

# 第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 研究開発及び生産・流通部会

平成25年6月25日(火)  
16:00～18:00  
新橋会議室 8E会議室(8階)

## 議 事 次 第

### 1 開会

### 2 議題

- (1) 日本のワクチン産業と市場の動向
- (2) 予防接種及びワクチンの品質管理に求められる感染研の役割
- (3) ワクチンの研究開発の促進等について

### 3 閉会

## 配付資料

- 資料 1 - 1 わが国のワクチン産業と市場の動向
- 資料 1 - 2 ワクチンの輸出等の実績
- 資料 2 - 1 予防接種およびワクチンの品質管理に求められる  
感染研の役割
- 資料 2 - 2 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金 総括研究  
報告書  
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
- 資料 2 - 3 平成 21～23 年度厚生労働科学研究費補助金 総合  
研究報告書  
ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際  
協調に関する研究

厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会  
研究開発及び生産・流通部会委員

平成 25 年 6 月 25 日時点

(委員)

- |        |                              |
|--------|------------------------------|
| 伊藤 澄信  | 独立行政法人国立病院機構本部研究センター臨床研究統括部長 |
| ◎庵原 俊昭 | 独立行政法人国立病院機構三重病院院長           |
| 小森 貴   | 公益社団法人日本医師会感染症危機管理対策担当常任理事   |
| 坂元 昇   | 全国衛生部長会副会長（川崎市健康福祉局医務監）      |
| ○西島 正弘 | 昭和薬科大学学長                     |
| 福島 若葉  | 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学准教授       |
| 細矢 光亮  | 福島県立医科大学小児科学講座教授             |
| 三村 優美子 | 青山学院大学経営学部教授                 |
| 森 康子   | 神戸大学大学院医学研究科臨床ウイルス学分野教授      |
| 山口 照英  | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員            |
| ◎：部会長  | ○：部会長代理                      |

(参考人)

- |         |                      |
|---------|----------------------|
| ▲ 菊池 正彦 | 一般社団法人日本ワクチン産業協会理事   |
| 高山 昌也   | 一般社団法人日本ワクチン産業協会常務理事 |
| 渡邊 治雄   | 国立感染症研究所所長           |

(50音順・敬称略)

# わが国のワクチン産業と 市場の動向

厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会  
研究開発及び生産・流通部会

Japanese Association of Vaccine Industries

平成25年6月25日

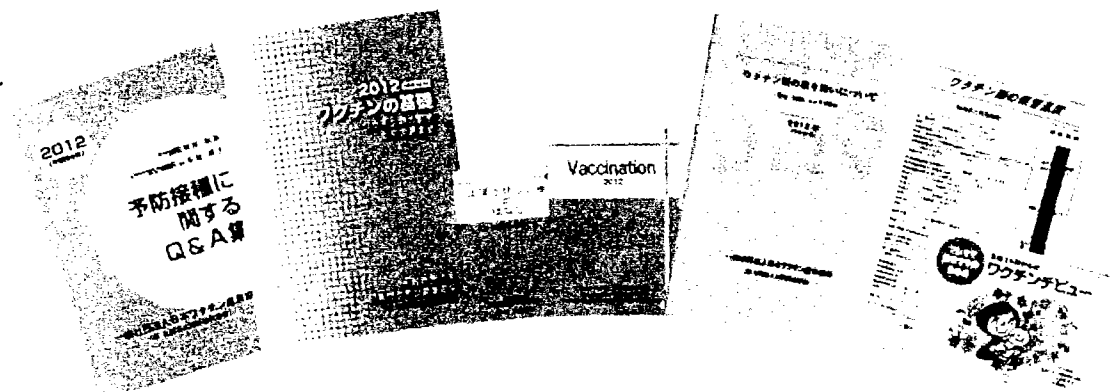
一般社団法人日本ワクチン産業協会

# 一般社団法人日本ワクチン産業協会について

- S.21 (1946) 年10月 (社)細菌製剤協会として設立
- H.23 (2011) 年 9月 公益法人制度改革に対応し、名称変更、移行。

## 法人の目的

ワクチン及び抗毒素（ワクチン等）の安定的な供給と普及・啓発を図り、  
ワクチン等に係る事業の進歩発展により国民の保健衛生の向上に寄与すること。



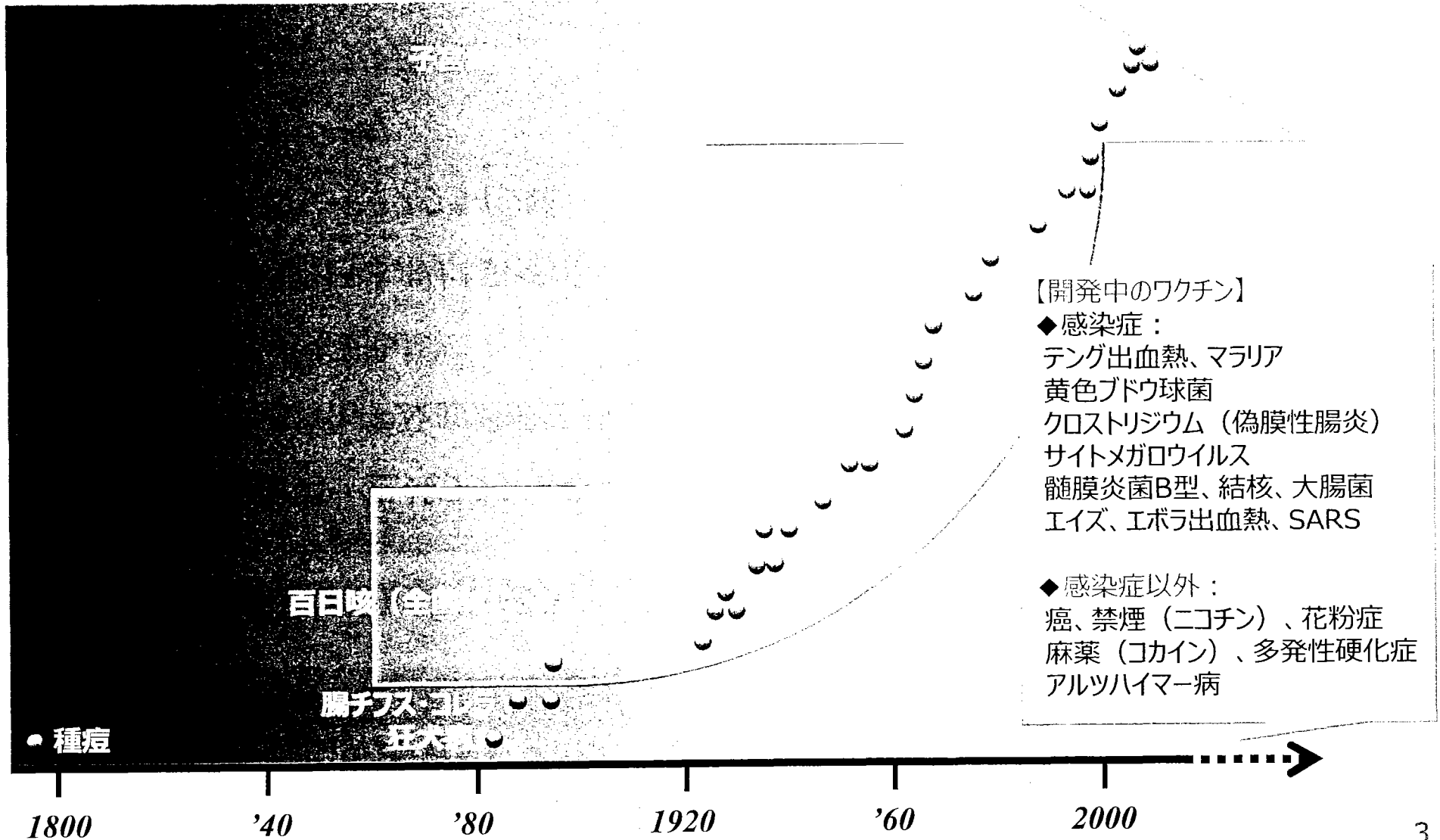
## 一般社団法人日本ワクチン産業協会会員

現在、わが国で販売されているワクチンのすべての製造販売業者・販社を会員としている。

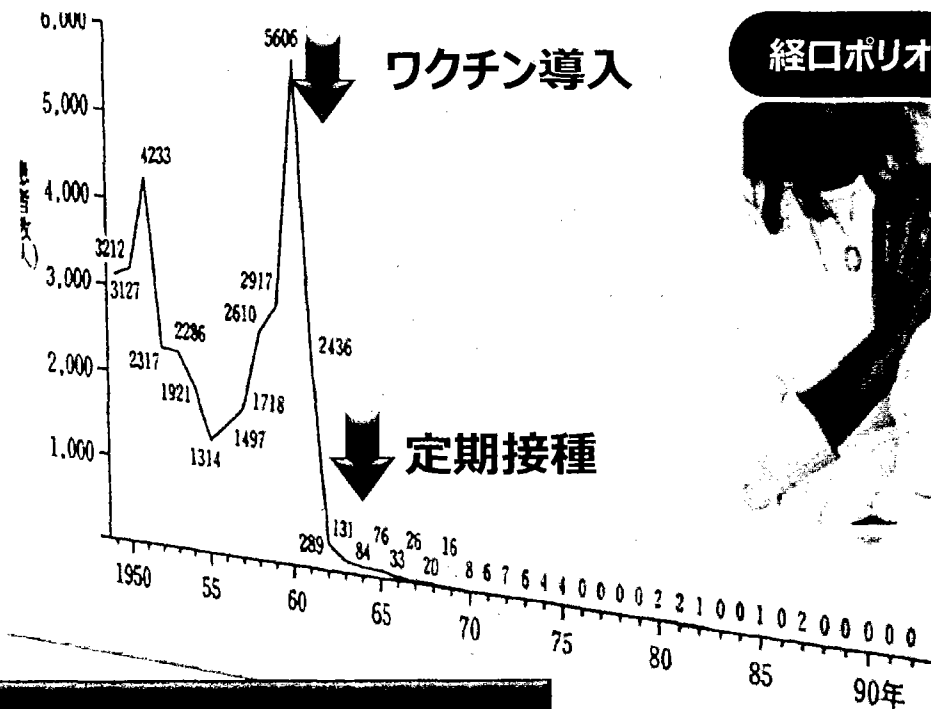
- 北里第一三共ワクチン(株)
- (一財)化学及血清療法研究所
- デンカ生研(株)
- (一財)日本ポリオ研究所
- グラクソ・スミスクライン(株)
- ファイザー(株)
- ジャパンワクチン(株)
- 第一三共(株)
- 全国ワクチン(株)
- 武田薬品工業(株)
- (一財)阪大微生物病研究会
- 日本ビーシージー製造(株)
- MSD(株)
- サノフィパスツール(株)
- (株)UMNファーマ
- 田辺三菱製薬(株)
- アステラス製薬(株)
- 北里薬品産業(株)

以上 18社 (順不同)

# ワクチン開発の歴史と今後



# 日本のポリオ対策の成功 (1960年代)



経口ポリオワクチン接種



ポリオ感染後下肢麻痺



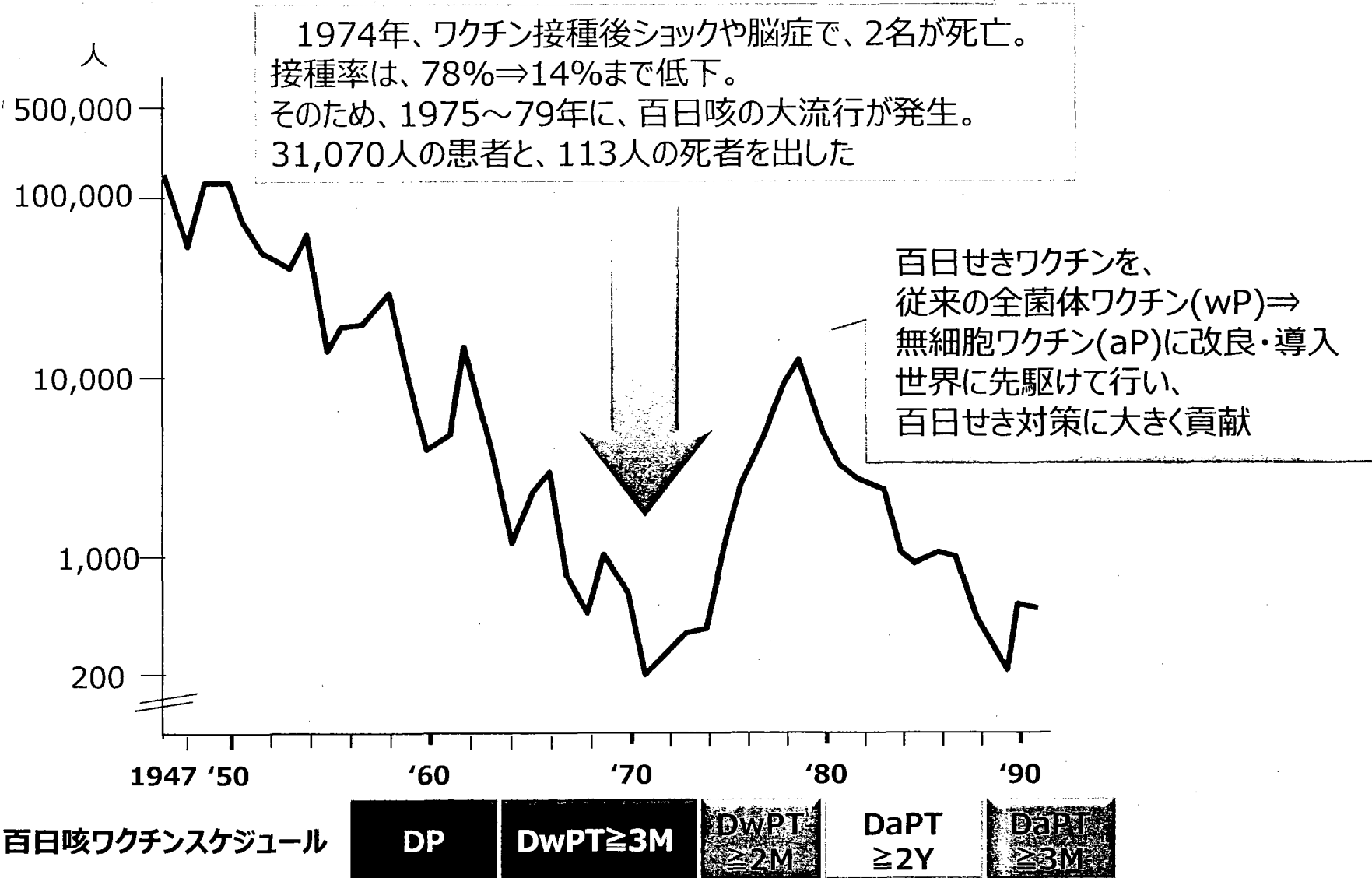
1961年のポリオ流行初期に、当時の古井厚生大臣の英断で、ソ連とカナダよりポリオワクチンを緊急輸入し、感染拡大を防いだ

1970年時点でポリオを制御できていたのは、日本を含め数カ国のみであった

資料：第7回厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会、神谷先生スライドより 一部改変

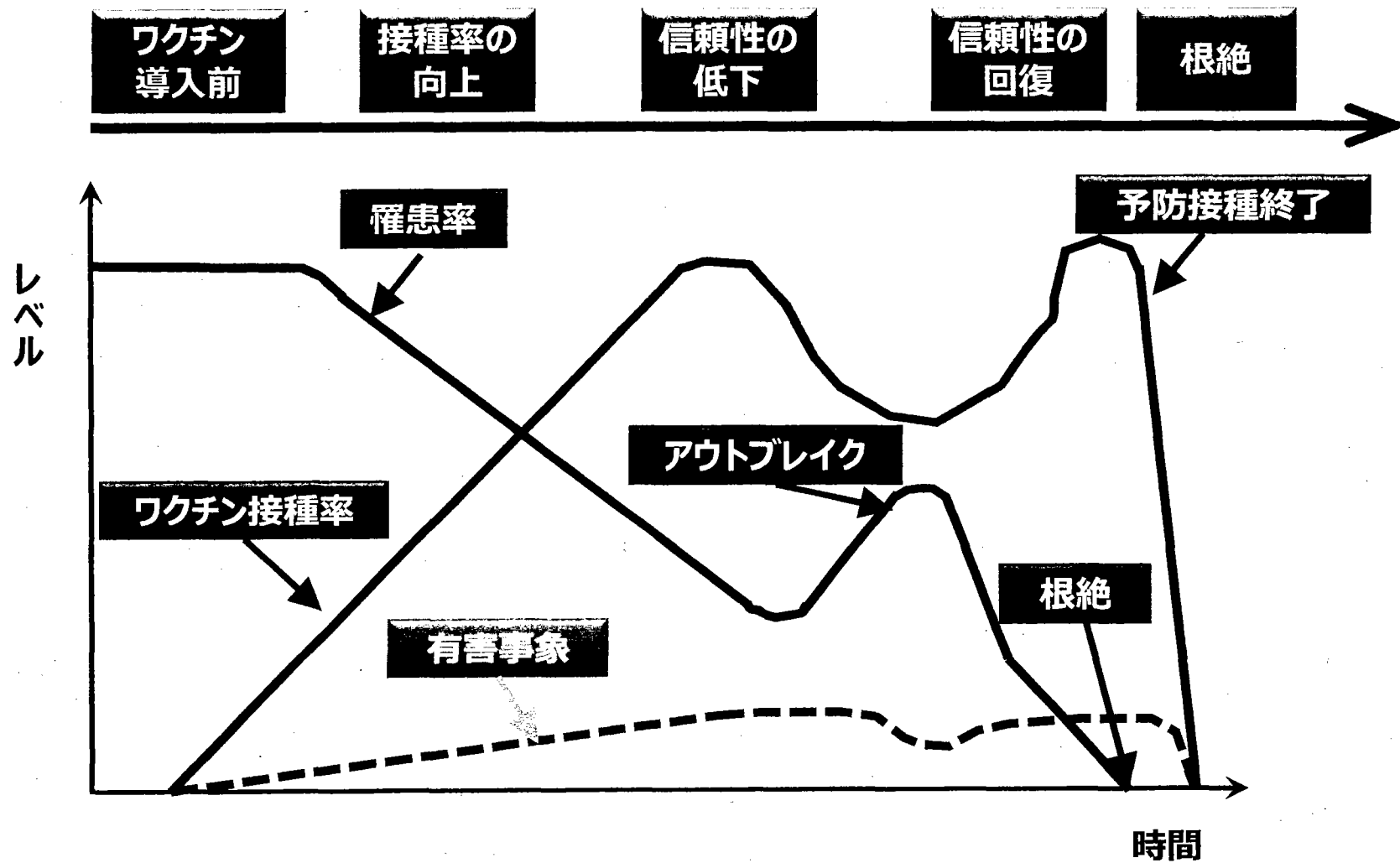


# ワクチン接種率低下が引き起こす流行（日本の百日咳）



資料：予防接種プログラムの自然史の構図

# 予防接種プログラムの自然史の構図



資料 : 'VACCINES' 5<sup>th</sup> edition by PLOTKIN, ORENSTEIN, OFFITより改変して使用

# 日本のワクチン産業の変遷

- 第2次大戦後の伝染病大流行に直面し、その予防対策が急務となった。GHQは厚生省を通じてワクチン製造社（所）の設備・技術面で指導。
- 1948(S.23) 予防接種法制定
- 1957(S.32) アジアかぜを契機とし、インフルエンザワクチンの量産体制確立



