

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物医薬品検査所長通知）新旧対照表

改正後	現 行
<p>1 動物用医薬品等の申請書等の記載方法等について</p> <p>「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下、「局長通知」という。）の第3の1の（1）のウに記載されている動物用医薬品、動物用医薬部外品及び動物用医療機器の製造販売承認申請書及び製造販売承認事項変更承認申請書並びに動物用医薬品再審査申請書に記載方法等については、別添1によること。ただし、シードロット製剤については、次の（1）及び（2）に留意すること。</p> <p>なお、これによりがたい場合は、製造販売承認申請書等を提出する前に農林水産省動物医薬品検査所（以下、「動物医薬品検査所」という。）企画連絡室審査調整課（動物用医薬品再審査申請書にあっては動物医薬品検査所企画連絡室技術指導課）に照会されたい。</p> <p>（1）シードロット製剤の承認申請等における留意事項について</p> <p>ア シードロット製剤の承認申請等に係る申請書の作成</p> <p>新規のシードロット製剤は製造販売承認申請を、また、既承認製剤をシードロット製剤とする場合には製造販売承認事項変更承認申請をする必要があるが、これらの申請に係る申請書及び添付資料の作成に当たっては、以下の事項及び別記様式1-1の「既承認製剤をシードロット製剤とする場合の製造販売承認事項変更承認申請書記載例」の（一）から（七）までを参考に整備すること。</p> <p>なお、遺伝子組換え技術を利用して作製されたシードの場合には、動物用生物学的製剤基準のシードロット規格を参照し、マスターシードの規格として「組換え遺伝子等安定性確認試験」を上記記載例に追加して設定すること。</p> <p>（2）（略）</p> <p>（3）シードロット製剤における特定動物試験の省略について</p> <p><u>シードロット製剤の最終小分製品に規定される試験項目のうち、「対象動物を用いる安全試験」、「実験小動物（マウス、モルモット）を用いる安全試験」、「生ワクチン成分（含有量試験のある成分に限る。）の力価試験（発痘試験等力価に相当する試験を含む。）」及び「異常毒性否定試験」（以下「特定動物試験」という。）</u></p>	<p>1 動物用医薬品等の申請書等の記載方法等について</p> <p>「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け12畜A第729号農林水産省畜産局長通知。以下、「局長通知」という。）の第3の1の（1）のウに記載されている動物用医薬品、動物用医薬部外品及び動物用医療機器の製造販売承認申請書及び製造販売承認事項変更承認申請書並びに動物用医薬品再審査申請書に記載方法等については、別添1によること。ただし、シードロット製剤については、次の（1）及び（2）に留意すること。</p> <p>なお、これによりがたい場合は、製造販売承認申請書等を提出する前に農林水産省動物医薬品検査所（以下、「動物医薬品検査所」という。）企画連絡室審査調整課（動物用医薬品再審査申請書にあっては動物医薬品検査所企画連絡室技術指導課）に照会されたい。</p> <p>（1）シードロット製剤の承認申請等における留意事項について</p> <p>ア シードロット製剤の承認申請等に係る申請書の作成</p> <p>新規のシードロット製剤は製造販売承認申請を、また、既承認製剤をシードロット製剤とする場合には製造販売承認事項変更承認申請をする必要があるが、これらの申請に係る申請書及び添付資料の作成に当たっては、以下の事項及び別記様式1の「既承認製剤をシードロット製剤とする場合の製造販売承認事項変更承認申請書記載例」の（一）から（七）までを参考に整備すること。なお、遺伝子組換え技術を利用して作製されたシードの場合には、動物用生物学的製剤基準のシードロット規格を参照し、マスターシードの規格として「組換え遺伝子等安定性確認試験」を上記記載例に追加して設定すること。</p> <p>（2）（略）</p> <p>[新設]</p>

については、VICH GL50R及びGL55と同一の条件を満たす場合は省略する事を可能とする。省略にあたっては製造販売承認事項変更承認申請（以下「特定動物試験省略承認申請」という。）が必要になるが、これらの申請に係る申請書及び添付資料の作成に当たっては、以下の事項を参考に整備すること。

ア 省略可能な試験の種類と対象製剤

- (ア) 対象動物を用いる安全試験：シードロット製剤
- (イ) 実験小動物を用いる安全試験：シードロット製剤
- (ウ) 生ワクチン成分（含有量試験のある成分に限る。）の力価試験（発痘試験等力価に相当する試験を含む。）：シードロット製剤
- (エ) 異常毒性否定試験：シードロット製剤

イ 省略に必要な条件

直近の連続した10バッチ以上又は3年間で連続した5バッチ以上において該当する試験（対象動物を用いる安全試験、実験小動物を用いる安全試験、生ワクチン成分（含有量試験のある成分に限る。）の力価試験（発痘試験等力価に相当する試験を含む。）、異常毒性否定試験）がそれぞれ全て適合であること

ウ 特定動物試験省略承認申請に係る申請書の作成

(ア) 申請書

- a 申請書の最初のページの右肩に「特定動物試験省略」と朱書すること。
- b 12 参考事項
最終小分製品の特定動物試験を省略するための承認申請であることを明記し、規格及び検査方法の新旧対照表を作成し添付すること。

