

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や国際整合化を目指すための研究

分担研究報告書

蛇毒抗毒素製剤の国家検定の見直し

研究分担者 高橋 宜聖 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

研究協力者 松村 隆之 国立感染症研究所 治療薬・ワクチン開発研究センター

研究要旨：

SLP 審査導入により、原材料から小分製品までの製造工程における様々な試験結果を精査可能となったが、試験担当室による小分製品の含湿度試験および発熱試験については、年間ロット数が少ないため、現在のところ省略されていない。今後の国家検定のあり方について検討するために過去の検定記録を調査したところ、現在の製造所から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去 43 年間（昭和 51 年～平成 30 年）で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間（平成 2 年～令和 5 年）で 24 ロット存在し、これらのロット全てで合格実績が確認された。年間ロット数は少ないが、過去の記録においてすべて合格していることや、動物試験における 3R の観点から、試験省略を検討することは妥当であると考えられる。今回、発熱試験について、国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認した。以上の結果から、蛇毒抗毒素製剤の国家検定における発熱試験の省略は可能であると考えられた。

A. 研究目的

我が国で承認されている蛇毒抗毒素製剤には、「乾燥はぶウマ抗毒素」と「乾燥まむしウマ抗毒素」があり、国家検定において令和 3 年 7 月から SLP 審査が導入されている。しかしながら、年間ロット数が少ないとの理由から、国家検定において、試験担当室による含湿度試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験および発熱試験については、SLP 導入後、令和 5 年 3 月の直近の国家検定まで省略されていなかった。今年度は、これら抗毒素製剤の発熱試験の省略について検討することを目的とした。

B. 研究方法

「乾燥まむしウマ抗毒素」における SLP 様式の修正

国内抗毒素製剤の製造所と免疫部第二室（現・治療薬・ワクチン開発研究センター第三室）とで作成された「乾燥まむしウマ抗毒素」の SLP 様式（ver.001）について適宜修正を進めている。修正案（ver.004）は、品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を行った。

「乾燥はぶウマ抗毒素」における SLP 様式の作成

医薬品製造販売承認書に基づいて、国内抗毒素製剤の製造所と治療薬・ワクチン開発研究センター第三室とで「乾燥はぶウマ抗毒素」

SLP 様式案を作成し、品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を行った。

蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果の調査

国内抗毒素製剤の現在の製造所から出検された抗毒素製剤の国家検定試験判定結果を調査した。「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去 43 年間（昭和 51 年～平成 30 年）の合否判定結果、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間（平成 2 年～令和 5 年）の合否判定結果を調査した。

国家検定における発熱試験の削除の検討

乾燥まむしウマ抗毒素および乾燥はぶウマ抗毒素の発熱試験の省略について、過去 17 年間（平成 18 年から令和 4 年）を対象期間とし、この期間における発熱試験の検定および自家試験の結果の評価に基づいて検討した。

（倫理面への配慮）該当なし。

C. 研究結果

「乾燥まむしウマ抗毒素」における SLP 様式の修正

生物基の一部改正（異常毒性否定試験の削除）に伴い、「乾燥まむしウマ抗毒素」製剤の SLP 様式修正案が KM バイオロジクス株式会社より提出された。品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を進め、令和 5 年 9 月に第 4 版 (ver.004) へと更新した。

「乾燥はぶウマ抗毒素」における SLP 様式

の作成

令和 5 年に予定されていた「乾燥はぶウマ抗毒素」における SLP 様式の作成を行った。医薬品製造販売承認書に基づいて、国内抗毒素製剤の製造所と治療薬・ワクチン開発研究センター第三室とで「乾燥はぶウマ抗毒素」 SLP 様式案を作成し、品質保証・管理部第二室からのコメントに基づいて適正に修正変更を進め、令和 5 年 7 月に初版 (ver.001) を通知した。

蛇毒抗毒素製剤の過去の国家検定試験判定結果

乾燥ウマ抗毒素製剤は、現在、一つの製造所が製造しており、当該製造所から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去 43 年間（昭和 51 年～平成 30 年）で 22 ロット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去 34 年間（平成 2 年～令和 5 年）で 24 ロット存在した。両製剤の国家検定記録を調査したところ、今回記録を入手したロット全てで合格実績が確認された。

国家検定における発熱試験の削除の検討

過去 17 年間（平成 18 年から令和 4 年）の発熱試験について、国家検定成績と製造所の自家試験成績とを比較した。両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、「国家検定から試験項目の廃止を考慮する状況」と「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」(第 3 版)に基づいて検討したところ、当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

D. 考察

乾燥ウマ抗毒素製剤の年間ロット数は少ないが、今回記録を入手したロット全てが合格であることや、3Rの観点、発熱試験の結果の再現性・安定性の観点から、当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また、現在は製造所においてGMPや包括的な品質管理の技術が十分に整っていると考えられ、さらにSLP審査の導入によって製造所で実施される品質管理試験について詳細な検証ができるようになっており、当該試験の自家試験成績を確認することで十分に当該製剤の品質を確保できると考えられた。

E. 結論

現在の製造所から出検された抗毒素製剤は、「乾燥はぶウマ抗毒素」については過去43年間（昭和51年～平成30年）で22ロ

ット、「乾燥まむしウマ抗毒素」については過去34年間（平成2年～令和5年）で24ロット存在し、これらのロット全てで合格実績が確認された。年間ロット数は少ないが、過去の記録においてすべて合格していることや、動物試験における3Rの観点から、試験省略を検討することは妥当であると考えられる。今回、発熱試験について、国家検定成績と製造所の自家試験記録とを比較検討し、試験結果の再現性および安定性を確認した。以上の結果から、蛇毒抗毒素製剤の国家検定における発熱試験の省略は可能であると考えられた。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし