

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

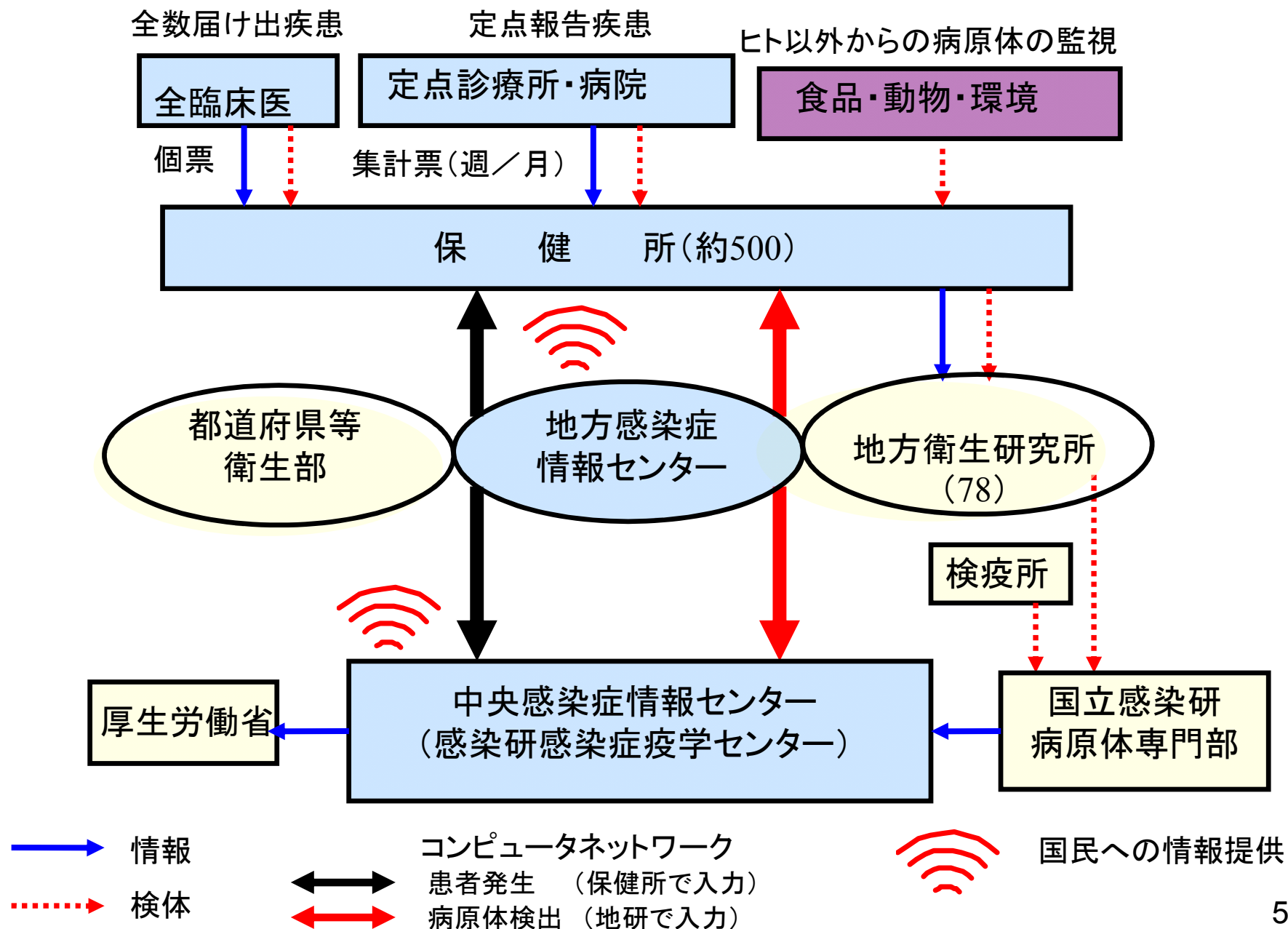
- 1) 「予防接種施策に関する総合的かつ恒常的な
評価」(予防接種・ワクチン分科会)への貢献:
(健康局)
- 2) ワクチンの科学的エビデンスに基づく
品質管理業務: (医薬食品局)

「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(積極的疫学調査等の一部関与)
- ・**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

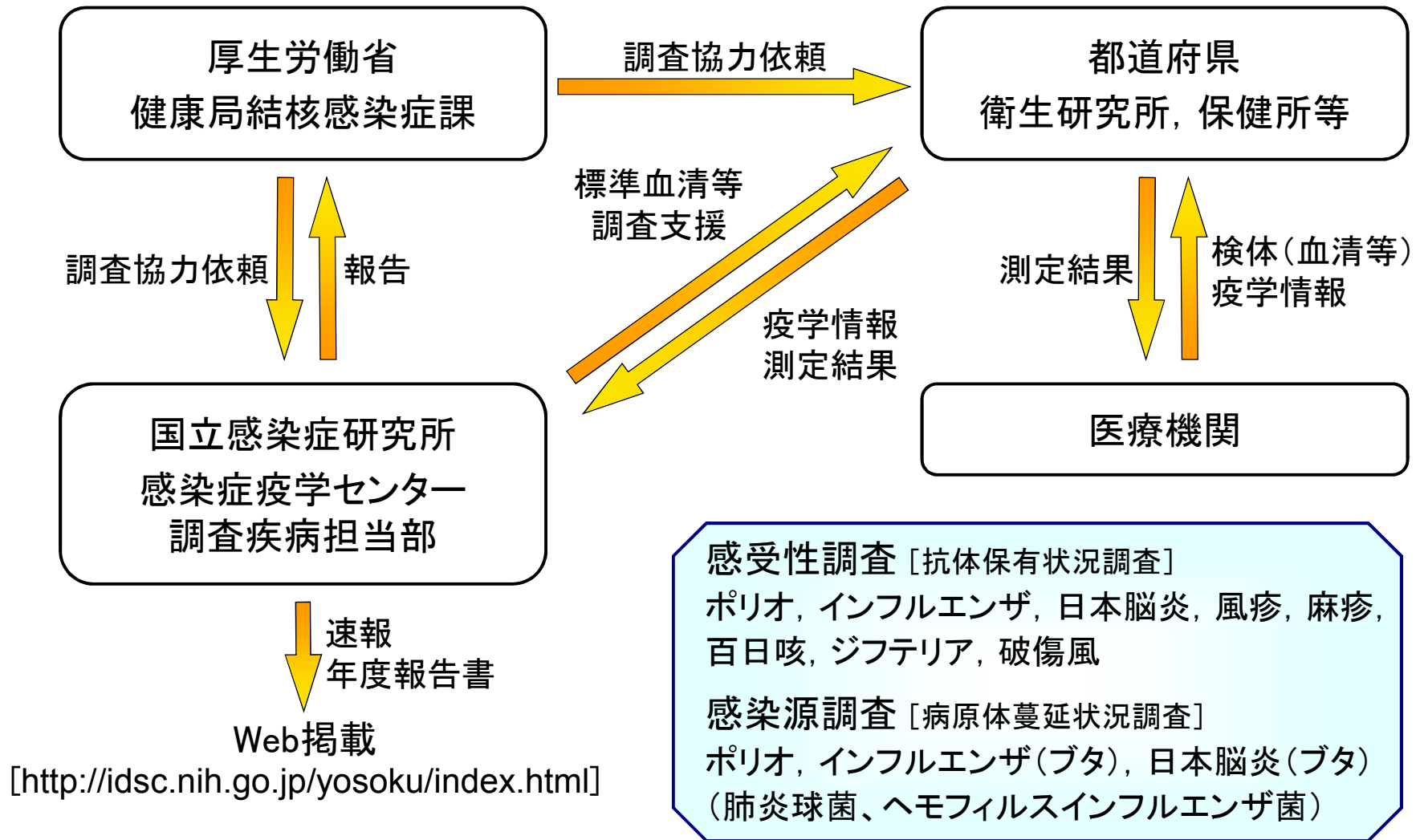
感染症発生動向調査のデータは誰でもが

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、

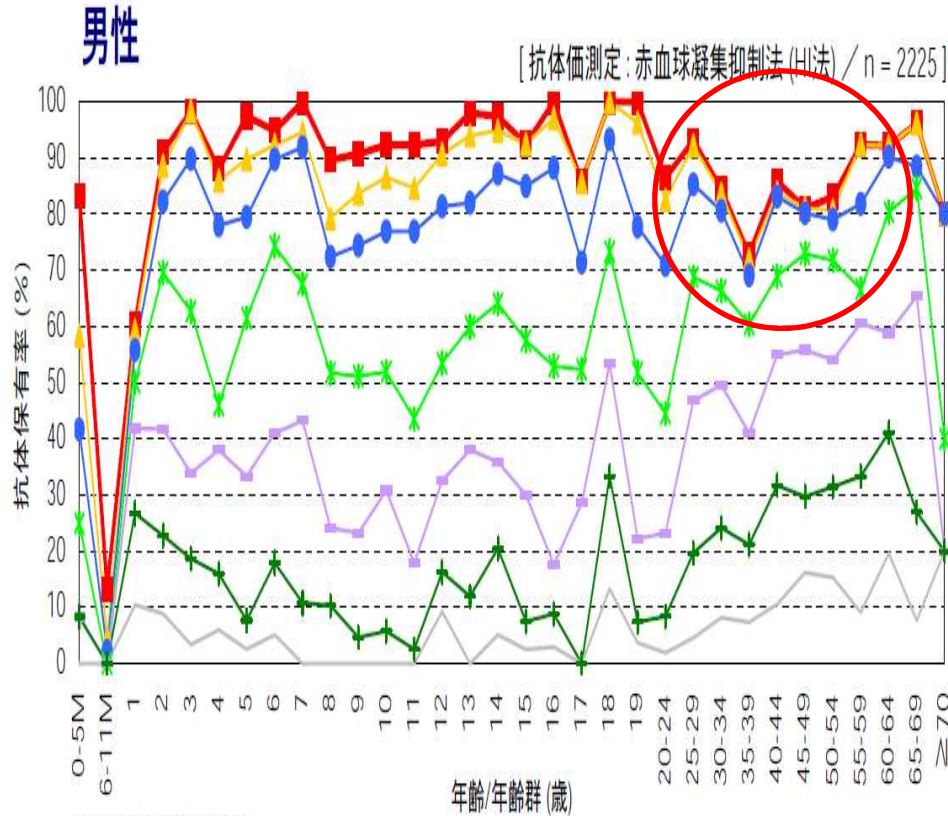
発生動向の傾向を把握はできるが、人口当たりの正確な発生数を出しにくい。Active surveillanceの実施が必要