(イ) 添付資料

添付資料は資料番号2 物理的・化学的試験に関する資料のみとし、特定動物試験を省略する根拠となる以下の試験成績等を添付すること。なお、それぞれの資料に、資料作成責任者の署名を付すこと。

a 製造記録の概要

評価の対象とする直近の連続した10バッチ以上又は3年間で連続した5バッチ以上の製造記録の概要表として各バッチの原液培養工程・原液不活化工程・最終バルク調製工程・分注工程・品質管理工程等の製造履歴を一覧できる表形式にして添付すること。（別記様式1-2 製造記録の概要票記載例）

b 自家試験成績

評価の対象とする直近の連続した10バッチ以上又は連続した3年間で5バッチ以上の自家試験成績（全ての試験項目）を添付して下さい。また、再試験を実施した場合には、不適合を含めた試験成績を必ず添付すること。（別添2の5-4 VICH GL50R及び5-5 VICH GL55において2の(3)のアの②）

c 販売に至らなかったバッチに関する情報

評価の対象とするバッチを製造した期間に、自家試験結果等何らかの理由で販売に至らなかったバッチがある場合は、当該バッチに関する製造記録・自家試験成績等を、上記 a・b に準じて作成し添付すること。(別添 2 の 5-4 VICH GL50R 及び 5-5 VICH GL55 において 2 の (3) のアの②)

d 事項変更承認申請の履歴

承認取得後に行った事項変更の内容及びその変更が及ぼす製品の安全性・有効性への影響の考察を時系列で一覧表形式で作成し添付すること。

e 特定動物試験の省略に関する考察(下記(a)～(c)を踏まえた考察)

(a) 対象動物安全試験及び実験小動物安全試験の成績で観察された局所及び全身反応の変動性、並びにこれらの反応の性質を、製品の承認申請時に提出された開発試験で観察されたものと関連させて精査し、考察すること。(別添 2 の 5-4 VICH GL50R 及び 5-5 VICH GL55 において 2 の (3) のアの②)

(b) 評価の対象とするバッチにおける生ワクチン成分(含有量試験のある成分に限る。)の力価試験の成績と含有量試験の成績の相関について考察すること。

(c) 評価の対象とするバッチにおける異常毒性否定試験について、その成績が安定的である事について考察すること。

f 製品の安全性・有効性の総合的評価

承認取得後製造した全てのバッチ数、製品の販売年数、販売数量、対象動物種での全ての副反応の頻度及び重大性、並びにこれらの現象を説明しうる原因の調査(別添 2 の 5-4 VICHGL50R においては 2 の (3) のイ、5-5 VICHGL55 においては 2 の (3) のウ)を踏まえて、製品の安全性について総合的に評価した資料を作成し添付すること。

また、再審査資料等により製品の有効性が、含有量試験により担保されることについて評価した資料を作成し添付すること。

エ その他

(ア) 原則として特定動物試験省略申請は単独で行い、その他の事項変更を含まないこととする。ただし、SL申請と併用の申請は可能とする。その場合、申請書の最初のページの右肩に「特定動物試験省略+SL」と朱書すること。

(イ) 特定動物試験省略申請単独の場合は、GMP適合調査申請は必要ないが、SL申請と併用する場合は必要となる。

別記様式 1 - 1 (略)

別記様式 1 - 2

製造記録の概要表記載例

単味ワクチンの場合

製造工程の違い		1つの原液から1つの小分け製品群が製造される場合	3つの原液から1つの小分け製品群が製造される場合	1つの原液から3つの小分け製品群が製造される場合		
製造パターン		A	B	C		
ウイルス培養	原液番号	A	B-1,B-2,B-3	C		
	採取年月日	14.4.1	14.4.1	14.4.1		
	浮遊液量	50L	100L	150L		
不活化	不活化ウイルス液番号	A	B-1,B-2,B-3	C-1	C-2	C-3
	不活化・中和年月日	4.7-4.14	4.7-4.14	4.7-4.14	5.7-5.14	6.7-6.14
	不活化ウイルス浮遊液量	50L (全量)	100L (全量)	50L (1/3)	50L (1/3)	50L (1/3)
濃縮・混合	濃縮ウイルス液番号	無し	B-1+2+3	無し	無し	無し
	濃縮年月日		4.21-4.28			
	濃縮ウイルス液量		50L			
最終バルク製造	最終バルク番号	A	B	C-1	C-2	C-3
	アジュバント添加量	50L	50L	50L	50L	50L
	アジュバント添加等年月日	14.5.2	14.5.2	14.5.2	6.1	7.1
	最終バルク液量	100L	100L	100L	100L	100L
小分け製造	製造番号	A	B	C-1	C-2	C-3
	小分け年月日	14.5.3	14.5.3	5.3	6.3	7.3
	小分け本数	10ml x10000本	10ml x10000本	10ml x10000本	10ml x10000本	10ml x10000本
品質管理検査	検査実施期間	5.10~6.20	5.10~6.20	5.10~6.20	6.10~7.20	7.10~8.20
	安全試験実施期間	5.10~6.7	5.10~6.7	5.10~6.7	6.10~7.7	7.10~8.7
	合格本数	10ml x 9900本	10ml x 9900本	10ml x 9900本	10ml x 9900本	10ml x 9900本

例) バッチの数え方

- ・Aの場合、原液培養から小分けまで一貫しているため、1バッチとする。
- ・Bの場合、原液培養は3回行われているが、最終的に一群の小分け製品群になっているため、1バッチとする。
- ・Cの場合、原液培養は1回しか行われていないため、C-1,C-2,C-3の3つを1バッチとする。

別記様式 2 ~ 21 (略)

別記様式 1 (略)

[新設]

別記様式 2 ~ 21 (略)

別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等

目次

- 1～4 (略)
- 5 動物用生物学的製剤の検査法に関するガイドライン
- 5-1～3 (略)
- 5-4 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL50R)
- 5-5 動物用生ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL55)
- 6～21 (略)

- 1～4 (略)
- 5 動物用生物学的製剤の検査法に関するガイドライン
- 5-1～3 (略)
- 5-4 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL50R)
- 1 序言

VICHの参加地域における動物用ワクチンのバッチ販売のためには、対象動物又は実験動物を用いたバッチ安全試験データの提出が必要とされている。(EUでは、すでにTABSTは要求されていない。2の(2)のイ参照。) VICH運営委員会は、異なる国の規制当局に対し個々に試験を実施する必要性を最小限にするために、地域全体のバッチ安全試験の統一化を目指すことを決定している。しかし、地域間の要求事項に大きな相違があるため、第一段階として、安全試験が要求される地域の不活化ワクチンに対する対象動物バッチ安全試験 (TABST) を省略するために要求される資料の基準を統一化するという段階的取組を採用するとの結論を下した。第二段階において、生ワクチンのための同様の省略要件ガイドライン (VICH GL55) が作成されている。さらに、VICHは実験動物バッチ安全試験の省略要件の統一化にも取り組んでいる。