## 2. 1960～1970年代

政府の指導により開発されてきた代表的なワクチンには、以下のものがある。厚生科学研究費による基礎研究を実施したあと、行政委託研究費による実用化研究へと進むのが一般的であった。

- 1961 弱毒生ポリオ研究協議会
- 1962 麻しんワクチン研究協議会（国産生ワクチンの開発）
- 1965 日本脳炎ワクチン研究協議会
- 1973 改良百日せきワクチン研究協議会
- 1975 B型肝炎ワクチン研究協議会
- 1975 MMRワクチン研究協議会

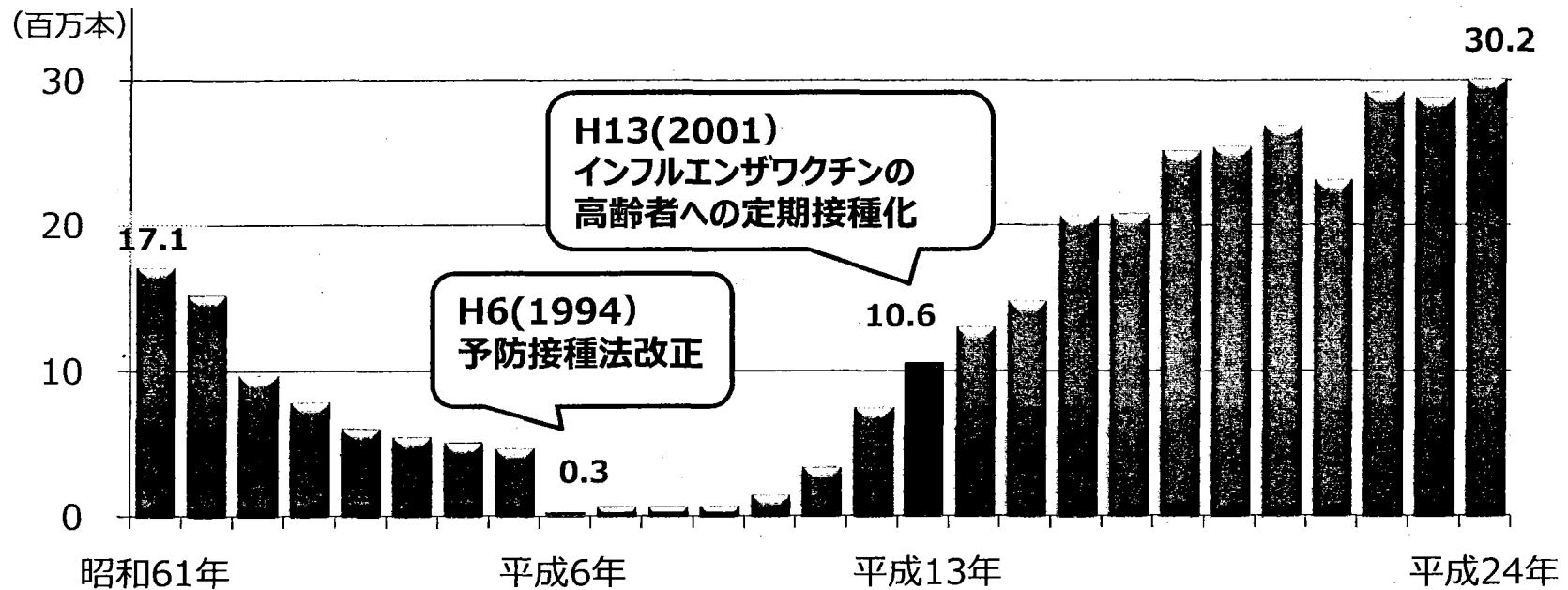


# 日本のワクチン産業の変遷

## 3. その後

- 1984年(S59)以降 輸入ワクチンが上市
- 1990年代中盤 ワクチン市場が縮小
- 2007年(H19) 「ワクチン産業ビジョン」策定

### インフルエンザワクチン製造量の推移



# ワクチン産業の特徴 1

## 1 国家的な危機管理と密接に関連

▶ 公的政策の影響を受けやすい

定期接種化されないと市場が安定化せず、高いワクチン接種率が維持されない

## 2 企業にも啓発活動が求められる

▶ とくに非定期接種ワクチンの場合、感染リスクについての啓発活動が求められる

## 3 ワクチン特有の製造・供給の課題がある

▶ 製造のリードタイムが長く、かつ有効期間が短いため、計画的な生産量の調整が必要である

突発的な需要増等に対し、即座に対応することは難しい

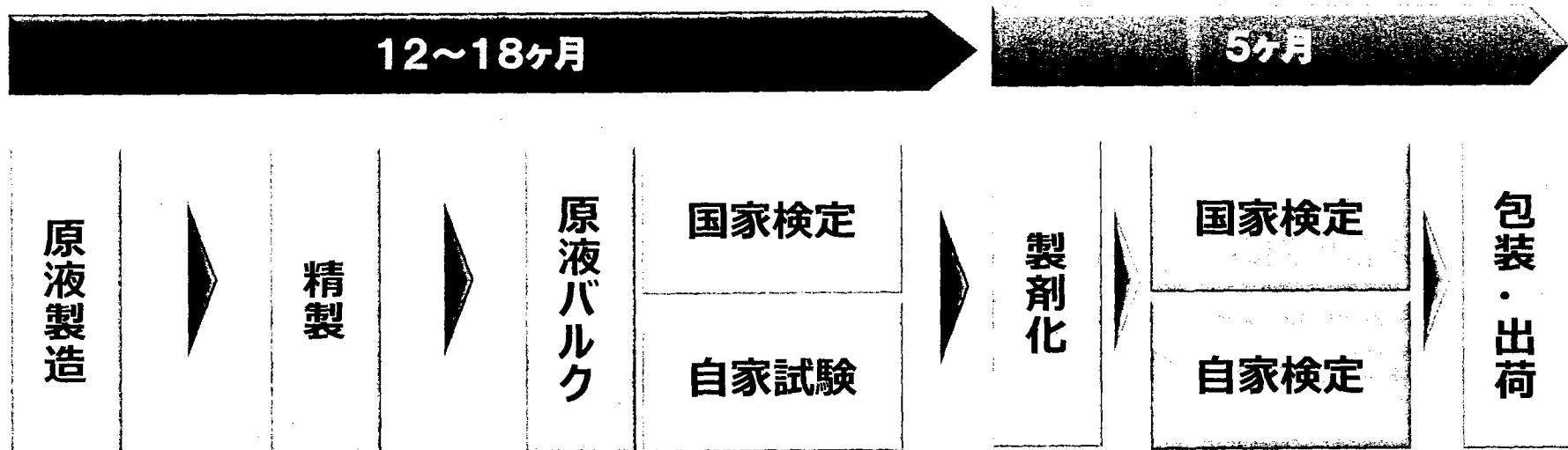
## ワクチン産業の特徴 2

### 3 ワクチン特有の製造・供給の課題がある

- ▶ 原材料となる「生物」の影響を受けやすい      ➡ ウイルス培養用の卵が入手できなかったり、原材料のリスクに伴う変更等により、計画された生産量が得られないことがある
- ▶ 一度、製造を中断して設備を休止すると、製造を再開するのに時間がかかる
- ▶ 製造上のリスクが高く、技術的にも比較的特異であるため新規参入が難しい

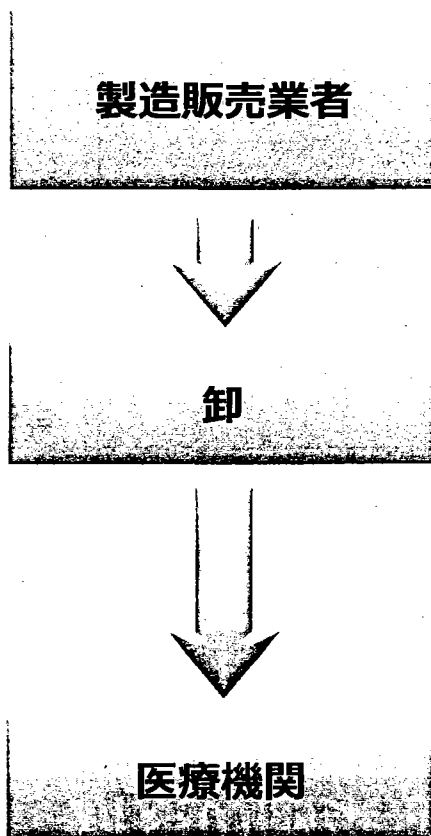
# ワクチン製造のリードタイム (生ワクチン)

リードタイムは計17~23ヶ月

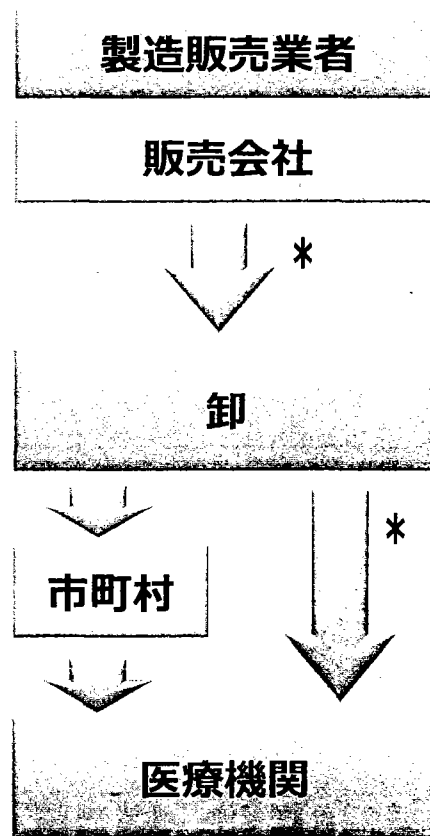


# 流通構造の違い

## 医療用医薬品



## ワクチン



大半のワクチンメーカーは、提携販売会社である大手製薬企業のリソースに依存

市町村を介した納入がある

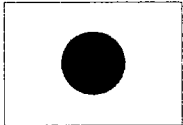
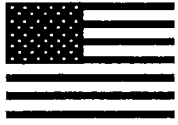

保健センターなどでの接種もある

\* 有効期間が短いインフルエンザワクチンなどについては、返品が多い

厚労省「ワクチン産業ビジョン (H19.3)」を改変

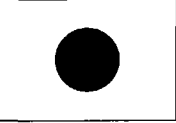




# 1985年以降に実用化された 新規の感染症ワクチン 日・米・EU比較 1985～1989

	日本 	米国 	EU 
1985年	B型肝炎 (EUは1981年、 米国は1982年)		
1986年			麻しん・おたふく・風しん (MMR、3種混合)
1987年	水痘	ヘモフィルスb型 (Hib、ポリリボシルビトール燐酸： PRP) 不活化ポリオ (wIPV)	遺伝子組み換えB型肝炎 肺炎球菌 (23価、ポリサッカライド) Hib (破傷風トキソイド結合体)
1988年	肺炎球菌 (23価、ポリサッカライド) (米国は1977) 遺伝子組み換えB型肝炎 MMR (米国は1971)		腸チフス wIPV
1989年		遺伝子組み換え型B型肝炎	ジフテリア・破傷風 (DT) -wIPV (3種混合)

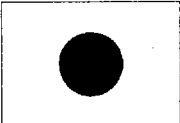


※ (公財) ヒューマンサイエンス振興財団HSLレポートNo.72 (2010年3月) に掲載の表に追記し、更新。

# 1985年以降に実用化された 新規の感染症ワクチン 日・米・EU比較 1990~1994

	日本 	米国 	EU 
1990年		Hib (髄膜炎菌C群外膜 タンパク結合体)	
1991年		無細胞百日咳 (aP、日本から導入、 日本は1981)	
1992年		ジフテリア・破傷風・百日咳 (DTaP、3種混合) 日本脳炎 (日本から導入、 日本は1976)	Hib (乾燥、破傷風トキソイド結合体) DTaP (3種混合) 不活化A型肝炎
1993年		DTaP-Hib (乾燥、破傷風トキソイド結合体)	水痘 (日本からの技術導入) DTaP-Hib (4種混合) DTaP-wIPV-Hib (5種混合)
1994年		ペスト	




※ (公財) ヒューマンサイエンス振興財団HSLレポートNo.72 (2010年3月) に記載の表に追記し、更新。

# 1985年以降に実用化された 新規の感染症ワクチン 日・米・EU比較 1995～2004

	日本 	米国 	EU 
1995年	不活化A型肝炎	水痘（日本からの技術導入） 不活化A型肝炎	
1996年		Hib-B型肝炎（2種混合）	
1997年			DTaP-wIPV-Hib（5種混合） A型肝炎-B型肝炎（2種混合）
1998年			DTaP-wIPV（4種混合）
1999年			DTaP-wIPV-Hib-B型肝炎 （6種混合） 肺炎球菌 （7価、コンジュゲート）（小児用）
2000年		肺炎球菌 （7価、コンジュゲート）（小児用）	
2001年		A型肝炎-B型肝炎（2種混合）	
2002年		DTaP-wIPV-B型肝炎（5種混合）	チフス-A型肝炎（2種混合）
2003年		経鼻インフルエンザ（生）	
2004年			

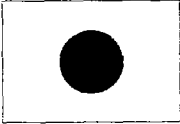


※（公財）ヒューマンサイエンス振興財団HSLレポートNo.72（2010年3月）に記載の表に追記し、更新。

# 1985年以降に実用化された 新規の感染症ワクチン 日・米・EU比較 2005～2008

	日本 	米国 	EU 
2005年	麻しん・風しん (MR、2種混合)	MMR-水痘 (MMRV、4種混合) 髄膜炎菌 (ジフテリアトキソイド コンジュゲート) (11歳以上) Tdap (11歳以上)	髄膜炎菌 (ジフテリアトキソイド コンジュゲート) (11歳以上)
2006年	肺炎球菌 (23価、ポリサッカライド) (抗原・製法変更)	ロタウイルス (5価) ヒトパピローマウイルス (HPV、4価) 帯状疱疹 (生) (60才以上)	MMRV ロタウイルス (5価、1価) HPV (4価) 帯状疱疹 (生) (60才以上)
2007年	A/H5N1インフルエンザ<承認>	A/H5N1インフルエンザ<承認> 髄膜炎菌 (ジフテリアトキソイド コンジュゲート) (小児用)	A/H5N1インフルエンザ<承認> HPV (2価)
2008年	Hib (乾燥、破傷風トキソイド結合体)	DTaP-wIPV-Hib (5種混合) DTaP-wIPV (4種混合) ロタウイルス (1価)	

※ (公財) ヒューマンサイエンス振興財団HSLレポートNo.72 (2010年3月) に掲載の表に追記し、更新。

# 1985年以降に実用化された 新規の感染症ワクチン 日・米・EU比較 2009～2012

	日本 	米国 	EU 
2009年	日本脳炎 (細胞培養) HPV (2価)	HPV (2価) 日本脳炎 (細胞培養) Hib (破傷風トキソイド、コンジュゲート) (追加接種用)	肺炎球菌 (13価、コンジュゲート) 日本脳炎 (細胞培養) A/H1N1インフルエンザ (細胞培養) A/H5N1インフルエンザ (細胞培養, 鶏卵) 肺炎球菌 (10価、コンジュゲート)
2010年	肺炎球菌 (7価、コンジュゲート) (小児用) A/H1N1インフルエンザ (細胞培養, 鶏卵) <特例承認>	髄膜炎菌 (4価、ジフテリア蛋白CRM197コンジュゲート) (11歳以上) 肺炎球菌 (13価、コンジュゲート) (小児用)	髄膜炎菌 (4価、ジフテリア蛋白CRM197 コンジュゲート) (11歳以上)
2011年	HPV (4価) ロタウイルス (1価)		
2012年	ロタウイルス (5価) wIPV DTaP-sIPV (4種混合)	季節性インフルエンザ (4価、販売は2013年) 季節性インフルエンザ (経鼻・生4価、販売は2013年)	季節性インフルエンザ (経鼻、生) (小児) 髄膜炎菌 (4価、破傷風トキソイド コンジュゲート)

※ (公財) ヒューマンサイエンス振興財団HSLレポートNo.72 (2010年3月) に掲載の表に追記し、更新。

# 日本で販売されているワクチン類と製造販売業者 1

2013年(平成25年)4月現在

	略称	品名(一般的名称)	製造販売業者											
			北里DS	武田薬品	化血研	阪大微研	デンカ生研	日本BCG	ポリオ研	MSD	SP	ファイザー	GSK	
定期		インフルエンザHAワクチン	○		○	○	○							
定期		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン			○	○								
国有		乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン			○									
		組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)			○					◆				
		乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン			○									
定期	HPV2	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)												◆
定期	HPV4	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)								◆				
定期	IPV	不活化ポリオワクチン(ソークワクチン)									◆			
定期	DPT-IPV	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン			○	○								
定期	DPT	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	○	○	○	○								
	PPV23	肺炎球菌ワクチン								◆				
定期	PCV7	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン										◆		
定期	Hib	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン(破傷風トキソイド結合体)									◆			
定期	DT	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	○	○	○	○								
	D	成人用沈降ジフテリアトキソイド				○								
	T	沈降破傷風トキソイド	○	○	○	○	○							

定期: 定期接種に用いられるもの  
 国有: 国有ワクチン  
 ○: 国内製造 北里DS: 北里第一三共ワクチン(株) 阪大微研: (一財)阪大微生物病研究会 化血研: (一財)化学及血清療法研究所  
 ◆: 輸入 日本BCG: 日本ビーシージー製造(株) ポリオ研: (一財)日本ポリオ研究所 SP: サノフィパスツール(株) GSK: グラクソ・スミスクライン(株) 18

