

201523007A

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

に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 篤

平成28(2016)年 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
政策研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定
に関する研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤 篤

平成28(2016)年 3月

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に関する研究

平成27年度 研究組織

研究代表者

加藤 篤 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究分担者

倉根 一郎 国立感染症研究所 所長
西條 政幸 国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長
浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
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
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
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長
落合 雅樹 国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長

研究協力者

脇田 隆宇 国立感染症研究所 副所長
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
堀谷まどか 国立感染症研究所 ウイルス第一部
大隈 和 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
野島 清子 国立感染症研究所 血液・安全性研究部
松岡佐保子 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
小高千加子 国立感染症研究所 血液・安全性研究部
百瀬 暖佳 国立感染症研究所 血液・安全性研究部
楠 英樹 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
佐々木永太 国立感染症研究所 血液・安全性研究部
原田 勇一 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
嶋崎 典子 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

佐藤佳代子	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
清原 知子	国立感染症研究所	ウイルス第二部
内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部
竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部 部長
森 茂太郎	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
橋本 光彦	国立感染症研究所	業務管理課
熊谷 正仁	国立感染症研究所	業務管理課

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に関する研究	
	研究代表者 加藤 篤	1
II.	分担研究報告	
1.	国家検定制度のあり方に関する研究	
	加藤 篤	11
2.	バキュロウイルスを用いた狂犬病ウイルス G たん白質の性状解析	
	倉根 一郎	21
3.	狂犬病ワクチン国家検定制度における動物愛護および検定合理化 の観点からの試験方法の見直し	
	西條 政幸	27
4.	血液製剤へのサマリーロットプロトコール審査導入についての検討	
	浜口 功	33
5.	インフルエンザワクチンの国家検定試験に関する調査・研究	
	板村 繁之	37
6.	組換えヒトパピローマウイルスワクチンのVLP力価試験のトレンド 解析	
	終元 巖	41
7.	肝炎ワクチン検定の試験法及びリスク評価法に関する研究	
	石井 孝司	47
8.	ワクチンの品質に係るリスク評価に関する研究	
	落合 雅樹	51
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	111
IV.	研究成果の刊行物・別刷	113

I. 総括研究報告

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政策研究事業

総括研究報告書

ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究

研究代表者 加藤 篤
国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究要旨：我が国の国家検定制度のあり方及び関連する医薬品規制制度との連携について検討し、より効果的かつ効率的な国家検定制度への改善に資するべく、1. 国家検定の効率化、2. 製剤・製品のリスク評価、3. 国家検定試験の見直し、について調査研究を実施した。我が国がワクチンにSLP審査制度を導入してから3年余を経過し、SLP審査を通して多くの製品の製造と試験に関する情報の蓄積が進み、製品に対する理解も深まってきていることから、ワクチンの品質リスクを評価する手法を確立し、それをを用いて検定試験項目の必要性、全ロット試験の見直しを検討する段階になっていると考えられる。そこで、製剤・製品のリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度等を定める仕組みの導入について検討したところ、各リスク評価項目をスコア化し製剤・製品のスコアに基づきリスク分類をすることが、科学的な合理性及び透明性の高い評価法の1つと考えられた。すでにリスクベースのロットリリースを実施しているカナダの事例も参考にして、独自のスコア付け試案を作成した。リスク評価において、重要な項目である製剤の市場情報、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研と厚生労働省及びPMDAの間で連携し、情報を共有する仕組みにはなっていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。さらに、血液製剤にSLP審査制度を導入することについて、研究班内にワーキンググループをつくって検討した。その結果、WHOのBlood Regulators Networkのアセスメントクライテリアでは、血液製剤のロットリリースにおいてSLP審査を実施することを必須としていること、本年度、複数の製剤について承認書通りに製造をしなかった製造所がある等の事例が報告されたこと等に鑑み、我が国においても血液製剤の国家検定をクライテリアレベルに高め、SLP審査を導入する必要があるとの結論に達した。

