

## その背景

### 1. 各国のロット・リリース体制の国際標準化

ワクチンの多様化  
ワクチンメーカーの増加  
ワクチン生産国の増加

### 2. 一部の生物由来製剤の承認審査の簡略化

生産の推進  
安定供給の促進

## 今回のECBSでの主要なテーマ

### 1. 各国のロット・リリース体制の国際標準化



上記の前提条件

- ・定期、臨時のGMP 査察が適正に実施されている。
- ・全てのロットの製造工程で品質に影響及ぼす試験法、試験結果等を記述した要約(SLP)の点検・審査の実施

SLPの点検と審査

- ・製造工程全般に亘る試験結果の要約の報告書の点検と審査
- ・疑問点や問題点が生じたら、製造者への聴き取り
- ・それでも疑義が解消しなければ、立ち入り調査など

## 背景

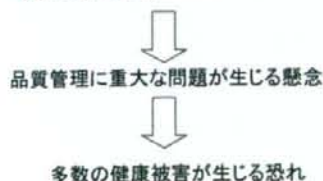
・多くの国々で、今後、様々なワクチンの製造が見込まれる。

・多数のメーカーでワクチンが製造されることが見込まれる。

例：中国では既に100社以上が存在

・ワクチンが自国での消費のみならず、他国へも供給を想定

例：インド、中国、――



そこで

ワクチン製造社(工場)が登録されている国における品質管理体制の整備とその国際的標準化が不可欠



“Guideline for independent lot release of vaccines by regulatory authorities”の起案と提案

大前提

各国が、自国内で消費するワクチンに関しては、各国の責任で、どのような承認審査や製造工程の品質管理/ロット・リリース体制をとっていくかが、基本的には各国の方式を尊重

## ECBSで論議になった点

総論的には賛成の意見が多かったが、他国のNRAが発給した保証書の取り扱いや、試験結果(SLPを含む)などに関する情報の他国への提供や入手などの点について、さらに詰める必要がある。

## 考慮すべき点

海外向けのワクチン製剤などを製造し輸出する場合  
WHOのGLを満たしていないと、海外に出せない。  
ユニセフ向けBCGワクチン

海外で製造されたワクチン製剤などを輸入する場合

「WHO GLを満たしている」として、海外から、  
国産品より、安価な(品質の劣った?)製剤が  
輸入される?

## Lot release ≠ 国家検定

・国家検定:安全かつ有効な製剤を市中に流通させるため、検定基準に従い、一部の中間製品および小分け製品について必要な試験を行ない、試験結果が一定の範囲(基準値内)にあることが確認され、合格と判定されれば、発売が可能となる。

(メーカーさんは、製造承認書に記載された方法を遵守して製造を行なっているという大前提)

・Lot release:ロット毎に、その品質について、製造工程の全ての過程を規制当局が把握し、安全性や有効性が適正と確認された後に、そのロットを市中に流通させる許可を行なう。

(GMP査察やSLPの点検と審査などを含む総合的な概念)

大衆仏教的世界観?



キリスト教的世界観? (性悪説:人は過ちをおかすものである。)

さらに詳しいお話は、佐々木先生をお願いします。

## 今回のECBSでの主要なテーマ

### 2. 一部の生物製剤の承認審査の簡略化

2008年の9月にBernで、Int. Conf. of Drug Regulatory Authority (ICDRA)の会議が開催され、幾つかのワークショップの中で、

1. ワクチンを含む小児の医薬品の充実
2. 広域疾患対策への準備
3. biosimilar(生物学的類似医薬品)の管理
4. 各国のNRA自己評価機能とそのしよみの充実

などが、WHOの課題として提起された。

## 今回のECBSでの主要なテーマ

### 2. 一部の生物由来製剤の承認審査の簡略化

**"WHO guideline for abbreviated licensing pathways for certain biological therapeutic products"**

DNAリコンビナント技術などを用いて、ホルモンや酵素製剤など、その成分や構造などが詳しく解析されており、薬効も明確に確認されている生物学的な治療用医薬品の後発品を、"biosimilar products"や"clinically comparative products"に分け、承認審査を簡略化して新薬の開発/承認を促進することを目的としたガイドライン

## 今回のECBSでの主要なテーマ

### 2. 一部の生物由来製剤の承認審査の簡略化

**"WHO guideline for abbreviated licensing pathways for certain biological therapeutic products"**

総論では関係者の合意が得られたが、"biosimilar products"と"clinically comparative products"について、定義や名称などの点で折り合いがつかず、結論や合意には至らなかった。

結局、組成の複雑で品質の管理が難しい、ワクチンや血液由来製剤は、当面、このガイドラインの中には含めない事となった。

## 今回のWHO ECBSで

アセルラー百日咳ワクチンの力価測定用の標準品候補品として日本から20年以上前にNIBSCに提供した、JNH-3を当てることが提案され、日本で実施している変法脳内接種試験法(MICA) [or 変法ケンドリック試験]により試験をする際のWHO標準品として、JNH-3が正式に承認された。

From: "Guanxi Zhai" <gzhai@who.int>  
Subject: [International Standard for Avian Influenza Vaccine]

(土) 1:28 AM

I am glad to let you know that the Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) of the World Health Organization (WHO) has made decision to establish (2013) as the 1st International Standard for Avian Influenza vaccine (in use in the Modified Intracerebral Challenge Assay and other protocols) in 2013.

The reference material will be ready for distribution once approvals on labelling process is completed and the information will be available in WHOIS website.

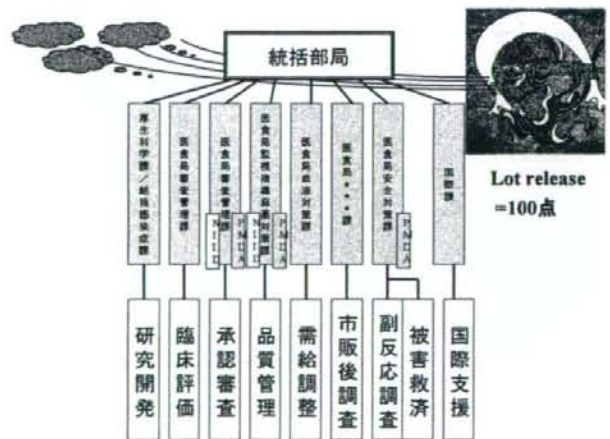
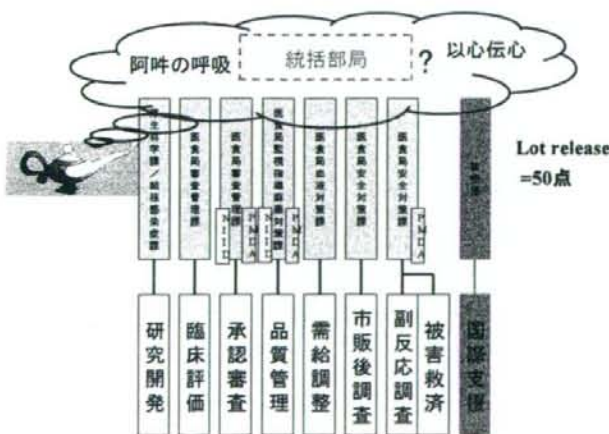
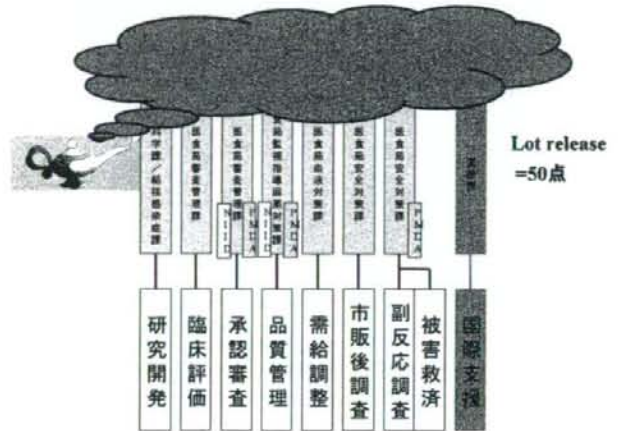
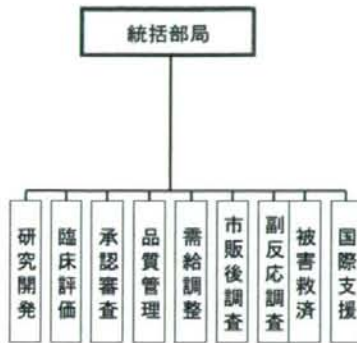
I would like to take this opportunity to thank:

1. All participants for your helpful contributions to the collaborative study.
2. The project team Dr. Haruhiko, National Institute of Infectious Diseases (NIID), Japan, Dr. Zhong, National Institute for the Control of Pharmaceutical & Biological Products (NCPBP), China and Dr. Kim, Food & Drug Administration, Korea for organizing the committee to be included in the collaborative study and coordination in help developing and organizing the study.
3. WHOIS team in organizing the website, analysis results and preparation of the report.

Many thanks to all of you again and have wishes!

Dorothy Liang (WHO)  
Principal Scientist  
Biotechnology Division  
National Institute for Biological Standards and Control  
UK  
E-mail: dliang@hpa.gov.uk  
Tel: +44 (0)1753 644433  
Fax: +44 (0)1753 644034

# WHOのイメージするNRAの基本体制



## WHOが求めるロットリリース

PMDA 品質管理部

佐々木次雄

### 構成

---

1. 序論
2. 一般的考察
3. ロットリリースの多様性
4. プロトコル評価
5. データ解析
6. ロットリリースの一部としての独立した試験
7. 当該ロットの評価とその決定手法
8. ロットリリース証明書
9. 用語定義
- 10～12. 参考資料、著者、謝辞

### 9. 用語定義

---

ロットリリース (Lot release): 出荷承認前に個々のワクチンロットについて、NRA/NCLが評価をするプロセスをいう。

サマリープロトコル (Summary protocol): 当該ワクチンロットの全ての製造工程と試験結果を要約した文書で、製造所の責任者によって承認され、署名されたものをいう。

逸脱 (Out of specification): 試験したワクチンが期待された結果に、又は規格に適合しない場合、逸脱結果として扱われる。

### 3. ロットリリースの多様性

---

2007年、WHOは各国のNRA/NCLによるLRプログラムを評価した(23ヶ国中22ヶ国は実施)。

大別すると、1)プロトコル評価と2)プロトコル評価+ラボ試験であったが、内容的には多様であった。ワクチンのRLは重要な規制当局の要求であり、RLの標準手法とラボ試験に関する明快な指針が必要との意見一致をみた。そこで、LRの原則を記したガイドラインを作成した。

## 2. 一般的考察

NRAは、生物製剤の製造販売承認、市販後調査にも責任を持つべきである。

NRAは、Expert CommitteesとTechnical Advisersを活用し、試験機関にもアクセスすべきである。

NRAは、公衆衛生上、緊急を要するワクチンのロットリリースに関する法規制整備や国連機関への供給ワクチン、アウトブレイク対応ワクチンのロットリリースに関する文書を整備すること。

NRAとNCLは、新製剤のロットリリース確立、並びに既存製剤のロットリリース実行の監視を共同で行うこと。

## 2.1 LRにおけるNCLの責任

LR(ロットリリース)を行うNRA/NCLは、LRプロトコルを効果的に評価し、規定されている場合には、NRAが制定した手法によって、原材料、中間製品、バルク及び小分製品に関する全ての試験を実施できる十分な能力と経験を有していなければならない。

NCLは特別な施設と装置を有し、また製造所から適切にサンプル(原材料、中間品、小分製品)を要求できる権限を有すべきである。

## 2.2 LRにおける製造所の責任

- SLP原型を確立するためにNRA/NCLを助けること
- SLPと適切な条件で試験品を提出すること
- 試験法の技術移管でNCLを助けること
- 輸入品の場合、製造国NRAのLR証明書を提出
- NRA/NCLに求められた情報を提供すること
- 必要なら、製品に特異的な試薬と参照品を提供すること
- 国内標準品制定のための共同研究に参加すること
- NRA/NCLと食い違いが生じた試験成績の解決作業
- エラー／基準違反に関して適切な行動をとること
- GMP要件不適合ロットについて適切な行動をとること

## NRA/NCLに対するQMSの重要性

LR活動を援護するためにQMSを実施

研修を経た有資格者、記録や文書の管理、文書化、内部及び外部者による監査、監視手法  
情報及び製造所からのデータの機密保持  
に関する規則

遅延なくワクチンを供給すること

#### 4. プロトコル評価

SLPの評価は、LRシステムの重要構成要素の一つであり、一般にプロトコルの様式と内容は承認申請書の評価段階でNRA/NCLによって最終的に承認される。もし製造工程や試験法、規格等に変更があった場合には、後で変更される。

SLPの原型は「製造販売承認申請書」

#### 4. プロトコル評価

SLPには、製品の製造に使用される原材料情報、原薬や重要添加物のトレーサビリティに関する情報、様々な製造段階で行われる工程内試験成績、重要添加物、中間製品、最終バルク及び小分製品に対する試験成績の要約を含む。

#### 4.1 基本

SLP評価は、製造許可後に製造されるワクチンのロットが、申請・承認過程においてNRAが承認したものと同一製造工程に従って、また同じ基準に従って製造されていることを保証するために、NRA/NCLの有資格者が行うLRの一手法である。

- 1) 製造される個々のワクチンロットの品質的均質性と安全性を評価するため
- 2) 当該ロットに関連する活性成分の強度(力価)の信頼性を得るため
- 3) 当該ロットについて行われた安全性並びに力価試験の適格性と正確性を評価するため

#### 4.2 重要評価の実施

SLPのひな形は、WHO Tech Rep Serから引用可能ではあるが、大事なことは、当該製品に対して許認可権限を有するNRAによって承認された製造工程、試験法、規格を反映させたものであること。

#### 4.3 SLPのひな形

NRAは、製品の特性や構成成分に基づいて、個々の製品ごとに製造所との協力の下、SLPを作成しなければならない。

製造工程や試験法の変更によってテンプレートに変更を加えた場合は、トレーサブルであること。

テンプレートは管理された文書であり、製造所は規制当局の承認無しに変更を加えてはならない。

#### 4.3 SLPのひな形

個々のSLPは製品に特異的であるが、SLPがカバーしなければならない幾つかの一般事項を挙げると;

追跡可能で識別できるロット番号

ロットサイズ(製造容量、接種本数)

承認された製造工程のフローチャート(原材料、中間製品、最終バルク、小分製品のロット番号を含む)

全ての重要成分、活性成分、原材料のリストとこれらに対する試験成績(例:シード、セルバンク、安定剤、保存剤、アジュバント等)

最終製品中における活性成分濃度とロット番号

#### 4.3 SLPのひな形

原材料、中間製品、最終バルク、小分製品に対する試験成績(必要に応じて、同定、純度、安全性、力価、安定性試験等)、実際の試験成績を規格値と一緒に提出すること、個々の試験又は繰り返し試験成績には平均値も含むこと。

それぞれの試験には、試験開始日、用いた方法、関係する参照品、標準品、重要な試薬の調製リストとそれらの適格性状態、これらの参照品、標準品、内部コントロールを用いて試験が有効であったことを示す資料(例えば、スロープ、直線性、50%活性値、内部コントロール成績、チャレンジ量等)を添付すること。

#### 4.4 プロトコル評価プロセス

SLPの評価には、製品とラボ試験について十分な理解が必要である。

SLPの評価は、製品の複雑さ、NCLの組織構造によって一人又はチームで行う。

SLP評価のためのチェックリストを確立すること。

提出されたデータのトレンドや追跡のために適切なソフトウェアを用いることは、有意義なプロトコル評価を行う上で有用かも知れない。



#### 4.4 プロトコル評価プロセス

LR評価はSLPと試験品を受理した時から始まる最初に確認することは、試験品とプロトコルのラベル表示、プロトコルが承認された様式を用いて記載されているかどうか、次いでSLPのラベル情報をコンピュータ入力する

プロトコルを専門性によって予め指定したNCL/NRA内の複数の担当者に配布する。これはQA部門の管理下で追跡可能でなければならない。

#### 4.4 プロトコル評価プロセス

SLP評価において以下のことが確認できればよい。

- 製造用株と細胞基質が承認時のものと同じであること
- マスター/ワーキングシードやワーキングセルバンクがバリデーション承認された許容範囲内であること
- 全ての製造工程(培養、精製、不活化等)及び品質管理試験と出荷基準が承認されたものと同じであること
- 重要製造工程における収量が許容範囲内であること
- 全てのQC試験が有効で、それらの成績が承認された基準に適合していること
- 全ての中間製品は、承認された有効期間以内で使用されていること
- 全てのパラメータが基準を満たしていること

#### 4.5 プロトコルのチェックリスト

プロトコルを全体的に完全に評価するためにチェックリストの使用を強く勧める。しかし良くデザインされたプロトコルやその情報を掌握できるデータベースがある場合には、チェックリストは不要かも知れない。

チェックリストは、製造及び管理工程における重要パラメータ(製造株と許容継代数、細胞基質の許容継代数、精製方法、品質管理試験の方法と出荷基準、中間製品の有効期間、等)に基づいて作成される。

#### 4.6 SLPにおける矛盾とOOSの扱い

SLP評価において矛盾や誤り、OOSが見つかったなら製造者に連絡する前に、文書にして確認すること。製造者との連絡方法については、NCLで確立すること。

製造者からの回答については評価し、当該ロットの決定のため記録に留めること。これには、訂正したページや改訂したSLPの提出が含まれる。

矛盾や誤りの内容や重大性によって、製造者はそれらの原因究明と是正措置を行い、将来同じような問題を起こさないように予防対策を講ずること。輸入製剤の場合、矛盾の内容と重大性によっては、製造国のNRAと連絡をとること。

## 8 ロットリリース証明書

LR証明書はNRAによって発行される公文書である。これには以下のことを詳細に示す。

製造所名と住所

商品名／国際的非登録商標名／一般名

販売承認番号(国)

ロット番号(サブロット番号、包装番号)

容器の形態

容器当たりの接種本数

容器番号

有効期間の開始日(例:製造日)

有効期間、製造日と保存状態

承認権限者の署名と役割、証明書発行機関

証明書発行日

証明書番号

## 日本におけるワクチンの品質管理

総括研究報告書(平成19年度)

国家検定の国際調和に関する研究

主任研究者 渡辺治雄(国立感染症研究所副所長)

将来的には、ワクチンに対する国家検定は、力価試験とサマリーロットプロトコルの評価を中心とし、毒性試験はワクチンに特有な試験に限定すべきと考える。少なくとも、無菌試験同様、エンドキシン試験や異常毒性否定試験等は、自家試験で十分であり、国家検定対象試験からは削除すべきである。

## 国際的に説明可能で、かつ効率的、実効性のあるSLP評価とは



MHLW  
(厚労省)

## SLPの評価内容を二分しては

日本では、品目ごとに「製造販売承認書」が整備されており、WHOがSLPに求めている製造及び工程内管理試験、またこれらの変更については、PMDAで完全に掌握できる体制になっている。

しかし、問題は個々のロットごとに工程内管理試験及び製品に対する規格試験成績を評価するシステムがないことである。そこで、SLP評価を感染研と機構で二分化してはどうか。

## 感染研では

製造販売承認書の中から当該ロット固有の変動情報(主に数値や記号で表せるもの)を抽出して、それらについて承認規格値と実測値を記したものをロットごとに提出させ、その評価を行う。

そのSLPひな形は、感染研、PMDA、製造所が協力し合って作成する。

## PMDAでは

製造販売承認書に記載されている内容と同じ製法と品質規格であることを定期的なGMP査察で確認する。

規格試験に影響を及ぼしそうな一部変更や軽微変更届けがあった場合には、感染研に知らせる。

## 厚労省は

SLP評価を導入するなら、強いリーダーシップが必要  
薬事法施行規則第197条第2項の改正  
SLP評価のためのガイドラインの作成  
製造販売承認書を感染研(NCL)に提供可能かどうかの検討

## SLP試行段階で感染研から出た意見

感染研職員は製造に関しての知識・経験がないのでSLP評価に責任を持ってない:→実製造の評価はPMDA、ロットごとの変動値は感染研で評価  
SLP評価のマンパワー不足:→承認許容値及び規格値を示したSLPフォーマットにロット毎の実測値が記入されることになるので、そのチェックとトレンド解析には試行時ほどの時間はかからない。



### 総合機構で行うGMP調査(対象施設)

○ 以下の品目の製造に関する施設

- ・ 生物学的製剤
- ・ 検定医薬品
- ・ 放射性医薬品
- ・ 遺伝子組換え技術応用医薬品
- ・ 細胞培養技術応用医薬品
- ・ 特定生物由来製品
- ・ 細胞組織医薬品

○ 海外のGMP対象施設(H17.4～新規)

## 日本の検定制度和品質保証

検定検査品質保証室  
内藤誠之郎

- 医薬品共通の制度
  - 製造業の許可、製造販売業の許可、製造販売承認
  - 医薬品GMP
  - GQP, GVP, GLP, GCP, GPSP
- ワクチン(生物学的製剤)特有の制度
  - 生物学的製剤基準
  - 生物由来製品、生物由来原料基準
  - 国家検定
  - GMPへの上乗せ規定

### ワクチン品質保証関連の法令

法規	内容	ワクチン品質関連法規
憲法		
法律	国会の議決を経て制定	薬事法
政令	法律の委任に基づき内閣が制定	薬事法施行令
省令	法律または政令の委任に基づき大臣が制定	薬事法施行規則 GMP, GQP, GVP, GLP, GCP, GPSP
告示	公示を必要とする事項を広く一般に知らせる行為	生物学的製剤基準 生物由来原料基準 検定基準
通達	大臣等が所管の諸機関に命令または示達する形式	

### 薬事法

#### 第1条(目的)

「この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質、有効性及び安全性の確保のために必要な規制を行うとともに、……保健衛生の向上を図ることを目的とする。」

#### 目次:

第一章 総則	
第二章 地方厚生審議会	
第三章 薬品	
第四節 医薬品等の製造販売業及び製造業	製造販売業の許可 製造販売承認
第四節の二 登録製剤	
第五章 医薬品の販売業及び医療機器の販売業等	日本薬局方 生物学的製剤基準 生物由来原料基準 国家検定
第六節 医薬品等の基準及び検定	
第七節 医薬品等の取扱い	
第八節 医薬品等の広告	
第八節の二 生物由来製品の特別	生物由来製品 特定生物由来製品
第九節 監督	
第九節の二 指定薬物の取扱い	
第九節の三 青少年使用医薬品及び青少年使用医療機器の検定等	
第十章 罰則	
第十一章 附則	

## ワクチンの品質保証に関わる制度



## 「許可」と「承認」

- ・ 許可は「業」に対して与えられ、承認は「品目」に対して与えられる。

### <許可>

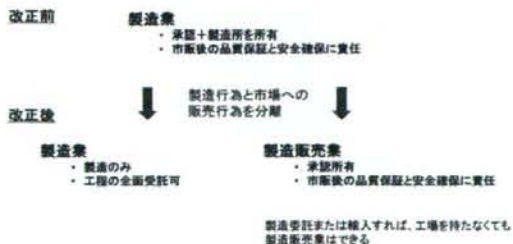
- ・ 製造販売業の許可 会社ごと
- ・ 製造業の許可 工場ごと

### <承認>

- ・ 製造販売承認 薬ごと

## 「製造販売業」と「製造業」

### 2005年 薬事法改正



## 製造販売業の許可

- ・ 第12条(製造販売業の許可)
  - 「…厚生労働大臣の許可を受けた者でなければ、…業として、医薬品…の製造販売をしてはならない。」
- ・ 第12条の2(許可の基準)
  - 「次の各号のいずれかに該当するときは、…許可を与えないことができる。」
  - 1. 申請に係る医薬品…の品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合しないとき。 ⇒ GQP省令
  - 2. 申請に係る医薬品…の製造販売後安全管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合しないとき。 ⇒ GVP省令
  - 3. 申請者が、第5条第3号イからホまでのいずれかに該当するとき。」
- ・ 第17条(総括製造販売責任者の設置)
  - 「…製造販売業者は、…品質管理及び製造販売後安全管理を行わせるために、…薬剤師を…置かなければならない。」

## GQP (Good Quality Practice) 省令

・「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第136号,2004)」

・製造販売会社を実施すべき品質管理の基準

- ・ 独立した品質保証部門の設置
- ・ 品質保証責任者の任命
- ・ 品質標準書の作成
- ・ 品質管理業務手順書の作成

## GVP (Good Vigilance Practice) 省令

・「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令(厚生労働省令第136号,2004)」

・製造販売会社を実施すべき市販後の安全管理の基準

- ・ 独立した安全管理統括部門の設置
- ・ 安全管理責任者の任命
- ・ 市販後安全管理業務手順書の作成

## 製造業の許可

・ 第13条(製造業の許可)

「医薬品…の製造業の許可を受けた者でなければ、…業として、医薬品…の製造をしてはならない。」

2. 前項の許可は、…厚生労働大臣が製造所ごとに与える。

3. (略)

4. 次の各号のいずれかに該当するときは、第一項の許可を与えないことができる。

一 その製造所の構造設備が、厚生労働省令で定める基準に適合しないとき。

⇒ 薬局等構造設備規則

二 申請者が、第5条第3号イからホまでのいずれかに該当するとき。」

(以下、略)」

## 薬局等構造設備規則

・ 厚生省令第2号, 1961、最終改正：厚生労働省令第180号, 2004

・ 省令目次：

第1章 薬局、医薬品の販売業並びに医療機器の販売業、賃貸業及び修理業

第2章 医薬品等の製造業

第1節 医薬品の製造業

一般区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

無菌医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

特定生物由来医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

放射性医薬品区分の医薬品製造業者等の製造所の構造設備

第2節 医薬部外品の製造業

第3節 化粧品の製造業

第4節 医療機器の製造業

## 製造販売承認

・ 第14条(医薬品等の製造販売の承認)

「医薬品…の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。」

2. 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

一 申請者が、第12条第1項の許可を受けていないとき。

⇒ 製造販売業の許可

二 申請に係る医薬品…を製造する製造所が、第13条第1項の許可…を受けていないとき。

⇒ 製造業の許可

三 …品質、有効性及び安全性に関する事項の審査の結果、…次の…いずれかに該当するとき。

⇒ 審査：医薬品医療機器総合機構

イ …効能、効果…を有すると認められないとき。

ロ …効能、効果…に比して著しく有害な作用を有することにより、…使用価値がないと認められるとき。

ハ …不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

四 申請に係る医薬品…が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。

⇒ GMP省令

3. …申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。…当該資料は、厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

(以下、略)