このガイドラインは、VICHの原則の下で作成され、TABSTの省略を受け入れる政府規制当局のために統一基準を提示する。地域限定の流通製品に対して類似の取組をするためには、このVICHガイドラインの使用が強く奨励されるが、あくまで地域の規制当局の判断による。さらに、代替法を実施する科学的に正当な理由があるときは、このガイドラインに必ずしも従う必要はない。

世界的にTABSTを省略することは通常バッチ販売のために供試される動物数を減少させるため、奨励されるべきである。

別添2 動物用医薬品等の承認申請資料のためのガイドライン等

目次

- 1～4 (略)
- 5 動物用生物学的製剤の検査法に関するガイドライン
- 5-1～3 (略)
- 5-4 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL50)
- [新設]
- 6～21 (略)

- 1～4 (略)
- 5 動物用生物学的製剤の検査法に関するガイドライン
- 5-1～3 (略)
- 5-4 動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL50)
- 1 序言

VICHの参加地域における免疫学的な動物用医薬品 (IVMP) のバッチ販売のためには、対象動物又は実験動物を用いたバッチ安全試験データの提出が必要とされている。VICH 運営委員会は、異なる国の規制当局に対し個々に試験を実施する必要性を最小限にするために、地域全体のバッチ安全試験の統一化を目指すことを決定している。しかし、地域間の要求事項に大きな相違があるため、第一段階として、安全試験が要求される地域の不活化ワクチンに対する対象動物バッチ安全試験 (TABST) を省略するために要求される資料の基準を統一化するという段階的取組を採用するとの結論を下した。

このガイドラインは、VICH の原則の下で作成され、TABST の省略を受け入れる政府規制当局のために統一基準を提示する。地域限定の流通製品に対して類似の取組をするためには、このVICH ガイドラインの使用が強く奨励されるが、あくまで地域の規制当局の判断による。さらに、代替法を実施する科学的に正当な理由があるときは、このガイドラインに必ずしも従う必要はない。

世界的にTABST を省略することで、通常バッチ販売のために供試される動物数が減少するため、奨励されるべきである。

(1) ガイドラインの目的

このガイドラインの目的は、安全試験が要求される地域の動物用不活化ワクチンのTABSTを省略するために要求される資料の基準に対して国際的に協調した勧告を与えることである。

ア 背景

実験動物及び/又は対象動物を用いる最終製品に対する大半のバッチ安全試験は、一般安全試験として考えることができる。これは幅広い動物用ワクチンのグループに適用され、製品が対象動物に対して安全であるという一定の保証を与える。すなわち「生物学的製剤に起因する好ましくない反応」(9CFR (米国))、「異常な変化がないこと」(動物用生物学的製剤基準 (日本)) 又は以前欧州で要求されていた「異常な局所又は全身性反応」を検出する。

この20年にわたって、バッチ安全試験の妥当性は、規制当局及びワクチン製造業者によって疑問視されている (Sheffield and Knight, 1986年; vander Kamp, 1994年; Roberts and Lucken, 1996年; Zeegersら, 1997年; Pastoretら, 1997年; Cussler, 1999年; Cusslerら, 2000年; AGAATI, 2002年; Cooper, 2008年)。特に、GMP及びGLP (OECD, 1998年)、又はワクチン製造に関する地域の要求に適合した同様の品質保証システム及びシードロットシステムがワクチン製造に導入されたことが、バッチ製造の一貫性を非常に高め、それによって、これらの品質と安全性を非常に向上させている。また、これは動物用ワクチンのバッチ管理に対する考え方が従来の主に *in vivo* 試験に基づく手法から、主に *in vitro* 技術に基づく製造の一貫性を裏付けることに重点を置く方向へと品質管理に対する考え方に影響を与えている (Lucken, 2000年; Hendriksenら, 2008年; de Mattiaら, 2011)。

2 ガイドライン

(1) 範囲

このガイドラインは、動物用不活化ワクチンのTABSTを省略するために要求される事項に関する基準に限定される。

(2) 地域の要求事項

ア 一般バッチ安全試験

(1) ガイドラインの目的

このガイドラインの目的は、安全試験が要求される地域の不活化IVMP のTABSTを省略するために要求される資料の基準に対して国際的に協調した勧告を与えることである。

ア 背景

実験動物及び/又は対象動物を用いる最終製品に対する大半のバッチ安全試験は、一般安全試験として考えることができる。これは幅広いIVMPのグループに適用され、製品が対象動物に対して安全であるという一定の保証を与える。すなわち「異常な局所又は全身性反応」(欧州薬局方)、「生物学的製剤に起因する好ましくない反応」(9CFR (米国)) 又は「異常な変化がないこと」(動物用生物学的製剤基準 (日本))を検出する。

この20年にわたって、バッチ安全試験の妥当性は、規制当局及びワクチン製造業者によって疑問視されている (Sheffield and Knight, 1986年; vander Kamp, 1994年; Roberts and Lucken, 1996年; Zeegersら, 1997年; Pastoretら, 1997年; Cussler, 1999年; Cusslerら, 2000年; AGAATI, 2002年; Cooper, 2008年)。特に、GMP及びGLP (OECD, 1998年)、又はワクチン製造に関する地域の要求に適合した同様の品質保証システムの導入が、バッチ製造の一貫性を非常に高め、それによって、これらの安全性と品質を非常に向上させている。また、これはIVMPに対する(主に *in vivo* 試験に基づく)従来のバッチ管理から、主に *in vitro* 技術に基づく製造の一貫性に重点を置く方向へと、品質管理に対する考え方に影響を与えている (Lucken, 2000年; Hendriksenら, 2008年; de Mattiaら, 2011)。

