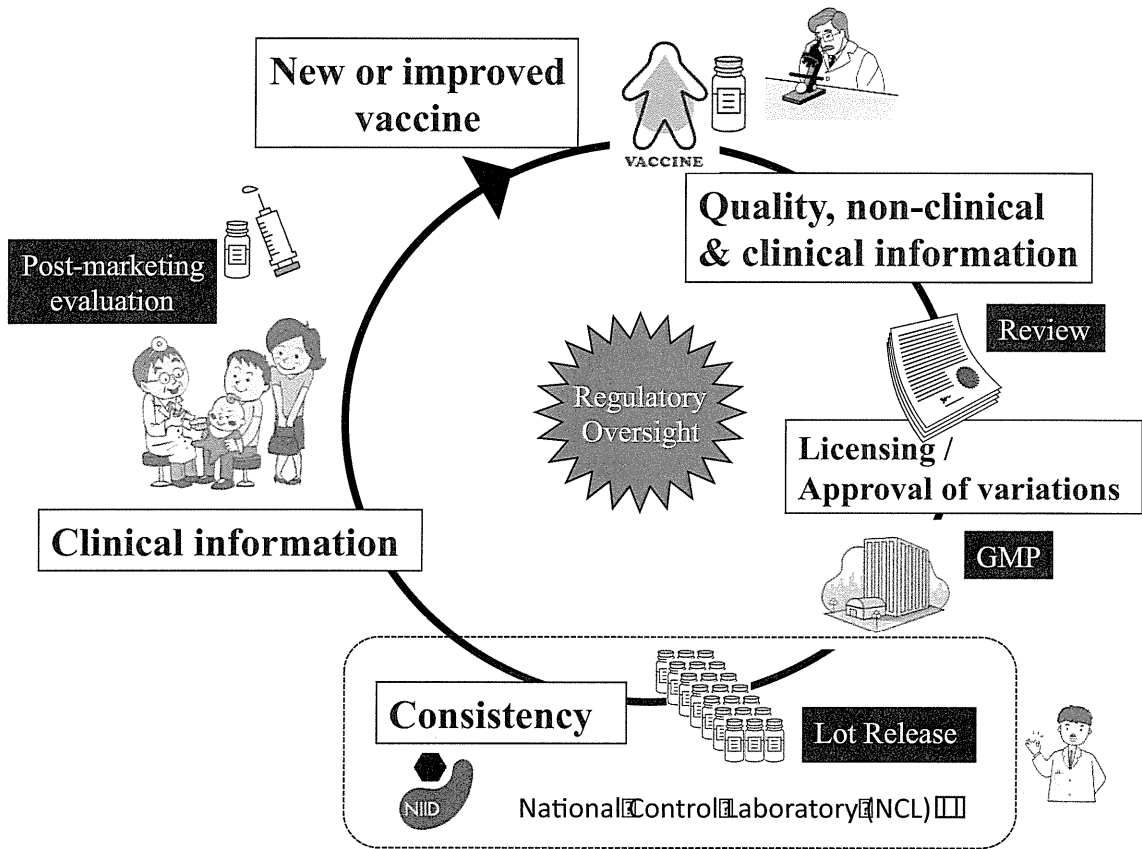
WHO Guideline provides an opportunity to discuss the different approaches used and to reach consensus on key elements among countries.

- Summary Lot Protocol (SLP) review is the basis for lot release.
- Independent testing requires high level of expertise and appropriate resources to implement and support QMS.
- Some parameters is monitored through GMP compliance (i.e.. Sterility testing by aseptic process validation and environmental monitoring by manufacturer).
- Regional networks and international regulatory cooperation are important elements.

