



トピックス

動物用ワクチンのシードロットシステムの導入と新たな品質確保について

検査第一部シードロット監理官 荒尾 恵

今般、シードロット (SL) システムにより製造されるワクチンが初めて承認され、これに合わせてSL製剤の検定合理化等の品質確保に必要な措置が整備されましたので、その概要を紹介します。

1. SLシステム導入の経緯

ワクチン製造におけるSLシステムとは、その製造用ウイルス株や細菌株 (ワクチン製造用株)、及び製造用ウイルス株を増殖させるための培養細胞株 (製造用細胞株) について、これらの規格を設定するとともに、継代に許容制限を設け、GMPに基づく製造及び品質管理の下でワクチン製造を行う一連の製造体系をいいます。

従来のワクチンの品質管理は、製造の下流段階 (最終製品) のロットごとの性状、有効性及び安全性に関する種々の項目にわたる自家試験及び国家検定を行うことで品質が確保されています。一方、SLシステムは、製造の上流段階、即ち製造用ワクチン株及び細胞株 (シード) の規格及びその各継代段階における規格設定及び品質検査を厳格化することにより品質の向上及び安定化を図るものであり、これによって下流段階での品質検査の合理化が可能となります。また、日・米・EUの三極を主メンバーとする動物用医薬品の承認申請資料のハーモナイゼーション (VICH) の生物学的製剤品質検査法専門家作業部会における迷入ウイルス検出試験法の協議を推進するために、欧米の状況を参考として、SLシステムを導入することになりました。

そのため、国が平成17年度より「動物用シードロットシステム開発事業」を予算化し、(社)日本動物用医薬品協会が事業者となって本システムに関する検討が進められ、その結果を踏まえて平成20年3月21日農林水産省告示第412号により動物用生物学的製剤基準 (平成14年農林水産省告示第1567号。以下「製剤基準」と

いう。)の一部が改正され、次のような所要の規定の整備が行われました。

- ①通則にSLシステム関連の定義等を追加
- ②一般試験法にSL製剤のための外来性ウイルス否定試験法、対象動物を用いた免疫原性試験法、対象動物を用いた安全性確認試験法及び病原性復帰確認試験法を追加
- ③規格の部にSL規格及びプライマリーセルシードのためのSPF動物規格の追加並びに生ワクチン製造用材料の改正

その後、平成20年6月17日に(社)日本動物用医薬品協会が主催するSLシステムによる品質管理制度の導入に関する説明会が開催されました。また、同年9月29日に「シードロット製剤の承認申請等における留意事項」(20動薬第1838号農林水産省動物医薬品検査所長通知)を関係団体等に通知し、同年10月1日よりSL製剤のための承認申請の受付を開始しました。さらに同通知において平成23年9月末までをSL製剤への移行推進期間とし、既に野外で相当の使用実績のあるワクチンについて、承認申請に必要な資料の一部を省略しても差し支えないこととしています。また、SL製剤の承認申請書とともにGMP適合性調査申請書を提出することとしています(「シードロット製剤のGMP適合性調査申請における留意事項について」平成20年10月1日付け20動薬第1840号農林水産省動物医薬品検査所長通知)。

2. SL製剤の承認

今般、SL製剤として承認申請された6品目のワクチンの審査が終了し、平成21年7月1付けで初めてのSL製剤として承認されました。また、同時に製剤基準の一部が薬事・食品衛生審議会薬事分科会動物用医薬品等部会での審議及びパブリック・コメント手続きを経

て改正され、医薬品各条に「ワクチン（シードロット製剤）の部」を新設し、次の4種類のSL製剤の項が追加されました。

- ①豚丹毒（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）
- ②マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（アジュバント加）不活化ワクチン（シード）
- ③マイコプラズマ・ハイオニューモニエ感染症（油性アジュバント加）不活化ワクチン（シード）
- ④マイコプラズマ・ガリセプチカム感染症生ワクチン（シード）

3. SL製剤の品質確保に必要な措置

「動物用シードロット製剤の品質確保に必要な措置に係る留意点等について」（平成21年7月1日付け21消安第2928号農林水産省消費・安全局長通知）によりSL製剤の承認に伴う検定の取り扱い等について次のような事項を通知しています。

(1) SL製剤の検定

SL製剤として承認されるワクチンについては、原則として検定の対象から除外することとします。ただし、再審査中のもの及び家畜伝染病予防法第2条の規定に基づく家畜伝染病（法定家畜伝染病）を対象とするワクチン（法定家畜伝染病とそれ以外の伝染病との混合ワクチンを含む。）及び狂犬病予防法第5条第1項の規定に基づいて使用される狂犬病ワクチンは、検定対象とすることとします。

そのため、平成21年7月1日農林水産省告示第864号により昭和36年農林省告示第66号（薬事法第43条第1項の規定に基づき、農林大臣の指定する医薬品を定める等の件）（以下、「検定対象製剤指定告示」という。）の一部を改正し、前述した4種類のSL製剤を検定の対象から除外しました。

SL製剤の検定において、生ワクチンについてはウイルス含有量試験又は生菌数試験のみを実施し、不活化ワクチンについては力価試験のみを実施することとします。

(2) 検定対象外SL製剤の品質確保のための措置

検定対象から除外されたSL製剤について、次の措置を講ずることとします。

- ①検定対象外となったSL製剤については、収去検査を実施する。
- ②製造販売業者等は、検定対象外となったSL製剤の取扱い数量を遅滞なく動物医薬品検査所に報告する。
- ③製造販売業者等は、検定対象外となったSL製剤を製造販売する最初から5ロットまでの製品について、各ロットの製造記録及び試験検査記録を動物医薬品検査所に提出する。
- ④収去検査により、その品質に重大な欠陥等が認められた製剤については、検査命令の対象医薬品とする。

(3) SL製剤の監視指導上の留意点

今後、動物用ワクチンについてSL製剤と非SL製剤が混在して流通することになります。SL製剤は、その製品の表示事項である一般的名称において、末尾に「（シード）」が記載され、また、検定対象外となったSL製剤は、検定合格証紙が貼付されません。

そのため、現場での混乱が生じないようにSL製剤の承認情報について動物医薬品検査所から都道府県等に逐次通知するとともに（「シードロット製剤として承認された動物用ワクチンについて（その1）」（平成21年7月1日付け21動薬第1125号）、当所のホームページに掲載することとしています。

4. 今後の展望

今般承認された4種類（6品目）に引き続いて、他のSL製剤の承認審査手続きが進行しており、順次、その承認及びそれに伴う製剤基準、検定対象製剤指定告示等の一部改正等が行われます。

今後とも技術的に困難な場合以外は、SLシステムを導入するための承認申請手続きを積極的に進めることをワクチンメーカーに推奨していきます。

また、原虫ワクチン、魚病ワクチン及び遺伝子組換え技術応用ワクチンについては、未だSLシステムに関する規定が整備されていませんので、その検討を進める必要があります。さらに、抗血清や診断液（GMPの対象となっていない体外診断薬を除く。）についても、将来的にSLシステムの導入を検討していきたいと考えています。