# 日本で販売されているワクチン類と製造販売業者 2

2013年(平成25年)4月現在

	略称	品名(一般的名称)	製造販売業者											
			北里DS	武田薬品	化血研	阪大微研	デンカ生研	日本BCG	ポリオ研	MSD	SP	ファイザー	GSK	
	OPV	経口生ポリオワクチン								○				
定期		乾燥弱毒生麻しんワクチン	○	○		○								
定期		乾燥弱毒生風しんワクチン	○	○		○								
定期	MR	乾燥弱毒生麻しん風疹混合ワクチン	○	○		○								
		乾燥弱毒生おたふくかせワクチン	○	○										
	V	乾燥弱毒生水痘ワクチン				○								
		黄熱ワクチン										◆		
		経口弱毒生ヒトロタウイルスワクチン												◆
		5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン										◆		
定期		乾燥BCGワクチン							○					
国有		乾燥ガスエソウマ抗毒素				○								
国有		乾燥ジフテリアウマ抗毒素				○								
		乾燥まむしウマ抗毒素				○								
		乾燥はぶウマ抗毒素				○								
国有		乾燥ボツリヌスウマ抗毒素				○								
		水痘抗原				○								
		精製ツベルクリン							○					

定期：定期接種に  
用いられるもの  
国有：国有ワクチン

○：国内製造  
◆：輸入

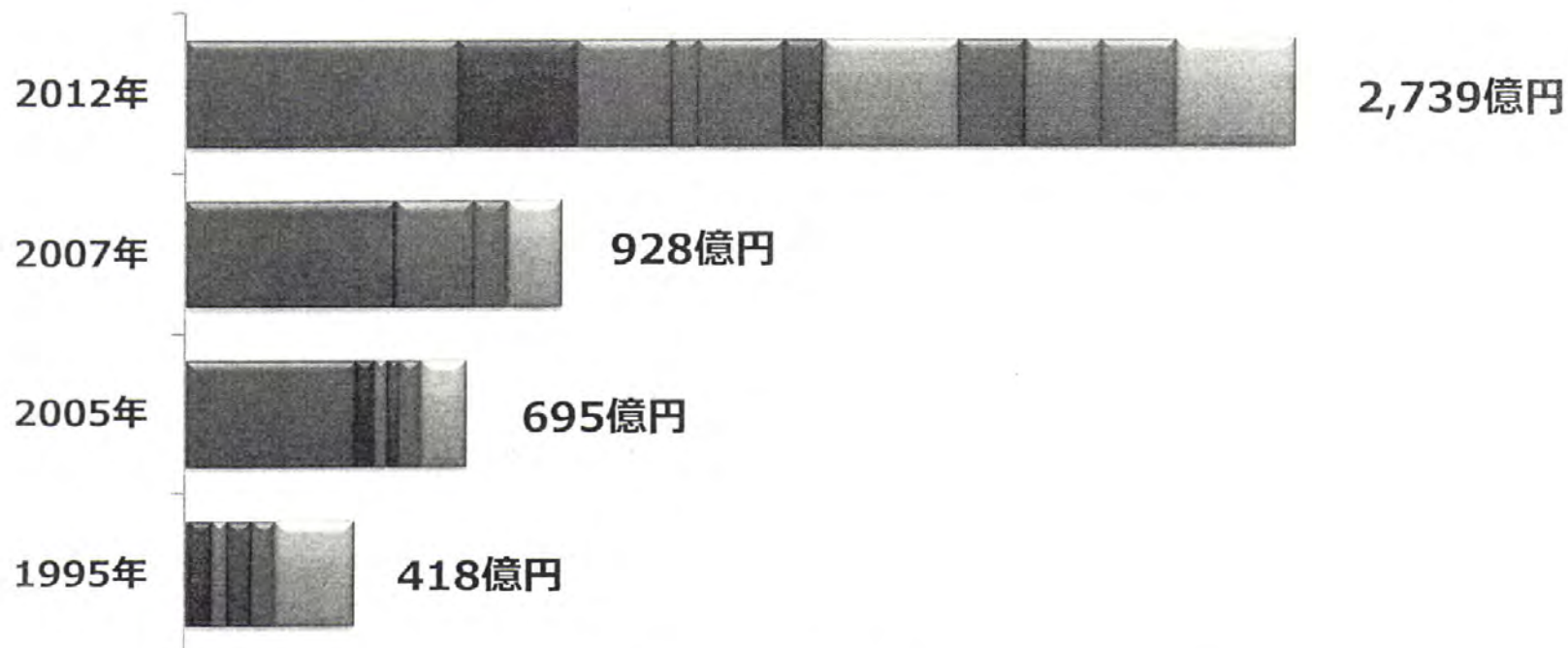
北里DS：北里第一三共ワクチン(株)  
日本BCG：日本ビーシージー製造(株)

阪大微研：(一財)阪大微生物病研究会  
ポリオ研：(一財)日本ポリオ研究所

化血研：(一財)化学及血清療法研究所

SP：サノフィパスツール(株) GSK：グラクソ・スミスクライン(株)

## ワクチン生産額の推移（推計）



- 季節性インフル
- 日本脳炎
- 麻しん
- 風しん
- MR二混
- DPT
- IPV
- DPT-IPV
- 小児肺炎球菌
- 肺炎球菌
- HPV
- Hib
- その他

\* 生産量と希望納入価格をもとに協会にて推計（実際の販売額とは異なるので注意）

\* 抗毒素、診断用抗原は含まず



# ワクチン産業ビジョンの骨子

## ワクチン産業ビジョンのポイント

1. ワクチンメーカーは、研究開発・製造に特化したスペシャリティーファーマを目指す
2. そのためには、国内メガファーマとの戦略的連携が必要である  
～ 開発・市販後の補完 ～
3. さらに、シーズ獲得のため、外資との戦略的協力・国内研究機関との共同研究を進める
4. 国内市場の拡大、外資メーカーからの技術移転、外国市場への展開により収益構造を改善する
5. 収益を研究開発に充当することで、継続的な新製品の上市につなげる
6. (産業育成には) 国の政策的な関与が不可欠

## わが国で導入・開発が予定されているワクチン

- MMRワクチン（申請中）
- 13価肺炎球菌結合型ワクチン（小児：承認済、高齢者：第III相）
- HPVワクチン（9価）（第III相）
- マラリアワクチン
- ウエストナイルワクチン
- MR-V混合ワクチン
- 帯状疱疹ワクチン
- サイトメガロウイルスワクチン（第III相）
- ノロウイルス・ロタウイルス混合ワクチン（非臨床）

協会会員各社からの  
提供情報を協会で集計

## 海外で開発中の主なワクチン

- マラリアワクチン（第III相）
- HIV予防ワクチン（第I相）
- NTHiワクチン（第I相）  
（非莢膜株インフルエンザ菌）
- 黄色ブドウ球菌ワクチン  
（第I相、第I / II相）
- 結核ワクチン（第II相）
- 帯状疱疹ワクチン（第III相）
- 不活化水痘ウイルスワクチン  
（第III相）
- DPT-IPV+Hib+HBVワクチン（第III相）
- 肺炎球菌結合型ワクチン  
（第II相、第III相）
- クロストリディウム・ディフィシル菌ワクチン  
（第I相）
- 髄膜炎菌B型ワクチン（第III相）
- ノロウイルスワクチン（第I / II相）
- デング熱ワクチン（第II相）
- 手足口病ワクチン（第I相終了）

- ◆ 協会会員各社からの提供情報を集計
- ◆ 国内企業の海外での開発品目も含む

## ワクチンの研究開発を進めるために望まれること

- ◆ 感染症対策の明確な目標設定（トップメッセージ）
- ◆ VPD（Vaccine Preventable Disease）に対するワクチン使用方針の明確化
- ◆ 必要なワクチンの明示、定期接種化への見通しの明確化
- ◆ 感染症対策に係る体系的な疫学調査（対象疾患の原因ウイルス等、患者数、疾患重症度等）の強化
- ◆ 基礎研究分野への支援の拡充
- ◆ 治験実施施設の整備（小児）
- ◆ 承認審査における厚生科学研究の成果の活用
- ◆ ワクチン接種率向上のための啓発活動の継続的な推進
- ◆ 医学・薬学教育におけるワクチンの理解向上
- ◆ 「細胞培養ワクチン実生産施設整備等推進事業」完了後の継続的な危機管理対応とワクチン研究の推進に対する国の積極的な協力



**Back Up**

# 【参考】日本で販売されているワクチン類と製造販売業者 1

2005年（平成17年）4月現在

略称	品名（一般的名称）	製造販売業者									
		北里	武田薬品	化血研	阪大微研	デンカ生研	日本BCG	ポリオ研	万有	明治乳業	AvPD
	インフルエンザHAワクチン	○		○	○	○					
	日本脳炎ワクチン	○	○	○	○	○					
	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン				○						
	乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン			○							
DPT	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン	○	○	○	○	○					
DT	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	○	○	○	○	○					
D	成人用沈降ジフテリアトキソイド				○						
T	沈降破傷風トキソイド	○	○	○	○	○					
	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）			○					◆		
	沈降B型肝炎ワクチン（huGK-14細胞由来）									○	
	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン			○							
PPSV23	肺炎球菌ワクチン								◆		
	コレラワクチン	○									
	ワイル病秋やみ混合ワクチン					○					
OPV	経口生ポリオワクチン							○			

○：国内製造 ◆：輸入

AvPD：アベンティス パスツール第一ワクチン

資料：H17.4.6「ワクチンの研究開発、供給体制等の在り方に関する検討会」第1回会合 細菌製剤協会の説明資料

# 【参考】日本で販売されているワクチン類と製造販売業者 2

2005年（平成17年）4月現在

略称	品名（一般的名称）	製造販売業者									
		北里	武田 薬品	化血 研	阪大 微研	デンカ 生研	日本 BCG	ポリオ 研	万有	明治 乳業	Av PD
	乾燥弱毒生麻しんワクチン	○	○		○						
	乾燥弱毒生風しんワクチン	○	○	○	○						
	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	○	○	○							
V	乾燥弱毒生水痘ワクチン				○						
	黄熱ワクチン										◆
	乾燥BCGワクチン						○				
	乾燥ガスエソウマ抗毒素		○								
	乾燥ジフテリアウマ抗毒素		○								
	乾燥まむしウマ抗毒素		○								
	乾燥はぶウマ抗毒素		○								
	乾燥ボツリヌスウマ抗毒素		○								
	水痘抗原			○							
	精製ツベルクリン					○					

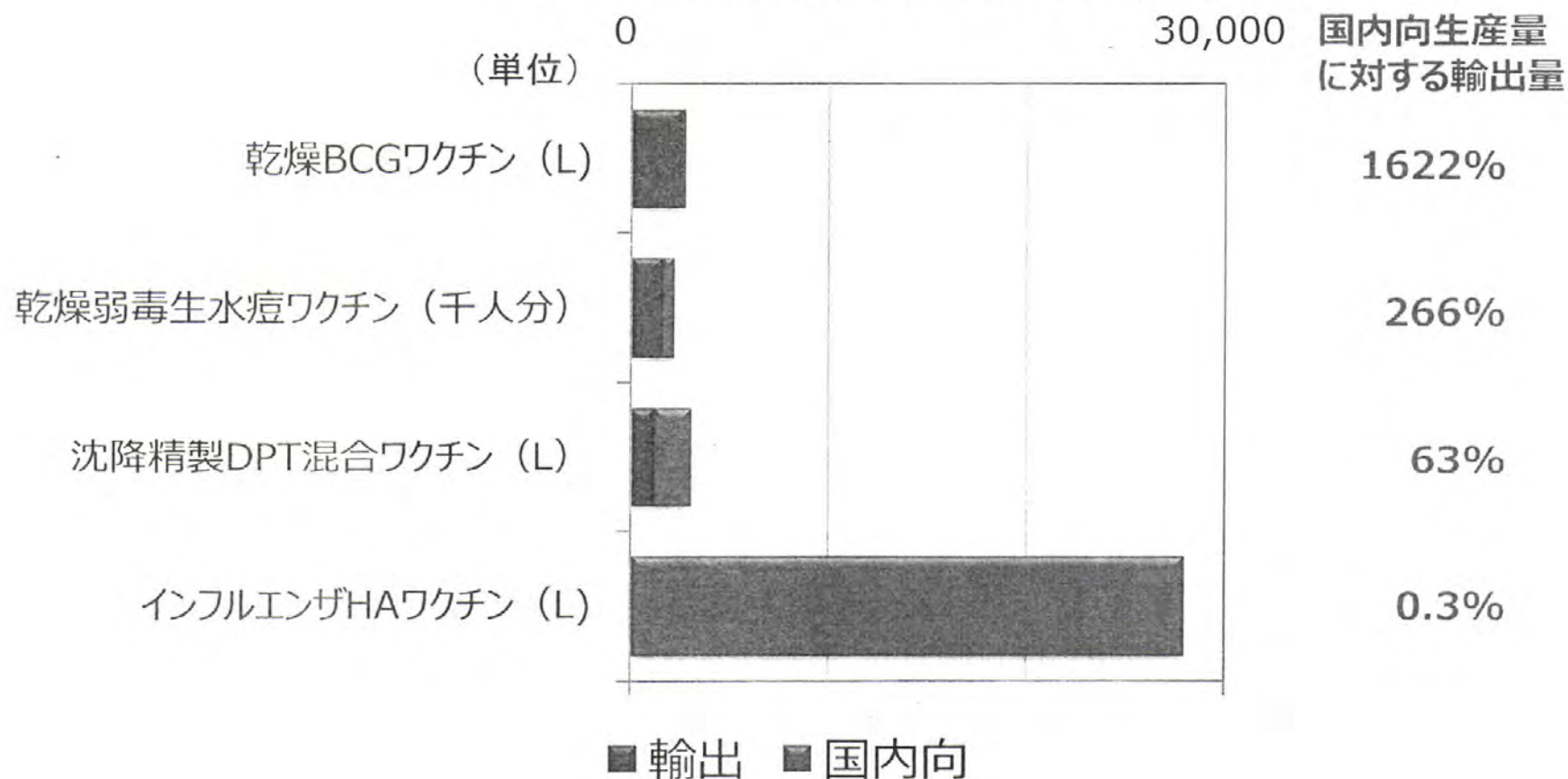
○：国内製造 ◆：輸入

AvPD：アベンティス パスツール第一ワクチン

資料：H17.4.6「ワクチンの研究開発、供給体制等の在り方に関する検討会」第1回会合 細菌製剤協会の説明資料

# ワクチンの輸出について 2011(H23) 年

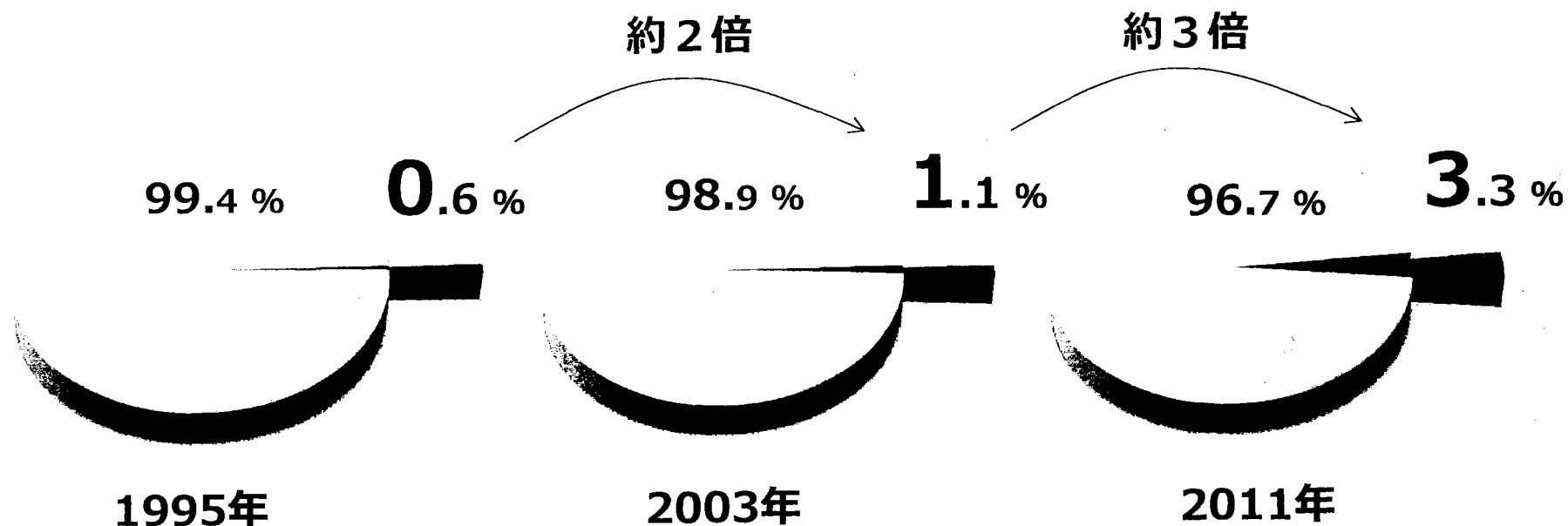
## 2011年に輸出実績のある4製品の状況





# 医療用医薬品におけるワクチン生産金額の推移

2011年 医療用医薬品生産金額 6.3兆円  
 ワクチンの生産金額 2,068億円



医療費医薬品生産金額 (ワクチン除く)
 
 ワクチン生産金額

資料：(2011年)「薬事工業生産動態統計年報 平成23年(2011年)」。

ワクチン生産額は同年報の関連薬効中分類の生産金額を合計。

(1995年、2003年) H17.4.6「ワクチンの研究開発、供給体制等の在り方に関する検討会」  
 第1回会合での細菌製剤協会の説明資料より転載。

# ワクチンの輸出等の実績

資料1-2

## ワクチンの輸出(2011年)

ワクチン	相手国	量	輸出方法
DPT(最終原液)	韓国	1,052,000mL	外国メーカーによる販売
DPT(最終原液)	韓国	473,000mL	外国メーカーによる販売
水痘	インドほか	1,603,068人分	外国メーカーによる販売
インフルエンザ(濃縮原液)	インドネシア	250,164人分	外国メーカーによる販売
インフルエンザ(最終原液)	韓国	892,760mL	外国メーカーによる販売
BCG	アジア、アフリカ、中東、中南米、大洋州	4,788万ドーズ	国連機関(UNICEF,PAHO)及び外国企業(商社・メーカー)

## 外国への政府開発援助・国際協力機構等での援助(過去の実績を含む)

ワクチン	相手国	支援内容
麻しんワクチン	ベトナム、ブラジル、インドネシア	製造技術支援
インフルエンザHAワクチン	タイ	製造技術支援
日本脳炎ワクチン	インド、タイ、ベトナム	製造技術支援
生ポリオワクチン	インドネシア、ベトナム、ブラジル	製造技術支援
風しんワクチン	ベトナム	製造技術支援

