

200940056A

厚生労働科学研究 研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の
国際協調に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺治雄

平成22年(2010)3月

厚生労働科学研究 研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の
国際協調に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡辺治雄

平成22年(2010)3月

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の 国際調和に関する研究

平成 21 年度 研究組織

研究代表者

渡辺治雄 国立感染症研究所 副所長

研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所	ウイルス一部
荒川宜親	国立感染症研究所	細菌第二部
濱口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
加藤 篤	国立感染症研究所	ウイルス三部
和田昭仁	国立感染症研究所	細菌第一部
高橋元秀	国立感染症研究所	細菌第二部
内藤誠之郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
落合雅樹	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
佐々木次雄	医薬品医療機器総合機構	品質管理部

研究協力者

伊藤睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部
西條政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部
笠井 道之	国立感染症研究所	血液安全性研究部
竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部
花田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室
柴山 恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部
櫻井 信豪	医薬品医療機器総合機構	品質管理部

目 次

	頁
I. 総括研究報告書	
ワクチンの品質確保のための国家検定手法の 国際調和に関する研究 研究代表者 渡辺 治雄	1
II. 研究分担者報告書	
1. 乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定における人道的 エンドポイント導入の試みと国際的動向に関する考察 倉根 一郎	2 7
2. 細菌製剤について －WHOの求める生物学的製剤の品質保証/管理体制に関する検討－ 荒川 宜親	3 1
3. 国家検定のあり方 濱口 功	4 3
4. SLPのレビュー制度と国際協調について 加藤 篤	4 7
5. 感染症研究所とGMP査察証 和田 昭仁	6 1
6. 品質保証の国際協調 高橋 元秀	6 3
7. 感染研における品質保証のあり方 －WHO査察の評価指標からの検討－ 内藤 誠之郎	7 7
8. 感染研における品質保証の確保 －国家検定制度とWHOのワクチンロットリリースに対する考え方－ 落合 雅樹	9 5
9. 新型インフルエンザワクチンに対する日米欧国家検定の比較 佐々木 次雄	1 6 3
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	1 7 5
IV. 研究成果の刊行物・別刷り	1 7 7

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金
(厚生労働省医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

総括研究報告書

ワクチンの品質確保のための国家検定手法の国際協調に関する研究

主任研究者 渡辺治雄 国立感染症研究所副所長

研究要旨：我が国の生物製剤の品質管理・保証制度は、WHO-GL が示すものと差違があることが指摘されてきた。我が国が行ってきた国家検定制度において品質管理上の問題点が存在するわけではないが、将来的に国際的なワクチン戦略を考える場合には、品質管理・保証制度の国際的な調和を考慮し WHO-GL との整合性を図る必要がある。当該研究班においては、WHO-GL で指摘されている SLP レビューを含めたロットリリースの導入に向けて、それを実施する機関として現時点ではどこが適切であるか、および導入に当たり解決しなければならない課題に関し討議した。現実的には、我が国の国家検定の現制度に基づきロットリリースを行っている感染研で SLP レビューを行うことを視野に入れ、各機関(PMDA、厚労省)との緊密な連携を図る方向性を目指すことにした。それを行うに当たっての法令上整備すべき点についても討議した。H22 年度に、既に SLP 試行を行った EPI ワクチンを参考にしながらそれ以外のワクチンについても、SLP レビューの準備を進めることにした。

研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所 ウイルス一部	高橋元秀	国立感染症研究所 細菌第二部
荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部	内藤誠之郎	国立感染症研究所 検定検査品質保証室
濱口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	落合雅樹	国立感染症研究所 検定検査品質保証室
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス三部	佐々木次雄	医薬品医療機器総合機構 品質管理部
和田昭仁	国立感染症研究所 細菌第一部		

A. 研究目的

WHO は 2008 年に、各国のワクチンのロットリリース体制の調査及びその評価を行っ

た結果を踏まえ、Guidelines for Independent Lot release of Vaccines By Regulatory Authorities(draft)