研究分担者

倉根一郎 国立感染症研究所
所長

西條政幸 国立感染症研究所
ウイルス第一部 部長
浜口 功 国立感染症研究所

	血液・安全性研究部 部長	嶋崎典子	国立感染症研究所
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		インフルエンザウイルス研究センター
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	佐藤佳代子	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
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
落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長	内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
研究協力者		藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
脇田隆字	国立感染症研究所 副所長	近田俊文	国立感染症研究所 品質保証・管理部
林 昌宏	国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長	竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長
伊藤（高山）睦代	国立感染症研究所 ウイルス第一部	森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
堀谷まどか	国立感染症研究所 ウイルス第一部	橋本光彦	国立感染症研究所 業務管理課
大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	熊谷正仁	国立感染症研究所 業務管理課
野島 清子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部		
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長		
小高千加子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部		
百瀬暖佳	国立感染症研究所 血液・安全性研究部		
楠 英樹	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長		
水上拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長		
佐々木永太	国立感染症研究所 血液・安全性研究部		
原田勇一	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		

A. 研究目的

ワクチンは、感染症の発生拡大及び症状の重篤化を予防し、国民の健康を保持するために用いられる重要な医薬品であり、医薬品医療機器等法に基づき厚生労働大臣の指定する検定機関において国家検定が実施されている。国家検定制度は、製造販売承認制度、GMP調査制度及び製造販売後調査制度等とともに、我が国に流通するワクチンの品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。近年、WHOで定めたワクチンのロットリリースガイドライン（落合研究分担者の資料2参照）に従い、我が国にもワクチンの国家検定にロットごとの製造及び試験の記録等を要約した書類（SLP）

の審査が導入され、ワクチンの国家検定機関である国立感染症研究所（感染研）は、試験品を用いた試験の実施に加えて、製造販売業者から提出されるSLPに対する審査を行うことになった。SLP審査の導入により、ワクチンの品質保証に対する質的向上及び国家検定制度（ロットリリース制度）の国際的な調和が図られることになった。一方で、国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設が必要であり、ワクチンの迅速な供給とワクチン価格の低減化を妨げる要因ともなり得る。また、ワクチン製造技術の高度化やワクチン流通の国際化等にあわせた国家検定制度の見直しも必要である。以上の課題を解決するため、本研究班に先行して進められた厚生労働科学研究 医薬品・医療機器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（渡邊治雄 代表）」（平成 24 年度～平成 26 年度）において諸外国に対して行ったワクチンロットリリース制度の調査結果も踏まえ、今後の我が国の国家検定制度のあり方及び関連する医薬品規制制度との連携について検討し、より効果的かつ効率的な国家検定制度への改善に資するべく、調査研究を実施した。

B. 研究方法

ワクチンの検定機関である感染研の職員（研究代表者及び研究分担者）を中心に、今後の我が国の国家検定制度のあり方及び関連する医薬品規制制度との連携並びに国家検定に用いられる試験方法の改良、開発について検討した。製造販売承認制度、GMP 調査制度及び製造販売後調査制度等との連

携に関しては、厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の協力を得ながら研究を進めた。本研究では、主に下記の 3 課題について取り組み、効果的かつ効率的な国家検定制度への改善を目指して研究を実施した。

1. 国家検定の効率化について

現行の国家検定制度では、全てのロットに対して検定基準に規定されている全ロット試験を実施しているが、科学的に妥当性のある製剤・製品のリスク評価基準を設けることにより、その評価結果に従って国家検定の試験項目、試験実施頻度を変えるなど、効果的かつ効率的な仕組みを導入することが可能かどうか検討した。また、リスク評価の結果、国家検定ではSLP審査のみで品質確保が可能と判断された場合に必要となる制度上の対応についても検討した。さらに、血液製剤にSLP審査制度を導入することについても検討した。

2. 製剤・製品のリスク評価について

製剤・製品のリスク評価手法とその運用について、国家検定で得られる情報に加え、GMP調査情報（GMP調査の状況、検定に提出されないロットの情報等）、予防接種後副反応報告（製剤・製品別、ロット別副反応情報等）、製造販売承認情報（製剤・製品の頑健性に係る情報等）の活用等を視野に入れて総合的な検討を行った。

3. 国家検定試験の見直しについて

国家検定に用いられる動物試験は、特に時間や労力を要する要因となり、また一般的に試験結果のばらつきが大きい。そのた

め、試験精度及び再現性等の改善に向けた試験法の改良、開発が必要である。加えて、主に欧州で3Rs対応（Reduction：使用動物数の削減、Refinement：動物が受ける苦痛の軽減、Replacement：動物を使用しない代替法への置き換え）の観点から代替試験の導入が進んでいる。そこで、このような国際的潮流を踏まえ、他国、他地域における動物試験代替法の導入状況も参考にしながら、試験法の改良を進めた。