## 外国メーカーへの製造技術提携(過去の実績)

ワクチン	相手国
インフルエンザワクチン	台湾

# 予防接種およびワクチンの品質 管理に求められる感染研の役割

感染研所長

渡邊治雄

2013.6.25

# 感染研のミッション

感染症の制御： 国民の健康維持に向けて

厚生労働行政への科学的支援

生物製剤  
(ワクチン  
等)の国家  
検定・検査、  
品質管理  
業務と研究

感染症の発  
症メカニズム、  
予防、診断、  
治療に関する  
研究

感染症発生の情  
報収集・解析、  
疫学調査、  
病原体検査、  
サーベイランス  
(国際機関等と  
の連携・協力)

科学的研究能力、成果

# ワクチン行政に求められている 感染研のミッション

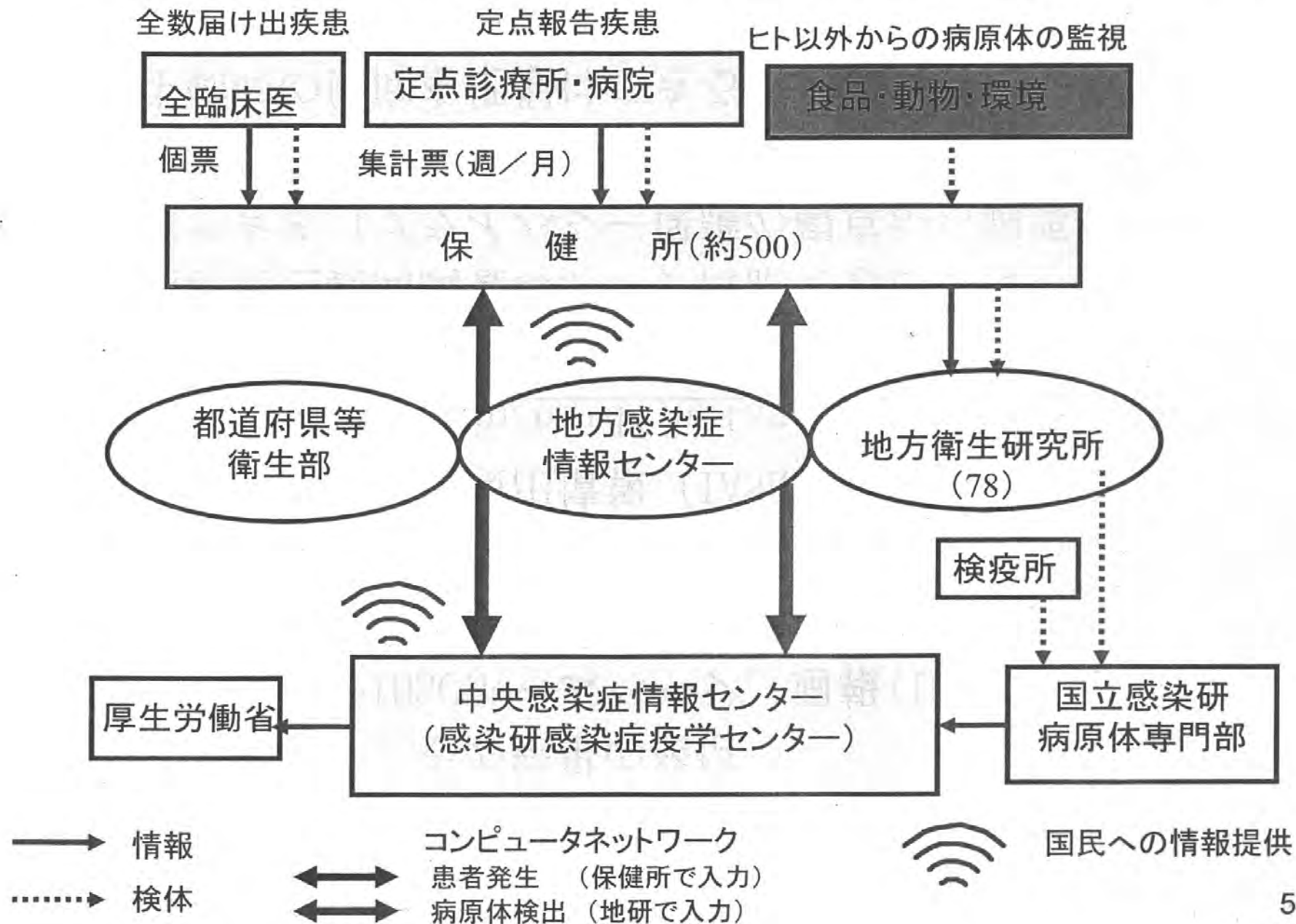
- 1)「予防接種施策に関する総合的かつ恒常的な  
評価」(予防接種・ワクチン分科会)への貢献:  
(健康局)
- 2)ワクチンの科学的エビデンスに基づく  
品質管理業務: (医薬食品局)

# 「予防接種施策に関する総合的かつ恒常的な評価」への 感染研の貢献:

## 科学的評価;

- ・ワクチンの意義
- ・防御効果
  - 疾患サーベイランス
  - 病原体サーベイランス
  - 流行予測事業(ワクチン接種後の抗体調査)
- ・接種法
- ・経済効果 等
- ・副反応調査:市販後調査(積極的疫学調査等に一部関与)
- ・ワクチン開発研究およびワクチンの品質確保に関する研究
- ・その他

# 感染症サーベイランス体制（感染症法に基づく）



# 情報の還元、対策へ利用

- 患者情報の解析、その結果の発信

感染研IDSCホームページ、週報(IDWR)

(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/idwr.html>)

- 病原体情報の解析、その結果の提供：

病原微生物検出情報 (IASR-月報)

(<http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr.html>)



- 感染症法に基づき収集された情報の利用

感染症発生動向調査のデータは誰でもが

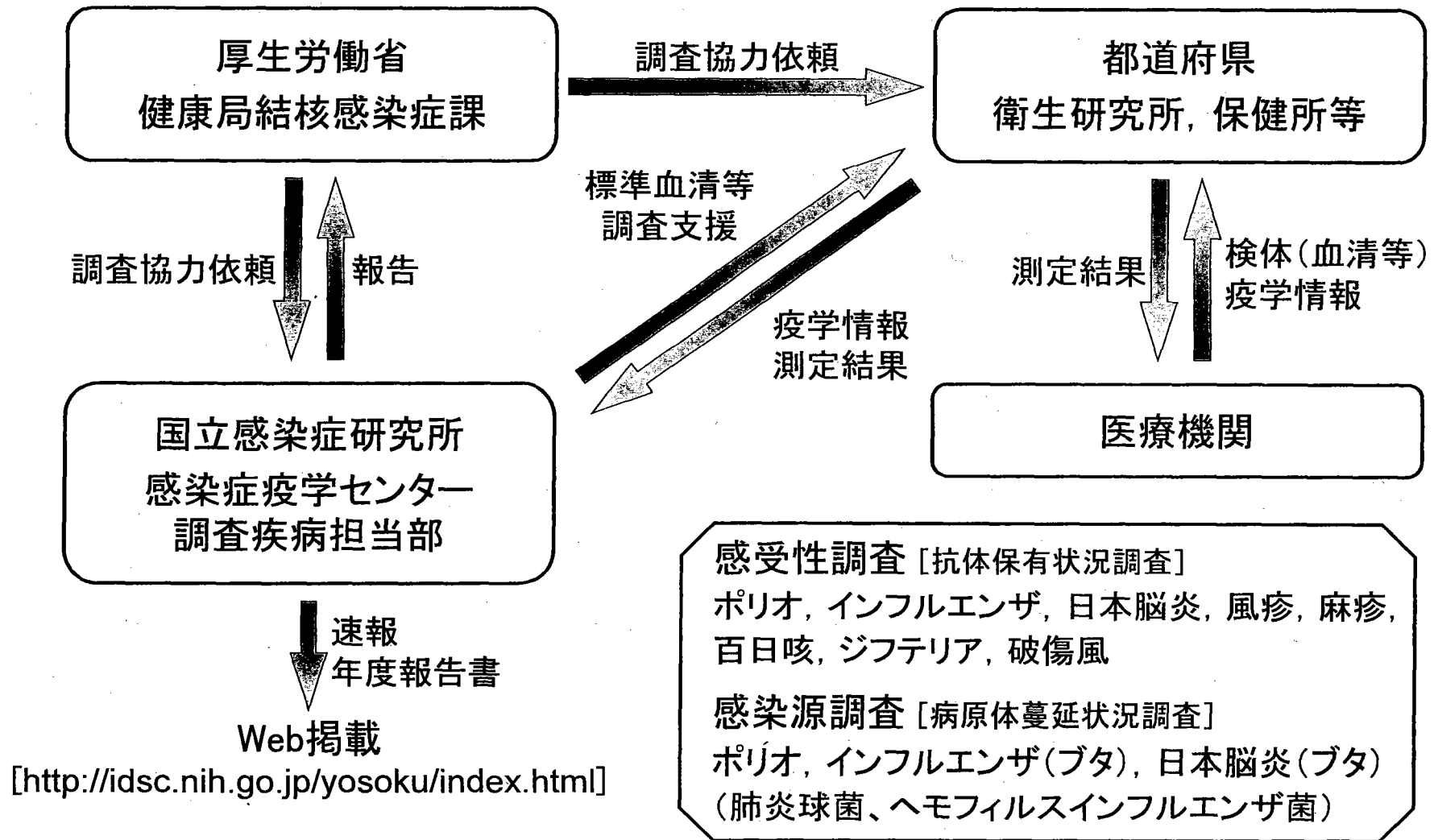
利用できる (プライバシー保護の観点から個票等は除外)

**問題点：**あくまで現場の医師の報告に基づく報告数であり、

発生動向の傾向を把握はできるが、人口当たりの正確な発生数を出しにくい。Active surveillanceの実施が必要



# 感染症流行予測調査事業 概要図



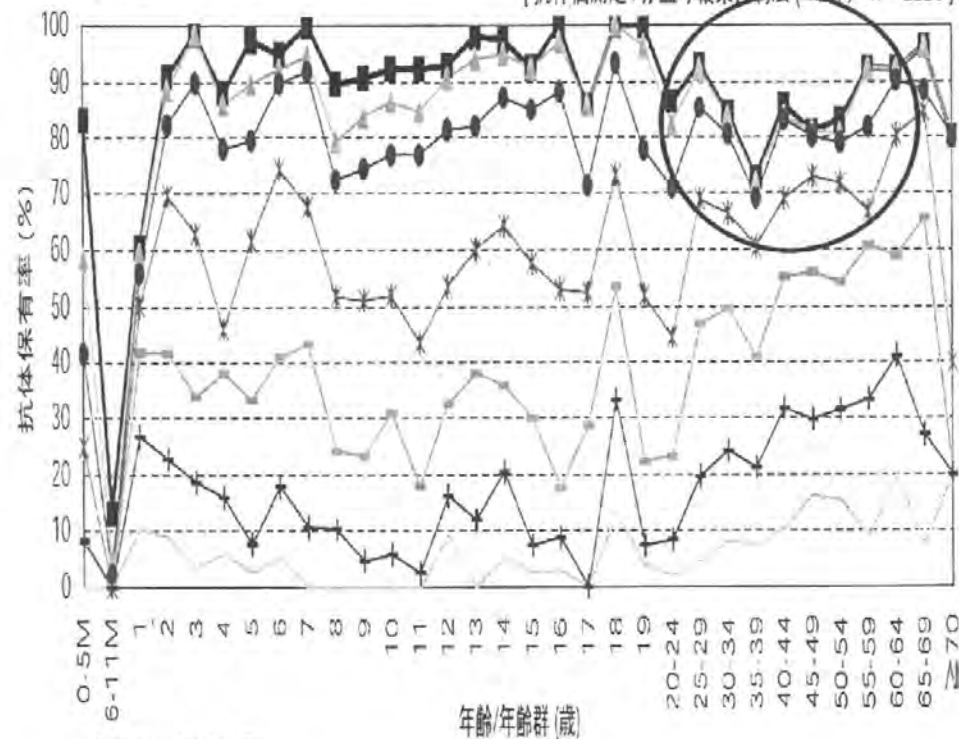
# 年齢/年齢群別の風疹抗体保有状況, 2012年<sup>※1</sup>

～ 2012年度感染症流行予測調査より ～

※1 主に2012年7～9月に採取された血清の測定結果 (2013年3月現在暫定値)

## 男性

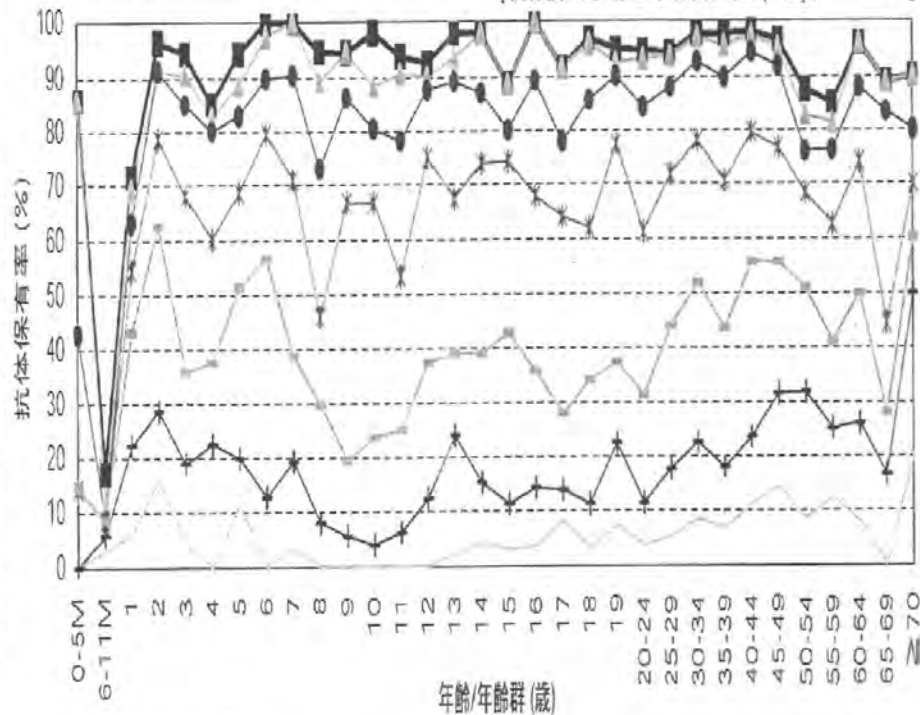
[抗体価測定: 赤血球凝集抑制法(HI法) / n=2225]



※70歳群は10名未満の結果

## 女性

[抗体価測定: 赤血球凝集抑制法(HI法) / n=2869]



※0-5か月群は10名未満の結果

### 【2012年度風疹感受性調査実施都道府県】

宮城県, 山形県, 栃木県, 群馬県, 千葉県, 東京都, 新潟県, 長野県, 愛知県, 三重県, 京都府, 山口県, 高知県, 福岡県

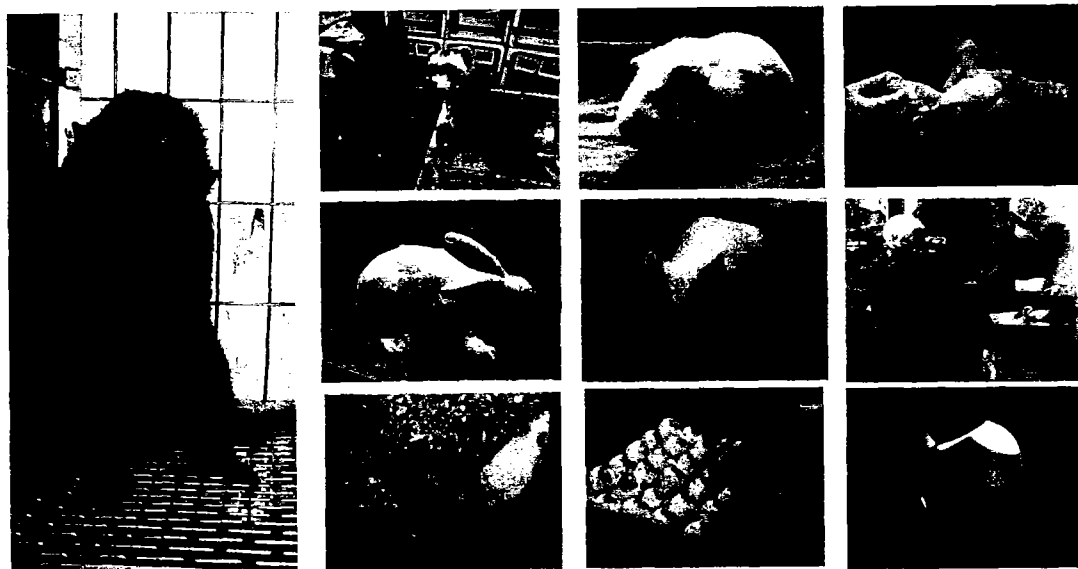
抗体価  $\blacksquare \geq 1:8$   $\blacktriangle \geq 1:16$   $\blacklozenge \geq 1:32$   $\blackstar \geq 1:64$   $\text{—} \geq 1:128$   $\text{+} \geq 1:256$   $\text{—} \geq 1:512$

流行予測2012

# 感染研におけるワクチン開発(シーズの開発が主)

所属	研究課題	ワクチンの組成等	特徴
エイズ研究センター	予防エイズワクチンの開発	センダイウイルスベクターを用いたT細胞誘導ワクチン	IAVIが主体で2013年4月からルアンダ・英国で臨床試験第1相を開始
病原体ゲノム解析センター	次世代HPV感染予防ワクチンの開発	L2分子を標的にした広範囲な型に共通する抗体を誘導	感染研は特許を出願し、製薬会社が事業化を進めている
インフルエンザウイルス研究センター	インフルエンザワクチン開発の支援	WHOと協力して、季節性インフルエンザ、細胞培養ワクチン等のためのワクチン株の選定	WHO CCとしての機能を果たす
感染病理部、インフルエンザウイルス研究センター	経鼻インフルエンザワクチン開発	広範囲な型に対応する感染阻止を目的としたワクチン	臨床研究中
感染病理部	フラビウイルスのVLPワクチンの開発	デングウイルス、ウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルスへのVLPワクチン	動物実験で感染阻止効果有り
感染症疫学センター	肺炎球菌融合タンパク質ワクチンの開発	肺炎球菌の血清型を越えたワクチンの開発を目指す	動物実験でマウス肺炎予防効果を示す
血液・安全性研究部	成人肺結核に対する新規ブースターワクチンの開発	結核菌タンパク質とオリゴDNAを組み合わせたブースターワクチン	結核菌噴霧感染実験で良好な結果
ハンセン病研究センター	ハンセン病ワクチンの開発	ライ菌の主要抗原とHSPタンパク質を含むワクチン	ライ菌の攻撃で感染防御を示す