感染症流行予測調査事業 概要図

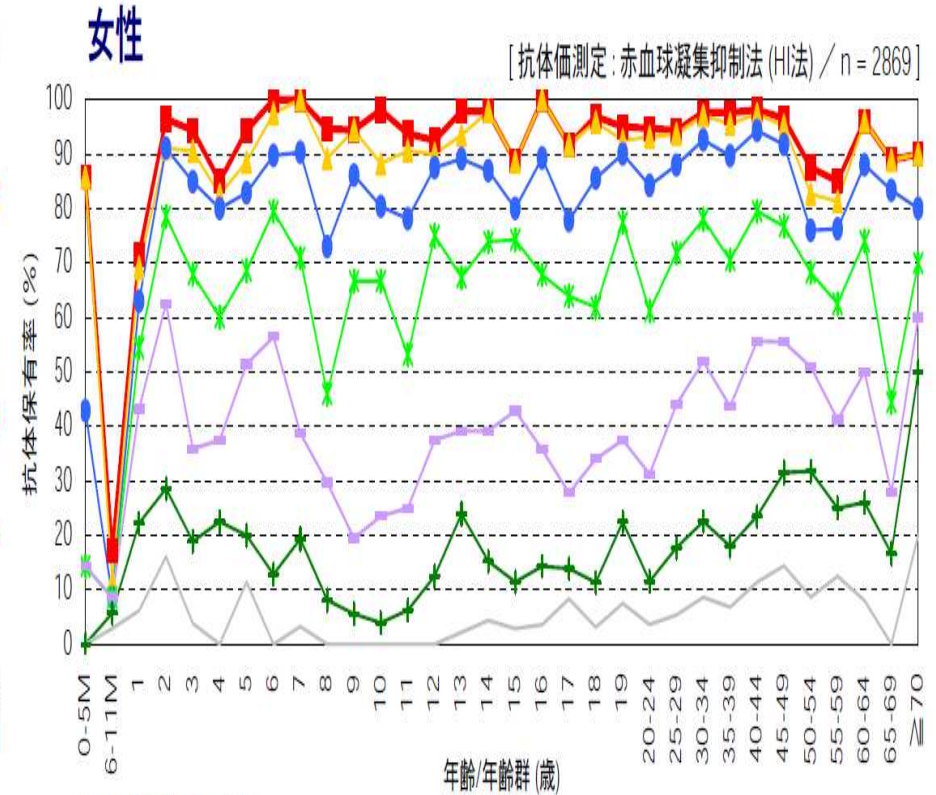


年齢/年齢群別の風疹抗体保有状況, 2012年^{※1} ～ 2012年度感染症流行予測調査より ～

※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)