(WHO-GL) を作成し、ロット毎のサマリーロットプロトコル (SLP) の評価と GMP 査察の検証を両輪とする品質保証制度に基づくロットリリースの在り方を示した。現在、日本が実施している国家検定 (試験による品質確認) と WHO の示すガイドライン (WHO-GL) との間には違いがあり、特に製造記録による品質確認の点においては、SLP 評価の実施と GMP 査察との連携による品質保証制度の確立とその充実が求められている。海外では WHO-GL に基づき体制の整備がすでに終了している国が大半であり、わが国においてもワクチンの安全・安心の更なる保証のためにも不可欠である。このため、GMP 実施機関である (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と国家試験機関 (National Control Laboratory: NCL) である国立感染症研究所 (NIID) において、諸外国におけるワクチンのロットリリース体制との比較分析を行い、GMP 査察結果をロットリリースに結びつけた品質保証システムの確立及びその評価システムの導入のための問題点の整理を行う。併せて、日本では「製造販売承認申請書」記載内容の要約版が WHO-GL の示す SLP 書式に該当することから、生物学的製剤ごとに「製造販売承認申請書」中から品質に影響を及ぼす重要パラメータを選択し、SLP 書式を作成し、我が国独自の SLP フォームについて検討を行う。これらの結果を踏まえて、我が国におけるワクチンの品質確保のための国家検定のあり方について提言を行うことを目的に研究を行う。

B. 研究方法

薬事法において規定される我が国のワクチンの国家検定システムは、WHO や欧米諸

国におけるワクチンの品質管理・保証の国家管理システムとは必ずしも一致していない。このため、整合性を図る目的で、我が国のワクチンの品質確保の向上に資する調査・研究を行う。具体的には、NRA (厚労省) から GMP 調査業務の委嘱を受けている (独) 医薬品医療機器総合機構および NCL である国立感染症研究所との間の連携をとりつつ、必要に応じ製造販売業者の協力を得ながら、WHO-GL に示されたロットリリースシステムについての検討を行い、国際調和に向けての我が国の国家検定制度の在り方を提言する。なお、PMDA の審査部門とは綿密に連絡を取りながら新規製剤の承認に関する審査業務のあり方やその方向性について、必要に応じて研究班会議に参加いただき議論を行う。

班員および研究協力者としては、国立感染症研究所においては、ウイルスおよび細菌等の生物学的製剤の国家検定を担当する職員および品質保証室のメンバーを中心におく。医薬品医療機器総合機構においては、生物学的製剤の承認審査、および GMP 査察を担当するメンバーを中心におく。

本年度は、WHO-GL に基づく検定体制と我が国の検定体制の違いを分析する。特に SLP の評価と GMP の査察結果をロットリリースへどのように反映させていくかに関して、諸外国でのやり方に関する実態調査を行い、我が国のやり方との比較検討を行う。必要に応じて実際に海外担当部門を訪問 (特に先進国を中心にするが、後進国も含める) し、現場調査を実施する。分担研究者が手分けをして各国の調査を行う。その結果を分析し、我が国へ SLP を導入するに当たっての問題点を班員全員で検討する。出来れ

ば我が国の SLP の担当機関として適切な候補を挙げる。

第 2 年度は、初年度に調査・検討した結果を踏まえ、SLP 候補機関において求められる要件、問題点を整理し、問題を解決するための具体的な対応策を検討する（班員全員で当たる）。さらに、WHO-GL においていくつかの製剤に関する SLP 書式のモデルを示していることを踏まえ、わが国で対応できる SLP の書式について、生物学的製剤毎に製剤メーカーの協力も得ながら、製造販売承認申請書記載内容に照らした SLP 書式およびチェックリストを作成する。

2 年度あるいは 3 年度は、WHO が提唱する国際協調を前提にしたロットリリースのあり方を踏まえ、我が国のロットリリースの在り方の改善策を具体化させるために必要な法整備に関し、規制当局（厚労省）と協議する。どのようなことが具体的に必要なのかに関し整理を行い、提言書をまとめる。

C. 研究結果

1) 全体班会議概要；

今年度は WHO-GL に基づく検定体制と我が国の検定体制の違い、さらには我が国の SLP の担当機関として適切な候補について議論するために、分担研究者および研究協力者（検定の審査、検査に関わっている関係者）による全体班会議を 4 回開催した。その議事要旨を添付する。

第 1 回目の概要：

(1) 平成 18-20 年度厚労科研費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国家検定の国際調和に関する研究」研究班においてワクチンの認可、検定、品質管理手法についてアメリカ、

ヨーロッパなどで行われているものの調査を実施し、我が国のものと比較をした。ほとんどの国が実施要項に違いがあるにせよ WHO-GL に基づく検定体制であった。

(2) 国立感染症研究所に対する WHO の過去 2 回の査察で、ラボラトリーアクセスに対しては高い評価であったが、ロットリリースについては全体としては低い評価であった。今後、国際調和も考慮しつつ日本の検定とロットリリースのあり方を本研究班で検討していくことにした。現実問題としては、サマリーロットプロトコール (SLP) 評価をどうするかが課題である。

・ SLP 評価を実施するのであれば、具体的にどのように実施するのか？が課題である。
第 2 回目の概要：

(1) SLP レビューの制度を日本としても導入すべきであるということで概ね一致した。SLP レビューには、現在の自家試験成績書の内容を拡大して実施する程度のものから、本省、感染研、機構全体の組織的な改革を必要とするようなレベルのものまで幅広い目標が考えられる。本研究班では、将来構想としての SLP レビューを含めたワクチンの品質保証体制についても検討すると共に、主には現状の国家検定制度で保証している品質レベルを低下させることなく、近い将来導入ができるような SLP レビューについて検討し、その案を提言していくことを目標とした。

第 3 回目の概要：

(1) 現在実施している国家検定に SLP レビューを追加して、感染研がロットリリースを実施していくことが現時点では適切である。その際には、承認に関する情報や GMP に関する情報が不可欠である。

(2) ロットリリースには、SLP レビュー及び試験を原則として含む (SLP レビューは必須)。試験項目の削除に関しては、試験技術の維持等も考慮に入れながら検討していく必要がある。

第4回目の概要：

(1) SLP 評価の方法については、既に行った EPI ワクチン時の試行を参考にしながら H22 年度から検討する。EPI ワクチン以外のワクチンについても、SLP レビューの準備を進める。

(2) SLP レビューを国家検定に導入するために必要な法令上の整備事項、承認書類の感染研への開示の方策について厚労省監視指導・麻薬対策課から考え方が示された。

2) 以下に各研究分担者の結果報告の要約を示す。

落合研究分担者：我が国の国家検定では自家試験の記録を記載した書類の提出を必要としているが、自家試験記録の評価は制度化されておらず、WHO-GL が求める製造記録の提出を要求していない。品質保証システムの向上、国際調和の観点から、今後我が国においてロットリリースにおける SLP 評価を導入することが望まれる。導入には、法令等を整備するとともに、国立感染症研究所の承認申請書

類へのアクセス、承認審査への関与が体系的に実施されること、および厚生労働省と、承認審査・GMP 調査・PMS 等を担当する医薬品医療機器総合機構との連携が必須である。

加藤研究分担者：わが国の生物学的製剤は薬事法により、ロットごとに検定に合格しなければ市場出荷を許していない。検定は製剤の有効性と安全性を確認する試験を

実施し、その試験結果によって合否が判定される。また、製造販売所が承認書通りに作ることを GMP に関する省令により義務づけ、検定時に自家試験記録を参考資料として提出させている。一方、WHO-GL では、製造者が承認書通りに製造、試験したかをロットごとに書類確認することを優先し、国家検定時の試験を必須とはしない。SLP のレビューの国内導入に対しては、まずは SLP のレビューを実施し、同一性が高いと判断される製剤についてはその程度に応じて国家検定の試験項目の段階的削減を進めていくのが妥当であると考えます。

佐々木研究分担者：新型インフルエンザ ワクチンに対する日米欧国家検定の比較をした。その結果の要約は、

- ① 日本とドイツはメーカーが検定料金を支払い、NCLは試験項目を明らかにしているが、米国、カナダでは無料であり、試験項目は明らかにしていない。
- ② 日本では検定品の抜き取りは薬事監視員が行うが、欧米では製造所が行い、製造後直ちに検定機関に送付している。
- ③ 出荷承認書の提出は、日本では郵送であるが、欧米では F a x 又は E-メールで行っている、
- ④ 日本では検定合格品に検定証紙を貼付するが、欧米では貼付しない。

国内の検定制度は戦後まもなく法令化されたものであるため、現状に会うような改正が必要な項目の検討および、事務処理についてはNCLおよび製造所側の利便性を考慮した改正の必要性を指摘した。

高橋研究分担者：感染研で平成19年に実施したEPI関連ワクチン {沈降精製百日咳ジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT)、BCG、

ポリオウイルス経口ワクチンおよび麻しんウイルスワクチンの4製剤と、DPT用ジフテリア・破傷風トキソイド、麻しん、ポリオの中間段階}について、そのSLPの精査に関する事項を検証した。上記4製剤の最終製品および中間製品について検定提出時の合計73ロットを対象にした。製剤の内訳はDPTが54ロット、BCGが9ロット、ポリオが2ロットおよび麻しんは8ロットであった。試験担当者が各ロット当たりSLPの査読に要した時間は、概ね30-60分であった。実施後の担当者の意見として、利点は、製造工程と試験に関する全体像の把握ができたこと、製造所で行っている試験法の問題が明らかになったことがあげられた。問題点は、作業が予想したより大変であること、書類の保管場所の確保が必要であること、査読を行うに必要な教育と人材育成が必要であること、製造所間でSLPへの対応に差があったこと、さらにSLPに記載されるべき内容に関する検討をする必要がある等であった。また、生データを電子化で提出してもらう等の効率化を検討する必要があるとの意見があった。すべての担当者はSLP導入の必要性を感じているが、業務量が増えること、またその業務に対する人事評価の位置づけに対する所の対応を求めていることを総括している。

濱口研究分担者：国産および輸入の新型インフルエンザワクチンの参考試験と国家検定を実施した。緊急輸入されたH1N1新型インフルエンザワクチンはHA + oil-adjuvantの製剤であり、swine influenza virus 株の選定は宿主細胞に於ける増殖性の良さと変異体出現の低さを基準に行い、安全性の点からHA型にした。欧

州の3社はimmunogenicity を重要視してアジュバントを使用した。米国は緊急事態ではないと判断したのに加えて immuno-toxicity (例えば、強い炎症反応) を重要視してアジュバントを使用しなかった。緊急輸入が決定した時点で判明した両者ワクチンの原液および小分け製品の試験項目は、いずれもH1N1新型インフルエンザワクチンが処方・製法・貯法に関する製剤設計に合致した製造がおこなわれたことを保証するために設定された試験項目と判断された。そこで、日本の生物製剤基準に基づくHAインフルエンザワクチンの検定項目と整合性のある試験項目および両社輸入ワクチンの製剤設計上最低限必要な試験項目を考慮して、力価測定、アルデヒド含量、スクワレン含量、アルファトコフェノール含量および異常毒性試験の5項目について参考試験を実施した結果、一社のワクチン(スクワレンとアルファトコフェノールのアジュバント使用)に異常毒性試験に問題が認められることを例に、検査・検定による品質保証方法の質の高さを明らかにし、SLP-GLの問題点を指摘している。

D. 考察

生物学的製剤の品質保証システムの確立は国家戦略でもあり、国民の健康維持に不可欠である。今回WHOにより示されたワクチンに関するWHO-GLは国際的に統一的な基盤的概念を各国に示した教書であり、各国では可能な限りの対応が求められる。本研究班の調査・研究の成果として、WHO-GLが示すロットリリースにおけるSLP評価とGMP査察の連携に関して日本版の対応策を提言することにより、国際標準に基づいて

品質管理されたワクチンの受給体制が確保されるとともにワクチンの更なる安全・安心の保証に繋がるようになる。

WHO の示すロットリリースガイドライン案には SLP の運用だけでロットリリースを行う場合も示されているが、我が国では現行の国家検定で実施している試験は確認試験としての必要性があるとの前提で、SLP のレビューも取り入れるダブルチェック体制を行うべきであるという意見が分担者から示された。まずは SLP のレビュー制度を導入し、さらに製剤ごとに試験に基づく製剤の品質の同一性に関するデータを蓄積しながら、それに問題がないと判定した段階で国家検定項目の削減を漸次行い、最終的には全ロット検定から、検定頻度を下げる案も出された。SLP を実施する部署に関しては、製剤の内容や試験法の詳細に堪能である NCL〔感染研〕が担当すべきとの意見が大勢を占めた。ただし、EPI 製剤の SLP の試行をした際に指摘された問題点もあるので、今後整理して解決に向け努力していく必要がある。さらに、人材育成のための十分な教育訓練制度を取り入れるとともに、医薬品総合機構の品質管理部や生物系審査部門との間で GMP 査察等における交流を深め、品質管理に関する知識を深めることの重要性が指摘される。

今年度の H1N1 新型インフルエンザワクチンの国家検定を実施した経験をもとに濱口分担研究者は以下の考察をしている。H1N1 新型インフルエンザワクチンは、国内品と輸入品の製造方法について、多くの違いが認められる。培養方法は孵化鶏卵または培養細胞、HA 処理はエーテル処理またはデオキシコール酸あるいは BPL、

アジュバントの無添加または添加の場合でもオイルアジュバントとその成分の違いなどがある。海外製造所は WHO-GL に準拠した独自の製剤法で製品化したが、国内ではパンデミックの緊急・必要性に合わせて迅速性を重視した傾向にある。今後は緊急輸入ワクチンを含めた新規ワクチン等の製造承認や品質保証は GMP 査察と SLP レビューに一層重点が置かれることが予想される。しかし、生物製剤基準に記載された試験項目に基づく現在の国家検定・検査の仕組みもワクチンの一定の有効性・安全性確保には有効ではあることを指摘している。

E. 結論

我が国の生物製剤の品質管理・保証制度は、WHO-GL が示すものと齟齬があることが指摘されてきた。我が国が行ってきた国家検定制でワクチンの品質管理上に問題を起こしているわけではないが、将来的なワクチン戦略を考える場合には、品質管理制度の国際的調和を視野に入れる必要がある。本年度の当該班のまとめとして、WHO-GL で指摘されている SLP レビューを含めたロットリリースの導入に向けて、それを実施する機関としては現時点では感染研がふさわしいこと、その導入に関しては各機関(PMDA 厚労省)との緊密な連携が必要であること、および法令上整備すべき点があることがあげられる。H22 年度において、既に SLP 試行を行った EPI ワクチンを参考にしながらそれ以外のワクチンについても、SLP レビューの準備を進めることにした。

F. 健康危害情報

なし

G. 論文発表

1. 研究発表

- 1) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizitani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.: Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in nonhuman primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009
- 2) Horino A., Kenri T., Sasaki Y., Okamura N., and Sasaki T. : Identification of a site-specific tyrosine recombinase that mediates promoter inversion of phase-variable *mpl* lipoprotein genes in *Mycoplasma penetrans*. *Microbiology* 155: 1241-1249, 2009.
- 3) Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhashi K, Tsuruhara M, Hamaguchi I, Yamaguchi K : An improved abnormal toxicity test by using reference vaccine-specific body weight curves and histopathological data for monitoring vaccine quality and safety in Japan. *Biologicals*, 37, 8-17, 2009

- 4) Momose H, Imai J-I, Hamaguchi I, Kawamura M, Mizukami T, Naito S, Masumi A, Maeyama J-I, Takizawa K, Kuramitsu M, Nomura N, Watanabe S, Kazunari Yamaguchi K : Induction of indistinguishable gene expression patterns in rats by vero cell-derived and mouse brain-derived Japanese encephalitis vaccines. *Jpn J Infect Dis*, 63, 25-30, 2010
- 5) 神谷茂、蔵田訓、佐々木次雄、柳田修、跡見裕 : Helicobacter pylori とマイコプラズマの重複感染、*Helicobacter Research* 14: 33-38, 2010.
- 6) 佐々木次雄 : 国際調和を踏まえた無菌試験法の改正、*医薬品研究*40: 432-441, 2009.

2) 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 実用新案登録
なし
2. その他
なし

資料

平成 21 年度 第 1 回 研究班会議 議事要旨

日 時：平成 21 年 7 月 14 日（火）16:00～18:00

場 所：国立感染症研究所・戸山庁舎 共用第三会議室
（東京都新宿区戸山 1-23-1）

出席者：

〈研究代表者〉

渡邊 治雄 国立感染症研究所 副所長

〈研究分担者〉

荒川 宜親 国立感染症研究所 細菌第二部長

倉根 一郎 国立感染症研究所 ウイルス第一部長

加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス第三部第三室長

和田 昭仁 国立感染症研究所 細菌第一部第三室長

笠井 道之 国立感染症研究所 血液・安全性研究部（濱口 功 代理）

内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

〈研究協力者〉

中井 清人 厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課課長補佐

花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長

柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部第四室長

議 事：

1. 渡辺研究代表者よりこれまでの経緯と本研究班の課題について以下の説明があった。

（1）平成 18-20 年度厚労科研費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「国家検定の国際調和に関する研究」研究班においてワクチンの認可、検定、品質管理手法についてアメリカ、ヨーロッパなどに対して調査を実施した。結果は資料 6 にまとめられているが、感染研セミナーで報告された資料 7 に成果がよくまとめられている。

（2）国立感染症研究所（以下、感染研）に対する WHO の 2 回目の査察で、ラボラトリーアクセスに対しては高い評価であったが、ロットリリースについては評価ができない部分があり、全体としては低い評価になった。今後、国際調和も考慮しつつ日本の検定とロットリリースのあり方を本研究班で検討していくことになる。現実問題として、サマリーロットプロトコール(SLP)評価をどうするかが課題である。

- ・ SLP 評価を実施するのであれば、具体的にどのように実施するのか？
- ・ SLP 評価を実施しないのであれば、WHO の推奨するシステム国際的システムとどのように折り合いをつけていくのか？

SLP 評価を実施する方針になった場合、EPI ワクチンのみならず全ワクチンに対して試行期間を設けて、その後に実際の導入に移行することが考えられる（血液製剤は対象外）。

（3）感染研で実施した EPI ワクチンに対する SLP 評価の試行から、以下のような意見・問題点が出された（資料 5）。

1. SLP 評価により製造工程についての理解が深まったが、製造のエキスパートではないため評価には限界がある
2. SLP 評価の実施には仕事量の増加に応じた対応が必要となる
3. 品質管理試験に影響を及ぼすような一変等の情報が得られれば十分ではないか
4. SLP 評価の国としての必要性は認めるが、感染研が行うには現状では感染研の業務範囲を超えているのではないか