# 国家検定の効率化(動物試験代替法の検討)



ワクチンは元来病原体に由来した物質を健康な人に予防目的で使うため、ワクチンの安全性と有効性を評価するために動物を用いた多くの試験が行われている。

しかし、ワクチンの均一性がシードロット管理、GMP遵守により十分に確保され、かつその内容がSLP審査で確認できる場合には本来的に試験結果にバラツキを含みかつ時間を要する動物を用いた方法から、代替試験法への変更を進めることが可能であり、感染研として取り組んでいる。

# 感染研におけるワクチンの開発等における貢献

- 感染研はワクチンの国家検定という品質管理機能を持っている。そのため原則的には、そのCOIに抵触しない範囲内でワクチンのシーズを開発する基礎研究から臨床研究への橋渡しまでを行う。透明性が確保されることを条件に、感染研の専門性が活かされる場合には臨床試験等に参加する
- 既存のおよび今後、市場される新規ワクチンの品質を保証するために必要な試験法の開発及び改良を行う(in vitro安全性試験法、遺伝子発現等を用いての副作用解析、網羅的ゲノム解析を用いたワクチン株の均一性試験など)
- ワクチンの開発優先順位の設定において必要とされる、感染症の患者発生動向調査のデータの解析、および疾病負担(disease burden)に関するデータの提供を行う

# ワクチン行政に求められている 感染研のミッション

1)「予防接種施策に関する総合的かつ恒常的な  
評価」(米国版ACIP様組織)への貢献:  
(健康局)

2)ワクチンの科学的エビデンスに基づく  
品質管理業務: (医薬食品局)

## 医薬品の国家検定とは

- 国家検定は、医薬品の品質を守るために設けられている規制の一つ
- 医薬品のうち、保健衛生上特別の注意を要するものについて、その品質を確保するため、検定を受けるべき医薬品として指定されている
- 現在、ワクチン、抗毒素血清、血液製剤が、指定されている
- 指定された医薬品は、ロットごとに検定を受け、これに合格したものでなければ販売、授与等ができない(ロットリリース)
- 検定は、指定された検定機関(現在は国立感染症研究所)により、検定基準にしたがって実施される

## ロットリリース

ロットリリースとは、製造販売承認を受けたワクチンを、国の規制当局(NRA/NCL)が、ロット毎に品質を審査(書類審査and/or試験)し、市場への出荷(リリース)を許可する制度

### ロットリリースの要求事項(WHO)

最低限、製造所が作成した Summary protocol (SLP: Summary lot protocol) のレビューに基づくこと

Summary protocolとは、製造所の責任者により署名・証明された、当該ロットの製造工程及び試験結果のすべてを要約した文書

他国のリリース証明書あるいは製造所とは独立に実施する試験(国家検定に相当)により、補われうる



# ワクチンにロットリリースが必要な理由

## とくに高い 品質の要求

- 国民(集団・個人)の健康を守る重要な手段である
- 治療用医薬品とは異なり、多くの健常者に対して用いられる
- 品質不良の影響が臨床的に明らかになるには、長期間を要する
- 品質問題による披接種者、披接種者の保護者のワクチンへの信頼低下は、予防接種政策に影響を及ぼす

## 製剤の特性

- 本質的に製造における変動が避けられない  
(ワクチン\*1は生物に由来するものを原料又は材料として製造される医薬品である)
- 発生する問題の多くがロットに関連している

## 品質管理

- 品質管理試験法には多くの生物試験法(バイオアッセイ)\*2が用いられ、実験条件を完全に管理することが困難である(変動が避けられない)
- 試験に用いられる標準品(含量、活性(力価や毒性等)の尺度「ものさし」として使用される物質)の多くも生物由来物質である

\*1 弱毒生ワクチン(弱毒化した生きた微生物を含む)、不活化ワクチン(化学的に不活化した病原体又はその成分(防御抗原、毒素等)を含む)

\*2 動物、細胞などを用いる試験

国家検定の試験は「生物学的製剤基準」に  
準じて実施される

## 生物学的製剤基準

- 厚生労働大臣が告示
- 生物学的製剤の製造と試験において、最低限、守らなければならない事項が規定されている。(Minimum Requirements for Biological Products)
- 収載品目は、現在は「ワクチン」「抗毒素血清」「血液製剤」



生物学的製剤基準の中から生物学的製剤の  
検定基準が選定されている

**ワクチンの国家検定：平成24年10月1日から**

### 検定試験

- ・製造販売業者が行った管理試験のなかで、医薬品の品質に関わる特に重要なものの一部を実際に試験を行いダブルチェック

+

### SLP審査

- ・医薬品製造に関わる重要な工程および品質管理試験の記録を書面でダブルチェック
- ・検定基準に盛り込まれ、合否判定の対象となる

**製造・試験記録等要約書**  
(SLP: : Summary Lot Protocol)

- SLP: Summary Lot Protocolとは:  
「製品の製造及び試験の記録等を要約した書類  
(製造・試験記録等要約書)」
- SLP 書面審査 (+ 試験) が、ワクチンのロット  
リリースの国際標準

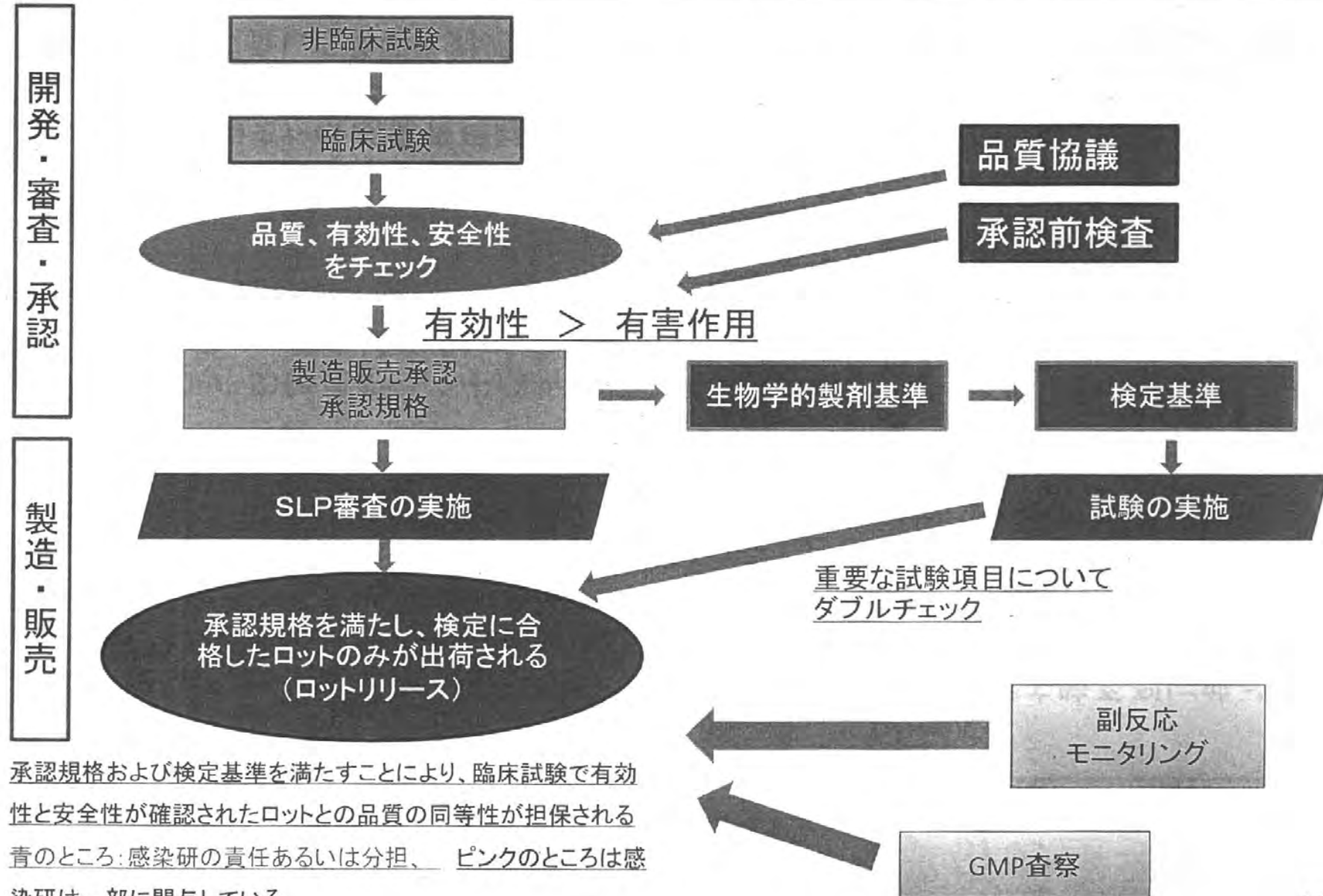
**ワクチンのロットリリースにおけるSLP 審査制度の導入**

**薬事法施行規則の一部改正**

**平成23年7月4日公布・試行開始**

**平成24年10月1日施行**

# ワクチン等の生物製剤の品質保証



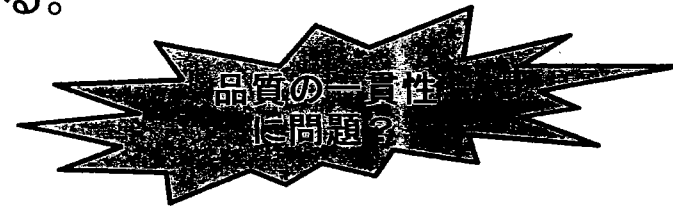
承認規格および検定基準を満たすことにより、臨床試験で有効性と安全性が確認されたロットとの品質の同等性が担保される  
 青のところ: 感染研の責任あるいは分担、ピンクのところは感染研は一部に関与している

# 検定における重要な側面；トレンド解析の重要性

トレンド解析：

定量的な試験（検定試験、自家試験）について、複数ロットの結果を時系列に並べて、数値の変動に一定の傾向が無いかどうか分析する。

- 製造所の自家試験および感染研の検定の結果は、一定の基準値を満たしているかどうかでロットごとに合否が判定される。
- 複数ロットの結果をトレンド解析すると、すべての結果が基準値を満たしてはいないものの、一定の傾向をしめす場合がある。
  - 漸増傾向
  - 漸減傾向
  - はずれ値



- 製造工程または品質管理試験で、何か問題が起きているのかもしれない！
- 原因を調査して適切に対処する。

問題を早期発見

健康被害を未然に防止

# 各国のワクチンの国家検定(ロットリリース制度)の比較

	日本	EU	米国	カナダ
法的根拠	薬事法第43条	Directive 2001/83/EC article 114	21 Code of Federal Regulations 610.2 (a)	Food and Drug Act / Regulations C.04.015
実施機関	国立感染症研究所	各国のOMCL	CBER, FDA	BGTD, Health Canada,
SLP審査	全ロット	全ロット	全ロット	全ロット
試験	全ロット	全ロット	当初全ロット、その後 一部ロット (ただし、サンプルの 提出は全ロット)	全ロットと一部ロット にグループ分けされ る
SLP審査の 判定基準	承認規格との一致	承認規格との一致	承認規格との一致	承認規格との一致
試験の判定 基準	検定基準(通常は生 物学的製剤基準が 適用される)	OCABR Guideline (通常は欧州薬局方 が適用される?)	不明	不明
検定基準の 検討過程	承認前検査 品質専門協議	中央審査方式の場 合は、少なくとも承認 申請の1年前には、 申請者とOMCLとの 協議が開始される。	承認審査(BLA)の過 程(場合によっては 臨床試験実施申請 (IND)の段階)で検 討される。	臨床試験に使用され るワクチンのロットリ リースに適用される Pre-Approval Stage が設定されている。

OMCL: Official Medicines Control Laboratory  
 FDA: Food and Drug Administration  
 SLP: Summary Lot Protocol  
 BLA: Biologic License Application

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research  
 BGTD: Biologics and Genetic Therapies Directorate  
 OCABR: Official Control Authority Batch Release  
 IND: Investigational New Drug

# ワクチンの品質管理、標準化に係わるWHO協力機関のネットワーク (感染研もそのメンバーである)

WHOを中心にワクチンの品質管理に関して世界標準を作成する動き

- ***Proposed terms of reference of the Network***
- review scientific evidence and define regulatory expectations for new vaccines and vaccine-related emerging issues;
- contribute to the development of new, and the revision of existing, written standards to assure the quality, safety and efficacy of vaccines;
- contribute to the development of measurement standards through collaborative studies;
- promote the use of WHO standards and to assist in building expertise in NRAs and NCLs worldwide;
- serve as a global scientific advisory body for issues related to the regulatory evaluation of vaccines, including risk management;
- serve as a forum for information- and knowledge-sharing on vaccine development and the need for standards [for a broad audience];
- assist WHO in implementing the Global Regulatory Science Agenda.



H24 年度厚生労働科学研究費補助金

(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

## 総括研究報告書

## ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究

研究代表者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

研究要旨：薬事法第 43 条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。今般、製造・試験記録等要約書 (SLP) を審査する制度が、国家検定に導入された。これを機に、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、「GMP 調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。EU、米国等の SLP 審査制度を先行して導入している国々の制度を調査したところ、我が国の制度とは異なっている点はいくつか見出された。EU における国家検定にあたる制度である OCABR においては、全ロットに対して試験を実施している点は我が国と同様であるが、試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2 の 2 段階に分けて定めていた。また、試験方法の設定については、承認申請の 1 年以上前から医薬品販売業者と検定実施機関との協議を開始する点において、承認申請後に短期間で承認前検査を実施する我が国とは異なっていた。GMP、製造販売後調査、製造販売承認などの関連する諸制度と国家検定制度との連携についても、欧米諸国においては我が国よりも整備が進んでいるように思われた。また、ワクチンに加えて血液製剤についても、欧米諸国においては SLP 審査制度が導入されている実態が明らかになった。以上のように我が国の全ロット試験を基本とする国家検定制度及び関連する GMP、製造販売後調査、製造販売承認の諸制度と国家検定との連携においては、幾つかの課題があることが明確になった。課題の解決に向けて、1) ワクチンの「安心・安全」のさらなる向上の観点、2) 国際調和の推進の観点、3) リソースの最適配分と効率化の観点 などから、さらに調査研究を進める必要がある。

研究分担者		血液・安全性研究部 部長
倉根一郎	国立感染症研究所	西條政幸 国立感染症研究所
	副所長	ウイルス第一部 部長
脇田隆宇	国立感染症研究所	竹田 誠 国立感染症研究所
	ウイルス第二部 部長	ウイルス第三部 部長
浜口 功	国立感染症研究所	柴山恵吾 国立感染症研究所

細菌第二部 部長  
加藤 篤 国立感染症研究所  
ウイルス三部 室長  
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  
内藤誠之郎 国立感染症研究所  
検定検査品質保証室  
主任研究官

#### A. 研究目的

薬事法第43条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。今般、当初の予定通り平成24年10月1日をもって、実質的に国際標準となっている製造・試験記録等要約書 (Summary Lot Protocol; SLP) を審査する制度が、国家検定に導入された。国家検定は、昭和22年に始められて以来、大きな変更を加えられずに今日に至っている。したがって、SLP審査の導入は、国家検定開始以来の大きな制度変更といえる。一方、薬事法制自体は、承認制度の導入、GMP制度の構築、市販後監視の拡充など、しばしば大きな改正が行われてきたところである。

SLP審査制度が導入されたことにより、ワクチンの国家検定を担当している国立感染症研究所 (感染研) には、これまで以上に、ワクチンのロットごとの製造情報及び試験情報が集積されることになった。これらの情報を適切に評価して、ワクチンの品質向上に生かすためには、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査からの関連情報が感染研に提供されることが重要で

ある。また、逆に、感染研に集積されたSLPから得られた製剤各ロットの情報は、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査に対しても、有用な情報になり得る。世界保健機関 (WHO) においても、国家検定を担当する部門が、承認審査、GMP調査及び製造販売後調査を担当する部門との情報共有を図ることを推奨している。これらの制度間の情報共有と連携を強化することは、我が国のワクチンのさらなる「安心、安全」の向上にとって有用と考えられる。

さらに、現実的な問題として、SLP審査制度が導入されたことにより、感染研においては、従来からのワクチンの全ロットの試験業務に加えて全ロットのSLP審査業務が加わることになった。また、ワクチンギャップを解消するために、新規ワクチンの承認も相次いでいる状況がある。これらの現状を鑑みるに、リソース配分の最適化を含む業務の抜本的な見直しが急務となっている。

そこで、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、「GMP調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、以下の網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。

#### B. 研究方法

我が国の国家検定制度に関して主として下記の論点について、研究代表者を中心に研究分担者全員で取り組むことを基本に、必要に応じて厚生労働本省の政策担当者及び医薬品医療機器総合機構の専門家等からのご意見も伺いながら、3年計画で

検討を行う。初年度にあたる今年度は、具体的には、以下の方法で調査研究を進めた。

#### 1. 国家検定制度の見直しの検討

我が国の国家検定制度に該当する制度である欧州連合 (European Union; EU) の制度 (Official Control Authority Batch Release; OCABR) を中心に文献的な調査を実施し、比較検討した。また、SLP審査導入後の国家検定のあり方について、リソース配分の最適化・効率化の観点も含めて、具体的なワクチン (狂犬病、B型肝炎、麻疹、風疹、おたふくかぜ) の事例について、文献調査、実態調査及び/又は実験的アプローチにより検討した。

#### 2. 国家検定とGMP調査の連携のあり方

PIC/S加盟に向けた進捗状況など、我が国のGMP調査体制をめぐる最近の動向について、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の担当者から情報提供を受け、今後の感染研とPMDAとの連携の強化について意見交換した。

#### 3. 国家検定と製造販売後調査 (副反応報告を含む) の連携のあり方

米国、英国及びEUにおけるワクチン接種後の有害事象に関する情報収集・解析システムについて文献的に調査研究し、我が国の制度との比較・検討を行った。また、我が国で進められている副反応報告制度の一元化等に係る予防接種法の改正の見直しについて情報収集し、主として国家検定制度との連携の立場から考察した。

#### 4. 製造販売承認制度と国家検定制度の整合的運用

SLP審査を実施する上で必要になる製造販売承認事項に関する情報の感染研への提供の状況について実態を調査し、改善

の必要性について検討した。また、主としてEUにおける中央審査方式 (Centralised Procedure) による医薬品販売承認制度とOCABR制度との連携について、文献を中心に調査研究し、我が国の状況と比較検討した。

具体的な事例として、百日せきワクチンの安全性試験であるマウスヒスタミン増感試験についてワクチン混合化の影響を検討し、適切な規格値を設定するための承認前及び承認後の科学的検証の重要性について考察した。

#### 5. 国家検定における生物学的製剤基準と製造販売承認書の位置づけ

近年我が国で承認された輸入ワクチン8製品について、生物学的製剤基準 (生物基) 各条の記載内容を比較検討し、SLP審査導入後の生物基の役割及び生物基と検定基準との関係について検討した。