異なるVICH地域において要求される資料及び第21回VICH運営委員会におけるコメントを調査したところ、バッチ安全試験に対する取組方及び結果として要求される試験手順が地域間で著しく異なることが明らかになった。このことで、試験の要求事項及び試験性能の統一化が困難かつ時間を要する仕事となる。

したがって、地域全体の対象動物バッチ安全試験を省略するための基準統一化のための第一段階として、不活化IVMPのVICHガイドラインの作成を開始することが決定された。

2 ガイドライン

(1) 範囲

このガイドラインは、不活化IVMPのTABSTを省略するために要求される事項に関する基準に限定される。

(2) 地域の要求事項

ア 一般バッチ安全試験

現在、以下の試験手順(表1)がこのガイドラインで対象となる動物用不活化ワクチンのバッチ安全試験のために要求されている。

表1:

VICH地域	要求事項	備考
ヨーロッパ: (削除)	すでに2013年4月より、TABSTは要求されていない。*	(削除)
米国: -9CFR-不活化細菌ワクチンに関する一般要求事項(113.100)	TABSTは以下の動物で要求される。 - 家禽 (9CFR 113. 100 (b) (2)) 又は他の水生種あるいは爬虫類 (9CFR 113. 100 (b) (3))	2013年より、対象動物安全試験の免除申請ができることが記載された Veterinary service memorandum 800. 116が施行されている。

現在、以下の試験手順(表1)がこのガイドラインで対象となる不活化IVMPのバッチ安全試験のために要求されている。

表1:

VICH地域	要求事項	備考
ヨーロッパ: 2013年3月31日まで - 欧州薬局方: 通則5. 2. 9. 章 動物用ワクチン及び免疫血清のバッチの安全性 - 動物用ワクチンに関する一般モノグラフ (0062) 及び各条モノグラフ 2013年4月1日から 対象動物バッチ安全試験は削除される。	対象動物種(2頭の哺乳動物、10匹の魚類、10羽の鳥類)、2倍量、推奨される投与経路、最低14日間の観察	別々の最終バルクからの少なくとも10の連続バッチが試験され、製品が試験に適合するならば、省略することができる。 - 欧州薬局方: 通則 - 動物用ワクチンに関する一般モノグラフ(0062)に附則が追加される。 附則: 個別な状況(例えば製造工程の変更、野外における想定外の副作用発生の報告があった場合あるいは申請時と同等のデータが得られない場合など)には、当局との合意の上又は当局の要求により安全試験を特別に実施する必要がある。
米国: - 9CFR-不活化細菌ワクチンに関する一般要求事項(113. 100)	マウス(113. 33) 又は - マウスに本質的に致命的である場合はモルモット(113. 38) - 家禽ワクチンである場合は家禽 - 魚類ワクチン又は他の水生種である場合は魚類 - 爬虫類ワクチンである場合は爬虫類 113. 38 - 2匹のモルモット、2mL 筋肉内又は皮下接種、7日間の観	[新設]

<p>- 9CFR- 不活化ウイルスワクチンに関する一般要求事項(113.200)</p>	<p>対象動物安全試験は力価試験と統合されている。</p>	<p>もしTABSTが力価試験と統合されていない場合は、Veterinary service memorandum 800.116が適用される。</p>	<p>不活化ウイルスワクチンに関する一般要求事項(113.200)</p>	<p>モルモット(113.38) マウス(113.33) 113.38 - 2匹のモルモット、2mL 筋肉内又は皮下接種、7日間の観察 113.33a - 8匹のマウス、0.03mL 脳内接種、7日間の観察；8匹のマウス、0.5mL 腹腔内接種、7日間の観察</p>	<p>家禽ワクチンに関しては適用されない。</p>
<p>日本： 動物用生物学的製剤基準</p>	<p>対象動物を用いた安全試験 哺乳動物：2～4頭の動物、1～5倍量、承認された投与経路、10～14日間の観察 鳥類：10羽、1倍量、承認された投与経路、2～5週間の観察 魚類：15～120尾、1倍量、承認された投与経路、2～3週間の観察</p>	<p>2014年より、動物用生物学的製剤基準に定める試験に、少なくとも10バッチ連続で適合した場合、TABSTを省略することができる(農林水産省動物医薬品検査所長通知第3000号、2014年2月28日)。</p>	<p>日本： 動物用生物学的製剤基準</p>	<p>a)対象動物 哺乳動物：2～4頭の動物、1～5倍量、承認された投与経路、10～14日間の観察 鳥類：10羽、1倍量、承認された投与経路、2～5週間の観察 魚類：15～120尾、1倍量、承認された投与経路、2～3週間の観察 b)異常毒性否定試験 モルモット：2匹、5mL腹腔内接種、7日間観察 マウス：10匹、0.5mL腹腔内接種、7～10日間の観察 c)毒性限度確認試験 マウス：10匹、0.5mL腹腔内接種、7日間の観察 モルモット：5匹、5mL腹腔内接種、7日間の観察</p>	<p>[新設]</p>

* TABSTが削除される以前より、別々の最終バルクからの少なくとも10の連続バッチが、欧州薬局方動物用ワクチンに関する一般モノグラフ(第4版、付則4.6)に定める試験に適合するならば、TABSTを省略することができた。

イ その他の関連した要求事項

① (略)

②シードロットシステム

シードロットシステムの確立は品質及び製造管理の下、ワクチンバッチ

イ その他の関連した要求事項

① (略)

[新設]

の一環した製造及び結果として生じるバッチの品質のさらなる保証をもたらす。

③ 医薬品安全性監視
(略)

(3) 対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料

ア 緒言

TABSTは、十分な数の連続したバッチがシードロットシステムの管理の下に生産され、試験への適合が明らかにされ、製造工程の一貫性が実証された場合、規制当局により免除されることができる。