※ ≥70歳群は10名未満の結果



※ 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 ■ ≥1:8 ■ ≥1:16 ■ ≥1:32 ■ ≥1:64 ■ ≥1:128 ■ ≥1:256 ■ ≥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**

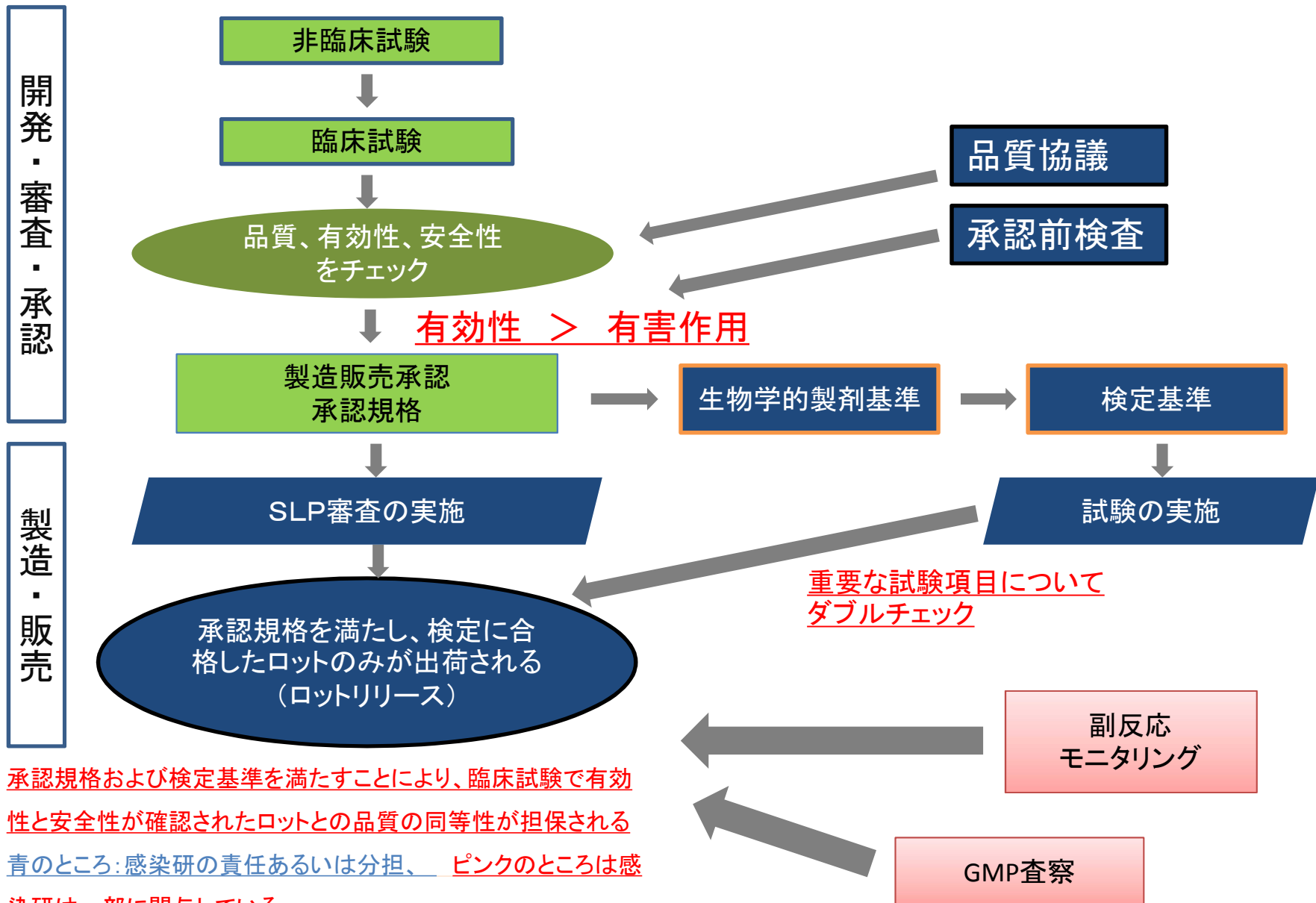
製造・試験記録等要約書 (SLP: : Summary Lot Protocol)

- 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

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.