#### 6. 国際調和の観点からの国家検定制度のあり方

EU及び米国、カナダ等の国家検定制度及び関連する諸制度について文献調査を中心に検討した。特に、ワクチンと並んで重要な生物学的製剤である血液製剤について、欧米におけるSLP審査制度の導入状況及びWHO等の国際的な考え方を調査し、我が国における血液製剤の国家検定へのSLP審査の導入の必要性について考察した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立感染症研究所動物実験実施規程にしたがって、国立感染症研究所動物実験委員会の承認のもと、動物福祉に配慮して行った。

## C. 研究結果

### 1. 国家検定制度の見直しの検討

EU の OCABR 制度と我が国の国家検定制度を比較したところ、1) OCABR 制度では試験項目をフェーズ 1 とフェーズ 2 の 2 段階に分けて定めていること、2) 検定機関と医薬品販売業者との間での新規承認製剤の試験方法に関する協議を承認申請の 1 年以上前に開始する体制をとっていること、において大きく異なっていた。

国家検定における試験の効率化及び実験動物福祉に関する 3Rs の観点から、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン及び組換え沈降 B 型肝炎ワクチンの力価試験について、現行の *in vivo* 試験から *in vitro* 試験 (ELISA 法) への代替について検討した。その結果、各国において代替法の研究が進められている現状が明らかとなり、我が国においてもバリデーション試験を進めるとともに情報収集活動を継続することが重要と考えられた。

生ウイルスワクチンである麻しん、風しん、おたふくかぜに対するワクチンの国家検定について、全ロット試験の見直し及び必須試験項目の見直しの観点から再検討を行った。その結果、当面は現行の検定試験項目を維持する必要があるが、SLP 審査制度の実効性が確認され、製造工程へのシードロットシステムの導入等の環境が整った時点では、リソースの有効活用の観点からも国家検定の合理化を積極的に検討すべきと考えられた。

### 2. 国家検定と GMP 調査の連携のあり方

我が国の PIC/S 加盟に向けた手続きが進行中であり (平成 24 年 3 月加盟申請書提出)、公的試験検査機関の一つとして感染研の試

験実施体制の充実と PMDA との連携の重要性が、あらためて浮き彫りとなった。EU の状況の調査からも、検定実施機関と GMP 調査実施機関との密接な連携が示唆された。SLP 審査制度の有効活用の観点からも、感染研と PMDA との連携を強化してゆくことが必要と考えられた。

### 3. 国家検定と製造販売後調査 (副反応報告を含む) の連携のあり方

米国及び英国においては、医療関係者及び患者からのワクチン投与後の有害事象の報告を一元的に収集・解析するシステムが確立されており、効果的に運用されている。一部のワクチンについてはワクチン投与の有効性の情報を収集・解析するシステムも稼働している。我が国においても、副反応報告制度の一元化等が盛り込まれた予防接種法の改正が予定されている。米国では、ワクチン有害事象報告システム (Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS) を FDA と CDC が連携して運営しており、今後我が国のシステムを拡充・強化してゆく上で参考になると思われた。

### 4. 製造販売承認制度と国家検定制度の整合的運用

感染研は SLP 審査を実施する上で、最新の承認内容を把握する必要があるが、現状においては承認内容の変更に関する情報の入手は製造販売業者からの申告に依存しており、申告のタイムラグ等が懸念されるため、規制当局から情報を入手するルートを確保した方がよいと考えられた。また、SLP 審査等を実施する過程で、承認書の解釈等、承認内容に関する疑問や承認制度上の取扱い等に関する疑問が生じた場合の対応についても検討が必要と思われた。

EU の OCABR 制度の調査からは、承認申請の 1 年以上前から医薬品販売業者と検定機関との規格試験法に関する協議が開始されるなど、検定機関が承認制度に密接に関与していることが明らかになった。

百日せきワクチンの安全性試験であるマウスヒスタミン増感試験について、DPT-sIPV 四種混合ワクチンにおいては、DPT 三種混合ワクチンと比較して、マウスヒスタミン増感活性が高めになる傾向が認められた。現状ではワクチン混合化の影響については十分に明らかにされているとは言えず、規格値の妥当性について再検証が必要と思われる。規格値に関しては、本来は承認前に十分な検討がなされることが望ましいと考えられるが、承認前検査の実施期間が限られている現状においては、承認後であっても必要な科学的検証を行う必要があると考えられた。

#### 5. 国家検定における生物学的製剤基準と製造販売承認書の位置づけ

近年我が国で承認された輸入ワクチン 8 製品について生物基各条の記載内容を比較検討したところ、製造販売承認書からそのまま抜粋された製造方法および試験・規格で構成されており、各製品に特殊化・特定化している傾向が認められた。そのため、必ずしも後発の同種製品が導入された場合の、品質等の同等性を担保するための minimum requirement としては機能していないことが考えられた。生物基の役割および生物基と検定基準との関係について整理検討する必要があると思われた。

#### 6. 国際調和の観点からの国家検定制度のあり方

米国及び EU においては、ワクチンのみ

ならず、血液製剤についても SLP 審査が実施されていることが明らかになった。また、WHO の Blood Regulators Network (BRN) が示している血液製剤規制当局が満たすべき要件として SLP 審査の実施が含まれている。BRN には我が国も近年加盟しており、血液製剤についても SLP 審査の導入に向けて準備を開始する必要があると考えられた。

#### 7. 各研究分担者の研究結果の要約

以下に各研究分担者が実施した研究結果の要約を示す。

倉根研究分担者：SLP 審査制度が導入されたことにより、ワクチンの全ロット試験業務に加えて、全ロット SLP 審査が加えられ、検定業務の適切な遂行にとって効率化の観点からの見直しも避けられない。そこで、現行のヒト用乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン（以下、乾組狂犬ワクチン）の国家検定業務における力価試験を例にとり、その試験法の効率化の可能性について調査・検討した。各国の現状を調査した結果、米国および欧州ともに WHO が推奨する NIH 法を用いた力価試験法を採用していた。しかしながら各国の検定機関が全ロットに対して力価試験を実施しているわけではなかった。NIH 法の代替法としてはこれまでに ELISA 法等を用いた抗原測定法および血清学的試験法が WHO を中心に検討されているが、未だヒト用狂犬病ワクチンの代替法としては推奨されていない。一方、我が国の動物用狂犬病ワクチンの力価試験においては動物を用いた試験法と相同性のある ELISA 法が確立され、国家検定に導入されていた。代替法の導入にはさらなる基礎研究が必要であり、早急な導入は難しいこと

が示唆された。したがって今後とも力価試験法の見直しを進めるための基礎研究および各国における情報収集が重要である。

脇田研究分担者：我が国ではB型肝炎ワクチンの国家検定としての力価試験は動物 (*in vivo*) 試験を行っている。一方、欧米では*in vivo*試験に替わって試験管内 (*in vitro*) 試験が採用、または併用されている。B型肝炎ワクチンの需要増加に対応した検定の効率化、動物愛護の観点から*in vitro*試験の導入が望まれる。そこで国内流通ワクチンに適した*in vitro*試験法を開発し、*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関性の検討を行った。Binding ELISA と Inhibition ELISAを比較したところ、Binding ELISAの方がInhibition ELISAよりばらつきが少ない傾向が見られたが、どちらの方法も代替試験法として適用可能と考えられた。*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関性については、メーカーによる違いが見られた。今後それぞれのメーカーについて複数ロットで試験を行い、メーカーの特性に応じた試験法の選択、*in vivo*試験の合格範囲の設定、*in vitro*試験ではカバーできない免疫原性の検証を補う試験の追加、リファレンスの条件設定につなげていきたい。

浜口研究分担者：血液製剤に関し、SLP審査導入に向けた調査を行い、その意義及び導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討した。米国ではCBER (Center for Biologics Evaluation and Research)がLot Releaseを承認しており、Lot release protocolはCBERにより審査・承認されていた。EUにおいてはEuropean Pharmacopoeia内のMonographで規定されており、検定試験もNational

Control Laboratoryでの実施が求められている。以上の事からも欧米諸国ではSLP審査が血液製剤のロットリリースに必須である事が明らかとなった。また、本邦も主要メンバーとして加盟しているWHO機関のBlood Regulators Network (BRN)に関しては規制当局の基準としてSLP審査の実施を求めていた。今後、本邦においてもSLP審査の実施の意義及び導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の準備について検討する必要がある。

西條研究分担者：ワクチンの製造販売後調査において感染研として今後どのような協力・連携が可能であるのかについて検討する目的で、各種文献およびウェブサイト等を通じて、各国の有害事象報告制度の現状について調査を行った。また、SLP情報および副作用情報の相互利用の利点および問題点について整理した。各国の有害事象報告制度の現状について、米国および英国では医療関係者および患者からの有害事象を一元的に収集・解析するシステムが確立されており、効果的に運用されていることが分かった。日本でも報告の一元化、患者からの情報収集、調査・解析のシステム化が進んでおり、他国と同等のレベルになりつつあると考えられた。SLP情報および副作用情報の相互利用の利点としては、副作用の原因究明の一助となるだけでなく、製品の品質管理においても重要な情報が得られることが期待された。問題点としては当該情報が含む個人情報や機密情報についての情報セキュリティ上の配慮および感染研における人材等の問題が考えられた。SLP情報及び副作用情報を統合的に解析することにより、副作用症状の原因究明及び

製剤の品質保証の面において有益な情報が得られる可能性がある。また、感染研の研究機関としての特性を生かし、感染症の疑いのある事例について総合機構が調査を行う際に専門家を派遣し、原因の究明に協力することも可能と思われる。米国ではFDAとCDCが連携して有害事象報告システム(VAERS)を運営しており、VAERSにおけるFDAとCDCの連携の方法は参考となると思われた。

竹田研究分担者：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。しかし、ヒューマンリソースの不足下において、SLP審査の導入を、真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、合理的且つ抜本的な見直しが必要であると考えられた。そこで、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、必須試験項目の再検討を行った。感染研業務運営委員会にて承認された「国家検定試験項目の廃止に関する考え方」によると、今回詳細に検討した外来性ウイルス等否定試験の動物接種試験のみならず、他の試験項目でも検定試験を廃止することは難しいと考えられた。しかしながら、今後、SLP審査を実際に実施し、その効果を十分に評価し、加えて、今後、生物学的製剤基準が改正され、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製造が、シードロットシステム化されることが保証されるのであれば、製剤に含まれるワクチン株の性質を確認する試験

の国家検定からの試験項目の廃止も積極的に検討すべきであると考えられた。

柴山研究分担者：マウスヒスタミン増感試験は、百日せきワクチンの品質管理を担う特異的安全性試験として、百日咳毒素の不活化が完全であるか否かを確認するために行われている。沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ(セービン株)混合ワクチン(DPT-sIPV)は、これまでのDPT製剤に比べてマウスヒスタミン増感活性が高い傾向にある。この活性を上昇させる要因を探るとともに、DPT-sIPVで設定された規格値「0.8HSU/ml以下」の妥当性を検討することを目的とした。DPT-sIPVの承認前検査では、加温検体では、非加温検体に比較して高いヒスタミン増感活性が確認され、規格値0.8HSU/mLは超えなかったものの現行DPTの規格値0.4HSU/mlを超えていた。一方、これまでに国家検定に出検されたDPT-sIPV製剤10ロットでは0.4HSU/mLを超えたものはない。設定された規格値0.8HSU/mLが妥当であるかを検討するには、混合の影響の有無、試験における希釈の方法の影響と、これから製造されるロットの試験結果のトレンドも解析する必要がある。近年、ワクチンの承認は迅速性が要求されるようになり、承認前検査を実施する期間が今後ますます短くなると予想される。より適切な規格値の設定のために、承認後であっても科学的な検証を行い、必要に応じて規格値の改定を行うことが柔軟に行われるべきと考えられた。

加藤研究分担者：WHOの求めに応じて平成24年10月からわが国の国家検定にSLP審査が加わった。本研究ではSLP審査の品質管理に及ぼす効果とその内容が国際水準

を満たしているかを検証すること並びに、ワクチン市販後調査に関して検討する事を目的とした。SLP 審査は単純に書類の精査が従来の試験に上乘せされたものであるため、現段階では検定にかかる事務的仕事を圧迫している。SLP 審査により、今まで国家検定を行う側が知り得なかった特定の段階の製剤品質の均一性が確認できるならば、製品の信頼性に対する審査側の理解が深まるが、未だそこまで回数をこなしていない。ワクチンの種類及び混合化が進むと試験のための専門家を確保し、そのレベルを高度に維持することは困難になる。一方、試験法の高度化に伴い試験法並びに標準品が製造販売業者から提供を受ける事が増えている。製造販売業者にとっては各国の規制当局に同じ様な事をしなければならないのは大きな負担となる。このような負担を軽減するためにロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化を目指すことは、世界的視野の中では当然であろう。SLP 審査は、EU、米国、カナダで全ロットに対して行われている。しかし、SLP 審査の中味が同等でなければ相互承認の前提に立てない。今のところ、わが国の SLP 審査に求める SLP 様式の内容が他国と比べて少ないのか、それとも多いのかについて判断できる状況にはない。臨床試験成績で得られる結果は限られており、臨床試験の結果と非臨床試験の結果を結びつけるのは自ずと限界がある。SLP 審査を実施するにあたって、製品の均質性を評価するパラメーターが臨床的にも正しいかを注意する必要性があり、まもなく稼働する「ワクチン接種後サーベイランスシステム」とのリンクの効果が期待される。米 FDA の PRISM、EU の ECDC の

VAESCO プロジェクト同様にワクチンの副反応に加えて有効性に関する情報の集積も重要である。

終元研究分担者：今後の生物基のあり方についての課題の抽出を目的に、近年我が国で新規承認された輸入ワクチン 8 製品の生物基各条のレビューを実施して、記載内容を比較検討した。その結果、各条の記載内容が製造販売承認書からそのまま抜粋された製造方法および試験・規格で構成され特殊化・特定化しているため、必ずしも後発の同種製品が導入された場合の、品質等の同等性を担保するための minimum requirement としては機能していないことが考えられた。また各条内に「承認された判定基準に適合しなければならない」と記載されている例が存在し、minimum requirement としての生物基の理念に合致していない可能性が考えられた。従来の検定制度では試験が最重視され、該当製剤に対して国が minimum requirement としての生物基を作成してメーカーに守らせることが、ワクチンの最低限の品質担保に大きな意味があったが、平成 24 年 10 月から SLP 審査制度が検定の一項目として正式に導入されたことから、今後は SLP 審査により個別製品のロットごとに製造と品質の一貫性をチェックすることで、生物基の役割を置き換えることが可能とも考えられた。具体的には、検定基準を生物基から切り離して、個別製品ごとに可能な限り承認書および SLP に合致した規格にて検定試験を実施する方向性が挙げられる。こうした点を考慮して、生物基の役割および生物基と検定基準との関係について整理検討する必要がある。



内藤研究分担者：EUのOCABR制度について、公開されている二つのガイドラインを精査し、その制度内容を明らかにした。OCABR制度と我が国の国家検定制度を比較した場合、1) 試験項目をフェーズ1とフェーズ2の2段階に分けて定めている点、2) 検定機関と医薬品販売業者との間での新規承認製剤の規格試験方法に関する協議を、承認申請の1年以上前に開始する点において我が国の制度とは大きく異なっていた。OCABR制度を参考に、我が国の国家検定制度を見直すことには意義があると思われた。OCABR制度の詳細については、さらに調査研究を進める必要がある。

#### D. 考察

EUや米国等の海外の国家検定制度及び関連する諸制度の調査研究などから、我が国の国家検定制度におけるいくつかの検討課題が浮かび上がった。

EUのOCABRでは、全ロットに対して試験を実施している点は我が国と同様であるが、試験項目をフェーズ1とフェーズ2の2段階に分けて定めていた。米国においては、全ロットについてSLP審査を行うものの、試験については一部のロットに対してのみ行っていることが知られている。いくつかの個別のワクチンの国家検定についての分析からは、SLP審査制度の導入に加えて新規ワクチンの承認が相次いでいる現状においては、リソースの最適配分と効率化の観点からも一部ロット試験などのリスクに応じた国家検定の合理化も検討する必要があることが示唆された。また同時に、個別の試験法についても、動物福祉に関す

る3Rsの観点に加えて、効率的な試験法の開発の観点からも代替試験法の開発研究が重要であると考えられた。以上のように我が国の国家検定制度については、海外の制度についても参考にしながら、引き続き抜本的な改正を検討してゆく必要があると考えられた。

EUにおいては、国家検定制度とGMP査察制度とが密接に関連づけて運営されていると思われた。PIC/S加盟に向けた手続きが進められている現状もあり、我が国においても国家検定機関である感染研とGMP調査実施機関であるPMDAとの連携をさらに強化してゆく必要があると思われる。

米国及び英国においては、ワクチン投与後の有害事象を一元的に収集・解析するシステムが整えられている。我が国においても、副反応報告制度の一元化等に係る予防接種法の改正が予定されており、この方向での制度整備を持続してゆく必要があると思われる。今後は、有害事象に加えて有効性に関する情報の集積も重要になると思われる。

製造販売承認制度と国家検定制度の間には、相互に情報交換するルートを確保することが望ましいと考えられた。EUのOCABR制度においては、規格試験法に関する医薬品販売業者と検定機関との共同での検討が承認申請前に開始されることが定められており、承認前検査の実施方法及び実施時期を含めて、我が国の両制度の関係を再検討するにあたって、参考になると思われた。

欧米においては、ワクチンに加えて血液製剤についても国家検定においてSLP審査が導入されている。WHO BRNもSLP審

査の導入を求めており、我が国においても血液製剤の国家検定においてSLP審査の導入に向けた準備を開始すべきと考えられた。

以上のように本調査研究により、SLP審査制度導入後の我が国の国家検定制度及び関連する諸制度との連携については、いくつかの解決すべき課題があることが明らかになった。EU、米国など海外における国家検定制度及び関連する諸制度についての文献を中心とした調査からは、我が国の制度とは異なっている点が見出され、SLP審査制度を我が国に先だって導入している欧米諸国の制度には、我が国の国家検定制度を見直すにあたり参考にすべき点があると考えられた。欧米を含む海外の国家検定制度及び関連する諸制度の詳細については不明な点も多く残っていることから、海外機関の現地調査を含めて、さらに国家検定制度の見直しに関する調査研究を継続する必要があると考えられた。

## E. 結論

ワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、国家検定制度について、「GMP調査との連携のあり方」「製造販売後調査との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、網羅的かつ抜本的な調査研究を行った。EU、米国等のSLP審査制度を先行して導入している国々の制度を調査したところ、我が国の制度とは異なっている点が見出され、我が国の全ロット試験を基本とする国家検定制度及び関連するGMP、製造販売後調査、製造販売承認の諸制度と国家検定との連携における課題が浮き彫りになった。課題の解決に向けて、1) ワクチンの「安心・安

