

動物用生ワクチンの対象動物バッチ安全試験省略要件

本ガイドラインは、適切な VICH 作業部会で作成され、VICH のプロセスに従い、パブリックコメントの募集の対象となっている。ステップ7において最終のドラフトは EU、日本及びアメリカ合衆国の規制当局に採択するように勧告される。

目次

1. 序言	3
1.1. ガイドラインの目的	3
1.1.1. 背景	3
2. ガイドライン	4
2.1. 範囲	4
2.2. 地域の要求事項	4
2.2.1. 一般バッチ安全試験	4
2.2.2. その他の関連した要求事項	5
2.2.2.1. 品質システム	5
2.2.2.2. シードロットシステム	6
2.2.3.3. 医薬品安全性監視	6
2.3. 対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料	6
2.3.1. 緒言	6
2.3.1.1. 製品及びその製造の特徴	6
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	7
2.3.1.3. 医薬品安全性監視データ	7
2.3.2. 対象動物バッチ安全試験を省略するための手順	7
3. 用語	8
4. 参考文献	9

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。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)及び要求される地域におけるその省略要件の統一化に重点的に取り組んでいる。

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。

1.1. 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。

1.1.1. 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 Licken, 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

2.1. 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。

2.2. 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: 2013年4月から 対象動物バッチ安全試験はもはや要求されておらず、欧州薬局方動物用ワクチンに関する一般モノグラフから削除された。	2013年まで: 対象動物種(2頭の哺乳動物、10尾の魚類、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	TABSTが削除されるまで、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。
米国: - 9CFR - 生細菌ワクチンに関する一般要求事項(113.64)	マウス(113.33(b)) 113.33(b) - 8匹のマウス、0.5mL 腹腔内又は皮下接種、7日間の観察 及び - 犬(113.40(b)) 犬が推奨される場合 - 2頭のマウス、10倍量、14日間の観察	これらの試験は家畜及び犬の製剤に関連がある。マウスの試験は、ワクチン株がマウスに対して本質的に致死性である場合は、要求されない。

	<p>- 牛(113.41) 牛が推奨される場合 -2頭の牛、10倍量、21日間の観察</p> <p>- 羊(113.45) 羊が推奨される場合 -2頭の羊、2倍量、21日間の観察</p> <p>- 豚(113.44) 豚が推奨される場合 -2頭の豚、2倍量、21日間の観察</p>	<p>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。</p>
<p>- 9CFR- 生ウイルスワクチンに関する一般要求事項(113.300)</p>	<p>マウス(113.33(a)) 113.33(a) - 8匹のマウス、0.5mL 腹腔内又は皮下接種、7日間の観察及び 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)</p> <p>- 猫：(113.39(b)) 猫が推奨される場合 -2頭の猫、10倍量、14日間の観察</p> <p>鶏(25羽、10倍量、ワクチン株によって14又は21日間の観察)</p>	<p>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。</p>
<p>日本： 動物用生物学的製剤基準</p>	<p>a)対象動物を用いた安全試験</p> <p>- 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>- 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>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>

	<ul style="list-style-type: none"> - 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 - 犬 : 5 頭の犬、1 倍量、承認された投与経路、4 ~ 8 週間の観察 - 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>b)異常毒性否定試験:</p> <ul style="list-style-type: none"> - モルモット : 2 匹のモルモット、5mL 腹腔内接種、7 日間観察 - マウス : 10 匹のマウス、0.5mL 腹腔内接種、7 ~ 10 日間の観察 <p>c)毒性限度確認試験</p> <ul style="list-style-type: none"> - マウス : 10 匹のマウス、0.5mL 腹腔内接種、7 日間の観察 - モルモット : 5 匹のモルモット、5mL 腹腔内接種、7 日間の観察
--	--

2.2.2. その他の関連した要求事項

2.2.2.1. 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。

2.2.2.2. 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。

2.2.2.3. 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。

2.3. 対象動物バッチ安全試験の省略のための要求資料

2.3.1. 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、通常のパ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。

2.3.1.1. 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。

2.3.1.2. 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。

2.3.1.3. 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。

2.3.2. 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、クラス及び品種

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_1,00.html
- Pastoret PP, Blancou J, Vannier P, Verschuere 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.