（4）自家試験記録の精査に関する資料（2、4）を用いて、自家試験記録を拡張することで SLP 評価と見なす可能性について議論された。

これまでに自家試験記録の精査結果が国家検定の判定の参考になると認識がされているが、必ずしも感染研全体のコンセンサスには至っていない。

問題点として、現在の自家試験記録には製造記録が含まれていないこと、生物学的製剤基準に記載されていない工程管理試験の記録が含まれないこと、法的には検定の評価対象として明確な根拠がないことなどが指摘された。

（5）最近、製造承認書と生物学的製剤基準の規格値が必ずしも一致ない場合があり、ダブルスタンダードとなっている。今後、新たなワクチンの導入が進められることが予想され、混乱を生じないように事前に検討していく必要がある。

2. 今後国際的なロットリリースのスタンダードとなることが想定される「WHO ロットリリースガイドライン(ドラフト版)」についてスライドを用いて報告された（落合）。

3. WHO のガイドライン案では、国内で使用するワクチンだけでなく海外に輸出するワクチンに対しても同じロットリリースのシステムを適用することを求めている。国内では BCG ワクチンがユニセフ向けワクチンとして輸出されているが、ガイドライン案に求められて

いるような仕組みが国内には存在しないことが問題として提起された。

4. 「肺炎球菌ワクチンの SLP レビュー実績」についてスライドを用いて報告があり、実施経験に基づいて SLP 評価の導入に伴う問題点を含めた説明がされた（和田室長）。

5. 製造承認書へのアクセスについては、SLP 評価に必要であれば製造所に要求し、入手可能と考えられる。

6. SLP 評価をロットリリースの判定項目として実施する場合、判定基準の明確化が必要である。現在は、検定以外に問題があった場合検定では不合格にはならず、実質的に本省の責任で対処されている。今後、SLP 評価を導入するのであれば、評価基準の作成が必要ではないか。また、評価する者への教育などのソフト面での対応も必要である。

7. SLP 評価を導入する際に、こういったレベルの法的な位置づけ（改正）を必要とするか？

薬事法第 43 条による検定の位置づけ、薬事法施行令第 58 条、同 59 条、同 60 条の範囲の中で SLP 評価が読み取れるのか否か吟味が必要である。薬事法施行規則第 5 章検定、第 197 条の自家試験の記録に関する部分は新たなシステムに合致させるため変更が必要であるだろう。

自家試験記録の書式変更などについては、現状通知で規定されており、検定基準については、省令で規定されているが、今後、SLP の導入の検討にあたっては、併せてこれらの検討も必要である。

8. 今後班会議を 2 ヶ月に 1 度程度開催する予定である。次回会議までに、以下の点を調査することになった。

1) SLP レビューを感染研が行う場合の問題点：

- いつごろを目途に実施すべき
- その場合の改善すべき事項、
- どのような点に注意を払うべきか(具体的事項)

2) SLP レビューを感染研が行わない場合；

- どこの機関で行うべきか
- 今後 輸入ワクチン製剤等の導入、混合ワクチンの導入、検定の削減、承認書に基づく検定が行われるようになったとき 感染研はワクチン製剤の品質をどのように保証すべきか

3) その他： ワクチン製剤の品質を保証するにあたっての考えるべき事項問題点等

平成 21 年度 第 2 回 研究班会議 議事要旨

日 時：平成 21 年 9 月 29 日（火）16:10～18:40

場 所：国立感染症研究所・戸山庁舎 共用第二会議室
（東京都新宿区戸山 1-23-1）

出席者：

〈研究代表者〉

渡邊 治雄 国立感染症研究所 副所長

〈研究分担者〉

荒川 宜親 国立感染症研究所 細菌第二部長
倉根 一郎 国立感染症研究所 ウイルス第一部長
濱口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部長
高橋 元秀 国立感染症研究所 細菌第二部第三室長
加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス第三部第三室長
和田 昭仁 国立感染症研究所 細菌第一部第三室長
内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室
佐々木次雄 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

〈研究協力者〉

藤岡俊太郎 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
大井 恒宏 厚生労働省医薬食品局 監視指導・麻薬対策課
豊田 春香 独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部
阪口亜矢子 独) 医薬品医療機器総合機構 生物系審査第二部
宮村 達男 国立感染症研究所 所長
藤井 紀男 国立感染症研究所 企画調整主幹
花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長
竹田 誠 国立感染症研究所 ウイルス第三部長
柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部第四室長
板村 繁之 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター第三室長
高崎 智彦 国立感染症研究所 ウイルス第一部第二室長
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室長
笠井 道之 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

議 事：

渡辺研究代表者より、本日の会議では前回会議で調査することになった事項について、参加者から順番に報告していただくと説明された。

1. 監麻課（藤岡）：SLP の導入は必要と考える。ただし、マンパワーや GMP 等の問題があることは認識している。SLP の実施機関としては、国家検定を実施している感染研であろうと思う。その上で必要な法令整備は監麻で行う。

感染研からの承認書へのアクセスは、何らかの形で可能にならないかと考えている。CTDへのアクセスについては、必要性は認めるが現状では難しいかもしれない。

2. 血安部（笠井）：提出された資料に沿って報告された。部員へアンケート形式で調査した。SLP 導入の国際調和の意味からもその必要性は認めるが、条件が整う必要性があり、新たな枠組みが必要である。感染研は NCL として、そのラボテスト能力をベースとして検定を実施してきたことから、ラボテストの実施は重要であり、レビューで置き換えられるものではない。

3. 細二部（荒川）：提出された資料に沿って報告された。SLP 導入の必要性は認めるが、WHO のロットリリースは、現在の自家試験成績の確認とは全く異なるものであることを理解すべきである。

4. 細二部（高橋）：提出された資料に沿って報告された。現行の国家検定制度への SLP 導入・スライドは適さない。予研発足時にできた現検定制度の見直しは、WHO が示す新しい品質保証制度への対応としては必要ではないか？ SLP の実施機関として感染研以外としては機構との意見もあるが、機構は承認審査、GMP 査察をすでに実施しており、さらに検定（ロットリリース）まで1組織ですべてを実施するのは、自組織で決めたものを自組織で評価することになり、客観性・独自性確保の観点から問題がある。感染研は今後も NCL 機能を維持し、生物製剤の品質管理に貢献していくべきである。

5. 細二部（柴山）：提出された資料に沿って報告された。WHO 会議（BCG ワクチン）後のミーティングで得られた欧州（EU）で起こっているロットリリースに関する諸問題について紹介された。EU で起こっている問題として、日本と同様に査察は NCL とは異なる機関により実施されているため、NCL に十分な情報が得られない、また EU 内で MRA が取り交わされていることから他国で承認されたことに対しては、関与（GMP 査察など）が許されない。NRA においてさえ十分な情報が得られない。この議論をふまえて日本のロットリリース制度を考えると、日本において現状の国家検定制度へ SLP を導入し試験をやめていくと、EU 以上の問題が起こる可能性がある。ロットリリースと GMP はセッ

トで考えるべきであり、ひとつの組織で実施することが必要ではないか。

6. ウ三部（加藤）：提出された資料に沿って報告された。現行の国家検定制度は、検定対象となっていない項目は、製造者が承認書通りに作ることを義務づけ、その通りに製造し、自家試験もきちんとしていることを前提として運用されている。検定では製剤の有効性と安全性に係わる試験のなかでダブルチェックが必要な試験項目について試験を実施している。一方、SLPは製造所が承認書通りに製造し試験したか否かを書類により毎回確認することを優先し、一部の試験を国家検定でダブルチェックしてもよいが、それを必須としない制度である。GMPへの適合が必須要件となった後も、不合格事例があることから、SLPの運用だけでロットリリースの可否を決定することに懐疑的な意見もあった。

SLPの実施機関としては、現在検定を行っている感染研、承認・GMP査察を実施している機関が適しているとの意見があった。感染研がSLPレビューを行うのであれば、GMP査察に感染研担当者が連携して参加するようでない、SLPレビューが真に機能することは難しいとの意見が多かった。感染研と機関の密接な連携が必須であり、究極的には組織を融合させることも考えられる。

濱口部長より、NIBSCでは査察を実施していないが、試験とプロトコールレビューを実施している。感染研にとって参考になるのではないかと意見があった。

監麻課より、SLPレビューの導入にあたり、科学的な裏付けに基づいて試験の一部を削除しても構わないとのコメントがあった。ただし、試験を全く実施しないことについては、国民の理解が得られるかどうか議論が必要。

7. 保証室（花田）：提出された資料に沿って報告された。SLPの導入には法的な整備が必要である。マンパワーの問題から、全ロット検定（試験）の見直しや試験項目の削減も視野に入れる必要があるのではないかと。またSLPの作成にはメーカーの協力が必要である。ロットリリース実施組織として、SLPレビューは機構、試験は感染研、承認は本省（監麻課）とする体制も候補として考えられる。
8. 保証室（内藤）：提出された資料に沿って報告された。SLPレビューの導入に向けて出来るだけ早期に法令整備に着手すべきである。その際に、感染研職員の承認書等へのアクセスの確保、GMP査察への参加、PMDAとの連携強化を図るべきである。また、業務量増加への対応（一例として、DPTワクチンのSLPレビューに要する時間をSLP試行結果をもとに試算すると、一週間あたり約2時間半と算定された）、SLPチェックリストの