全」のさらなる向上の観点、2) 国際調和の推進の観点、3) リソースの最適配分と効率化の観点 などから、さらに調査研究を進める必要がある。

## F. 健康危害情報

狂犬病はアジア、アフリカを中心に世界150カ国以上の国と地域に現在も流行している。WHOの推計によると年間55,000人以上の狂犬病が発生している。全世界で毎年15,000,000人以上が狂犬病の発症予防のために狂犬病ワクチンの曝露後免疫を受けており、このことにより毎年数十万人の狂犬病による死者を防いでいると推定されている。

我が国においては1956年の患者を最後に国内発生例は報告されていない。しかしながら1970年にネパールから1例のヒトの輸入症例さらに2006年にフィリピンから2例のヒトの輸入症例が報告されている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Odaka C, Kato H, Otsubo H, Takamoto S, Okada Y, Taneichi M, Okuma K, Sagawa K, Hoshi Y, Tasaki T, Fujii Y, Yonemura Y, Iwao N, Tanaka A, Okazaki H, Momose SY, Kitazawa J, Mori H, Matsushita A, Nomura H, Yasoshima H, Ohkusa Y, Yamaguchi K, Hamaguchi I. Online reporting system for transfusion-related adverse events to enhance recipient haemovigilance in Japan: A pilot study. *Transfus Apher Sci*. 2013; 48: 95-102.
- 2) Kazuya Takizawa, Tatsuo Nakashima,

- Takuo Mizukami, Madoka Kuramitsu, Daiji Endoh, Shigeto Kawauchi, Kohsuke Sasaki, Haruka Momose, Yoshiharu Kiba, Tetsuya Mizutani, Rika A. Furuta, Kazunari Yamaguchi and Isao Hamaguchi. Degenerate PCR strategy with DNA microarray for detection of multiple and various subtypes of virus in the blood screening. *Transfusion*, in press
- 3) Fukushi, S., Nakauchi, M., Mizutani, T., Saijo, M., Kurane, I., Morikawa, S.: Antigen-capture ELISA for the detection of Rift Valley fever virus nucleoprotein using new monoclonal antibodies. *Journal of Virological Methods* 180:68-74, 2012
  - 4) Yoshikawa, T., Morikawa, S., Saijo, M.: Emergence of zoonotic orthopoxvirus infections. In "Viral Infections and Global Changes" edited by Singh, SK, John Wiley & Sons, in press
  - 5) Wood D, Elmgren L, Li S, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfeleiderer M, Kato A, Cavaleri M, Southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths E, and Sohn Y. A Global Regulatory Science Agenda for Vaccines. *Vaccine*, in press (2013)
  - 6) Kazunari Kondo, Asami Uenoyama, Ryo Kitagawa, Hajime Tsunoda, Rika Kusumoto-Matsuo, Seiichiro Mori, Yoshiyuki Ishii, Takamasa Takeuchi, Tadahito Kanda and Iwao Kukimoto. Genotype Distribution of Human Papillomaviruses in Japanese Women with Abnormal Cervical Cytology. *The Open Virology Journal*, 2012, 6, (Suppl 2: M14) 277-283.
  - 7) 内藤誠之郎, ワクチン・レギュレーションの新展開－国家検定へのSLP審査制度の導入, *Pharm Tech Japan* 28(10): 25-29, 2012
- ## 2. 学会発表
- 1) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 林 昌宏, 山口 (木下) 一美, 垣内 五月, 王 麗欣, 倉根 一郎, 西條政幸: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における3Rsの導入, 第60回日本ウイルス学会学術集会 (大阪市) 2012年11月13-15日.
  - 2) 清原知子, 脇田隆字, 石井孝司. B型肝炎ワクチン力価測定法の比較. 第16回日本ワクチン学会, 横浜, 2012.11.
  - 3) 吉河智城, 飯塚愛恵, 谷英樹, 福士秀悦, 倉根一郎, 西條政幸, 森川茂. 細胞培養痘そうワクチンの製造株であるワクチニアウイルスLC16m8の親株LC16m0の遺伝子安定性. 第16回日本ワクチン学会学術総会, 横浜, 2012年11月
  - 4) 伊藤 (高山) 睦代, 中道 一生, 林 昌宏, 山口 (木下) 一美, 垣内 五月, 王 麗欣, 倉根 一郎, 西條 政幸: 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチン国家検定法における3Rsの導入, 第60回日本ウイルス学会学術集会, 大阪, 2012年11月
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

厚生労働科学研究費補助金  
(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

### 総合研究報告書

## ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究

研究代表者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 所長

#### 研究要旨

3年間の研究活動として、世界保健機関（WHO）が「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO-GL)」に示すロットリリースに対する考え方を考慮し、我が国の現行の国家検定制度によるワクチンの品質管理・品質保証制度をレビューするとともに今後のあり方を検討した。1年目は、我が国の検定体制と WHO-GL に基づく検定体制や諸外国の検定体制との比較分析を行った。その結果、我が国にも「ロット毎の製造及び試験の記録を要約したサマリーロットプロトコール（SLP）」の審査を国家検定に導入すべきとの方向性が示され、SLP 審査の導入に向けての解決すべき問題点の整理を行った。2年目は、SLP 審査を行う場合の体制のあり方、そして我が国に適した SLP 様式の作成方針について具体的な検討を行った。3年目は、ワクチン製品毎に、SLP 様式の作成方針及び製造販売承認書の記載内容に照らして SLP 様式を作成し、SLP 審査の本格導入に備えた対応準備を行った。

本研究の調査・研究により、我が国にも SLP の審査制度を早急に導入する必要があると結論づけた。そこで、厚生労働省医薬食品局長に、国家検定においてワクチンの製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を検定機関である国立感染症研究所が審査する制度を導入することが、ワクチンの品質確保の面で一段と意義があるとの提言を行った（「ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言」）。

平成23年7月4日に薬事法施行規則の一部改正、薬事法第四十三条第一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（昭和三十八年厚生省告示第二百七十九号）の一部改正、薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品（厚生労働省告示第二百二十五号）が発出され、平成24年10月1日から SLP 審査が制度化され国家検定において施行されることになった。このことにより、我が国のワクチンに対する国家検定制度が、国際的なロットリリース制度と調和されるとともに、国の健康危機管理上重要度の高いワクチンの品質確保・品質保証の向上に寄与し、ワクチンに対する安全・安心の保証に繋がることで、安心して接種可能なワクチンを国民に提供する体制の充実に貢献することが期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び  
所属研究機関における職名

倉根一郎	国立感染症研究所 副所長
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス三部 室長
内藤誠之郎	国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官
落合雅樹	国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官
佐々木次雄	独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 技術系嘱託職員 (平成21～23年度)
荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
高橋元秀	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
和田昭仁	国立感染症研究所 細菌第一部 室長 (平成21及び22年度)
柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
岩城正昭	国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官
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 (平成23年度)

A. 研究目的

世界保健機関 (WHO) は、各国のワクチンのロットリリース体制の調査及びその評価を行った結果を踏まえ、2010年に「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO-GL)」を作成し、ロット毎の製品の製造及び試験の記録を要約したサマリーロットプロトコール (SLP) の審査を基軸とするワクチンのロットリリースのあり方を示した。現在、日本が実施している国家検定 (試験による品質確認) と WHO-GL との間には齟齬があり、WHO-GL では、特に製造記録による品質確認の点においては、SLP 審査の実施と GMP 調査との連携による品質保証制度の確立とその充実が求められている。したがって、我が国の検定制度の国際的な整合を図る目的で、ワクチンの品質確保の向上に資する調査・研究を行う。具体的には、我が国の規制当局 (National Regulatory Authorities : NRA) である厚生労働省 (厚生省)、GMP 調査及び製造販売承認審査の実施機関である独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と国家試験機関 (National Control Laboratory : NCL) である国立感染症研究所 (感染研) の協力の下に、諸外国におけるワクチンのロットリリース体制との比較分析を行い、GMP 調査結果をロットリリースに結びつける品質保証システムの確立及びその評価システムの導入のための問題点の整理を行う。あわせて、我が国の薬事制度に適した SLP 様式の作成方針について検討を行う。以上の調査・研究に基づき、我が国におけるワクチンの品質確保及び品質保証のさらなる向上を図るために必要な国家検定のあり方について提言を行う。

## B. 研究方法

諸外国におけるロットリリースの制度と我が国の検定制度の違いを分析した。とくに SLP の審査と GMP の調査結果をロットリリースへどのように反映させているかに関して、諸外国における実態の調査及び比較検討を行った。また、WHO の生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会 (Expert Committee on Biological Standardization : ECBS) に提出された WHO-GL 案の内容を班員で議論し、その結果を分析し、我が国へ SLP を導入するに当たっての問題点を洗い出した。

日本における SLP 審査を実施する機関について求められる要件、SLP 審査の導入において問題となる点を整理し、問題を解決するための具体的な対応策を検討しながら、適任機関の検討を行った。さらに、WHO は製剤毎の Recommendation あるいは Guideline において SLP 様式のモデルを示していることを踏まえ、我が国で対応できる SLP の様式について、承認申請書の記載内容に照らした SLP 様式の作成方針を検討した。また、SLP 導入にあたり整備すべき法令等の検討を行った。

WHO が示す国際的な調和を視野に入れたロットリリースのあり方を踏まえ、中・長期的な我が国のロットリリースのあり方の改善策を具体化させるため、必要に応じ規制当局である厚労省と協議を行い、提言書をまとめた。

(倫理面への配慮)

実験動物の取り扱いに際しては、国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得たうえで行った。飼育管理は国立感染症研究所動物実験実施規程に準じて行った。

## C. 研究結果

### 1) 全体概要

本研究班では、国際調和を考慮し日本のワクチンの国家検定とロットリリースのあり方を検討していくことにした。現実問題としては、SLP 審査の導入が課題となるが、SLP 審査の制度を日本としても導入すべきであるということで概ね一致した。本研究班では、まず現状の国家検定制度で保証している品質レベルを低下させることなく、近い将来導入ができるような SLP 審査の導入について検討し、その案を提言していくことを目標とした。SLP 審査は、現在実施している国家検定 (試験) に追加する形で、ロットリリースを行う際に感染研が実施していくことが現時点では最も適切であるが、その際には、承認に関する情報や GMP 調査に関する情報が不可欠となることが課題として挙げられた。

SLP 導入に向けて、SLP 審査の対象とする製剤は治療用ワクチンを除く全ワクチンとし、事前準備として SLP 審査を担当する感染研への承認書の開示が必要となるため、その具体的な方法、また、コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD) の開示についてもその必要性を含め検討された。SLP 様式の作成については、WHO Technical Report Series (TRS) あるいは欧州の検定基準 (Official Control Authority Batch Release guidelines : OCABR) に示されている SLP 様式のモデルを参考として作成すること等の方針が決められた。SLP 審査は最新の承認書に基づき審査をする必要があるため、承認事項の一部変更承認申請 (一変) があつた際の感染研への情報伝達等に関する手順をルール化する必要性が指摘された。

また、SLP 審査における判定の考え方については、製造販売承認を担う厚労省医薬食品局審査管理課及び PMDA 生物系審査第二部、GMP 適合性調査を担う厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（監麻課）及び PMDA 品質管理部並びに国家検定を担う感染研との間で適合・不適合の考え方に齟齬がないよう調整する必要性が認識された。

SLP 審査を国家検定に導入する際に必要となる関係法令等の整備については、監麻課において検討することとし、SLP 審査を本格施行する前に、試行を行い、SLP 審査システムや SLP 様式の適切性を検証する期間を設け、その間に必要な改善を図ることが望ましいとの結論に至った。

こうした研究成果に基づき、平成 22 年 12 月 10 日に厚労省医薬食品局長に対し「ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言」が提出され（資料 1）、平成 23 年 4 月 8 日に厚労省医薬食品局監麻課からワクチンの国家検定への SLP 審査導入に係るパブリックコメントの募集「薬事法施行規則の一部改正等に関する御意見の募集について」がなされた（資料 2）。平成 23 年 7 月 4 日には薬事法施行規則の一部改正、薬事法第四十三条第一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（昭和三十八年厚生省告示第二百七十九号）の一部改正、薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品（厚生労働省告示第二百二十五号）が発出され、平成 24 年 10 月 1 日から SLP 審査が制度化され国家検定において施行されることになった（資料 3）。平成 23 年 7 月 8

日には、厚労省医薬食品局監麻課から薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置について（薬食監麻発 0708 第 4 号及び第 6 号）がそれぞれ各都道府県衛生主管部（局）長及び国立感染症研究所長、薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置及び同期間の活用について（依頼）（薬食監麻発 0708 第 5 号）が社団法人細菌製剤協会理事長に通知され、SLP 審査の円滑な施行を行う観点から試行期間が設置された（資料 4）。

## 2) 各研究分担者の結果報告の要約

倉根研究分担者：近年、動物を使用した国家検定試験を見直す動きが世界的に広がっている。本研究では、致死的な攻撃試験を行っている狂犬病ワクチンについて国際的な動向の情報収集を行うとともに、人道的エンドポイントの導入の検討および *in vitro* 不活化試験法の開発を行った。その結果、動物用ワクチンについては代替法の導入が進んでいるものの、ヒト用ワクチンでは今後国際的バリデーションの実施を含めた検討が必要であることが分かった。攻撃試験を実施する際には、試験結果に影響を及ぼさない範囲で出来る限りの動物に対する苦痛軽減措置が取られることが強く求められている。そこで、人道的エンドポイントの導入について検討した結果、動物が苦痛を感じる期間を約 4 日間短縮できることが明らかにされた。また、今回開発した *in vitro* 試験法は現行の哺乳マウス接種法に比べ約 5 倍の高い検出感度を有することが明らかにされた。今後、国際的な動向を踏まえこれらの試験法改善に向けて努力

していくことが重要と考えられた。

荒川・柴山研究分担者：この研究では、ユニセフ等国連機関に輸出されるワクチンの国による品質保証の方法について WHO の考え方と日本の現状を比較検討した。WHO は国連機関が買い上げるワクチンについては製造/リリース国が証明書(Certificate)を発行することを求めている。そして、この証明書は、少なくとも SLP の審査によることが明記されている。全ロットの試験は求めている。そのロットリリースは法律に基づいていることを求めている。日本からは、BCG ワクチンがユニセフ向けに輸出されている。日本においては輸出用ワクチンのロットリリースについては法律で規定されていない。そのため輸出にあたっては、感染研においてロット毎に SLP を審査し、また 10 ロットに 1 ロット程度の割合で依頼試験として試験を実施し、それらの結果を考慮して感染研所長名で証明書を発行して国としてのロットリリースとしている。また、承認や変更の管理に関しても輸出用ワクチンには日本においては法律の規定がないが、WHO はこれらについても製造国の NRA の関与を求めている。BCG ワクチンについては、輸出向け製品は国内向け製品と同じ製法、製造工程を用いているため、国内向け製剤とほぼ連動しており、感染研としては現行の方式で実質的には国内向け製品と同等の品質保証がされていると解釈している。しかし WHO は今後、製造/リリース国の NRA の関与を強く求めてくる傾向にある。これらの状況から、今後日本においても輸出向けワクチンについても関連法令および品質保証体制を整備するのが望ましいと考えられる。

ところで、感染研においてユニセフ向け輸出用 BCG ワクチンの SLP、バッチレコードの審査で、規格値、製造方法、工程管理を確認しているが、これまで審査に提出されたロットでは特段の逸脱はない。実際、依頼試験の力価試験で不適合になったロットも無い。国内向け製剤の国家検定は、全ロット検定(試験)が実施されているが、WHO から全ロット検定(試験)の廃止を提案されているところである。書類審査で品質が同等/同質であることが担保出来れば、国家検定の試験の頻度を減らすことは可能と考えられる。承認書は、実際に販売する医薬品が、非臨床、臨床試験に供したものと同等/同質な品質であることが保証できるように規格、製造方法、工程管理を規定しているものであるが、実際には承認書にどこまで記載されているかについては、その製剤の特質や製造所の状況により異なると考えられるため、実際に全ロット検定(試験)を廃止する為には、SLP にどのような情報が必要かを慎重に検討する必要があると考えられる。

浜口研究分担者：我々は異常毒性否定試験の国際調和に向けた対応のため、ワクチンのロットリリースへの SLP 導入に伴う異常毒性否定試験の今後のあり方について (H21-22 年度)、また 3R の観点から試験法の改良について (H23 年度) 検討してきた。

今後の異常毒性否定試験のあり方に関しては、製剤の安定した均一性を把握するための異常毒性否定試験の評価項目は、SLP での確認が可能になると思われる。安定した均一性の確認ができた所で、異常毒性否定試験の国家検定項目からの削除可能と考えられる。しかし、①特に新規製剤の均一



性の確認は重要な項目であるので、特殊な事情を除き、製造販売承認後一定の期間、母集団作成の上、異常毒性否定試験を国家試験として実施する。②異常毒性否定試験に用いる接種サンプル量は 3R の考え方に基づき、動物への負担を考慮し設定する事を検討する。③異常毒性否定試験に取って代わるより効果的な試験法が確立され、導入が可能であるならば、検討する。SLP 導入一定期間後、上記(①~③)の考え方について検討を行うことが示された。

また試験法の改良に関してはワクチン接種後の体重減少率の高い肺炎球菌ワクチンについて、3R の苦痛軽減の観点より、接種量の変更が可能か検討した。通常 5mL の肺炎球菌ワクチンを接種すると、-10 から -15% の体重減少が接種後 1 日目、2 日目に認められる。そこでワクチンを 5mL, 2.5mL, 1mL, 0.5mL で接種した所、何れにおいても著大な体重減少の改善は認められず、0.5mL においても -8% 前後の体重減少が認められた。また、病理・血液検査に関しては 5mL 接種との変化は認められなかった。

よって肺炎球菌ワクチン接種後に起こる体重減少は、接種量とは関係なく、製剤それ自体の特性によるものであると考えられた。製剤の特性として体重が減少する場合は、変更の必要性は無いと考えられる。

**加藤研究分担者：**SLP 審査を国が行うメリットがワクチンの品質管理上ほんとうにあるのかについては、しっかりと検証する必要がある。

仮に、SLP 審査により今までは国が知り得なかった特定の段階の製剤の品質のみならず、製造の各行程レベルで国が製品の均一性を確認できれば、製品の信頼性に対す

る国の理解が深まると予想される。これは、SLP 審査により製品の品質をロット毎に規格基準を満たしていることで担保するスタンスとは異なり、承認書に記載された製品と同等であることを確認するという位置づけである。

SLP 審査により、製品の均質性、安定性が優れており製造所と国の二回の試験の必要が無いと判断されるに至った場合には、検定項目から試験を削除すること、あるいは、全ロット検定の原則を覆し、製品の安定性に応じた任意のロット検定に形をかえることも検討に値する。

