

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
ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化と国際整合化のための研究

分担研究報告書

生ウイルスワクチンの国家検定の見直しに関する研究

研究分担者

大槻 紀之 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 呼吸器系ウイルス研究部

研究要旨：風しん生ワクチンの中間段階で実施されている国家検定項目の一つであるマーカー試験について、過去の国家検定結果ならびに製造所における自家試験結果を比較検討し本試験を国家検定で実施する必要があるかを検討した。
その結果、国家検定実施機関である国立健康危機管理研究機構で規定している「国家検定削除に関する考え方」に規定される項目に概ね該当し、国家検定項目からの削除は可能と考えられた。一方で製造販売承認後間もない製剤では、市場での販売・使用実績が少なくマーカー試験を国家検定で削除するには十分な環境が整っていないと判断された。国家検定から試験を削除する場合、製剤ごとに実施するのは難しいため販売・使用実績の少ない製剤の国家検定実績、市場での流通・使用実績等を確認の上、国家検定から削除することが妥当と考えられた。

A. 研究目的

ウイルス性生ワクチンである風しんワクチンにおいてはマーカー試験が国家検定で実施されている。本試験は10匹以上のモルモットに一定量(1,000～10,000 ウイルス力価/匹)のワクチンウイルスを皮下接種し、35日後に採血して血中抗体を測定する。この時、動物の80%以上は風疹に対する抗体を発現してはならないとされている。本試験は動物を用いることから動物愛護の観点からは削除(あるいは代替法の開発)が好ましいと考えられる。試験に要する日数も比較的長いいため、国家検定から削除された場合ワクチン製造後の市販までの日数短縮も期待される。そこで本研究では当該試験の国家検定項目からの削除が可能かを検討した。

B. 研究方法

現在国内で製造・販売されている風しんワクチン3社・4製剤(ワクチン製剤としては単味ワクチンの他、麻しん風しん混合生ワクチンとしても製造・販売されている)の中間段階の自家試験成績並びに国家検定成績を比較検討した。比較検討した試験成績は、1977年以降2025年12月末までのデータ全てを用い、国立健康危機管理研究機構の内規で定められている「国家検定削除に関する考え方」(非公開資料)への該当状況について検討した。

(倫理面への配慮) 特になし

C. 研究結果

1970年代から製造販売されている3社・3製剤（A社28ロット、B社26ロット、C社32ロット）では、全ロットが自家試験・国家検定ともに生物学的製剤基準で設定されている規格・抗体陰性率80%以上を満たしていた。

より詳細に確認を行なったところA社のワクチンは全てのロットで自家試験・国家検定ともに抗体陰性率が100%であった、B社のワクチンでは自家試験で1ロット、国家検定で1ロットにおいてそれぞれ1匹ずつ抗体陽性（抗体陰性率90%）が確認されていた。

C社のワクチンでは自家試験で2ロット、国家検定で1ロットにおいて抗体陽性の動物が確認された。抗体陽性数は自家試験では2匹および1匹、国家検定では1匹であった。なお、自家試験で2匹抗体陽性となったロットは国家検定においても1匹陽性となっており、自家試験の成績がある程度国家検定と相関している事が推測された。また各社とも1970年代以降ワクチン製造に使用するワーキングシードウイルスの更新がなされているが、シード更新による影響と考えられる試験結果の変動は確認されなかった。残りの1製剤については、承認後間もないため詳細なデータは開示できないもののその自家試験、国家検定の結果に乖離は認められなかった。

またこれらの結果等を「国家検定削除に関する考え方」（非公開資料）に照らし検討したところ概ね適合している事が確認できた。

D. 考察

風しんワクチンに設定されているマーカー試験はワクチン株と野外株を区別するため

に実施する試験である。通常、一定量の野外風しんウイルス株をモルモットに皮下接種すると、モルモットに抗風疹抗体が誘導される。一方、国内で開発されたワクチン株はモルモットでの抗体誘導能が低い¹⁾。このワクチン株の性質を利用して、ワクチンウイルスが野外株型への変異を起こしていないかを確認することによりワクチンの品質を確認しており、本試験は主にワクチンの安全性を担保する試験であると考えられることから、国家検定からの削除に関しては十分な注意が必要と考えられる。一方で1970年代からこれまでの自家試験及び国家検定において、全ロットが試験に合格している。また開発当時の1970年代には十分な検討がなされていないGMPやシードロットシステム（ウイルスの品質を長期にわたり安定的に維持するため、継代の回数を厳格に管理するシステム）などが現在では設定・運用されておりワクチンの品質管理手法に関しては開発当時の状況と比すると格段に改善されている。これらのことを考慮した場合、国家検定から削除してもワクチンの品質に影響はないと判断された。一方で近年承認された製剤に関しては、国家検定・自家試験の成績が十分に集まっていないことから、データの蓄積が必要と判断された。以上のことから、近年承認された製剤のデータを収集・解析をある程度のロット数で実施し他の製剤と同様の傾向が確認されれば、国家検定からマーカー試験を削除する事が可能と考えられた。

E. 結論

風しん生ワクチン（中間段階）で実施されているマーカー試験に関して国家検定からの削除は可能と考えられたものの、一部の製剤

は承認後間もないため、試験成績の蓄積が少ない。このため、本製剤のデータが蓄積された段階で国家検定から削除するのが望ましいと考えられた。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

文献

- 1) Shishido. A and Ohtawara. M
Development of attenuated rubella
virus vaccines in Japan. Jpn. J. Med.
Sci. Biol., 29, 227-253, 1976 年