C. 研究結果及び考察

1. 国家検定の効率化について

我が国がSLP審査制度を導入してから3年余を経過して、感染研と企業側双方で比較的スムーズに関連業務が進められる状況となっている。SLP審査を通して多くの製品の製造と試験に関する情報の蓄積が進み、製品に対する理解も深まってきており、国家検定をより効果的かつ効率的な仕組みへと改善するための方策を検討すべき段階となっていると考えられる。第1回Asian-Lab Net会議に参加して得られた情報からは、多くの参加国（豪州、インド、インドネシア、韓国、台湾）においてRisk-based lot release systemが導入されていることが分かった。それ以外に米国やカナダでもリスクベースの方法が導入されていることが知られている。特にカナダについてはロットリリース制度の仕組みが公表されており、参考になると考えられた。

インフルエンザHAワクチンについて、製剤の特性、製造方法、試験成績の再現性の観点から検討したところ、ワクチン株が毎年のように変更になるワクチンの特性を考慮すると、力価試験である一元放射免疫拡散試験については検定試験として実施する

意義が高いと考えられた。一方、その他の試験については、必ずしも検定試験として実施する意義は高いとは言えず、試験項目として見直しの対象になると考えられた。

ヒトパピローマウイルスワクチンのVLP力価試験についてトレンド解析を行ったところ、試験成績が承認規格に対して余裕をもって安定に適合しており、検定試験と製造所試験の間では、良好なデータの一貫性が確認された。このことから、今後、検定試験としてVLP力価試験を行うことの必要性や、検定試験の実施頻度などを検討することが必要と考えられた。

国家検定の約半分（年間約500ロット）を占める血液製剤にSLP審査制度を導入することについて、研究班内にワーキンググループをつくって検討した。その結果、WHOのBlood Regulators Networkのアセスメントクライテリアでは、血液製剤のロットリリースにおいてSLP審査を実施することを必須としていること、本年度、いくつかの製剤を承認書通りに製造をしなかった製造所がある等の事例が報告されたこと等に鑑み、我が国においてもSLP審査を導入して、製造記録をロット毎に確認する必要があるとの結論に達した。血液製剤にSLP審査を導入する場合には、まずは、血液製剤の中でロット数及び製剤数が最も多いグロブリン製剤を優先して導入し、順次全製剤へ対象を広げることが妥当と考えられた。審査を効率的に実施するために、紙ベースのSLPの提出の他に、電子媒体での提出を検討すべきと考えられた。ワクチン及び血液製剤以外の検定品目（診断用抗原、治療用BCG製剤、抗毒素血清等）についても、今後、SLP審査を導入する優先順位が高いかどうか

かを検討する必要がある。

2. 製剤・製品のリスク評価について

カナダでは Risk-based lot release systemが導入されており、リスク評価の方法も公表されている（落合研究分担者の資料1参照）。カナダのロットリリースに係る手引きに示されるリスク評価項目は、1. Product Indication（適応）2. Nature of the Product（本質）3. Production History（製造実績）4. Inspection History（査察実績）5. Testing History（試験実績）6. Post-market Experience（市販後の状況）であった。カナダでは、これらの項目を評価して製品ごとにグループ分けしてロットリリースの方法を変えている。一般薬に適用されている CMC（Chemistry Manufacturing and Control）のリスク評価では、“影響度スコア”と“曖昧性スコア”の積によりリスクを評価する手法が用いられているが、このようなリスクをスコア化する方法は、客観的かつ透明性の高いシステムを構築する上で有用と考えられた。以上の検討に基づいて、七つの大項目（1. 製剤の適応対象、2. 製剤の本質、3. 製剤の製造工程、4. 製剤の製造実績、5. 製剤の品質試験、6. 製剤の市場情報、7. 製剤製造施設のGMP調査評価ワクチン）よりなる独自のスコア付け試案を作成した（加藤研究分担者の報告書参照）。リスク評価において、重要な項目である製剤の市場情報、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研と厚生労働省及びPMDAの間で連携し、情報を共有する仕組みにはなっていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。

3. 国家検定試験の見直しについて

ワクチン、血液製剤、抗毒素等は生物学的製剤であるが故に、品質規格試験の多くに細胞、動物を用いた試験が設定されている。なかでも動物試験は、特に試験に要する時間や労力が多く、一般的に試験結果のばらつきも大きい。本研究班では、国家検定で実施されている規格試験を中心に、代替試験の開発、評価を行った。

狂犬病ワクチンの不活化試験については、現行の乳のみマウスを用いた試験の代替法として培養細胞を用いた *in vitro* 試験法の開発を行っており、これまでに *in vitro* 試験法は現行法に比べ約 5 倍の感度を持ち、コスト面でも利点があることを明らかにしてきた。本年度は、*in vitro* 試験法の実用化に向けた取り組みの一つとして、試験に使用する細胞のシードストックの作成と検出感度の確認を行った。その結果、新たにセルバンクから導入した細胞は従来から実験室で維持している細胞ストックと形態も感度も同等であることが確認された。

狂犬病ウイルスのGタンパク質は、防御免疫応答を惹起する主要抗原であるが、その細胞外ドメインをバキュロウイルス発現系を用いて発現させたところ、培養上清中に分泌された。この方法を用いれば、大量に高純度の狂犬病ウイルス抗原が調製可能になると期待された。

B型肝炎ワクチンの力価試験法について、従来の *in vivo* 試験法（マウスにワクチンを接種し、産生される抗HBs抗体をELISA法等で測定）の代替試験法として *in vitro* 試験法（ワクチンに含まれるHBs抗原量をELISA法等で測定）を検討した。B型肝炎ワクチンは2016年10月からの定期接種化が決定し、

需要の大幅な増加が確実となっている。そのため、検定の効率化、動物愛護の観点からも可及的速やかな *in vitro* 試験法の導入が望まれる。本年度は、メーカー別に無処理の市販ワクチンと加温処理した低力価ワクチンについて *in vivo* 試験法と *in vitro* 試験法で測定し、両試験法間の相関性を検討した。*in vivo* 試験法と *in vitro* 試験法の相関性はメーカーによる違いが見られた。

以下に、各研究分担者が実施した研究の概要を示す。

加藤研究分担者：我が国がSLP審査制度を導入してから3年余を経過して得られた制度の状況から、製剤・製品の品質リスクに応じた国家検定試験の設定、並びに血液製剤へのSLP審査制度の拡大導入を検討した。標準的事務処理期間を超過した割合をSLP審査制度導入の前後で比較すると、導入年度には増加していた。このことは、業界団体が行ったアンケートの結果とも一致していた。しかし、導入の翌年度には導入前の水準に減少しており、SLP審査の習熟により、感染研と企業側双方で比較的スムーズに関連業務が進められるようになったと解釈された。

第1回Asian-Lab Net会議に参加して得られた情報によれば、多くの参加国（豪州、インド、インドネシア、韓国、台湾）においてRisk-based lot release systemが導入されていた。それ以外に米国やカナダでもリスクベースの方法が導入されていることが知られているが、特にカナダについてはリスク評価の項目が公開されている。一般薬に適用されているCMC（Chemistry

Manufacturing and Control）のリスク評価では、“影響度スコア”と“曖昧性スコア”の積によりリスクを評価する手法が用いられている。我が国においてもSLP審査が進み、多くの製品のロット毎の製造工程のパラメーターの蓄積が進み、製品への理解が増えてきている。以上のことを勘案して、ワクチンのリスク評価について独自のスコア付け試案を作成した（分担研究報告書参照）。

国家検定に占める予防用ワクチンの割合はおよそ半分であり、残り半分を占める血液製剤は、従来通りの自家試験記録を参照にして試験結果で判定を行う方式を続けている。SLP審査制度の利点を生かし血液製剤の安心と安全を高めていくためにも、SLP審査制度導入を目指して道筋を作っていくことが重要と考えられた。

倉根研究分担者：狂犬病ウイルス（RV）のGタンパク質（RV-G）は、防御免疫応答を惹起する主要抗原である。バキュロウイルス発現系を用いて組換えRV-Gタンパク質を作出し、その性状解析を行った。Gタンパク質全長を発現させたRV-GLFは培養上清中では観察されなかったのに対し、細胞外ドメインを発現させたRV-GSFは培養上清中に分泌された。可溶化状態のRV-GSFの精製は比較的容易に行えることから大量に高純度のRV抗原を調製可能になることが期待される。

