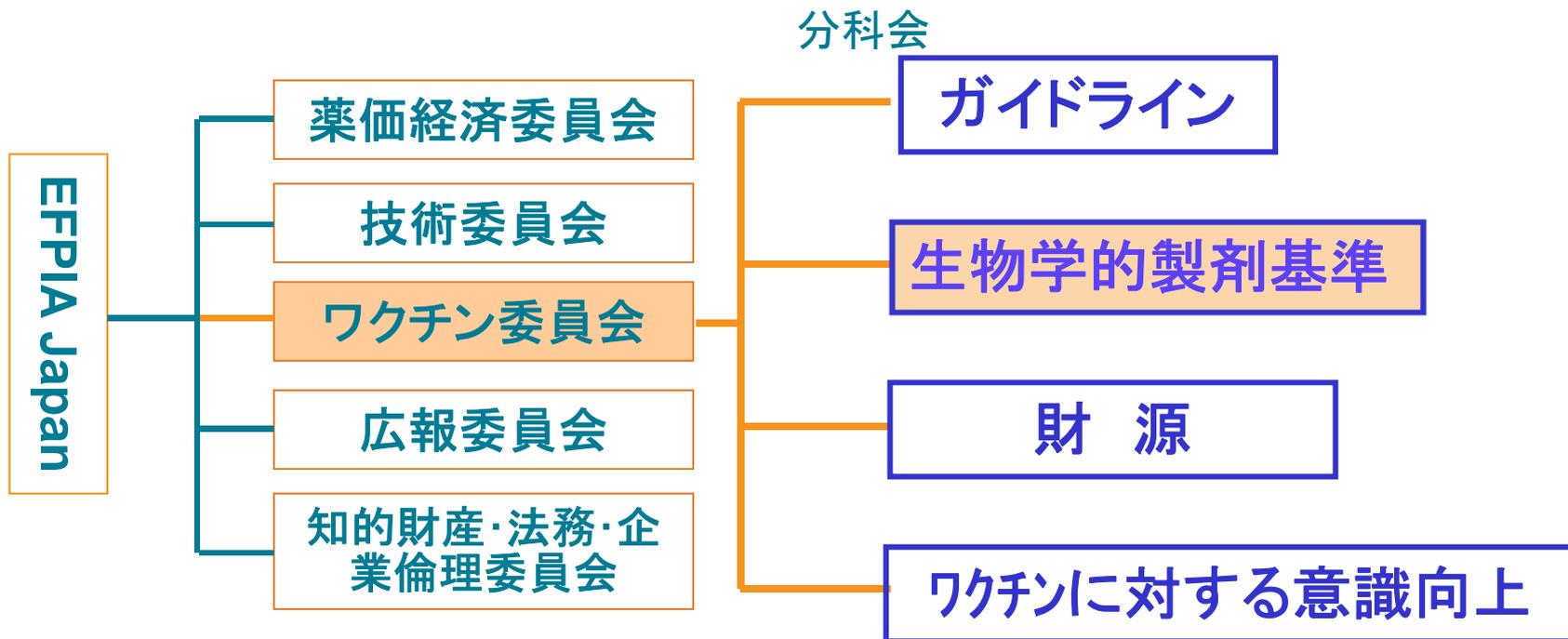


生物学的製剤基準のあり方 : 企業の立場から

EFPIAワクチン委員会

池田 昇司

2010年9月10日



ワクチン委員会活動目的

1. 新規ワクチンの開発促進
2. ワクチンギャップの解消
3. 欧州と日本とのワクチン政策担当者との連携
4. 公衆衛生への貢献

日本のワクチンに関する臨床、薬事及び技術面におけるの ハーモナイゼーション（2008年）

欧州製薬団体連合会(EFPIA)は次の2つの障壁について懸念しています。

1.世界的に使用されているワクチンが、日本で承認されるための要件を明確にした臨床開発および薬事ガイドラインがない

➤2010年5月非臨床及び臨床ガイドライン通知

2.日本のワクチン技術規格と、欧米及びWHOで広く採用されている規格との間に違いがある。

➤2009年 厚労省生物学的製剤基準改訂要望・意見募集、

➤2009年 医薬品を巡る環境の変化に対応した生物学的製剤基準改正の厚生科学研究班設置

MRBPとEPの規格及び試験方法の相違点の認識に向けての検討

- 規格及び試験方法に関して、海外と日本で相違点が存在する。
 - 最新の技術知識及び動物を用いた試験の減少の観点から、MRBPとEPの規格及び試験方法の相違点を認識するための協議が必要
- 海外と日本の相違点の背景を理解し、相違点を科学的に議論するために、規制当局、専門家及びワクチンメーカー等から構成される国際的な会議を実施する必要がある。
 - 本件を検討するためのタスクチームを設置する

