

獣医用不活化ワクチンに対する対象動物バッチ安全試験を省略 するための基準の統一化

~~ステップ1 初稿~~

ステップ2の第2草稿

第3草稿

目次

1. 序言.....	4
1.1. ガイダンスの目的.....	4
1.1.1. 背景.....	4
2. ガイダンス.....	5
2.1 範囲.....	5
2.2. 地域の要求事項.....	5
2.2.1. 一般バッチ安全試験.....	5
2.2.2. その他の関連した要求事項.....	7
2.2.2.1. 獣医用生および不渚化ワクチンに関する VICH GL44 対象動物安全性および VICH 優良臨床試験基準.....	7
2.2.2.2. 優良試験所基準.....	7
2.2.2.3. 優良医薬品製造基準.....	8
2.2.2.4. 医薬品安全性監視.....	8
2.3. 対象動物バッチ安全試験の省略基準.....	8
2.3.1. 緒言.....	8
2.3.2. データ要求事項.....	8
2.3.2.1. 製品およびその製造の特徴.....	8
2.3.2.2. 現行のバッチ安全試験に関して入手できる情報.....	9
2.3.2.3. 医薬品安全性監視データ.....	9
2.3.3. TAEST を省略するための手順.....	9
2.3.4. TABAST の再開.....	10
3. 用語集.....	10

1. 序言

対象または実験動物のバッチ安全試験(BST)データの提出は、VICH の参加地域における免疫学的獣医用医薬品(IVMP)のバッチリリースのために必要とされている。VICH 運営委員会は、異なる国の規制当局のために別々の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、地域間の要求事項の相違が大きいため、~~すべての~~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) を省略するための要求される資料に基づいた基準を統一化するための第一段階で、段階的アプローチを採用すると結論を下した。このガイドラインは、対象動物バッチ安全試験を省略するためのデータ要求事項基準の統一化に焦点を合わせているが、必要とされる動物も少なくなることであり、動物の権利保護に寄与すると思われる。

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機関のために統一基準を提示する。地域流通限定の製品に対して類似のアプローチを支持するために、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、代替アプローチを使用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。

1.1. ガイダンスの目的

このガイダンスの目的は、安全試験が要求される地域の不活化免疫学的獣医用医薬品 (IVMPs) の対象動物バッチ安全試験を省略するための要求される資料に基づいた基準に対して国際的に協調した推奨を与えることである。

1.1.1. 背景

実験および/または対象動物における最終生産物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、製品が対象種において安全であるといういくらかの保証を与えるべきである。すなわち「異常な局所または全身性反応」(ヨーロッパ薬局方)または「生物学的製剤に起因する好ましくない反応」(米国連邦規則集第 9 編)あるいは「異常な変化のない」(日本の動物用生物学的製剤基準)を明らかにするべきである。

この 20 年にわたって、バッチ安全試験の妥当性は、規制当局およ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 Licken, 1996 年; Zeegers 他、1997 年; Pastoret 他、1997 年; Cussler, 1999 年; Cussler 他、2000 年; AGAAT, 2002 年; Coopers, 2008 年)。特に、ワクチン製造への地域の要求に適合した優良医薬品製造基準(GMP)および優良試験所基準(GLP: OECD1998)の導入が、これらの安全性と品質を非常に向上させている理由による。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のドキュメンテーションに、より重点を置く方向へと、品質管理に対する態度に影響を与えている (Lucken, 2000 年、Hendriksen 他 2008 年)。

異なる VICH 地域におけるデータ要求および第 21 回 [VICH 運営委員会 SC](#) 会議でのコメントを調べたところ、バッチ安全試験に対するアプローチおよ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。このことは、試験の要求事項および試験性能の統一化を困難かつ手間のかかる仕事にしてしまう。

したがって、第一段階として、地域全体の対象動物バッチ安全試験を省略するために基準を統一化し、不活化 IVMP の VICH ガイダンスの作成を開始することが決定された。このことが成功し、将来、範囲が生ワクチンへと拡大しうることが予測される。

2. ガイダンス

2.1. 範囲

このガイダンスは、以下の哺乳類種:ウシ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウマ、**ウサギ、ネズミ**;ならびに家禽(~~他の鳥類~~ ~~ニワトリ、シチメンチョウ~~)および魚類において使用される不活化免疫学的獣医用医薬品の対象動物バッチ安全試験 (TABST) を省略するデータ要求事項に関する基準に限定される。~~希少種使用または希少使用の製品は、このガイダンスの対象外であり得る。これらの製品に関しては、地域のガイダンスに従って策定されるべきである。~~

2.2. 地域の要求事項

2.2.1. 一般バッチ安全試験

現在、以下の試験手順(表 1)が、このガイダンスによって包含される不活化 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 ヨーロッパ薬局方:通則 5.2.9. 獣医用ワクチンおよび免疫血清のバッチの安全性、獣医用ワクチンに関する一般モノグラフおよび個々のモノグラフ	対象種(2 匹の哺乳類、10 匹の魚類、10 羽の <u>トリヒナ</u>)、2×用量、推奨経路、 <u>最低</u> 14 目の観察	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、製品が試験を遵守するならば、省略することができる
USA 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] または	

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - 魚類ワクチンまた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 <p>113.38 - 2 匹のモルモット、2ml im または sc, 7 日の観察</p>	
不活化ワクチンに関する一般要求事項(113, 200)	<p>モルモット(113.38) マウス(113.33)</p> <p>113.38 - 2 匹のモルモット、2ml im または sc, 7 日の観察 113.33a - 8 匹のマウス、0.03ml ic, 7 日の観察; 8 匹のマウス、0.5ml ip, 7 日の観察</p>	家禽ワクチンに関してはなし
<p>目本 (Jones 他 2007 年に従う) 動物用生物学的製剤基準</p>	<p>マウスおよびモルモットでの異常毒性試験またはこれらいずれかの種での毒性限度試験(異常毒性試験の修正版である)が、すべての哺乳類ワクチンのバッチリリース管理の一部として要求される。対象動物種の安全試験は、大型動物(ブタ、ウシおよびウマ)のワクチンを除く、すべての獣医用ワクチンのバッチリリース管理において要求される。家禽ワクチンの場合、死因がワクチンとは無関係なことを示さない限り、安全試験の非特異的死亡(率)の報告は受け入れられない。</p>	<p>a) 対象動物 哺乳動物：2～4 頭の動物、1～5 頭分、承認経路、10～14 日間の観察 鳥類：10 羽、1 羽分、承認経路、2～5 週間の観察 魚類：15～120 匹、1 匹分、承認経路、2～3 週間の観察</p> <p>b) 異常毒性否定試験 モルモット：2 匹、5 mL 腹腔内、7 日間観察及び マウス：10 匹、0.5mL 腹腔内、7 日間の観察</p> <p>c) 毒性限度確認試験 マウス：10 匹、0.5mL 腹腔内、7 日間観察、あるいは、 モルモット：5 匹、5mL 腹腔内、7 日間観察</p>

2.2.2. その他の関連した要求事項

~~2.2.2.1. 獣医用生および不活化ワクチンに関する VICH GL44 対象動物安全性および VICH 優良臨床試験基準~~

~~VICH ガイドラインの獣医用生および不活化ワクチンに関する対象動物安全性 (VICH GL44) では、登録または認可のための安全試験に対する統一アプローチを示している。ここでは、試験で製品に対して予期し得る局所または全身反応の範囲および期間を規定している。したがって、VICH GL44 に従った対象動物安全試験の結果により、TABST の合格/不合格基準の仕様が設定される。また、VICH GL44 では、フィールド安全試験が VICH 優良臨床試験基準 (GCP) の原則に従って行われることを明記している。~~

~~2.2.2.2. 2.2.2.1 優良試験所基準~~

試験所安全試験 (~~製剤開発のための~~対象動物安全試験 ~~およびバッチ安全試験~~) は、優良試験所基準 (GLP) の原則 (例えば、経済協力開発機構 (OECD、1998) によって定められた GLP 原則) に従って実施および管理されるべきである。

~~2.2.2.3. 2.2.2.2 優良医薬品製造基準~~

優良医薬品製造基準 (GMP) は、動物用医薬品を含む医薬品の製造と検査を対象とする品質管理制度として VICH に参加する国・地域で確立されている。これらの GMP 制度は、~~EU では、委員会指令 91/356/EEC (指令 2003/04/EC に改訂) および 91/412/EEC は、それぞれ優良医薬品製造基準 (GMP) の原則およびガイドラインを包含し、これらの GMP 基準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。バッチ安全性試験は GMP に従って実施される。~~

~~2.2.2.4. 2.2.2.3 医薬品安全性監視~~

~~また、ここで VICH プロセスは、獣医学の分野での医薬品安全性監視 (薬剤の市販後調査) および要求事項および実行の統一化をますます包含するしつつある (VICH2006, 2007, 2010)。(VICH GL24, 29, 30, 35, 42)。~~これは、~~この分野~~野外におけるワクチンの予期できない性質に伴う安全性問題の ~~欠陥の検出のために~~早期の発見 ~~対応~~を提供する。医薬品安全性監視は、(対象動物) バッチ安全試験で常に得られるとは限らない製剤の安全性について、特別の情報を提供する。

2.3. 対象動物バッチ安全試験の省略基準のための要求資料

2.3.1. 緒言

対象動物バッチ安全試験は、十分な数の連続した生産バッチが生産され、試験の遵守が明らかにされ、製造プロセス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。以下のデータ要求事項は、よく確立された製品および最近許可された製品に等しく適用される。

~~2.3.2. データ要求事項~~

一般に、これは、いずれかの追加の補助試験を必要とすることなく、ルーチンのバッチ品質管理およ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 を省略する申請を裏付けるために、製造業者医薬品市販承認取得者(MAH)によって示される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とらえるべきでない。すべての場合、TABST を省略するための申請は、~~TABST を省略することが示される全体の利益/リスク評価に関して示されるすべてのデータを厳密に評価しまとめた専門家の資料~~全ての総合報告と製剤の安全性が維持されていることを保証する結果を示すレポートが添付されるべきである。

製造工程の重大な変更は、一貫性を再構築するために、バッチ安全試験の再開が要求されるかもしれない。バッチ安全試験の実施が避けられない期待されない不利益な現象の発生や医薬品安全性監視上の問題は、安全試験の再開となるかもしれない。本来的に安全性に問題ある製剤は、各バッチでの対象動物安全試験を実施し続ける必要があるかもしれない。

~~2.3.2.1.~~ 2.3.1.1. 製品およびその製造の特徴

~~申請者は、~~製造業者は、製品が GMP の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証明しなければならない。動物試験を実施している試験所は、GLP または GMP を適用するべきである。

in vivo バッチ試験が対象動物安全試験以外の理由で対象動物において実施される状況では(例えば、カ価試験)、また、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れば、製造業者が対象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よう推奨される。

省略が適用される製造業者医薬品市販承認取得者(MAH)は、製品の安全性に潜在的影響を有する可能性がある製品が、承認以降になされたいかなる認可された変更について、また、これら変更で製品が投与される異なるカテゴリーの動物における製品の安全性プロファイルに与えるであろうあらゆる影響について、製品が投与される異なるカテゴリーの動物において、市販許可の期間中に提出されている製品の安全性に対する潜在的影響およびこれらの変更が製品の安全性プロファイルに対して持ち得たすべての作用について、変動申請(Variation application)をまとめるべきである。

~~2.3.2.2.~~ 2.3.1.2. 現行のバッチ安全試験に関して入手できる情報

~~申請者は、~~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。あたえられた製剤の利用できる情報を参考にして規制当局が決定できるには偏見を持たずに、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。~~最後のセットに関するバッチプロトコールデータを提出すべきである。~~

~~申請者は、~~製造業者は、TABST の結果で観察された局所および全身反応の変動性、ならびにこれら反応の性質を、製品の登録または免許交付を支持して提出された開発用試験で観察されたものと関連させて検査すべきである。申請者は所見と所見の検討のまとめ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施行中の地域の要求事項に従うべきである。5 年以内

~~または少なくとも10回の連続バッチが試験された期間に、~~TABSTに不合格であるいずれのバッチも詳細に検査すべきであり、また、この情報は不合格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。

~~2.3.2.3~~ 2.3.1.3 医薬品安全性監視データ

現行の**利用可能な** VICH ガイドラインに従った医薬品安全性監視システムは、データが提出されるバッチが市場に出ていた期間にわたり機能することが必要であった。

フィールドでのワクチンの安全性能を実証し、~~対象動物バッチ安全試験の除外を裏付ける~~ **するために利用可能な** 医薬品安全性監視データを、当該の期間に最新の定期的安全性最新報告を使用して提出しなければならない。しかしながら、**医薬品安全性監視とバッチ安全試験の異なる役割のため2つの情報は直接に比較できないことを認識すべきである。**

~~2.3.2~~ 2.3.2. TABST を省略するための手順

~~安全で一貫した生産が確立していることを証明するために十分なバッチが一旦試験されているならば、TABST を省略するために、製造業者 MAH は、バッチ試験手順の省略変動に関する文書を提出する。特定ワクチンに関する入手可能な情報に照らして、所管官庁 (competent authority) の決定に影響を与えることなく、連続した 10 の生産バッチの試験が大部分の製品に対して十分であると思われる。しかし、製造頻度が、この5年間のスタート前に製造されるバッチからのデータが、10の連続したバッチからのデータを得るために必要とされることでない限り、期限は認可日(更新日)から5年以内であるべきである。上記(2.3.2)で一覧にしたデータを提出すべきである。~~

~~専門家の報告には、製品の安全性の一貫性と全体的なリスク評価が示されている必要がある。これらには、製造バッチ数、製品の販売年数、販売用量数、対象種でのいずれかの有害反応の頻度および重大性、ならびにこれら**現象イベント**の起こりうる原因の調査を考慮することなどが挙げられるべきである。~~

2.3.4. TABST の再開

~~製造プロセスの大幅な変更は、規制当局が導入された変更が製品の安全性に有害な影響を与えると考える場合、一貫性を再度証明するためにバッチ安全試験の再開を要求されることがある。~~

~~また、TABST を用いて避けられることができる予想外の有害事象の発生または他の医薬品安全性監視の問題も試験の再開につながる可能性がある。~~

~~固有の安全リスクを有する製品では、バッチごとに継続してTABSTを実施することが必要となりうる。~~

3. 用語集

優良臨床試験基準(GCP): 臨床試験のデザイン、実施、モニタリング、記録、査察、解析および報

告の基準。この基準を遵守することで、データおよ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、環境とヒトおよび動物の食物連鎖が保護されることが保証される。

優良試験所基準(GLP):非臨床試験のデザイン、実施、モニタリング、記録、査察、解析および報告の基準。この基準を遵守することで、データおよ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、環境とヒトおよび食物連鎖が保護されることが保証される (OECD1998)。

優良医薬品製造基準(GMP) : 動物用医薬品を含む医薬品の製造と検査の品質管理制度である。GMPは、医薬品の生産中の生産プロセスおよび生産環境の質を保証する国際的に認識された標準。製品の品質に影響する製造と検査について概略した指針である。

免疫学的獣医用医薬品(WMP):動物に投与して、能動また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すべての獣医用医薬品。

生産バッチ:出発物質、包装材または均一であると予期し得る1回のプロセスもしくは連続したプロセスで加工された製品の規定量。

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うるが、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づけられる、生産の規定画分と一致していなければならない。

TABST:対象動物バッチ安全試験(Taraget Animal Batch Safety Test) ; IVMP または製品群(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生産物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:IVMP の使用が意図される動物と特定された特定の動物の種、クラスおよび品種。

4. 参考資料

5. 今後のステップ

このガイダンスの実施に続いて、VICH EWG は、異常毒性試験を含み、可能ならば範囲に生ワクチンも含む、すべてのバッチ安全試験にガイダンスを拡大すべきである。このことは、このガイダンスの仕上げと並行して、EWG で話し合い、決定のために VICH 運営委員会に戻されるべきである。