次にRV-GLF及びGSF発現細胞を低pH下で処理したところ感染3日後に細胞融合による巨細胞が観察された。細胞融合はpH5.5条件下においてRV-GLF発現細胞よりもRV-GSF発現細胞において顕著に認められた。RV-GSFは膜貫通領域を欠損していることから膜表面に固定されないが、高い膜融合活

性を示したことは注目される。

西條研究分担者：これまで、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの安全性を確認するための不活化試験において、動物を使用しない*in vitro*試験法を開発してきた。この*in vitro*試験法は現行法に比べ約5倍の感度を持ち、コスト面でも利点がある。本年度は本試験法の実用化に向けた取り組みの一つとして、試験に使用する細胞のシードストックの作成と検出感度の確認を行った。その結果、新たにセルバンクから導入した細胞は本実験室で維持している細胞ストックと形態も感度も同等であることが確認された。今後、この細胞を使用してさらなるバリデーションを行い、試験法の実用化につなげたい。

浜口研究分担者：血液製剤の国家検定にSLP審査制度を導入することについて、研究班内にワーキンググループをつくって検討した。その結果、WHOのBlood Regulators Networkのアセスメントクライテリアでは、血液製剤のロットリリースにおいてSLP審査を実施することを必須としていること、本年度、血液製剤において長期間にわたって承認書と異なる方法で製造していた医薬品医療機器法違反の事案が発生したこと等に鑑み、我が国においても血液製剤にSLP審査を導入する必要があるとの結論に達した。

感染研においては、年間500ロットに及ぶ血液製剤の検定を一つの部で担当している。そこですべての製剤に一斉にSLP審査を導入するのではなく、まずは、ロット数及び製剤数が最も多いグロブリン製剤を対象

として導入し、順次全製剤へ対象を広げることが妥当と考えられた。次に、ワクチンのSLP様式を参考にしつつ、血液製剤のSLP様式案を作成した。これを基に検討したところ、血液製剤は年間500ロットあり、判定及び重要項目のトレンド解析のためには全てのデータを電子媒体に入力する必要がある、それらを一つの部で実施して滞り無く審査するには、紙ベースの提出の他に、少なくとも電子媒体でのSLP提出は必須であるとの結論になった。また、1ロットの審査には約4時間かかると見積もられた。現在の人員でSLP審査を実施するためには、効率化が課題であると考えられた。

血液製剤へのSLP審査が導入されれば日本の特定生物製剤全般についてのSLPの審査の実施が可能となり、我が国のロットリリースで、安全性や有効性に関する国家検定に加えて、製品が承認書通りに製造されているかについても確認するシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

板村研究分担者：インフルエンザHAワクチンの検定基準に定められた試験項目について、製剤の特性、製造方法、試験成績の再現性の観点から国家検定として品質管理試験を実施する有益性について分析した。その結果、ワクチン株が毎年のように変更になるワクチンの特性を考慮すると、力価試験である一元放射免疫拡散（SRD）試験においては十分な試験条件や測定基準などの事前検討が必要であることから、検定試験として実施する意義は高いと考えられた。一方、エーテル否定試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試

験については、必ずしも検定試験として実施する意義は高いとは言えず試験項目として見直しの対象になると考えられた。しかしながら、新規に同種製剤を製造する製造所がある場合に備えた対応は必要と考えられる。また、変動要因の多いSRD試験においても最初の数ロットについて試験をすれば試験成績の傾向について評価できるため、全ロットについて試験を実施しなくてもワクチンの品質を確保できる可能性は高く、全ロット試験から一部ロット試験の実施も充分検討に値すると考えられた。

終元研究分担者：ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの規格試験及び検定試験として実施されているVLP力価試験のトレンド解析を行った。本邦で承認・販売されている二つのHPVワクチンの検定試験及び製造所試験のデータ解析の結果、両者の試験成績が承認規格に対して余裕をもって安定に適合していることが分かった。また、検定試験と製造所試験の間では、良好なデータの一貫性が確認された。両方で全く同じ標準物質、参照ロット、抗体を用いていることによるものと考えられ、試験の施設間ばらつきが十分小さいことが示唆された。今後、トレンド解析のデータをもとに、検定試験としてVLP力価試験を行うことの必要性や、検定試験の実施頻度などを検討することが求められる。

石井研究分担者：B型肝炎ワクチンの力価試験法について、従来の*in vivo*試験法（マウスにワクチンを接種し、産生される抗HBs抗体をELISA法等で測定）の代替試験法として*in vitro*試験法（ワクチンに含まれるHBs

抗原量をELISA法等で測定）を検討した。B型肝炎ワクチンは2016年10月からの定期接種化が決定し、需要の大幅な増加が確実となっている。そのため、検定の効率化、動物愛護の観点からも可及的速やかな*in vitro*試験法の導入が望まれる。*in vivo*試験法については、全メーカー共通の参照ワクチンを用いて一律に測定・評価できる一方、*in vitro*試験法については、抗原の特性（遺伝子型、製造法等）の影響が大きく、メーカー別の参照ワクチンを設定する必要があることが分かっている。本年度は、メーカー別に無処理の市販ワクチンと加温処理した低力価ワクチンについて*in vivo*試験法と*in vitro*試験法で測定し、両試験法間の相関を検討した。その結果、A社ワクチンでは、無処理ワクチンに対する加温処理ワクチンの相対力価減少率は、*in vivo*試験法、*in vitro*試験法でそれぞれ7.6%と58.3%であったのに対して、B社ワクチンでは、52.9%と74.8%であった。このように、*in vivo*試験法と*in vitro*試験法の相関はメーカーによる違いが見られた。

落合研究分担者：カナダのロットリリースに係る手引き（分担研究報告書資料1参照）に示されるリスク評価項目は、1. Product Indication（適応）2. Nature of the Product（本質）3. Production History（製造実績）4. Inspection History（査察実績）5. Testing History（試験実績）6. Post-market Experience（市販後の状況）である。これらのリスク評価に基づき、市販後のロットリリース対象医薬品をGroup 2-4に分類している（Group 2: SLP審査+試験、Group 3: SLP審査+定期的な（Periodic）試験、Group

4: 届出+定期的な (Periodic) 試験、Group 1は承認前の臨床試験ロットが対象)。調査を実施した時点では、Group 4 に分類されるワクチンはなかった。

以上のカナダの事例を参考に評価項目及び評価基準を検討し、リスク評価項目の草案として、1. 製剤の適応対象、2. 製剤の本質、3. 製剤の製造工程、4. 製剤の製造実績、5. 製剤の品質試験、6. 製剤の市場情報、7. 製剤製造施設のGMP調査評価等が大項目として考えられた。また、リスク評価を行う際には、評価基準を設けてスコア化するシステムが客観的かつ透明性の確保が可能な評価手法の1つと考えられた。リスク評価スコアの合計を基に、リスクの高い製品は、現在と同様「SLP審査+全ロット試験」、リスクが低い製品は「SLP審査+一部ロット試験」、極めて品質が安定しておりリスクが非常に低い製品は「SLP審査のみ」等、国家検定で実施する試験頻度を変更することが考えられた。リスク評価において、重要な項目である製剤の市場情報、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研と厚生労働省及びPMDAの間で連携し、情報を共有する仕組みにはなっていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。

カナダでは、製造販売業者に年間報告書 (Yearly Biologic Product Report) を提出させ、定期的実施するリスク評価の参考資料としていた。年間報告書に記載が求められている内容についても公開されている (分担研究報告書参照)。製品のリスク評価における製造及び品質の恒常性の確認等、国家検定で得ることが困難な情報について

は、製造販売業者に年間報告書として提出させることが、必要な情報を入手する方法の1つと考えられることから、導入メリット等を検討し、年間報告書の提出を求めることが望ましいと考えられた場合は、具体的な記載内容等を含め検討を継続することが適切と考えられた。

D. 結論

1. 我が国がSLP審査制度を導入してから3年余が経過して、SLP審査を通して多くの製品の製造と試験に関する情報の蓄積が進み、製品に対する理解も深まってきている。ワクチンの品質リスクを評価する手法を確立し、それをを用いて検定試験項目の必要性、全ロット試験の見直しを検討する段階になった。