⇒ GLP省令、GCP省令



## GMP (Good Manufacturing Practice) 省令

- ・医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(厚生労働省令第179号, 2004)
- ・製造販売承認の要件
- ・適合性の調査: 医薬品医療機器総合機構
- ・省令目次:
  - 第1章 総則
  - 第2章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理
    - 第1節 通則
      - 製造部門及び品質部門 製造管理者 職員 製品標準書 手順書等
      - 構造設備 製造管理 品質管理 製造所からの出荷の管理
      - バリデーション 変更の管理 造版の管理
      - 品質等に関する情報及び品質不良等の処理 回収処理 自己点検
      - 教育訓練 文書及び記録の管理
    - 第2節 原薬の製造管理及び品質管理
    - 第3節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理
    - 第4節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理
    - 第5節 雑則
  - 第3章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理

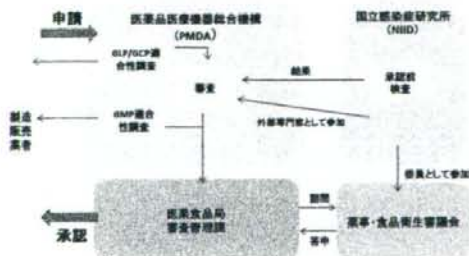
## GLP (Good Laboratory Practice) 省令

- ・医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第21号, 1997, 改正: 厚生省令第127号, 2000)
- ・製造販売承認の申請資料の基準
- ・適合性の調査: 医薬品医療機器総合機構
- ・内容
  - ・試験実施施設の職員及び組織
  - ・信頼性保証部門(Quality Assurance Unit)の設置
  - ・手順書の整備
  - ・試験施設の構造・配置
  - ・測定機器
  - ・環境制御機器

## GCP (Good Clinical Practice) 省令

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(厚生省令第28号, 1997, 改正: 厚生省令第172号, 2004)
- ・製造販売承認の申請資料の基準
- ・治験の信頼性、安全性、倫理性の確保
- ・適合性の調査: 医薬品医療機器総合機構
- ・内容
  - ・治験の準備に関する基準
  - ・治験の管理に関する基準
  - ・治験を行う基準

## 製造販売承認に関わる組織



## 医薬品の基準

### 日本薬局方

- ・ 第41条(日本薬局方等)  
「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する。」
  - ・ ワクチンも日本薬局方に収載されているが、記載は最小限。「生物学的製剤基準」に適合すべきことが言及されている。

### 生物学的製剤基準 生物由来原料基準

- ・ 第42条(医薬品等の基準)  
「厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができる。」

## 生物学的製剤基準

- ・ 薬事法第42条の規定に基づき、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)
- ・ 「通則」「医薬品各条」「一般試験法」から構成
- ・ 医薬品各条は、「本質及び性状」「製法」「試験」「貯法及び有効期間」「その他」から構成
- ・ 収載品目は、現在は「ワクチン」「抗毒素血清」「血液製剤」のみ

## 生物由来原料基準

- ・ 薬事法第42条の規定に基づき、厚生労働大臣が告示(第210号、2003年)
- ・ 医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器に使用される原料または材料に広く適用される。
- ・ 生物由来原料とは、人その他の生物(植物を除く)に由来する原料又は材料(添加剤、培地等として製造工程において使用されるものを含む)
- ・ ただし、ワクチン等の製造に用いられる微生物及びウイルスには本基準は適用されない。
- ・ 製造に使用する際に講ずべき必要な措置に関する基準を定めている  
↓  
感染因子に対する安全性の観点からの措置が中心

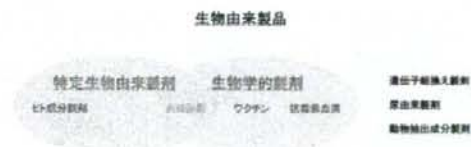
## 生物由来製品

- ・ 2003年の薬事法改正により付け加えられた、新しいカテゴリー
- ・ エイズ、B型肝炎、C型肝炎、牛海綿状脳症(BSE)などの発生を踏まえて、医薬品等を原因とする感染症を防止する観点から設置された。
- ・ 「生物由来製品」と「特定生物由来製品」に分けられる
  - ・ 生物由来製品  
「人その他の生物(植物を除く)に由来するものを原料又は材料とする製品のうち、保健衛生上特別の注意を要するもの」  
例: ワクチン、抗毒素血清、遺伝子組換え製剤、尿由来製剤
  - ・ 特定生物由来製品  
「生物由来製品のうち、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置を講ずることが必要なもの」  
例: 血液製剤
- ・ 厚生労働大臣が、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、具体的に指定。
  - ・ 生物由来製品192成分、特定生物由来製品51成分が指定されている

## 生物由来製剤の特例 (薬事法 第68条の2～11)

- ・ 製造管理者の資格
- ・ 容器への付加的記載事項
- ・ 添付文書への付加的記載事項
- ・ 医師などによる患者への説明
- ・ 販売および使用の記録の保存
- ・ 感染症定期報告
  - ・ 論文などから得られる知見に基づき、当該生物由来製剤を評価して報告

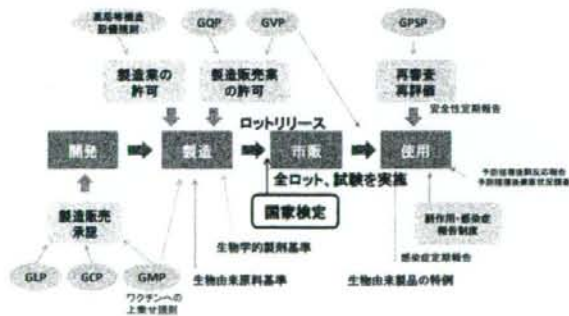
## 「生物学的製剤」と「生物由来製剤」



## 市販後の安全対策

- ・ 再審査 (法第14条の4)  
承認後も引き続き使用成績などについて調査を行い、安全性などの再確認を行う制度
  - ・ 再評価 (法第14条の6)  
過去に承認された医薬品について、現時点での医学・薬学などの学問レベルに対応して、その品質、有効性および安全性を再評価する制度
  - ・ 安全性定期報告 (法第14条の4)  
承認後2年まで、定期的に使用成績などを報告するもの
  - ・ 副作用・感染症報告制度 (法第77条の4の2)
    - ・ 企業からの報告制度
    - ・ 医療関係者からの報告制度
    - ・ WHO国際医薬品モニタリング制度
    - ・ 感染症定期報告制度
- 実施基準  
GPSP省令  
(Good Post Study Practice)  
(厚生労働省令第171号、2004年)

## ワクチンの品質保証に関わる制度



## 国家検定

### ・第43条(検定)

厚生労働大臣の指定する医薬品は、厚生労働大臣の指定する者の検定を受け、かつ、これに合格したものでなければ、販売し、授与し、又は販売若しくは授与の目的で貯蔵し、若しくは陳列してはならない。…

### 2.(略)

### 3. 前2項の検定に関し必要な事項は、政令で定める。

⇒ 薬事法施行令

### 4. 第1項及び第2項の検定の結果については、行政不服審査法による不服申し立てをすることができない。

## 薬事法施行令(政令第11号、昭和36年1月26日)

### ・第58条(検定の申請)

…厚生労働大臣の指定した医薬品…について、…厚生労働大臣の指定した者(以下「検定機関」という。)の検定を受けようとする者(以下「出願者」という。)は、厚生労働省令の定めるところにより、厚生労働大臣の定める額の手数料を納めて、都道府県知事を経由して検定機関に申請書を提出しなければならない。

### ・第59条(検定の試験品)

都道府県知事は、前条の申請書を受領したときは、厚生労働省令の定めるところにより、薬事監視員に試験品を採取させ、申請書とともに、これを検定機関に送付しなければならない。

## 薬事法施行令(つづき)

### ・第60条(検定合格証紙)

検定機関は、…厚生労働大臣の定める基準によって検定を行い、その結果を都道府県知事に通知し、かつ、当該医薬品…が検定に合格したときは、所要数の検定合格証紙を送付しなければならない。]

### ・第61条(検定合格証紙による封)

都道府県知事は、前条の規定により検定の結果の通知を受けたときは、これを出願者に通知し、かつ、検定合格証紙の送付を受けたときは、厚生労働省令の定めるところにより、薬事監視員に検定に合格した医薬品…を収めた容器又は被包に検定合格証紙で封を施さなければならない。

### ・第62条(省令への委任)

第五十八条から前条までに定めるもののほか、医薬品及び医療機器の検定に関し必要な事項は、厚生労働省令で定める。

## 薬事法施行規則(厚生省令第1号、昭和36年2月1日)

### 第5章 検定

#### ・第197条(検定の申請及び検定機関)

…医薬品の検定の申請…は、同一の製造番号又は製造記号の医薬品…ごとに、様式第九十五による検定申請書を、当該医薬品…を保有する施設のある都道府県知事に提出することによって行うものとする。

#### 2. 前項の申請書には、自家試験の記録を記載した書類を添えなければならない。

3. …検定機関は、生物学的製剤又は抗菌性物質製剤である医薬品については、国立感染症研究所、その他の医薬品又は医療機器については国立医薬品食品衛生研究所とする。

4. …出願者は、当該品目に係る…製造販売業者又は…外国特例承認取得者…とする。

5. …申請書には、…厚生労働大臣の定める手数料の額に相当する収入印紙を貼らなければならない。