EUの規格および試験方法の認証

- 海外のワクチンを日本へ速やかにかつ遅滞なく導入するために、ワクチンの規格及び試験方法の相違点の解消が必要
 - 現時点で、日本に適切な規格及び試験方法が存在しないワクチンに関しては、相違点を解消する一つの方法として、既存のEU(欧州薬局方、EP)の規格及び試験方法を認証する。
 - 例:EPの規格及び試験方法を利用可能とする記述をMRBPに明示する。

MRBPの日本薬局方(JP)への統合

- ワクチンの規格及び試験方法に関して、最新の技術知識に基づき定期的に見直される必要がある。
- 見直しは公式な場で、国際的な協力体制の中でなされることが重要。
- MRBPをJPに統合
 - JPは5年に1回の改訂が行われており、ワクチンの規格及び試験方法についても定期的な見直しが可能となる
 - 見直しのプロセスが明確化され、オープンな議論ができる
 - 欧米では、ワクチンの規格及び試験方法は、薬局方(EPまたはUSP)に記載されており、MRBPをJPに統合することで、EP/USPとの連携の進展が期待できる

海外の国立研究所による試験結果の国家検定への受け入れ

- 承認された輸入ワクチンを日本の市場に速やかにかつ不必要な重複を避けて供給するため、海外の国立研究所で実施された試験結果が存在する場合、国立感染症研究所による国家検定を実施せず、当該試験結果で市場に出荷できないか検討頂きたい。

試験の重複: 輸入ワクチンの場合

- ①海外製造所での出荷試験(及びOMCL試験)
- ②輸入後の日本での自家試験
- ③国家検定

EFPIAからの提案 1, 2

MRBPとEPの規格及び試験方法の相違点の認識に向けての検討

EUの規格および試験方法の認証

- A.1 試験方法の相違 (in vitro vs. in vivo)

例: 沈降ジフテリアトキソイドの無毒化試験

MRBP	EP
モルモット及びウサギを用いる試験	Vero細胞を用いる試験

- A.2 要求される試験項目の相違

例1: 季節性インフルエンザワクチン

MRBP	EP
pH、マウス体重減少試験、マウス白血球減少試験、異常毒性否定試験	不要

例2: 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)

MRBP	EP
異常毒性否定試験	不要

- B.1 アルミニウム含量

例: 沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(MRBP 3.2.2)

MRBP	EP
$\leq 0.3\text{mg/mL}$	$\leq 1.25\text{mg/1回投与量}$

- B.2 バルク純度試験

例: 沈降破傷風トキソイド(MRBP 3.1.1)

MRBP	EP
$\geq 1500\text{Lf/蛋白質窒素mg}$	$\geq 1000\text{Lf/蛋白質窒素mg}$

- B.3 トキソイド濃度 (MRBP 3.2.8)

例: 沈降ジフテリアトキソイド

MRBP	EP
$\geq 70\text{IU/mL}$	$\geq 30\text{IU/1回投与量}$

C.1 季節性インフルエンザワクチン

- 日本では製造株変更時に臨床試験や薬事的な手続が要求されていない。
 - EUでは、製造株が変わるたびに有効性・安全性確認の目的で臨床試験の実施が求められる。
- EU及びUSはWHOが選定した株を製造株として使用しているが、日本ではWHO推奨株を参考に、国立感染症研究所が製造株を選定している。
 - 海外との往来が増え、ボーダーレスな時代に沿うよう、WHO株で製造されたワクチンも国内で受け入れられるようにする。

- 海外製DTaP-IPVの日本での開発の検討
 - 国産DTaPとの互換性が問題となった(定期接種ワクチンのため)
 - MRBP(DTaP)への適合が必要条件
基準に適合しない項目
 - アルミニウム含量
 - マウス体重減少試験
 - 純度試験、など
 - この違いが、互換性に及ぼす影響は？
 - 臨床試験で、国産品と同等の安全性・有効性を担保できるか？



海外製4種混合ワクチン開発の障壁

- WHO選定ウイルス株の違い

- 平成21年度

日本

A型株

A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)

A/ウルグアイ/716/2007 (H3N2)

B型株

B/ブリスベン/60/2008

WHO

A型株

A/ブリスベン/59/2007 (H1N1)

A/ブリスベン/10/2007 (H3N2)

B型株

B/ブリスベン/60/2008

- 平成22年度

日本

A型株

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)

A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)

B型株

B/ブリスベン/60/2008.

WHO

A型株

A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)

A/パース/16/2009 (H3N2)

B型株

B/ブリスベン/60/2008.

- 選定株が異なるため、日本株は日本向き、WHO株はその他の国向きと区別して製造されないとならない。
- 海外で日本株ワクチンを製造、輸入することは時間的に困難。

- 一定量の試験検体をモルモットの腹腔内に投与し、その後の体重変化を指標に過去の製剤との同質性および異常性を検出する試験法（生物学的製剤基準解説より）
- (1)GMPの進展によりロット間で高い同質性が認められるようになってきたこと、(2)動物愛護の観点、から欧米では本試験を設定しない、または廃止する方向に向かっている。
- 一方、日本では、一部の例外を除き全ワクチンで必須の試験である。従って新規のワクチンを海外より導入する際に問題となっている。

- 生物学的製剤における動物を使用する品質試験の削減
- 3Rsの推進 (Refinement, Reduction, Replacement)
- 異毒試験廃止のため考慮すべき課題
 - 異毒試験にどのような情報を期待するのか？
 - 各バッチの品質評価にその情報は必須か？
 - 製造法の進歩により、動物試験により検出可能な不純物が含まれる可能性はほとんどない？
 - 動物試験により情報が必須なら、動物を丸ごと使用しない他の方法はないか？
 - 動物試験による情報が必須で、動物を丸ごと使用しなければならぬ場合、少ない動物の使用試験できるように、誤差を減らせないか？

- EP 3rd Ed. (1 January 1997 改訂)
 - *The production method is validated to demonstrate that the product, if tested, would comply with the test for abnormal toxicity for immunosera and vaccines for human use (2.6.9)*
- EPでは、Anthraxワクチンにのみ異常毒性試験が要求されている。

- 2005年 肺炎球菌ワクチンの例
 - 異常毒性否定試験で検定不合格
 - トレンド解析の結果から、異常を検出できた：ロットの均一性を検出するのに有効な試験法。
- 生物由来の材料を用いていることを考慮すると、GMPに基づく製品であっても有効な安全性試験はロットリリース前に必須。

(厚生労働科学研究レギュラトリーサイエンス総合研究事業分担研究報告書：異常毒性否定試験の有効性と国際調和)

- 国立感染症研究所の改善提案
 - サマリーロットプロトコルを導入して、製造工程の一貫性をより詳細に審査する。
 - 製造工程の一貫性が証明された場合は、異常毒性否定試験の検定を免除または中止する。
- 検定での異常毒性否定試験免除または中止の可能性が開けたが、一旦設定された基準は簡単に削除できない。
 - 承認書の一変で異常毒性否定試験を廃止しようとする、基準と整合しなくなる問題が発生してしまう。

EFPIAからの提案 3

MRBPの日本薬局方(JP)への統合

第6章 医薬品等の基準及び検定

(日本薬局方等)

- 薬事法41条：厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。

(医薬品等の基準)

- 薬事法42条：厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができる。

(検定)

- 薬事法43条：厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。

- 昭和46年7月17日厚生省告示第263号で告示
 - 作成の基本方針「従来、その規定が不統一であった製造工程間の試験を基準全般に盛り込み、製造業者自身の段階における試験を基準に明確に規定し、義務づけることにより、よりよい品質のワクチンの供給を図ること」
- 昭和60年10月2日厚生省告示第159号をもって新たな生物学的製剤基準を告示
- 平成5年10月1日厚生省告示第217号をもって新たな生物学的製剤基準を告示
- 平成16年3月の厚生労働省告示155号をもって生物学的製剤基準 全面改正

- 製剤の品質を確保するための試験法が品目ごとに定められている。
- 各製造業者は各製剤業者ごとに自家試験を行いその製品が試験に適合することを確認する必要がある。
- 基準に従って製造されたワクチンはすべて国家検定を受け(薬事法43条)、これに合格したものでなければ販売し使用することはできない。

生物学的製剤基準には、ワクチン、抗毒素、血液製剤が収載されることになっているがその目的と意義が明確でない。

- 過去には、定期接種などに用いられる同一ワクチンを国内ワクチンメーカー数社が分担して製造していた経緯から技術的一貫性を確保する必要があったと考えられる。
- しかし、新規なワクチンでは基準を作成する必要性が不明
- 製造方法、規格及び試験方法、貯法は、他の医薬品と同様、審査を経て設定された承認書に準拠している。
- 検定基準も承認書をベースにして作成できると考える。
- そうなると新規ワクチン開発メーカーにとって、生物基準を作成することは、承認書を抜粋した技術内容が単に公開されることに過ぎずメリットはない。
- 将来発生する可能性のある後発品メーカーへの同等性指針となるとも思えない。

新規なワクチンの導入に制度が追いついていない。

- 改正の時期や手順が明確でない。
- 海外の試験方法と調和するための議論の場がない。
- 収載の基準や手続きが不明確。
 - 例えば組換え蛋白ワクチンは？普通のバイオ医薬品と品質面で何が異なるのか？
 - 治療ワクチンはどうなるのか？
 - DNAやRNAのワクチンは？ペプチドワクチンは？
 - アジュバントの取り扱いとは？原薬？添加物？
- 各条の拘束力が不明確。
 - 例えば、どういうワクチンは現行の基準に拘束され、どういうワクチンは新たに各条を起こしてしまってもよいのか区別がない。
 - 拘束される場合は、国際基準と合致しない項目があり、海外ワクチンからは参入障壁となっている。
- どのような試験を設定するのかの指針がない。
- 基準名が海外の一般名と整合しない。

指針がないので他品目を模倣して経験から案を作成するが、当局の審査で大幅に手直しされる。しかしその根拠が不明なまま、内容が公開されてしまう。

承認書	生物学的製剤基準
性状	
含湿度	含湿度
pH	pH
無菌試験	無菌試験
異常毒性否定試験	異常毒性否定試験*
エンドトキシン	エンドトキシン*
発熱試験	
多糖含量	多糖含量*
遊離多糖含量	
インフルエンザ菌、 破傷風トキソイド同定試験	インフルエンザ菌、 破傷風トキソイド同定試験
浸透圧比	
重量偏差	
不溶性異物	
不溶性微粒子	

*検定試験項目

- 承認と同時に生物基に収載される：局方との違い
- 承認書と収載内容が異なる。
 - 承認書の方が製法、規格等内容が詳細
 - 承認書の方が薬事法的には上位？
 - 承認時に生物基に収載する意義は何か？
 - ダブルスタンダード
 - 同時に収載する意義はないのでは？

- 生物学的製剤基準の見直し
 - 新規ワクチンについては、承認時に掲載しない。
 - 掲載の時期、基準や手続きを明確にする。
 - 内容の定期的な改正・見直しを実施する。
 - 海外試験法との調和を図るプロセスを示す。
 - 記載内容の海外公定書との調和を検討する。

- 現行の生物学的製剤基準を廃止する。



- (必要であれば)検定基準の概要を公開する。
- 内容を日本薬局方に統合
 - 製剤総則などで、ワクチンに求められる試験の指針を与える。
 - 生物基準と日局の一般試験法の統合
 - 各条において、製造方法と規格試験方法を規定する。
 - どのワクチンを各条に収載するのか？
 - 新しいワクチンを承認時に収載する必要性はない。
 - 複数のメーカーが製造する(可能性のある)ワクチンに限定？
 - 互換性の求められる(定期接種に組み込まれる)ワクチンに限定？
 - 生物基の一般試験方法記載が、日局原案作成要領に沿っていない場合は、統合後徐々に記載整備していく。
 - 各条については作成要領を改正しワクチンの簡略な記載方法の指針を与える。

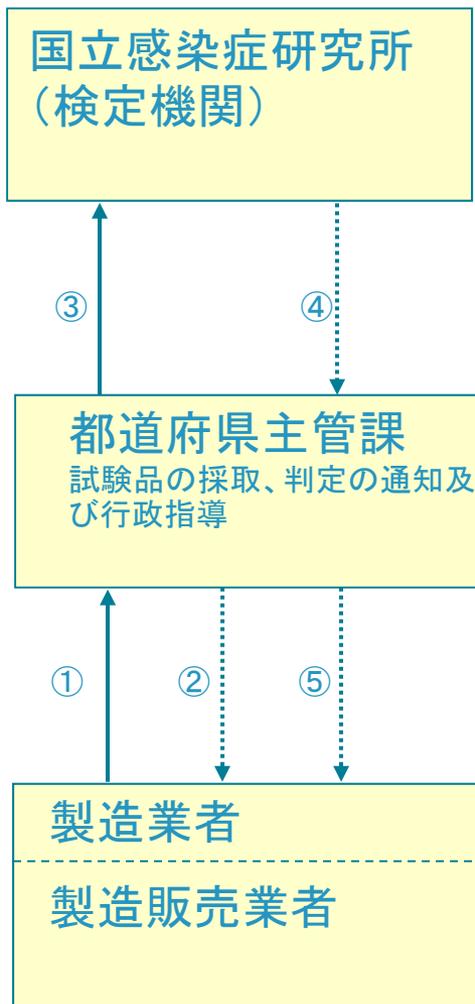
EFPIAからの提案 4

海外の国立研究所による試験結果の国家検定への受け入れ

- 厚生省告示第279号(昭和38年6月24日): 国家検定基準
 - 検定を受けべき医薬品が指定されている
- 薬事法施行令第58条～61条
- 薬事法施行規則第5章197条～203条
 - 検定の申請及び検定機関、収納及び表示、試験品の採取等、検定合格証紙、合格証紙による封等の手順が規定されている

ワクチンの国家検定の手順

薬事法43条1項による



厚労省医薬食品局監視指導麻薬対策課

(検定基準、検定品目、手数料、試験品、数量の告知及び行政的指導)

- ① 検定申請
- ② 監視員の派遣、試験品の採取、封印
- ③ 試験品及び申請書の送付
- ④ 判定の通知(合格証書の交付)
- ⑤ 判定の通知、封印の解除、合格証紙の貼付

検定に要する期間 (①~⑤): 2 - 3ヶ月

各ロットについて多大な手間と時間を要す。

緊急の場合等、海外製造所での出荷試験(及びOMCL試験)で輸入は不可能か？

検定中製品の封印



•封印、開封手続きは必要でしょうか？

•検定合格証紙も必要でしょうか？

薬事法施行規則第199条
薬事法施行令第61条



- 現在、医薬品の品質は、改正薬事法、GMP、GQPにより適切に確保されている（GMP施行後、検定不合格数が激減した）
- WHO ロットリリースシステムとの違い
 - サマリーロットプロトコル（SLP）とGMP査察に基づく
- 検定制度自体の見直しが必要ではないでしょうか？
 - 検定結果は開示されない：適合・不適合のみ通知
 - 結果の開示は必要ではないでしょうか？
 - 生物基による試験に必要な国内標準品が自由に入手できない：海外での生物基による試験実施が困難

- 海外との基準の違いを科学的に議論する場が必要です
- 日本及び海外規制専門家対話として円卓会議の開催を提案します
 - 開催時期： 2011年3月頃
 - 出席者
 - 日本のNRA, NCL専門家(厚生労働省、医薬品機構、感染症研究所等)
 - 日本のワクチンメーカー
 - 海外のワクチンメーカー
 - (可能であれば)海外の規制当局の専門家

提言(5)生物学的製剤基準の国際標準化と国家検定のあり方の再検討を

日本の感染症予防ワクチンの規格等は生物学的製剤基準に定められており、ワクチンの有効性、安全性を品質という面から支えてきた。一方、世界ではWHOの基準があり、日本とは試験法、規格等において異なっている点が多々ある。このため、日本のワクチンを海外に展開する場合、或いは海外の有益なワクチンを日本に導入する場合に、それぞれの基準による規格の差が、大きな障壁となっていることから、それらのハーモナイゼーションを強く望む。その中で、グローバルに共有できる道を最大限に拡大しつつ、高品質を維持するための日本における規格等について科学的な根拠をもとに再整備願いたい。

また、国家検定については、永年にわたり、一定の品質のワクチンを供給するための簡便な手段として定着してきたが、改正薬事法や、GMP、GQP等のもとで品質が適切に確保されるようになった現在、検定制度のあり方を再検討する時期にきているものとする。

細菌性髄膜炎から子供たちを守る会
事務局長 高畑紀一氏.

2010年7月7日第11回予防接種部会



必要なワクチンは弾力的な対応で迅速
に確保して欲しい

・国内になれば輸入すべき

海外にはあるのに日本には無いワクチンは輸入で確保を。

※足りないヒブワクチン、ポリオ緊急輸入等も

・「日本向け」の再考を