

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政策研究事業
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

欧州におけるワクチンの品質管理と国家検定について

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究協力者 水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

研究要旨：WHO の Guideline によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA による製造・試験記録等要約書の確認（通称 SLP 審査）に加え NCL による国家検定試験によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI) に訪問し、欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。ドイツではロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについては一切の省略は無い。欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク内の一機関が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。

SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

A. 研究目的

WHO の Guideline (Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, 2010)によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA (National Regulatory Agency) による製造・試験記録等要約書の確認 (通称: Summary Lot Protocol (SLP 審査)) に加え NCL (National Control Laboratory) による国家検定試験 (Testing) によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、全く同一ではなく、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。一般的に欧州のように SLP と国家検定試験の実施範囲を明確にし、例外を認めない国々がある一方、米国の様に基準等はある一般的な公開されているものの、実際にどのように運用されているかは、製剤毎に異なり、公開されていない場合も少なくない。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令(政令第 11 号, 昭和 36 年 1 月 26 日)に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得

られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。

そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

B. 研究方法

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI) に訪問し、血液製剤の担当部署である Division of Hematology/Transfusion, Batch release blood products, logistics の Dr. Uwe Unkelbach 博士をはじめ、Dr. Ingo Spreitzer, Dr. Volker Oppling と Dr. Andreas Merkle, そして Dr. Michael Pflieger と欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

1. PEI における血液製剤ロットリリース

ドイツでは原料血漿に関し、すべてのロットについて核酸増幅試験 (NAT) や抗体検査を実施しており、感染症対策に関し、一切の省略は無い。これはドイツが過去に発生した血液製剤による HIV 感染の問題を最重要視し、PEI が血液製剤のロットリリースとりわけ、血液製剤による感染症対策

について大きな責任を担う事としたからである。本邦では国家検定機関である国立感染症研究所研究所では生物学的製剤基準に基づいた試験は行っているが、原料血漿の抗体検査・NATは一切行っていない。

一方、ロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについても以下に示す様に一切の省略は無い。

2. OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の遵守

欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク (OMCL: network of official medicines control laboratories) 内の一機関(例えばドイツであれば PEI) が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。OMCL で実施する試験項目や SLP の書式については、OCABR の Guideline (www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html) に示されており、OCABR の Guideline はどこの国でも遵守されている。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。それゆえに、一定の基準を満たした製剤のみが流通しているという安心感と共に、製剤のブランド力を維持している。欧州においては個別の製剤の歴史的背景や使用実績を元にした試験の省略等の特例を認めておらず、常に OMCL ネットワークによる情報交換と EDQM による指導に基づいて OCABR の Guideline が遵守

されている。基準の変更等は必ず EDQM での承認等が必要で、また同時に公開されている。このように欧州では SLP 審査に加え、OCABR の Guideline に従い、全ての国家検定試験が実施されている。

D. 考察

欧州での生物学的製剤のロットリリースは OCABR の Guideline に従い OMCL ネットワークの試験機関で審査・試験が実施されている。仮に SLP 審査によって製造工程の内容が明らかになったとしても、試験機関によるダブルチェックは必ず行うという強い規制意志が感じられる。しかしだからといって欧州が保守的であるとは言えない。OCABR の Guideline は OMCL のメンバーによって常に議論され、変更されている。Web ページ(<https://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html>)を見れば一目瞭然の様に、常に更新され、最新の科学的知見に基づいたフィードバックがなされていると言える。その議論の過程で廃止された試験項目も少なくないが、それらの議論と科学的妥当性についての合意が公開され、一般の人でもみる事が出来ることは傾聴に値する。

一方で EDQM における Interview で興味を持ったのは、OMCL が出来た背景を聞いたときである。その最も大きな目的が Human resources の有効利用という事にあったという。欧州には世界をリードする先導的な NRA/NCL がある一方で、欧州内の多くの小国では、同様の規模の NRA/NCL を維持することは人材的・予算的にも難しい。OMCL ネットワークと EDQM の指導によってその認定機関は増

加傾向にあるが、このようなシステムを利用する事で、科学的知見の共有、人材の共有がなされ、効率的・合理的な審査が可能となっている。

翻って本邦において国立感染症研究所(NIID)は PEI と同様に世界をリードする NRA/NCL の一機関であるといっても過言ではない。しかし一方で欧州の様に多様な人材の流動性や最先端の科学技術力を維持し、機関のレベルを世界の先端レベルで維持する事は簡単ではない。また、欧州の様に生物学的製剤を海外に輸入することも大きな国家戦略に入れている国とは違い、国内規模での品質・有効性・安全性を担保する事に重点をおいている事を鑑みると、国際標準に囚われずに独自のロットリリースの方向性を作り出していく事も可能である。SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。

欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

E. 結論

SLP 審査が導入され、製造工程に関する詳細な知見が集まりつつ有るが、今後はこれらの情報と国家検定試験結果を相互補完的に位置づけ、品質・有効性及び安全性を

担保するロットリリースシステムの構築がなされる事が望ましい。その中で、将来的に国家検定試験の実施を再検討する事も可能であるが、どのような製剤に関しても国家検定試験による結果を以て解析する方向性は必要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 587-596.
2. Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhashi K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*. 2014; 9: e101835.
3. Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuuchi T, Tsukiyama-Kohara K. B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- κ B signalling. *PLoS One*. 2014; 9: e91373.

2. 学会発表

1. 水上拓郎, 百瀬暖佳, 倉光球, 滝澤和也,

齋藤益満, 古畑啓子, 荒木久美子, 石井健,
浜口功. トキシコゲノミクスを応用した新
規ワクチンアジュバント添加・インフルエ
ンザワクチンの 安全性試験法の開発. 第
41 回 日本毒性学会 2014 年 7 月 2 日 神
戸

2. Takuo Mizukami. System Vaccinology
Enables to Evaluate the Safety of the
Influenza Vaccine and the Adjuvant with a
Multiplex Gene Detection System of Novel
Biomarkers in the Pre-Clinical Study and
Lot Release Test. **Keystone symposia**, The
Modes of Action of Vaccine Adjuvants (S1),
Workshop 4: Adjuvant Profiling. October
8—13, 2014, Seattle.

G.知的所有権の出願・登録状況 (予定を含
む)

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし