

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

国家検定の見直し – ウイルス製剤の観点から

研究分担者	竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部
研究協力者	駒瀬 勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部

研究要旨：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。従来の全ロットに対する国家検定試験に加えて、本 SLP 審査制度が導入されたことによって、ワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、近年、新規ワクチンの承認が進んでおり、限られたヒューマンリソース下において SLP 審査の導入を、確実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、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の開発など合理的且つ抜本的な試験項目の見直しが必要であると考えられた。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。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、必須試験項目などについて検討した。(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)については、国家検定の試験項目からの削除が妥当と考えられた。平成 27 年 1 月、医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等(昭和 28 年厚生省告示第 279 号)が改正され、(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)が、国家検定の試験項目から削除された。今後も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験ならびに SLP の精査で十分に品質が保証されと考えられ、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目を削減することは、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の評価の向上につながり、結果として、品質管理の質を一層高めると考えられた。

A．研究目的

国家検定は、薬事法第43条に基づき実施され、わが国のワクチン製剤の品質を管理する上で、極めて重要な制度のひとつである。平成23年7月4日薬事法施行規則改正等が公布され（平成24年10月1日施行）、国際的には広く実施されている Summary Lot Protocol（以下、SLP）（製造・試験記録等要約書）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。各ワクチン製剤の製造販売承認書とともに、各ロットの原材料や製造工程に関する詳細な情報、ならびに製造試験記録の情報が、National Control Laboratory（医薬品の規制に関わる試験等を行う国立の又はそれに相当する機関）としての機能を持つ国立感染症研究所（以下、感染研）に集積されることになった。従来全ロットに対する国家検定試験の実施に加えて、SLP審査制度が導入されることによって、わが国のワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、わが国は現在、欧米先進国と比べて、定期接種とされたワクチンが少ないというワクチンギャップを抱えていたが、近年、このギャップの解消に向けて、新規ワクチンの承認が進んでいる。それとともに、National Control Laboratoryとしての感染研の業務が大幅に増大している。限られたヒューマンリソース下において、SLP審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、SLP審査導入下における、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の

開発など合理的且つ抜本的な見直しが必要であると考えられる。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。本分担研究では、生ワクチン製剤である、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の現状を分析し、これらワクチン製剤が開発された数十年前より画一的に実施されてきた全製剤・全ロット試験の制度の見直しや、必須試験項目等について検討を行った。

B．研究方法

（1）製剤の性質（有効成分、未知の成分の混入の可能性等）、（2）過去の状況（成績の安定性、長期間の試験成績等）、（3）試験結果の再現性（自家試験と国家検定試験との相関性、合格率等）、（4）結果の安定性（試験間のばらつき、シード更新の影響等）、（5）海外の状況や他製剤との整合性などを検討事項として、現在、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実施されている試験項目の削除の妥当性について検討する。特に動物を用いる試験においては、自家試験で充分であると考えられる場合には、国家検定の試験項目から削減することが、国際的な動物愛護の観点からも重要であると考えられる。

C．研究結果

1. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間段階）の同定試験の国家検定からの削除につ

いての検討

「同定試験」は「試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗麻しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない」等と生物学的製剤基準に記載され、原液に含まれるワクチン成分が、名称と同一のウイルスであることを確認するために行われる。

下記の事項を検討した結果、「同定試験」を国家検定で2重チェックしなくともその製品の品質を担保することができる考えた。

- (1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験で不合格になったことがない。
 - (2) ワクチンを中和して実施する試験項目（外来性ウイルス否定試験：ヒト培養細胞接種試験、ニワトリ胚初代培養細胞接種試験、ニワトリ腎初代培養細胞接種試験、卵接種試験等）が複数の製造工程ならびに国家検定（中間段階）にある。
 - (3) 製品のラベル表示とワクチン成分が同一のウイルスであることを示す表示確認試験が最終製品で行われる。
 - (4) 安定した試験結果が得られている。
 - (5) 近年、製造所におけるGMPの向上から、ワクチン製造用株を他のワクチン製造用株と取り違える可能性は極めて考えにくい。
2. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間段階)の動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)の国家検定

からの削除についての検討

「動物接種試験」は「主にワクチン原液中の不特定のウイルスを検出する」ことを目的として実施されているが、下記の事項を検討した結果、国家検定項目から「動物接種試験、成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験」を削除しても製品の品質への影響はないと考えた。

(1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験の自家試験並びに国家検定で不合格になったことがない。

(2) 海外の状況

1. WHOでは1987年TRS No.760 Requirements for mumps vaccine (Live) において、原液での当該試験を削除（製造用種ウイルスの試験として残す）し、1994年のWHO TRS No.840 Requirements for measles, mumps and rubella vaccine and combined vaccine (live) からは製造用種ウイルスの試験からも削除している。
2. 欧州局方では製造用種ウイルスの試験として実施を求めているが、製造工程の試験としては求めていない。また検定項目にない。

(3) 日本の製造の環境

1. 製造所が使用する製造用種ウイルスは当該試験に適合している。
2. 原液の試験として当該試験が実施されている。
3. 製造用細胞はSPF動物から作製されている。
4. げっ歯類由来の生物由来原料は使用されていない。

5. GMPの導入によりこれらが開発された
1970-90年と比べ製造環境が改善されて
いる。

加えて、動物愛護の観点から動物を用いた
試験を減少させることが国際的に求めら
れている。

D、E．考察と結論

平成 27 年 1 月、医薬品、医療機器など
の品質、有効性及び安全性の確保等に関す
る法律第 43 条第 1 項の規定に基づき検定
を要するものとして厚生労働大臣の指定
する医薬品等（昭和 28 年厚生省告示第
279 号）が改正され、（ 1 ）乾燥弱毒生麻
しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おた
ふくかぜワクチン（中間原液）の同定試験、
（ 2 ）ならびに動物接種試験（成熟マウス、
乳飲みマウス、モルモット接種試験）が、
国家検定の試験項目から削除された。今後
も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義
等を十分に検討し、自家試験ならびに
SLP の精査で十分に品質が保証されると
考えられ、国家検定によるダブルチェック
の意義が高くないと考えられる試験項目
を削減することは、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の評価の向上
につながり、結果として、品質管理の質を
一層高めると考えられた。

F．研究発表

論文発表

1. なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（ 予定を含む。 ）

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