【図 2】 他国のロットリリース概要

	Japan	Europe	Canada	US
Basis of National Test	Section 2, Article 43 of Pharmaceutical Affairs Law (PAL)	Article 114 of 2001/83/EC amended by 2004/27/EC	Food and Drug Act Regulations C.04.015	Code of Federal Regulations 21 CFR 610.2(a)
Requirements for Biological Products	Minimum Requirement for Biological Products	Approval form European Pharmacopeia	Approval form	Approval form US Pharmacopeia
National Test Criteria	National Test Policy	Official Control Authority Batch Release (OCABR) Guideline	Guidance for Sponsors, Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs (2005)	Code of Federal Regulations 21 CFR 600.81 Federal Register/Rules and Regulations Vol58, No137 (1993)
NCL	National Institute of Infectious Disease (NIID)	Official Medical Control Laboratory (OMCL)	Health Canada Biologics and Genetic Therapies Directorate Responsibilities (BGTD)	FDA/Centre for Biological Evaluation and Research (CBER)
Frequency of SLP Review	Every lot	Every lot	Every lot	Every lot
Frequency of Test	Every lot	Every lot	Every lot	As required

【図3】 ワクチンの品質管理サイクル



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

生物学的製剤基準の今後のあり方についての検討

研究分担者

終元 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

研究要旨： 近年我が国で新規承認された輸入ワクチン8製品の、生物学的製剤基準（生物基）各条の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剤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。平成24年10月からのSLP審査の国家検定への正式導入に伴い、生物基の今後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。

A. 研究目的

生物学的製剤基準（生物基）は、薬事法第42条第1項に基づき定められている我が国で販売されるワクチン等の生物学的製剤の満たすべき最低限の製造および品質基準（**minimum requirement**）である。歴史的に生物基では、類似の製品を一括りにした製剤ごとに各条を制定し（一製剤生物基が複数製品に対応）、同種製剤の品質担保に機能してきた。また、検定基準は、一部の例外を除いて生物基に記載された試験

項目から作成され、生物基に記載の規格にて合否が出されることから、生物基は検定制度の基盤としても重要な役割を有している。近年、新規ワクチンの承認が相次ぎ、新たな生物基各条の制定が続いている。本研究では、近年制定された輸入ワクチン製品の生物基各条の記載内容を比較して、レビューを実施する。生物基の今後のあり方についての課題を抽出する。

B. 材料と方法

検討に用いた生物基各条は以下の8つ。各条の製剤一般名、「該当する製品名」、(公示年月日)を示す。

- ・ 肺炎球菌ワクチン「ニューモバックス」(平成十八年九月一日)
- ・ 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)「アクトヒブ」(平成十九年一月二十六日)
- ・ 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)「プレベナー」(平成二十一年十月十六日)
- ・ 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)「サーバリックス」(平成二十一年十月十六日)
- ・ 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)「ガーダシル」(平成二十三年七月一日)
- ・ 経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン「ロタリックス」(平成二十三年七月一日)
- ・ 5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン「ロタテック」(平成二十四年一月十八日)
- ・ 不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)「イモバックスポリオ」(平成二十四年四月二十七日)

C. 研究結果

いずれの生物基も現時点では、それぞ

れの各条が一社の特定製品のみに対応するものであった。検討の結果、以下の問題点が挙げられた。

1. プレベナーやサーバリックスでは各条の記載内容が詳細化して、製造販売承認書からそのまま抜粋された製造方法や試験・規格で内容が構成されている。そのため製造方法や試験・規格が特殊化・特定化していて、実質的に特定の一製品しか対象になりえない(一製品・一生物基)。従って後発の同種製剤が導入された場合の、品質等の同等性を担保する上で役立つ **minimum requirement** とはなっていない。

2. プレベナーの「3.4.5 ポリサッカライド含量試験」およびイモバックスポリオの「3.6.5 D 抗原含量試験」に「承認された判定基準に適合しなければならない」との記載が見られる。「承認された判定基準」とは承認書の判定基準を意味すると思われるが、そのことは明記されていない。また、このように規格値を公開しないことは、**minimum requirement** としての生物基の理念に照らして適切か疑問が残る。

3. 生物基の規格が製造販売承認書の規格よりも緩くなっている事例がある。そのため生物基の規格から検定基準が作成されることから、検定合格であっても承認書の規格から外れる可能性が生じ