一般的には、追加の補助試験を必要とすることなく、通常のバッチ品質管理及び医薬品安全性監視データから入手できる既存の情報を評価することで十分である。TABSTの省略を申請する製造業者が添付すべきデータを以下に示す。しかし、これを完全なリストとして捉えるべきでない。全ての場合、TABSTを省略するための申請は、製剤の安全性が維持されていることを保証する全てのデータの要約とその結論が添付されるべきである。

例外的なケースとして、製造工程の重要な変更は、製品の安全性分析の一貫性を再構築するために、TABSTの再実施が要求されるかもしれない。TABSTの実施により避けることができていた、予期されていなかった副作用の発生やその他の医薬品安全性監視上の問題が発生した場合は、TABSTの再実施となるかもしれない。安全性の点で危険性を内在する製剤は、各バッチでのTABSTを実施し続ける必要があるかもしれない。

① (略)

② 現行のバッチ安全試験に関して入手できる情報

製造業者は、安全性と一貫した製造が確立されていることを実証するため、十分な数のバッチの実施記録を提出すべきである。当該製剤の利用できる情報から規制当局が偏見を持たずに判断するには、多くの製剤で10バッチ（又は、もし10バッチが3年以内に製造されなかった場合は最低5バッチ）で十分であるように思われる。データは連続的に試験された異なるワクチンバルク由来のバッチから得られるべきである。製造業者は、TABSTの成績で観察された局所（該当する場合）及び全身反応の変動性、並びにこれら反応の性質を、製品の登録又は承認申請時に提出された開発試験で観察されたものと関連させて精査すべきである。

一般的に混合ワクチンのTABSTのデータは、もし残りの構成成分が各々の場合で同一であり、減少したのは抗原及び/又はアジュバントの数のみであるならば、より少ない抗原及び/又はアジュバントの構成成分を含むワクチンのTABSTを省略するために使用されるかもしれない。製造業者は、所見のまとめ

② 医薬品安全性監視
(略)

(3) 対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料

ア 緒言

TABSTは、十分な数の連続したバッチが生産され、試験への適合が明らかにされ、製造工程の一貫性が実証された場合、規制当局により免除されることができる。

一般的には、追加の補助試験を必要とすることなく、通常のバッチ品質管理及び医薬品安全性監視データから入手できる既存の情報を評価することで十分である。TABSTの省略を申請する製造業者が添付すべきデータを以下に示す。しかし、これを完全なリストとして捉えるべきでない。全ての場合、TABSTを省略するための申請は、製剤の安全性が維持されていることを保証する全てのデータの要約とその結論が添付されるべきである。

例外的なケースとして、製造工程の重要な変更は、製品の安全性分析の一貫性を再構築するために、TABSTの再実施が要求されるかもしれない。TABSTの実施により避けることができていた、予期されていなかった副作用の発生やその他の医薬品安全性監視上の問題が発生した場合は、TABSTの再実施となるかもしれない。安全性の点で危険性を内在する製剤は、各バッチでのTABSTを実施し続ける必要があるかもしれない。

① (略)

② 現行のバッチ安全試験に関して入手できる情報

製造業者は、安全性と一貫した製造が確立されていることを実証するため、十分な数のバッチの実施記録を提出すべきである。当該製剤の利用できる情報から規制当局が偏見を持たずに判断するには、多くの製剤で10の連続したバッチの試験資料で十分であるように思われる。製造業者は、TABSTの成績で観察された局所及び全身反応の変動性、並びにこれら反応の性質を、製品の登録又は承認申請時に提出された開発試験で観察されたものと関連させて精査すべきである。製造業者は、所見のまとめとその考察を準備すべきである。

TABSTの実施は、試験が実施された時点での地域の要求事項に従うべきである。合意された数の連続バッチが試験された期間に、TABSTに不適合であるいずれのバッチも詳細に検査すべきである。この情報は、不適合の理由についての説明とともに、規制当局に提出すべきである。

とその考察を準備すべきである。

TABSTの実施は、試験が実施された時点での地域の要求事項に従うべきである。合意された数の連続バッチが試験された期間に、TABSTに不適合であるいづれのバッチも詳細に検査すべきである。この情報は、不適合の理由についての説明とともに、規制当局に提出すべきである。

③医薬品安全性監視データ

VICHガイドラインに従った医薬品安全性監視システムは、利用できる地域においては、当該データが提出されたバッチが販売されていた期間中、機能していることが必要である。医薬品安全性監視及びTABSTからの安全性情報は、根本的に異なる性質のものであるが、互いに補完的である。

野外におけるワクチンの一貫した安全性能を実証するために利用可能な医薬品安全性監視データは、当該期間の最新の定期的安全性最新報告により提供されなければならない。

新動物用ワクチンの野外安全データの市販後の再審査のシステムが存在する地域では、そのようなデータも医薬品監視データと共に考慮されるべきである。

イ TABSTを省略するための手順

報告は、製品の安全性の一貫性を総合的に評価したものであって、製造したバッチ数、製品の販売年数、販売数量、対象動物種での全ての副反応の頻度及び重大性並びにこれらの事象を説明しうる原因についての全ての調査が含まれるべきである。

3 用語集

GLP (Good Laboratory Practices)

(略)

GMP (Good Manufacturing Practices)

動物用医薬品を含む医薬品の製造と試験を含む品質システムの一部である。

GMPは、医薬品の生産中の生産プロセス及び生産の環境の質を保証する、製品の品質に影響する製造及び試験について概略した指針である。

生産バッチ (Production Batch)

(略)

シードロットシステム (Seed Lot System)

シードロットシステムは、その製品の連続したバッチが同一のマスターシードロットに由来するもので、既定の継代歴の範囲にあるシステムである。通常の製造のため、ワーキングシードロットはマスターシードロットから調整され

③医薬品安全性監視データ

VICHガイドラインに従った医薬品安全性監視システムは、利用できる地域においては、当該データが提出されるバッチが販売されていた期間中、機能していることが必要である。医薬品安全性監視及びTABSTからの安全性情報は、根本的に異なる性質のものであるが、互いに補完的である。

野外におけるワクチンの一貫した安全性能を実証するために利用可能な医薬品安全性監視データは、当該期間の最新の定期的安全性報告に従って提出されなければならない

イ TABSTを省略するための手順

報告は、製品の安全性の一貫性を総合的に評価したものであって、製造したバッチ数、製品の販売年数、販売数量、対象動物種での全ての副反応の頻度及び重大性、並びにこれら現象を説明しうる原因の調査が含まれるべきである。

3 用語集

GLP (Good Laboratory Practices)

(略)

GMP (Good Manufacturing Practices)

動物用医薬品を含む医薬品の製造と試験を含む品質システムの一部である。

GMPは、医薬品の生産中の生産プロセス及び生産の環境の質を保証する、製品の品質に影響する製造及び試験について概略した指針である。免疫学的な動物用医薬品 (IVMP, Immunological veterinary medicinal product) 動物に投与して、能動又は受動免疫を惹起させるか、免疫の状態を診断するための全ての動物用医薬品。

生産バッチ (Production Batch)

(略)

[新設]

る。最終製品はワーキングシードロットに由来し、マスターシードロットからの継代数が臨床試験において有効性と安全性が認められたワクチンよりも超えないものである。マスターシードロットとワーキングシードロットの由来と継代歴は記録される。

TABST (Target Animal Batch Safety Test)

対象動物バッチ安全試験；動物用の全ての不活化ワクチン及び/又は生ワクチンに対するルーチンの最終製品バッチ試験として実施される対象動物における安全試験。

対象動物 (Target Animal)

動物用ワクチンの使用が意図される動物である特定の動物種、綱及び品種。

4 参考文献

(略)

5-5 動物用生ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件 (VICH GL55)

1 序言

VICHの参加地域における動物用ワクチンのバッチ販売のためには、対象動物又は実験動物を用いたバッチ安全試験データの提出が必要とされている (EUでは、すでにTABSTは要求されていない。2の(2)のア参照)。VICH運営委員会は、異なる国の規制当局に対し個々に試験を実施する必要性を最小限にするために、地域全体のバッチ安全試験の統一化を目指すことを決定している。しかし、地域間の要求事項に大きな相違があるため、段階的取組を採用するとの結論を下した。第一段階として、動物用不活化ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件の統一化に関するGL50が作成され2013年に採択された。第二段階として、現在、生ワクチンの対象動物バッチ安全試験(TABST)に焦点を当て、この試験が要求される地域における省略要件の統一化に重点的に取り組んでいる。さらに、VICHは実験動物バッチ安全試験の省略要件の統一化にも取り組んでいる。

このガイドラインは、VICHの原則の下で作成され、TABSTの省略を受け入れる政府規制当局のために統一基準を提示する。地域限定の流通製品に対して類似の取組をするためには、このVICHガイドラインの使用が強く奨励されるが、あくまで地域の規制当局の判断による。さらに、代替法を実施する科学的に正当な理由があるときは、このガイドラインに必ずしも従う必要はない。

世界的にTABSTを省略することは通常バッチ販売のために供試される動物数を減少させるため、奨励されるべきである。

(1) ガイドラインの目的

このガイドラインの目的は、安全試験が要求される地域の動物用生ワクチンのTABSTを省略するために要求される資料の基準に対して国際的に協調した勧告を与えることである。

TABST (Target Animal Batch Safety Test)

対象動物バッチ安全試験；全てのIVMP又は製品群(例えば、不活化ウイルスワクチン)に対するルーチンの最終製品バッチ試験として実施される対象動物における安全試験。

対象動物 (Target Animal)

IVMPの使用が意図される動物である特定の動物種、クラス及び品種。

4 参考文献

(略)

[新設]

ア 背景

実験動物及び/又は対象動物を用いる最終製品に対する大半のバッチ安全試験は、一般安全試験として考えることができる。これは幅広い動物用ワクチンのグループに適用され、製品が対象動物に対して安全であるという一定の保証を与える。すなわち「生物学的製剤に起因する好ましくない反応」(9CFR (米国))、「異常な変化がないこと」(動物用生物学的製剤基準 (日本))又は以前欧州で要求されていた「異常な局所又は全身性反応」を検出する。

この20年にわたって、バッチ安全試験の妥当性は、規制当局及びワクチン製造業者によって疑問視されている(Sheffield and Knight, 1986年; van der Kamp, 1994年; Roberts and Lucken, 1996年; Zeegersら, 1997年; Pastoretら, 1997年; Cussler, 1999年; Cusslerら, 2000年; AGAATI, 2002年; Cooper, 2008年)。特に、GMP及びGLP (OECD, 1998年)、又はワクチン製造に関する地域の要求に適合した同様の品質保証システム及びシードロットシステムがワクチン製造に導入されたことが、バッチ製造の一貫性を非常に高め、それによって、これらの品質と安全性を非常に向上させている。また、これは動物用ワクチンのバッチ管理に対する考え方が従来の主に *in vivo* 試験に基づく手法から、主に *in vitro* 技術に基づく製造の一貫性を裏付けることに重点を置く方向へと品質管理に対する考え方に影響を与えている(Lucken, 2000年; Hendriksenら, 2008年; de Mattia ら, 2011)。

動物用不活化ワクチンのTABSTに関するVICH GL50の最終決定に続き、このガイドラインは生ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件を記載している。

2 ガイドライン

(1) 範囲

このガイドラインは、動物用生ワクチンのTABSTを省略するために要求される事項に関する基準に限定される。

(2) 地域の要求事項

ア 一般バッチ安全試験

現在、以下の試験手順(表1)がこのガイドラインで対象となる動物用生ワクチンのバッチ安全試験のために要求されている。

表1:

VICH地域	要求事項	備考
ヨーロッパ:	すでに2013年4月より、TABSTは要求されていない。*	

<p>米国： <u>-9CFR-生細菌ワクチンに関する一般要求事項(113.64)</u></p>	<p>TABSTは以下の動物用ワクチンで要求される。 <u>一犬(113.40(b)) 犬が推奨される場合</u> <u>一2頭の犬、10倍量、14日間の観察</u> <u>一牛(113.41) 牛が推奨される場合</u> <u>一2頭の牛、10倍量、21日間の観察</u> <u>一羊(113.45) 羊が推奨される場合</u> <u>一2頭の羊、2倍量、21日間の観察</u> <u>一豚(113.44) 豚が推奨される場合</u> <u>一2頭の豚、2倍量、21日間の観察</u> <u>一他の動物種のワクチンは対象動物種で試験される。特異的試験のパラメーターはワクチン株と動物種による。</u></p>	<p>近い将来、Veterinary service memorandum 800.116は生ワクチンに対するTABSTの免除申請ができるように改訂される。</p>
<p><u>- 9CFR- 生ウイルスワクチンに関する一般要求事項(113.300)</u></p>	<p>犬、牛、羊、豚については上記に記載したように対象動物種(10倍量) <u>一猫：(113.39(b)) 猫が推奨される場合</u> <u>一2頭の猫、10倍量、14日間の観察</u> <u>一鶏(25羽、10倍量、ワクチン株によって14又は21日間の観察)</u> <u>一他の動物種のワクチンは対象動物種で試験される。特異的試験のパラメーターはワクチン株と動物種による。</u></p>	<p>近い将来、Veterinary service memorandum 800.116は生ワクチンに対するTABSTの免除申請ができるように改訂される。</p>

<p>日本： 動物用生物学的製剤基準</p>	<p>対象動物を用いた安全試験</p> <p>一牛：1又は2頭の牛、1倍量、承認された投与経路、14日間の観察</p> <p>一豚：2、3、4又は5頭の豚、1、10、60又は100倍量、承認された投与経路、2又は3週間の観察</p> <p>一鶏：15又は30羽の鶏、1、5、10又は100倍量、承認された投与経路、2、3、4、5又は7週間の観察</p> <p>一犬：5頭の犬、1倍量、承認された投与経路、4～8週間の観察</p> <p>一猫：5頭の猫、1倍量、承認された投与経路、5又は7週間の観察</p> <p>安全試験に対象動物を用いる場合、動物数、接種用量及び観察期間はワクチン株によって変わる。</p>
----------------------------	---

* TABSTが削除される以前より、別々の最終バルクからの少なくとも10の連続バッチが、欧州薬局方動物用ワクチンに関する一般モノグラフ（第4版、付則4. 6）に定める試験に適合するならば、TABSTを省略することができた。

イ その他の関連した要求事項

① 品質システム

GMP及び同様の品質システムは、動物用医薬品を含む医薬品の製造と検査を管理するためにVICHに参加する国・地域で確立されている。これらの品質システムは、市販される製品が一貫した適切な方法で製造されていることを保証する。

② シードロットシステム

シードロットシステムの確立は品質及び製造管理の下、ワクチンバッチの一環した製造及び結果として生じるバッチの品質のさらなる保証をもたらす。

③ 医薬品安全性監視

VICHの中で獣医学分野における医薬品安全性監視（医薬品の市販後調査）並びに要求事項及び方法の統一化を徐々に進めている。これは、野外における低品質ワクチンに関連する安全性に関わる問題の早期の発見につながる。したがって、医薬品安全性監視は、製剤のTABSTで常に得られるとは限

らない安全性について、特別の情報を提供する。

(3) 対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料

ア 緒言

TABSTは、十分な数の連続したバッチがシードロットシステムの管理の下に生産され、試験への適合が明らかにされ、製造工程の一貫性が実証された場合、規制当局により免除されることができる。

一般的には、追加の補助試験を必要とすることなく、通常のバッチ品質管理及び医薬品安全性監視データから入手できる既存の情報を評価することで十分である。TABSTの省略を申請する製造業者が添付すべきデータを以下に示す。しかし、これを完全なリストとして捉えるべきでない。全ての場合、TABSTを省略するための申請は、製剤の安全性が維持されていることを保証する全てのデータの要約とその結論が添付されるべきである。

例外的なケースとして、製造工程の重要な変更は、製品の安全性分析の一貫性を再構築するために、TABSTの再実施が要求されるかもしれない。TABSTの実施により避けることができていた、予期されていなかった副作用の発生やその他の医薬品安全性監視上の問題が発生した場合は、TABSTの再実施となるかもしれない。安全性の点で危険性を内在する製剤は、各バッチでのTABSTを実施し続ける必要があるかもしれない。

①製品及びその製造の特徴

製造業者は、製品が品質原則に従って製造されること、すなわち製品が一貫した適切な方法で製造されていることを実証しなければならない。

*in vivo*バッチ試験が安全試験以外（例えば、力価試験）のために対象動物を用いて実施される状況であって、それらの試験が安全性情報（例えば、死亡率）の収集を含むものである場合には、製造業者が対象動物種におけるワクチンの安全性の追加データを得るためにこれらの試験を使用することが推奨される。

②現行のバッチ安全試験に関して入手できる情報

製造業者は、安全性と一貫した製造が確立されていることを実証するため、十分な数のバッチの実施記録を提出すべきである。当該製剤の利用できる情報から規制当局が偏見を持たずに判断するには、多くの製剤で10バッチ（10バッチが3年以内に製造されなかった場合は最低5バッチ）で十分であるように思われる。データは連続的に試験された異なるワクチンバルク由来のバッチから得られるべきである。製造業者は、TABSTの成績で観察された局所（該当する場合）及び全身反応の変動性並びにこれら反応の性質を、製品の登録又は承認申請時に提出された開発試験で観察されたものと関連させて精査すべきである。

一般的に混合ワクチンのTABSTのデータは、もし残りの構成成分が各々の

場合で同一であり、減少したものが抗原及び/又はアジュバントの数のみであるならば、より少ない抗原及び/又はアジュバントの構成成分を含むワクチンのTABSTを省略するために使用されるかもしれない。製造業者は、所見のまとめとその考察を準備すべきである。

TABSTの実施は、試験が実施された時点での地域の要求事項に従うべきである。合意された数の連続バッチが試験された期間に、TABSTに不適合であるいずれのバッチも詳細に検査すべきである。この情報は、不適合の理由についての説明とともに、規制当局に提出すべきである。

③ 医薬品安全性監視データ

VICHガイドラインに従った医薬品安全性監視システムは、利用できる地域においては、当該データが提出されたバッチが販売されていた期間中、機能していることが必要である。医薬品安全性監視及びTABSTからの安全性情報は、根本的に異なる性質のものであるが、互いに補完的である。

野外におけるワクチンの一貫した安全性を実証するために利用可能な医薬品安全性監視データは、当該期間の最新の定期的安全性最新報告により提供されなければならない。

新動物用ワクチンの野外安全データの市販後の再審査のシステムが存在する地域では、そのようなデータも医薬品監視データと共に考慮されるべきである。

イ TABSTを省略するための手順

報告は、製品の安全性の一貫性を総合的に評価したものであって、製造したバッチ数、製品の販売年数、販売数量、対象動物種での全ての副反応の頻度及び重大性並びにこれらの事象を説明しうる原因についての全ての調査が含まれるべきである。

3 用語集

GLP (Good Laboratory Practices)

非臨床試験のデザイン、実施、モニタリング、記録、監査、解析及び報告の基準。この基準を遵守することで、データ及び報告された結果が完全で、正しくかつ正確であり、試験動物の福祉と試験に関わる試験担当者の安全性が確保され、環境並びに人間及び動物のフードチェーンが保護されることが保証される (OECD, 1998)。

GMP (Good Manufacturing Practices)

動物用医薬品を含む医薬品の製造と試験を含む品質システムの一部である。GMPは、医薬品の生産中の生産プロセス及び生産の環境の質を保証する、製品の品質に影響する製造及び試験について概略した指針である。

生産バッチ (Production Batch)

均一であると予期し得る1回のプロセス又は連続したプロセスで加工された出

発材料、包装資材又は製品の規定量

注記 特定の製造段階を完了するために、バッチを多くのサブバッチに分割することが必要となり得るが、これらは最終的に均一なバッチにするために後でまとめられる。連続製造の場合、バッチは、意図した均一性により特徴付けられる、生産の規定された画分と一致していなければならない。

シードロットシステム (Seed Lot System)

シードロットシステムは、その製品の連続したバッチが同一のマスターシードロットに由来するもので、既定の継代歴の範囲にあるシステムである。通常の製造のため、ワーキングシードロットはマスターシードロットから調整される。最終製品はワーキングシードロットに由来し、マスターシードロットからの継代数が臨床試験において有効性と安全性が認められたワクチンを超えないものである。マスターシードロットとワーキングシードロットの由来と継代歴は記録される。

TABST (Target Animal Batch Safety Test)

対象動物バッチ安全試験；動物用の全ての不活化ワクチン及び/又は生ワクチンに対するルーチンの最終製品バッチ試験として実施される対象動物における安全試験。

対象動物 (Target Animal)

動物用ワクチンの使用が意図される動物である特定の動物種、綱及び品種

4. 参考文献

AGAATI (2002) The Target Animal Safety Test - Is it Still Relevant? Biologicals 30, 277-287

Cooper J (2008). Batch safety testing of veterinary vaccines - potential welfare implications of injection volumes. ATLA 36, 685-694

Cussler (1999) A 4R concept for the safety testing of immunobiologicals. Dev. Biol. Standard. 101, 121-126

Cussler K, van der Kamp MDO & Possnecker A (2000) Evaluation of the relevance of the target animal safety test. In: Progress in the Reduction, Refinement and Replacement of Animal Experimentation, pp. 809-816. Eds M Balls, A-M van Zeller and ME Halder. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V.

De Mattia *et al* (2011). The consistency approach for quality control of vaccines e A strategy to improve quality control and implement 3Rs. Biologicals 39, 59-65.

Hendriksen C.F.M. *et al.* (2008). The consistency approach for the quality control of vaccines. Biologicals 36, 73-77

Lucken R (2000). Eliminating vaccine testing in animals - more action, less

talk. Developments in Animal and Veterinary Sciences 31, 941-944

OECD (1998). Document ENV/MC/CHEM(98)17: Principles on Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring
http://www.oecd.org/document/63/0,3343,en_2649_34381_2346175_1_1_1_1,0
0.html

Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Verschueren C. (1997) Veterinary Vaccinology. Amsterdam, Elsevier Science B.V.

Roberts B, Lucken RN (1996). Reducing the use of the target animal batch safety test for veterinary vaccines. In: Brown F, Cussler K, Hendriksen C (eds) Replacement, reduction and refinement of animal experiments in the development and control of biological products. Basel, S. Karger, AG, pp. 97-102.

Sheffield FW, Knight PA (1986). Round table discussion on abnormal toxicity and safety tests. Dev. Biol. Standard. 64, 309

Van der Kamp M. (1994). Ways of replacing, reducing and refining the use of animals in the quality control of veterinary vaccines. Institute of Animal Science and Health, Lelystad.

Zeegers JJW, de Vries WF, Remie R. (1997) Reducing the use of animals by abolishment of the safety test as routine batch control test on veterinary vaccines. In: Van Zutphen LFM, Balls M (eds) Animal Alternatives, Welfare and Ethics. Amsterdam, Elsevier Science B.V., pp. 1003-1005.

(以下略)

(以下略)