2. 製剤・製品のリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度等を定める仕組みの導入について検討した。各リスク評価項目をスコア化し製剤・製品のスコアに基づきリスク分類をすることが、科学的な合理性及び透明性の高い評価法の1つと考えられた。カナダの事例も参考にして、独自のスコア付け試案を作成した。

3. リスク評価において、重要な項目である製剤の市場情報、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研と厚生労働省及びPMDAの間で連携し、情報を共有する仕組みにはなっていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。

4. 血液製剤にSLP審査制度を導入することについて、研究班内にワーキンググループをつくって検討した。その結果、WHOのBlood Regulators Networkのアセスメントクライ

テリアでは、血液製剤のロットリリースにおいてSLP審査を実施することを必須としていること、本年度報告された医薬品医療機器法違反等に鑑み、我が国においてもSLP審査を導入する必要があるとの結論に達した。

E. 健康危害情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M,

Sugiyama M, Wakita T.

Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. Vaccine. 2015; 33(45): 6037-42.

2. 学会発表

清原知子, 石井孝司, 脇田隆字. 本邦におけるB型肝炎流行状況の調査. 第51回日本肝臓学会総会, 熊本, 2015. 5/21, 22.

G. 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政策研究事業
ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究

分担研究報告書

国家検定制度のあり方に関する研究

研究分担者	加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
研究協力者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	

研究要旨：ワクチン、抗毒素および血液製剤等は、医薬品医療機器等法(旧薬事法)により特別に定められた医薬品として、ロット毎に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。ワクチンの国家検定は、各国が行わなければならない基本的な行為として WHO もガイドラインに記している。我が国は、平成 24 年 10 月より、それまで国家検定試験中心であった検定の在り方を改め、WHO のガイドラインに従っ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)の審査を国家検定に加えた。これにより、試験と書類審査の二つで検定の結果判定をすることになった。同じワクチンであっても検定で行う試験の種類は、各国によって様々である。SLP 審査の導入後 3 年余を経過して得られたワクチンの SLP 審査制度の状況から、製品の品質リスクに応じた国家検定試験の設定ならびに、血液製剤への SLP 審査の拡大導入を検討した。

A. 研究目的

生物学的製剤の多く(ワクチン、抗毒素、血液製剤等)は医薬品医療機器等法(旧薬事法)の第 43 条の規定により“厚生労働大臣による「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、医薬品の製造販売承認に加えて製造された単位(ロット)毎に国家検定に合格しなければ、市場に出すこと(以降、ロットリリースと呼ぶ)ができない。

ワクチンのロットリリースが始まって以来、わが国は一貫して「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、国による独立した試験を主体とした検定制度を採用してきた。一方、WHO は各国の専門家の意見を集約し、いろいろな技術レベルにある世界の国々のワクチンのロットリリース手順の共通化の推進を目指して「ワクチンのロットリリースガイドライン」を策定した。この中で注目すべきことは、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)を申請者から国の規制当局に提出させ、製造業者の製造及び試験が承認書通りに行われて、当該ロットが規格を満たしているかを規制

当局が書類で審査する方式(SLP 審査)の履行を求めていることである。WHO はこのロットリリースガイドライン(以降、WHO ガイドライン)を広めるため国際評価団(WHO 本部の国際専門家をリーダーとし、それに各国から選抜された専門家を加えた多国籍なチーム)を組織し、各国のワクチン規制当局を訪問して、その国が WHO ガイドラインに定める方式に合致するかどうかを実地調査する活動を進めている。

わが国は、平成 23 年の WHO 評価団訪問時に WHO ガイドライン履行のための工程表を示した。そして翌平成 24 年に、薬事法施行規則(当時)を一部改正して 10 月より正式に国家検定に SLP 審査を加えた。本研究では、それから 3 年余が経過して得られたワクチンの SLP 審査制度の状況をまとめた。それに加えて、それぞれのワクチンに設定された国家試験項目の必要性を検討した。また、ワクチンで始まった SLP 審査を、血液製剤にまで広げることの利点についても検討を試みた。

B. 研究方法

マネジメントレビュー総括

我が国が医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム(PIC/S)への加盟申請を決めた平成 24 年以降、国立感染症研究所(以後、感染研)の国家検定、収去検査を扱う部門は、WHO ガイドラインに加えて ISO17025 に準拠した体制を構築することになった。それに従い、毎年 1 回感染研所長による検定検査部門のマネジメントレビューを行うことになった。マネジメントレビューのレビ