SLP 審査を実施するにあたって、製品の均質性を評価するパラメータが臨床的にも正しいか否かを常に気にかけておく必要性がある。今後、稼働すると思われる結核感染症課に設置されるワクチンの副反応情報を管理する一元化システムが注目される。臨床試験成績で得られる結果は限られており、その限られた結果と非臨床試験の結果を結びつけるのは自ずと限界がある。副作用情報と SLP 情報のデータリンクは重要である。

**内藤研究分担者：**感染研で実施されているワクチンに対する国家検定の品質の向上に向けて、国際調和も視野に入れて検討を行った。WHOでは、ワクチン規制機関/制度の評価指標を公開している。この評価指標を用いて我が国の国家検定制度を検証したところ、幾つかの点で齟齬が見られた。特に、ワクチンのロットリリースを規制当局が許可する際に、SLPの審査を実施すべきとしている点で、大きな違いが認められ、早急な対応が必要と考えられた。

国家検定を含む我が国の薬事制度の歴史

を検討したところ、現行の試験を中心とする検定制度は、昭和22年の導入当初にまで遡ることができることが分かった。その後、昭和54年の薬事法改正により、医薬品の規制は、日本薬局方などの「基準」を中心とする制度から製品ごとに有効性と安全性などを評価・確認する「製造販売承認」を中心とする制度に転換したと考えられたが、検定制度には大きな変更が加えられることはなかった。国家検定にSLPを審査する制度を導入することは、現行の我が国の薬事制度にも整合的であると考えられた。

平成23年7月4日に発布された薬事法施行規則の改正及び関連告示により、ワクチンの国家検定において、製造・試験記録等要約書（SLP）を審査する制度が導入されることになった。改正された薬事法施行規則では、感染研がSLPの様式を定めて製造販売業者に通知し、製造販売業者は、検定申請において様式にしたがって作成したSLPを感染研に提出することが規定されている。感染研は検定基準に従ってSLPを精査し、可否を判定する。今般の法令改正により導入される制度は、WHOが示しているワクチンロットリリースのガイドラインにも合致するものであると考えられた。SLP審査制度を実効性のあるものとするためには、SLPの様式を適切に定めることが重要であると考えられた。そこで、SLP審査の目的に叶い、我が国のワクチンの品質確保に資するとともに国際的にも調和したSLP様式のあり方について、関連する法令等及びWHOガイドラインに基づいて検討した。その結果、SLP様式は、製剤種の特性も考慮に入れながら、当該品目の承認書の記載事項から品質管理上の重要項目（品質に重大な影響のある項目、製

造の一貫性を示す項目、製造のトレーサビリティに関わる項目）を選択して、製品ごとに作成する必要があると考えられた。

SLP審査制度が導入されることにより、感染研には、ワクチンのロットごとの製造及び試験に関する情報が、これまで以上に集積されることになる。これらの情報を適切に評価、利用する方策を検討することが、国家検定の品質のさらなる向上にとって重要と考える。

高橋研究分担者：感染研で平成19年に実施したEPI関連ワクチン（沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPTワクチン）、BCGワクチン、経口生ポリオワクチン及び乾燥弱毒生麻しんワクチンの4製剤と、DPT用ジフテリア・破傷風トキソイド、ポリオワクチン、麻しんワクチンの中間段階）について、そのSLPの精査に関する事項を検証した。上記4製剤の最終製品および中間製品について検定提出時の合計73ロットを対象にした。製剤の内訳はDPTワクチンが54ロット、BCGワクチンが9ロット、ポリオワクチンが2ロット及び麻しんワクチンは8ロットであった。試験担当者が各ロット当たりSLPの査読に要した時間は、概ね30-60分であった。実施後の担当者の意見として、利点は、製造工程と試験に関する全体像の把握ができたこと、製造所で行っている試験法の問題が明らかになったことがあげられた。問題点は、作業が予想したより大変であること、書類の保管場所の確保が必要であること、査読を行うに必要な教育と人材育成が必要であること、製造所間でSLPへの対応に差があったこと、さらにSLPに記載されるべき内容に関し検討をする必要がある等であった。また、生データを電子化

で提出してもらおう等の効率化を検討する必要があるとの意見があった。すべての担当者はSLP導入の必要性を感じているが、業務量が増えること、またその業務に対する人事評価の位置づけに対する所の対応を求めていることを総括している。

ワクチンのロットリリース時のSLP審査導入に伴い実施機関に求められる要件、問題点を整理するために、感染研とほぼ同様な国家研究機関として品質保証の機能をもつ英国National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) を訪問し、当所におけるNCLとして機能充実を計るための問題を解決するための具体策を検証した。感染研の業務は感染症に関する治療、診断、予防および疫学について、国内外に目を向けて科学的な根拠を国民に示すことであり、NIBSCとは求められている機能に差異があった。予防を主眼とするワクチンの品質管理については、おもに国家検定として関わってきた感染研の業務にSLPの書類審査が追加される訳であるが、NCLとして感染症の予防領域を科学的見地から責任もって示すには、品質管理に関わる基礎研究の継続は重要と考えられた。

落合研究分担者：WHOはワクチンのロットリリースに対する基本的な考え方として、規制当局は最低限、製造所が作成したSLPの審査に基づきロットリリースを実施することを要求している。一方、我が国の国家検定では製造販売業者に対して自家試験の記録を記載した書類の提出は求められているが、検定機関における自家試験記録の評価は制度化されておらず、製造記録の提出も求められてこなかった。本研究班の成果に基づき「ワクチン国家検定へのサマリー

ロットプロトコール・レビュー制度導入の提言」がなされ、ワクチンの品質保証システムの向上、また国際調和の観点から、我が国においてSLP審査が国家検定の一部として制度化され導入されることになった。

国家検定へのSLP審査の導入により、感染研は、ワクチンの承認事項の一部変更等の情報やロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになる。我が国唯一の生物学的製剤の検定機関として感染研は、予防接種後副反応報告の調査・評価に協力するとともに、副反応報告から得られた情報を活用しワクチンの品質及び品質管理手法等に係る改良の検討を進めることで、ワクチンのさらなる品質向上に貢献していくことが重要と考えられた。そのためには、関係機関が必要な情報を共有し有効に活用する仕組みを制度化していく必要がある。

一方で、感染研で実施している国家検定に対する品質マネジメントシステムは、適切かつ有効に実施されていると考えられたが、試験所の国際標準規格であるISO/IEC17025の要求事項等を参考に改善を進めることで、国家検定の品質及び信頼性を更に高めていくことが望まれた。また、各国検定機関との情報交換及び意見交換を通じ、検定手法の国際的な調和を図ると共に、感染研で実施する国家検定の品質マネジメントシステムを適宜改善し、検定業務の品質向上につなげていくことは重要であると考えられた。

佐々木研究分担者：新型インフルエンザワクチン(H1N1)の緊急輸入に当たり、GSK社及びノバルティス社にGMP調査に出かけた。その際に、新型インフルエンザワクチン並びに他のワクチンに対する国

家検定制度を調査した。収集情報より、日本と欧米の違いを要約すると、①日本とEUは検定料金を支払い、試験項目も明らかにしているが、米国、カナダでは無料であるためか、試験項目は明らかにされていない、②日本では検定用製品の抜き取りは薬事監視員が行うが、欧米では製造所が行い、製造後直ちに製品を検定機関に送付することが可能である、③出荷承認書（日本の検定結果の通知）は、日本では郵送であるが、欧米ではFax又はE-メールで行っている、④日本では検定合格品に検定証紙を貼付しなければならないが、欧米では貼付しない。今後、検定品の抜き取りや検定合格証紙の貼付等については、海外の現状を考慮しつつ見直し検討も必要と提言した。

更に多くの国内外のワクチンメーカー及び血液製剤メーカーのGMP調査を通じて、現行の検定合格証紙の貼付は製品品質確保上のメリットはなく、検定証紙を廃止した方が国際的かつ国内的にも歓迎されるものとの結論に達した。ただし、検定合格証紙の廃止に関わらず、日本でも医薬品を医療従事者・患者・医療消費者まで安全に届けるためには、GDP（医薬品の適正流通）の強化が必要であることを提言したい。

和田研究分担者：SLP レビュー一斉試行に先駆け、CBER 向けに海外製造販売会社からリリースされた SLP をレビューすることにより、トレンドからの逸脱に対してどのような照会、指摘を行う必要があるかにつき考察した。製剤の品質確保のため、製造工程に関して感染研から指摘を行う必要があるが、その法的根拠を見つけることができなかった。今後、感染研が行う SLP レビューに付随する照会、指摘に関する法的根

拠の整理が必要であると考えられた。また、感染研で SLP レビューを行う人に対しての、法律、GMP に関する教育も必要と考えられた。

柘元研究分担者：HPV ワクチンの SLP 様式を作成して、チェックリストを用いた SLP 審査試行を行い、その業務量および問題点を検討することを目的とした。従来の自家試験記録と比較して記載される試験項目数が約4倍となり、それに応じて審査に要する時間も増加した。SLP 審査は、均一な品質のワクチンをロットリリースするための有用な制度であるが、HPV ワクチンは複雑な製造工程により製造されることから、SLP 審査を実施する上で、その製造工程と試験設定について詳細な教育訓練を審査担当者に施す必要があると考えられた。本検討により、平成24年10月からの SLP 審査導入に確実に対応するための、実地検討情報が得られた。

岩城研究分担者：WHO の DPT ワクチン関連のレギュレーションをめぐる昨今の状況について調査検討を行なった。WHO の DPT ワクチンに関する Minimum Requirement は1990年に発行された TRS800 に規定されているものが現行のレギュレーションである。制定されてからすでに20年以上が経過しており、WHO においてはアップデートが検討されており、D、T、P の全てについてのアップデートがなされる予定である。さらに、昨今の多価ワクチンの世界的使用に対応するため、「DおよびTを基本成分とする混合ワクチン（DT-based combo vaccines）」についても検討が開始されている。DTP のうちでは、先行する形で昨年の ECBS において、百日咳成分（無細胞）の Recommendation

(Minimum Requirement ではなくこのような呼称が採用されている) の制定が提案されている。D、T および Combo vaccine についても検討が開始され、2012 年の ECBS における Recommendation の制定に向けて作業が進められている。分担者は、これらに関する 2011 年の drafting group meeting および informal consultation に WHO temporary adviser の立場で参加した。

#### D. 考察

ロットリリースにおける SLP の国際的な導入状況に鑑み、早急に我が国にも SLP 審査制度を導入する必要があると考えられることから、製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を感染研が審査する制度をワクチンの国家検定に導入することを提言としてとりまとめた。

WHO では、製造販売業者が出荷するワクチンのロット毎に、NRA/NCL がロットリリースを実施することを推奨しており、2010 年に WHO-GL を作成した。WHO-GL が求めるロットリリースの必要条件は、NRA/NCL が製造販売業者から提出される SLP を審査し、当該ロットが製造販売承認書の記載事項を遵守して製造され、その品質も承認規格に適合していることを書面上で確認することである。これに加えて、製造販売業者から独立した試験機関において、必要に応じて試験を実施することも、ワクチンの品質を確保する上で有用であるとされている。一方、我が国におけるワクチン等の国家検定は、検定基準にしたがって感染研において試験を実施し、ロット毎に合否を判定している。検定申請時に、製造販売業者には自家試験記録の提出が義務づけられ、自家試

験記録は感染研において精査され、ワクチンの品質確保に役立てられているが、自家試験記録には必ずしも製造工程の記録の要約は含まれていないため、WHO の求める SLP とは異なる。また、自家試験記録は、法令に基づき提出が義務付けられているが、その内容を審査することについては、法的な根拠が明確でない。このように、現在の我が国の検定制度と WHO-GL が求めるロットリリースの制度との間には、齟齬が生じている。将来的なワクチン戦略を考えたとき、品質管理制度の国際調和は重要であり、我が国にも SLP を審査する制度を導入すべきである。その実施機関としては NCL である感染研が最も適しており、SLP の審査を実施するにあたっては、厚労省及び PMDA との緊密な連携が重要である。承認された製造方法に基づき製造を行うことは、製造所の一義的な責任であるが、それに加えて国が SLP の審査を実施することはワクチンの品質確保の面で一段と意義があるものである。一方で、感染研において実施してきた試験に基づく検定が、ワクチン品質確保に大きな貢献をしてきた事実も無視することはできない。したがって、今後の国家検定は、試験に加えて SLP の審査を導入することで、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と共に、国家健康危機管理において重要性の高いワクチンの品質確保及び品質保証のさらなる質的向上に寄与するものと考えられる。

SLP 審査の導入に向けてワクチン製品毎の SLP 様式の作成方針等、具体的な検討が進められ、検討の中から、SLP 審査における判定基準の考え方について、製造販売承認及び GMP 適合性調査を担当する厚労省、

PMDA 並びに SLP 審査を担当する感染研との間で適合・不適合の考え方に齟齬がないようにするため、SLP 審査を担当する感染研は、人材育成のための教育訓練制度を拡充するとともに、厚労省、PMDA との間で情報交流を深め、品質管理・品質保証に関する知識を深めていく必要がある。これまで感染研は、承認書の内容を業務上知る得る立場にはなかったが、SLP 審査の導入により感染研に承認書が提出されることになった。承認書の規格と検定基準に不一致が見られるケースが存在することから、検定基準には適合しているものの承認書の規格には適合していない検定試験結果を得た場合の対応について、早急な検討が必要である。将来的に、検定基準を承認書の規格に一致させていくといった考え方もあるが、承認規格の設定等にも影響を及ぼす可能性があることから、厚労省及び PMDA 等とも十分に協議し結論を出す必要がある。

現在の国家検定制度の課題として、検定合格証紙、併行検定、全ロット検定試験等が挙げられた。全ロット検定試験については、全ロット検定試験を見直し、(製品毎のリスク評価等に応じた)一部ロット検定試験を認めるような制度の導入についての検討が望まれること、及び生物基の医薬品各条でくくられている製剤毎の検定基準を見直し、製品毎の設定を認める様な制度の検討が必要と思われること等の具体的な提案がなされた。提案内容は合理性が認められるものの、これらの制度の導入には法令上の整理が必要であり、解決すべき大きな問題があることから、今後、十分な検討が必要とされた。我が国の国家検定制度を国際的な流れと調和させながら改善していくと

ともに、国家検定、承認審査、GMP 適合性調査、市販後調査を担当する組織間の連携、GMP 調査報告及び予防接種後の副反応情報を含む有害事象報告の検定への活用など、検定制度にとどまらず国としてのワクチンの品質保証体制及び制度全体の方向性についての検討が望まれる。今後も、規制当局である厚労省、GMP 調査及び承認審査等を担当する PMDA と緊密な連携を図ることが重要である。

## E. 結論

本研究班の調査・研究の成果に基づき、早急に我が国にも SLP 審査制度を導入する必要があると考えられた。そこで、製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を感染研が審査する制度をワクチンの国家検定に導入することを厚労省医薬食品局長に提言した。平成 23 年 7 月 4 日に、薬事法施行規則の一部改正等、国家検定への SLP 審査導入に係る関連法令が発出され、平成 24 年 10 月 1 日から国家検定において SLP 審査が施行されることになった。ワクチン等の生物学的製剤の品質保証システムの確立は国家戦略でもあり、国民の健康維持に不可欠である。新たに我が国の国家検定に導入される制度は、試験に加えて SLP 審査を実施することで、国際的なロットリリース制度との調和が図られるとともに、国民の健康危機管理上重要性の高いワクチンの品質確保及び品質保証のさらなる質的向上に寄与し、ワクチンに対する安全・安心の保証に繋がることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.: Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009
- 2) Horino A., Kenri T., Sasaki Y., Okamura N., and Sasaki T.: Identification of a site-specific tyrosine recombinase that mediates promoter inversions of phase-variable mpl lipoprotein genes in *Mycoplasma penetrans*. *Microbiology* 155: 1241-1249, 2009
- 3) Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhata K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K: An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan. *Biologicals*, 37, 8-17, 2009
- 4) Momose H, Imai J-I, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Masumi A, Maeyama J-I, Takizawa K, Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S, Yamaguchi K: Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccines. *Jpn J Infect Dis*, 63, 25-30, 2010
- 5) 佐々木次雄：国際調和を踏まえた無菌試験法の改正、*医薬品研究*, 40: 432-441, 2009
- 6) 神谷茂、蔵田訓、佐々木次雄、柳田修、跡見裕： *Helicobacter pylori*とマイコプラズマの重複感染、*Helicobacter Research*, 14: 33-38, 2010
- 7) Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi K.: A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. *J Biomed Biotechnol.*, 2010:361841., 2010
- 8) Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horiuchi Y, Yamaguchi K: Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of endotoxin-specific lysates. *Biologicals*, 38: 629-636, 2010
- 9) S. Kojima, S. Okada, T. Sasaki, T. Oba, A. Fujise and K. Kusuyama: Reliability Study for Membrane-Processed Water for Injection (WFI), *PDA Journal of GMP and Validation in Japan* 13: 2, 47-55, 2011
- 10) Kataoka, M., Ochiai, M., Yamamoto, A., Horiuchi, Y.: A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines. *Biologicals*, 40, 49-54, 2012

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 倉根一郎, 西條政幸 : 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における人道的エンドポイント導入の試み. 第14回日本ワクチン学会総会, 平成22年12月, 東京
- 2) 百瀬暖佳, 水上拓郎, 倉光球, 益見厚子, 滝澤和也, 前山順一, 浜口功 : 遺伝子発現解析を応用したインフルエンザHAワクチンの新たな安全性評価法構築へ向けた試み, 第14回日本ワクチン学会学術集会, 平成22年12月, 東京
- 3) Naito S, Ito Y, Kiyohara T, Kataoka M, Ochiai M, Takada K: Antigen-loaded dissolving microneedle array as a novel delivery system for skin vaccination. 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, 3-5 October 2010, Vienna, Austria
- 4) 池尻亜砂佳, 伊藤由佳子, 内藤誠之郎, 高田寛治 : 経皮ワクチン用2層、3層マイクロニードル・アレイの比較. 第14回日本ワクチン学会, 平成22年12月, 東京
- 5) 伊藤 (高山) 睦代, 中道一生, 山口 (木下) 一美, 王 麗欣, 林 昌宏, 倉根一郎, 西條政幸 : 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における不活化試験法についての検討 : 第15回日本ワクチン学会学術集会, 平成23年12月, 東京
- 6) 水上 拓郎, 倉光 球, 百瀬 暖佳, 滝沢和也, 益見 厚子, 石井 健, 浜口 功 : 網羅的遺伝子発現法を用いた経鼻インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発. 第15回日本ワクチン学会学術集会, 平成23年12月, 東京

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし