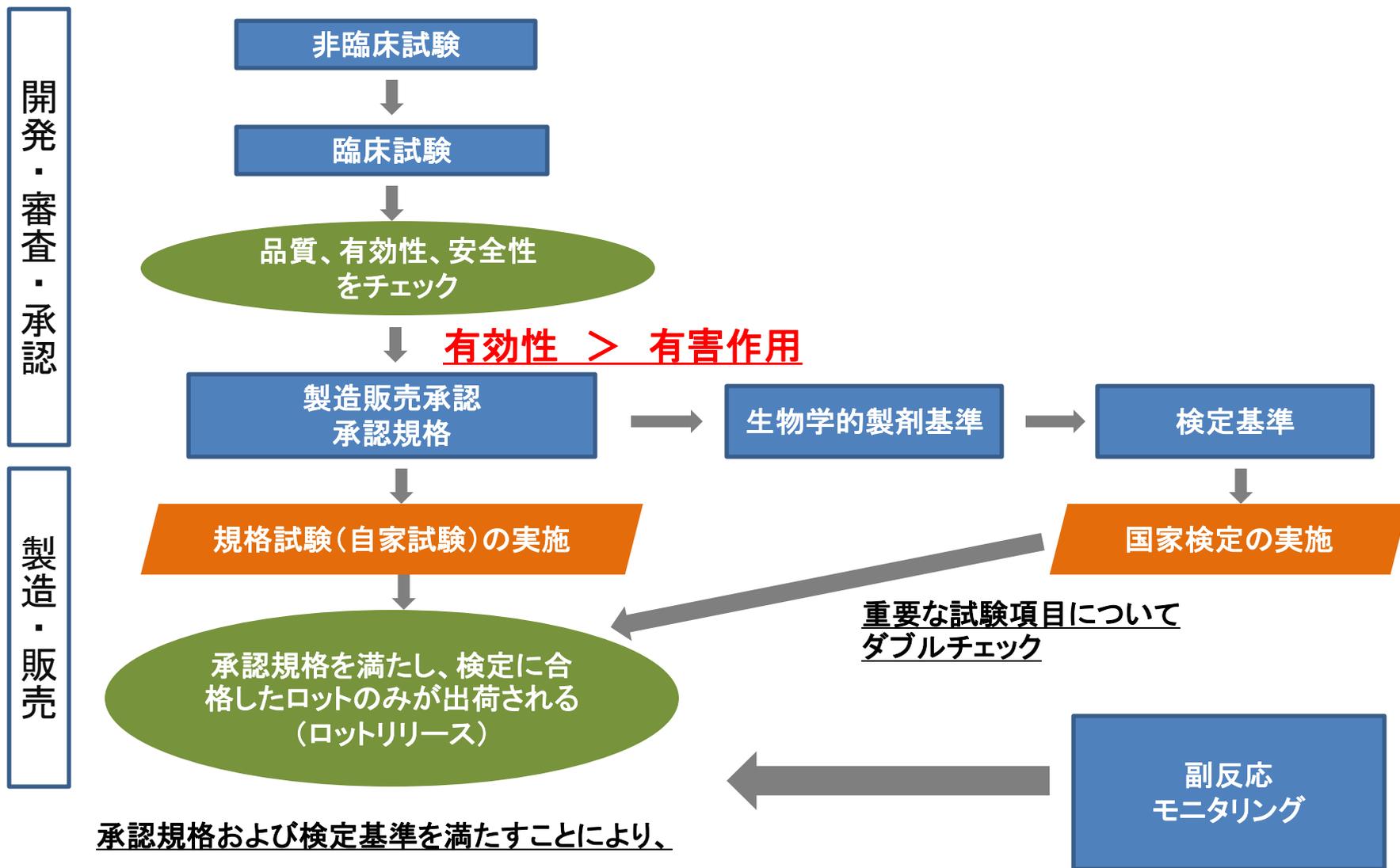


ワクチンの品質管理について

国立感染症研究所

所長 渡邊 治雄

自家試験と検定により臨床ロットとの品質の同等性を確保



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

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

ロットリリース(検定制度)の比較

	WHO	欧州	日本
製剤基準	Recommendations, Guidelines	欧州薬局方	生物学的製剤基準
ロットリリース基準	Guidelines (Draft)	OCABR*1	検定基準
検定機関	各国の規制当局	各国のOMCL*2	国立感染症研究所
プロトコールレビュー (書面審査)	全ロット SLP*3 (製造記録の 要約と自家試験記録 *4)の審査	全ロット SLP(製造記録の要 約と自家試験記録) の審査	全ロット 自家試験記録の精査 の審査
試験	全ロット、一部ロット ただし、試験技術・能力が ある機関に限る (必須とはしない)	全ロット	全ロット

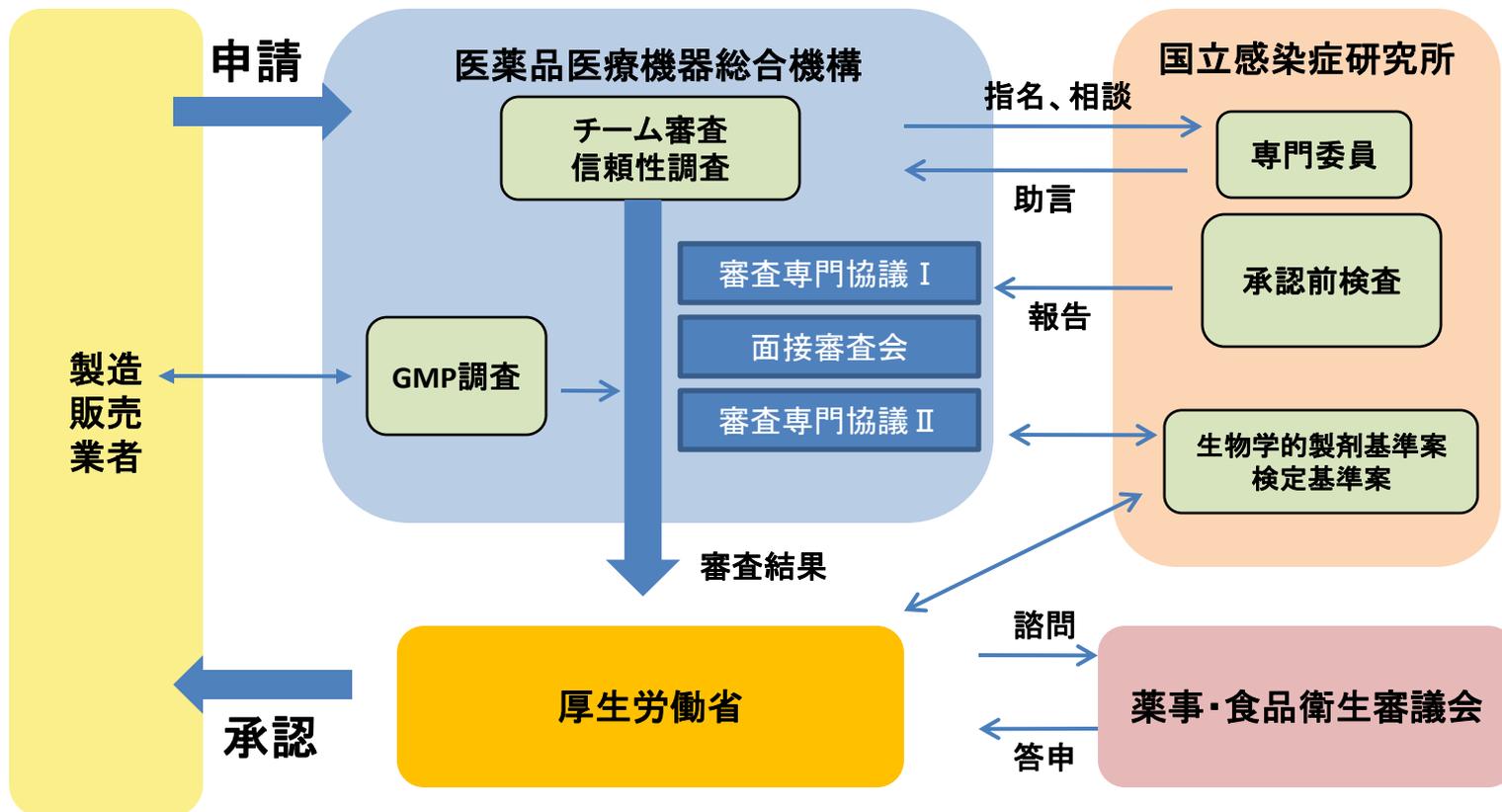
*1 Official Control Authority Batch Release guidelines

*2 Official Medicines Control Laboratories

*3 Summary Lot Protocol

*4 製造販売業者で実施した試験記録

承認審査と承認前検査、生物基準／検定基準の制定



承認前検査

- 医薬品の製造販売承認のため厚生労働大臣が必要を認める試験(以下「承認前検査」とする)は、医薬品製造販売承認申請書の規格及び試験方法について、試験研究機関(国立感染症研究所)において実地に検討を行うもの
- 検定業務等の実施又は法的な基準作成のために、事前に実地検査が必要な場合に行う

近年の実績

承認済

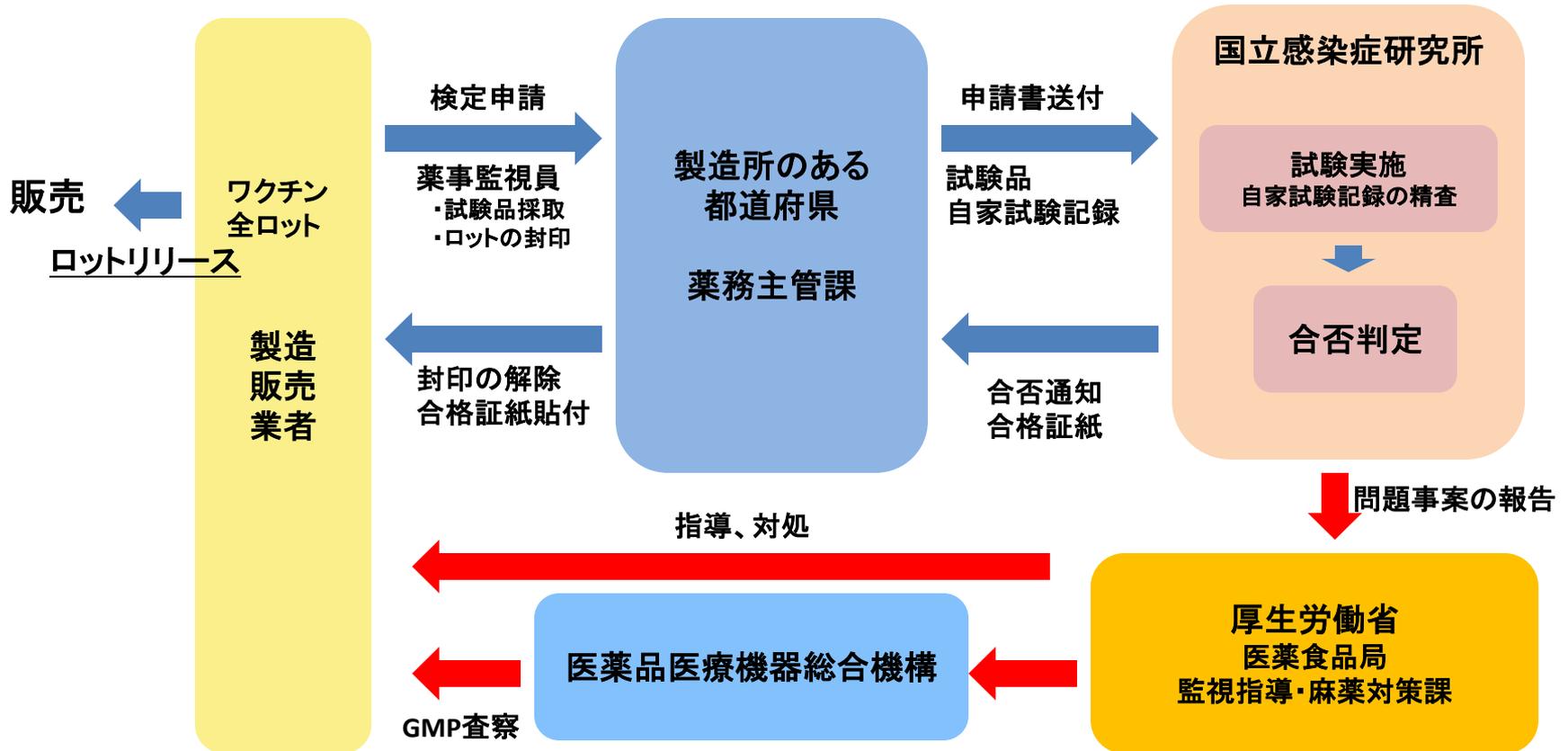
- 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「阪大微研、武田薬品」
- 肺炎球菌ワクチン
- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「阪大微研」
- 沈降インフルエンザワクチン(H5N1株)「阪大微研、北里研」
- 沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)
- 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(イラクサギンウワバ細胞由来)

承認申請中 (承認前検査受付済)

- 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「北里研」
- 乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン「化血研」

(平成 22年 3月 31日現在)

検定業務の流れ



国家検定(試験項目)一例(1)

沈降肺炎球菌結合型ワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
結合型ポリサッカライド 単価バルク	たん白質試験	設定なし
	ポリサッカライド含量試験	
	サッカライド／たん白質比 試験	
	遊離ポリサッカライド試験	
	分子量サイズ試験	
小分製品	<u>ポリサッカライド含量試験</u>	<u>ポリサッカライド含量試験</u>
	<u>エンドキシン試験</u>	<u>エンドキシン試験</u>
	性状確認試験	アルミニウム含量試験
	表示確認試験	

国家検定(試験項目)一例(2)

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
最終バルク(欧州) 原液(日本)	<u>力価試験(D, P, T)</u>	無毒化試験(D, T)
	<u>マウスヒスタミン増感試験</u>	
小分製品	性状確認試験	<u>力価試験(D, P, T)</u>
	表示確認試験	ホルムアルデヒド含量試験
	<u>エンドキシン試験</u>	<u>エンドキシン試験</u>
		異常毒性否定試験
		<u>マウスヒスタミン増感試験</u>
		無毒化試験(D, T)

国家検定(試験項目)一例(3)

インフルエンザHAワクチン

	OCABR(欧州)	検定基準(日本)
小分製品	<u>HA含量/表示確認試験</u>	<u>力価試験</u> 一元放射免疫拡散試験 又は 卵中和試験
	エンドトキシン試験	分画試験
	性状確認試験	エーテル否定試験
		たん白質含量試験
		ホルムアルデヒド含量試験
		異常毒性否定試験
		マウス白血球数減少試験

国家検定(試験項目)一例(4)

検定基準(特例承認)

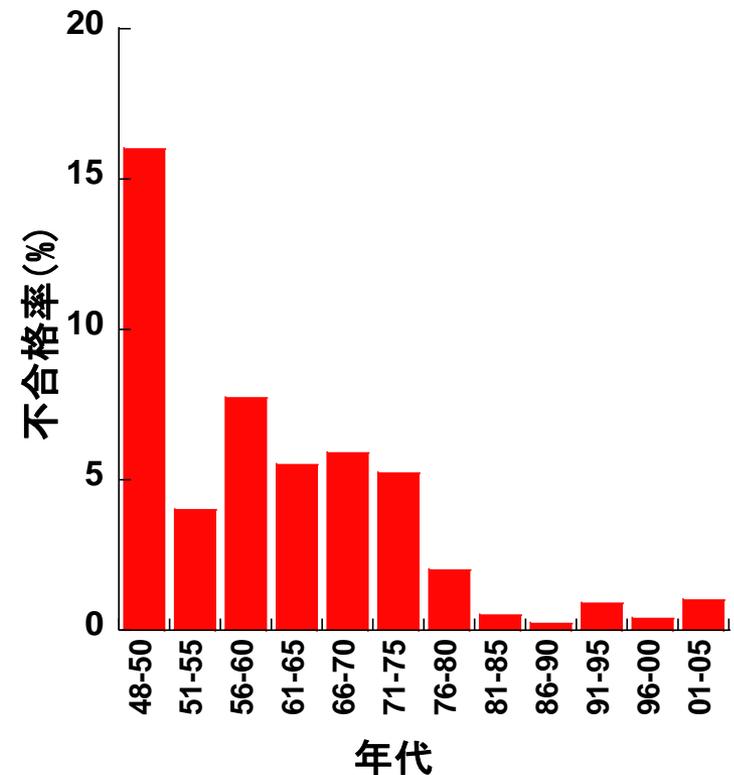
輸入A型インフルエンザHAワクチン(H1N1株)

	乳濁A型インフルエンザ HAワクチン(H1N1株)	乳濁細胞培養A型インフルエンザ HAワクチン(H1N1株)
小分製品	力価試験 一元放射免疫拡散試験	力価試験 一元放射免疫拡散試験
	ホルムアルデヒド含量試験	ホルムアルデヒド含量試験
	α -トコフェロール及び スクワレン含量試験	スクワレン含量試験
	異常毒性否定試験	異常毒性否定試験

国家検定実績

	検定実績(不合格件数／全件数)	
	ワクチン類	血液製剤類
1948 - 1950	2,605 / 16,204	0 / 16
1951 - 1955	448 / 11,107	22 / 287
1956 - 1960	422 / 5,513	79 / 670
1961 - 1965	253 / 4,586	16 / 1,477
1966 - 1970	276 / 4,652	59 / 2,342
1971 - 1975	171 / 3,273	63 / 2,582
1976 - 1980	45 / 2,218	50 / 4,367
1981 - 1985	10 / 1,906	11 / 9,221
1986 - 1990	5 / 2,020	6 / 7,401
1991 - 1995	25 / 2,654	1 / 5,739
1996 - 2000	8 / 1,806	0 / 4,422
2001 - 2005	15 / 1,445	1 / 4,051

ワクチン類の不合格率



ワクチンの品質管理向上に向けた今後の取り組み

SLP審査の導入

国際的にはワクチンのロットリリースに製造の重要工程を含む製造記録及び自家試験記録の要約(SLP)を審査することが求められている。

現在、国家検定で実施している検定試験、自家試験記録の精査と共に、製造工程記録の審査を加えてワクチン(ロット毎)の品質を総合的に評価することは、ワクチンの品質を保証する上で有用と考えられる。

今後、国家検定を実施している国立感染症研究所でSLP審査を行うことを視野に入れ、関係機関(厚生労働省、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)との緊密な連携を図りながら、法令上整備すべき点について検討し、SLP審査の導入を進める。

副反応情報との連携

国家検定は、ワクチン品質の均質性保証、国民に対して安全で有効なワクチンの供給を目的として実施されてきた。わが国には予防接種の副反応調査*(①予防接種後副反応報告、②予防接種後健康状況調査)及び予防接種健康被害救済制度*が整備されているが、国家検定成績との関連性を総合的に評価するシステムはこれまでなかった。国家検定成績と予防接種後副反応の関連性評価からワクチン品質と安全性に関する研究の進展が期待され、また品質管理手法の検証においても相互の情報交換は不可欠である。こうした評価、検証に必要な情報が迅速かつ効果的に関係機関で共有できるシステムの構築を進める。

* 予防接種法に基づくワクチン接種後の副反応

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らぬものの、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



品質の一貫性に問題？

- 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

ワクチンの副反応

国家検定では、生物学的製剤基準の医薬品各条に定められた試験法のうち、有効で安全な製剤の供給に重要と考えられる試験項目について、国でも製造販売業者とは独立に試験を実施し、当該ロットが検定基準に適合していることや臨床試験で有効性、安全性が確認されたロットとの均質性が確認されている。

- しかしワクチンは、その時代における最善の技術水準で製造され、国家検定、流通過程、接種の上で全く過誤がなく予防接種が行われた場合でも、副反応を完全に避けることはできない。

したがって、予防接種の副反応に対しては、過失に対する補償や賠償ではなく、接種を勧めた国として救済(予防接種健康被害救済制度*)がされている。

- ワクチンによる副反応は予防接種の宿命として避けることのできない問題であり、ワクチンが信頼され接種率が高くなると患者数は減少するが、副反応の問題が大きくなると接種率が低下し再び流行を起こし、また接種率が上昇するという状況が繰り返されてきた。

* 予防接種法に基づくワクチン接種による健康被害に対する救済