ュー項目のひとつとして、国家検定の結果を通知するまでの期間(標準的事務処理期間)がある。これを用いて、特に SLP 審査による照会の多さについて結果をまとめた。

業界団体調査

SLP 審査が始まって、どのような変化があったのかを業界団体(日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、EFPIA Japan <欧州製薬団体連合会>、米国研究製薬工業協会 <PhRMA>)が平成 25 年に SLP 審査について行ったアンケート調査結果の提供を受け、その結果をまとめた。

Asian-Lab Net

平成 27 年 9 月に東アジアの国々のワクチンの検定機関が集まり、Asian-Lab Net 会議が開かれた。この会議は韓国の国立医薬食品安全性評価研究所(NIFDS: National Institute of Food and Drug Safety Evaluation)が主催して、ソウル市とオーストン市で開催された。インド、インドネシア、タイ、台湾と共に日本も参加した。オーストラリアは都合で参加できず、インターネット経由の講演のみが行われた。この中で、各国のワクチンのロットリリースの現状が報告され、それらをまとめた(資料)。

リスク評価方法の検討:他国の事例から

本研究班に先行して進められた厚生労働科学研究 医薬品・医療機器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(渡邊治雄 代表)」(平成 24

年度～平成 26 年度)で行った海外調査の結果の中で特に、カナダの Health Canada を訪問したときの情報を再度、精査した。(詳細については、落合雅樹分担研究者の報告書の項を参照)

リスク評価方法の検討:他の医薬品から

一般の医薬品の製造から承認申請までは、CMC (Chemistry Manufacturing and Control) 事業部が担当する。製剤の処方、製剤方法、品質規格の設定及びその試験方法が一連の流れのなかで決められていく。ワクチン、血液製剤等には、原材料そのもの、あるいは規格試験を生物に委ねている部分があり、純粋に化学では評価できない部分もあるため、CMC 的考え方をそのままあてはめられないが、注意すべき部分とそうでない部分の評価について参考にした。

C. 研究結果

SLP 審査の開始によって

我が国の SLP 審査は、平成 23 年 4 月に厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課から出された事務連絡「薬事法施行規則の一部改正等に関するご意見の募集について」により行程が示され、平成 23 年 7 月 4 日の薬事法施行規則を改正する省令により開始された(施行は平成 24 年 10 月 1 日)。同じ平成 24 年、厚生労働省が日本国として PIC/S への加盟申請を行うことに伴って、感染研の国家検定、収去検査を扱う部門は、公的医薬品試験検査機関(OMCL: Official Medicine Control Laboratory)として ISO/IEC 17025 (試験所及び校正機関の能力

に関する一般要求事項)に準拠した品質運用管理体制(QMS: Quality Management System)を構築することになった。その体制の一つがマネジメントレビューである。毎年 1 回感染研所長が、検定検査部門の業務の総括を行い、業務の健全性を評価して、必要と判断される部分に適切な改善処置を講ずるものである。マネジメントレビューのレビュー項目のひとつに、国家検定の結果を通知するまでの期間(標準的事務処理期間)があり、この結果をまとめた。平成 24 年度は 1,240 の検定件数中 98 件(7.9%)が期間を超過していた。平成 25 年度は 1,014 の検定件数中 109 件(10.7%)、平成 26 年度は 957 の検定件数中、65 件(6.8%)が期間を超過していた。

上記に掲げた数字は“単純に”結果を通知するまでに要した日数と標準的事務処理期間を比較し、日数が多かったかどうかを掲げたものであり、標準的事務処理期間を“純粋に”超過した数字ではない。なぜなら、検定試験に用いる試験品の再抜き取りに要した期間、並びに製造販売業者への照会に要した期間は、標準的事務処理期間には含まないとされているからである。上記に掲げた数字の大多数は純粋に事務処理期間を超過したものではない。

業界団体調査

業界団体が行ったアンケート(平成 25 年実施)によると、ワクチンを製造販売する業界各社とも、その存在意義については理解していた。注意すべき点として以下の様なものがあげられた。(1)日本の SLP では、