整備が必要である。生物学的製剤基準と製造販売承認書の規格値が異なっている場合には、判定が困難となる場合が予想されるので対処が必要である。承認審査やGMP査察等を受け持っているPMDAは、SLPレビューの実施機関として感染研よりも適格かもしれない。ワクチンの品質保証を最終製品への試験のみにより行うことには限界がある。感染研はNCLとして、生物学的製剤基準の制定、標準品の制定・頒布、開発・承認・製造・市販後調査の各過程への専門家として関与、などを通じてワクチンのレギュレーションに科学的根拠を提供することにより、ワクチンの品質確保に貢献してゆくべきだと考える。

9. 保証室（落合）：提出された資料に沿って報告された。SLPレビューの目標レベルをどの程度に設定するかによって、問題の整理に大きく影響する。WHO査察説明会後のBelgharbi氏の説明では、SLPレビューは担当者が製造に対する豊富な知識がなければ実施できないようなレベルを要求するものではないとのことであった。ただし、NCLの担当職員がGMP査察に同行する体制を整える必要があると説明していた。ロットリリースとGMP査察との密接な連携が必要とされている。
10. 細一部（和田）：提出された資料に沿って報告された。SLPレビューには承認書類（CTD含む）へのアクセスが必要である。また人員の問題の解決と担当者へのトレーニングが必要である。ロットリリースの最終責任は監麻課とすべきである。トレンド解析を重視する必要がある。感染研以外がSLPレビューを実施するとすれば、業務量を考えれば独立法人が考えられる。

今後のワクチン製剤の品質保証には、感染研と機構の間で人事交流をするなど、感染研と機構のボーダーを取り払っていく必要がある。

11. ウ一部（倉根）：感染研はNCL機能を維持すべきである。現状のまま、SLPレビュー導入するのは人的に無理がある。SLPレビューと試験を両立する必要がある。試験については全ロットではなくリスクに応じて試験頻度を変える、また試験項目の整理などが考えられる。そして、SLPレビューの内容をどの程度にするのか考えていく必要がある。
12. インセ（板村）：SLPレビューを導入するとして、内容をどこまで求めるか現実的な決断が必要である。こういったレベルを目指すか明確にすることがポイントであり、これなしに議論を進めるのは困難である。
13. ウ一部（高崎）：黄熱ワクチンは、国内外において長年の使用実績があるにもかかわらず、特殊な位置づけであるため、様々な弊害が生じている。本ワクチンの問題もテー

マとして加えていただきたい。SLP レビューについての必要性は認める。

14. 機構（豊田）：具体的なコメントは準備していないが、本日の議論から現状のままで感染研が十分な SLP レビューを実施するのが困難であることは理解できる。本省、機構、感染研が連携して協議していくことが望ましい。
15. 渡辺研究代表者より、本日の議論の中で、SLP レビューの制度を日本としても導入すべきであるということは概ね一致が見られたと考える。次の問題として、どういったレベルの SLP レビューを目指すのが焦点の一つとなる。SLP レビューには、現在の自家試験成績書の内容を拡大して実施する程度のものから、本省、感染研、機構全体の組織的な改革を必要とするようなレベルのものまで幅広い目標が考えられる。しかしながら組織変更を伴うような国家検定制度の抜本的な見直しには長期間を要することから、現状の組織で対応が可能なレベルの SLP レビューについても検討していくことが必要である。したがって本研究班では、将来構想としての SLP レビューを含めたワクチンの品質保証体制を検討すると共に、現状の国家検定制度で保証している品質レベルを低下させることなく、近い将来導入ができるような SLP レビューについても検討し、それぞれのメリット・デメリットを示しながらいくつかの案について提言していくことを目標とする。

- ・次回会議までに、目指すレベル毎に SLP レビューの問題点を整理しながら、より具体的な方向性を考えることになった。

本省、機構と連携した協議が必要となる、以下のような事項が示された。

- ・感染研（NCL）の承認審査、GMP 査察への関与が SLP レビューには必須の要件である。
- ・検定における試験頻度をリスク評価に基づき決定し実施すること（リスクの高いものについてはこれまでどおり全ロット試験を実施）。監麻課：必要であれば法整備により対応の可能性はある。