る。このように別途に異なる規格を設定することは、科学的な妥当性や合理性が不明瞭であり、製剤・製品規格のダブルスタンダード化を招く恐れがある。

4. 同じ肺炎球菌ワクチンのニューモバックスとプレベナーとで、ニューモバックスで設定されている小分製品での異常毒性否定試験が、プレベナーでは設定されていない。承認時の製品ごとの個別の審査判断が反映されたものと思われるが、生物基各条のみを並べた場合、異常毒性否定試験の各条への収載根拠が不明瞭となっている。

5. サーバリックスで、アジュバントとして含まれる 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A (MPL) は、それ自体がサルモネラ菌の細胞壁成分から合成される生物学的製剤であり、サーバリックスの各条においてその製造方法が詳細に記載されている。しかし、MPL との組み合わせが、その該当製剤の *minimum requirement* であると考えることには無理があると思われる。

D. 考察

平成 24 年 10 月から我が国で、SLP 審査制度が検定の一項目として正式に導入された。今後は、製品ごとの製造及び品質の詳細な情報を、書類審査によりチェックすることが可能になっている。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、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る(図、点線枠内)。

生物基は我が国の検定の法的な基盤として機能していることから、その性急な廃止は難しいと思われるが、少なくとも 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、今後望ましいと考えられる。その際の一つの方法として、生物基の収載内容を大幅に簡素化して、検定基準で詳細に試験方法・判定基準を記載することが挙げられる。

特に近年導入が続いている輸入ワクチンでは、一製品・一生物基の状況が続いていることから、企業秘密保持の観点からも、生物基により特定製品の製造方法や規格を詳細に公開することの是非が問われる。我が国で販売されるワクチンの情報公開としての意味合いなら、すでに公開されている医薬品インタビューフォームで代替が可能とも考えられる。

また、生物基を承認と同時に制定するのではなく、承認後に「本邦で流通する医薬品の品質基準を国民に知らしめる」

目的のため、日本薬局方などで他の医薬品と同様の枠組みで取り扱うという方向性も考えられる。

なお、承認書の規格と異なる規格を用いて生物基を作成することは、製品規格のダブルスタンダード化を招き、SLP 審査を含めた検定制度全体の整合性を損なう恐れがある。今後、米国やヨーロッパなどの海外で、承認書とは異なる基準で検定試験を実施している例があるか調査する必要がある。

E. 結語

SLP 審査の国家検定への導入に伴い、生物基の今後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。

F. 研究発表

論文発表

(欧文)

Genotype Distribution of Human

Papillomaviruses in Japanese Women with Abnormal Cervical Cytology

Kazunari Kondo, Asami Uenoyama, Ryo Kitagawa, Hajime Tsunoda, Rika Kusumoto-Matsuo, Seiichiro Mori, Yoshiyuki Ishii, Takamasa Takeuchi, Tadahito Kanda and Iwao Kukimoto. The Open Virology Journal, 2012, 6, (Suppl 2: M14) 277-283.

(和文)

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

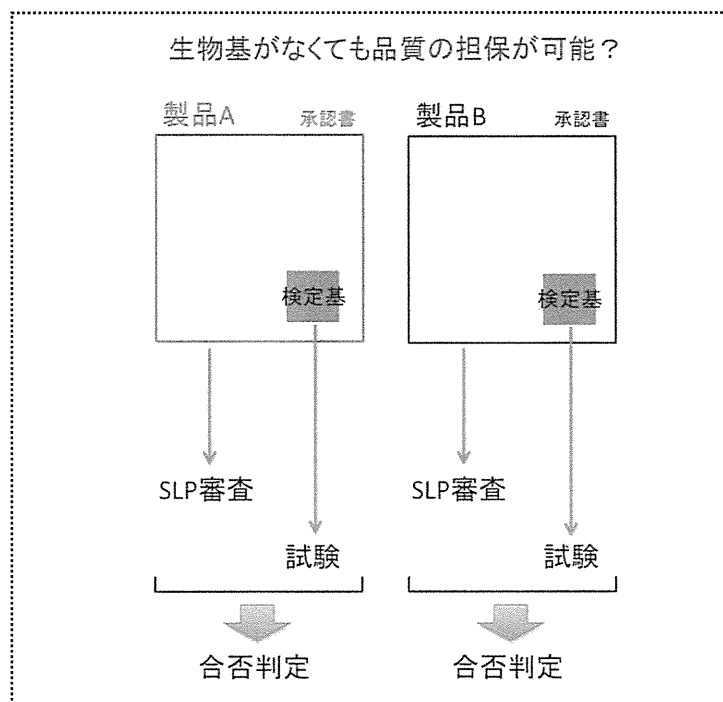
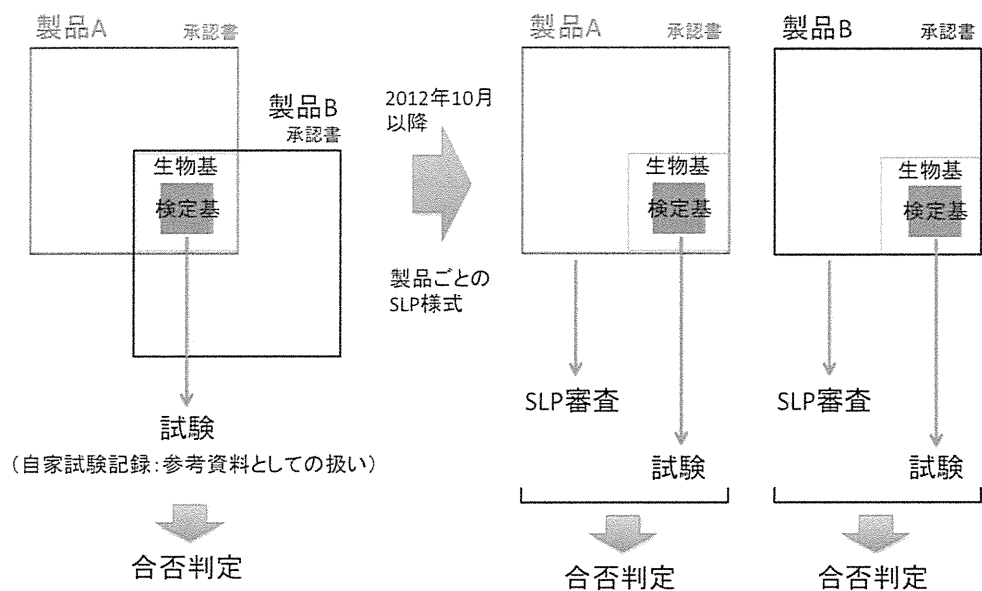


図 SLP 審査導入後の国家検定と生物基のあり方

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

国家検定の見直し
－欧州の OCABR 制度との比較－

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

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

近田 俊文 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

加藤 篤 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究要旨：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。

A. 研究目的

国家検定制度の改正について検討するにあたり、海外の状況を参考にすることは、国際調和及び海外の優れた点を導入するという観点から重要である。本研究では、欧州連合 (European Union; EU) で実施されているワクチン等の生物学的製剤の国家検定に相当する制度である「公的管理当局によるバッチリリース」(Official Control Authority Batch Release; OCABR) について、欧州医薬品品質部門 (European Directorate for the Quality of Medicine & HealthCare; EDQM) より発行されている

ガイドライン等に基づき検討した。

B. 研究方法

EDQM のホームページより入手した下記の二つのガイドライン (別添資料) を精査することにより、EU OCABR 制度の内容を明らかにし、我が国の国家検定制度と比較・考察した。

- 1) EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release [01/07/2012] (EU OCABR 管理手順 [2012 年 7 月 1 日]; 以下、ガイドライン 1 と呼ぶ)
- 2) EU Administrative Procedure for