

表1 自家試験成績書の確認とサマリ・プロトコル(SLP)の審査の相違

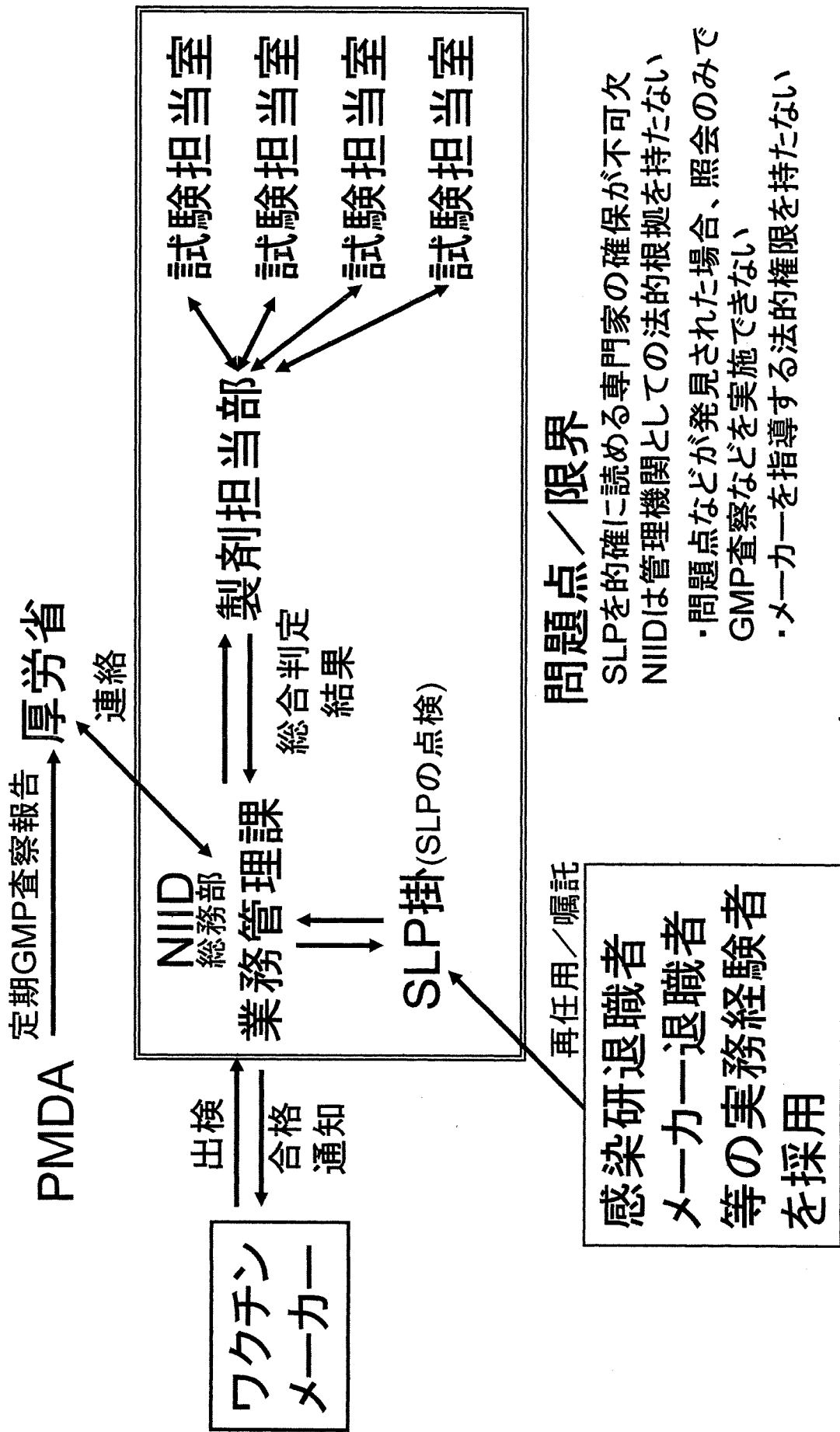
	自家試験成績書の確認	SLPの審査
法令的根拠	薬事法/検定検査業務必携等	
業務の内容	自家試験成績書に記載された試験記録等の確認	製造承認書等と対比ながらのサマリプロトコルの記載内容の点検と確認
確認や点検の範囲	一部の中間バルクと小分製品における自家試験項目の試験結果	ワクチン製造の全工程に亘る、製造方法、工程管理試験などの方法と試験結果
担当者に要求される知識/経験	生物学的製剤基準、自家試験項目、検定試験項目に関する知識と経験	ワクチン製造の全工程に亘る知識と実務経験(GMP的な知識を含む)
メーカーに対する担当者の法令的権限	特に無し	製造承認書、製造記録等の閲覧、ワクチンメーカーへの立ち入り調査権限
担当者に要求される資格等	検定の試験担当者としての登録	厚労省担当課の職員、規制当局等の職員、薬事監視員等
責任の範囲	検定試験項目および自家試験成績書に記載されている試験結果の範囲	ワクチン製造のための原材料から製造の全工程、最終小分け製剤に至る品質管理全般

第1案：現在の組織や法令を大きく変えない

by 荒川

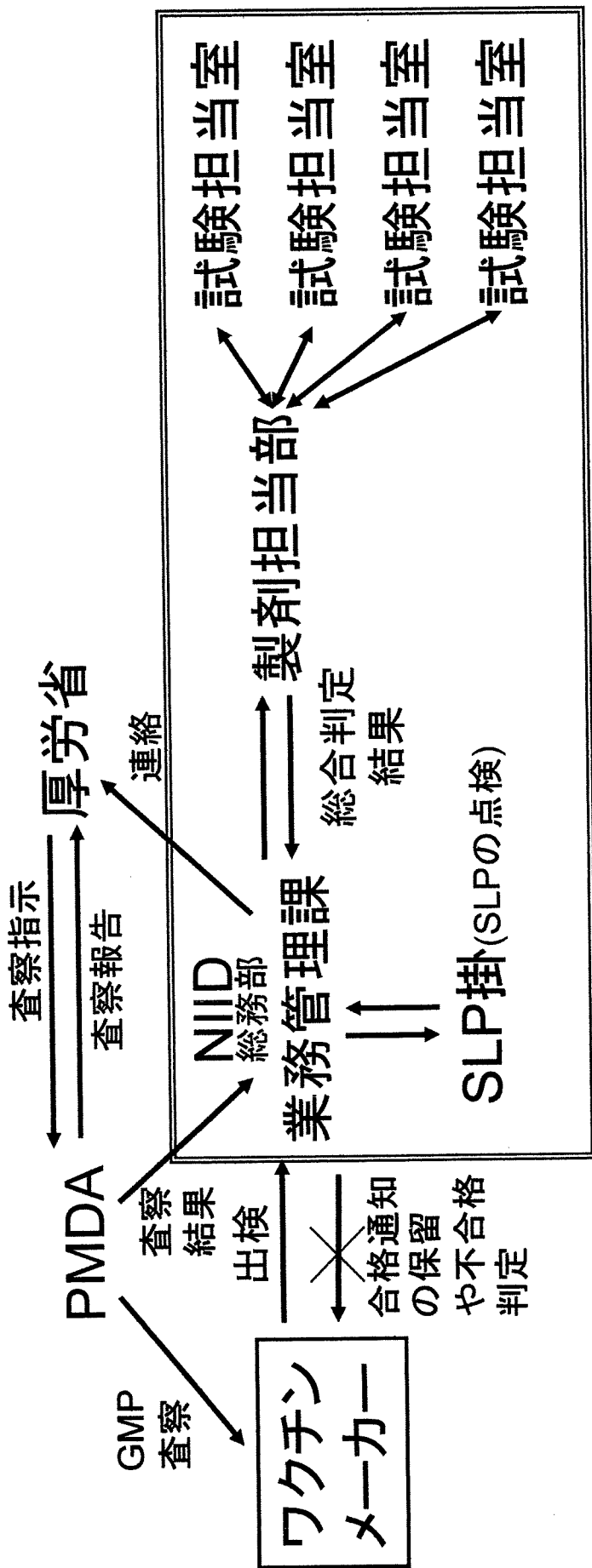
通常の場合 業務管理課にSLP審査掛を置く

2009.12.2
@渡邊班会議



現在の組織や法令を大きく変えない

SLPに問題が発見された場合



問題点 / 限界

SLPを的確に読める専門家がいない

NIIDは管理機関としての法的根拠を持たない

- ・問題点などが発見された場合、照会のみで

- GMP査察などを実施できない

- ・メーカーを指導する法的権限を持たない

第2案：現在の組織や法令の変更による

通常の場合

PMDAにSLP審査室を設置

PMDA
SLP室
(SLPの点検)

感染研退職者
メーカー退職者
等の実務経験者を採用

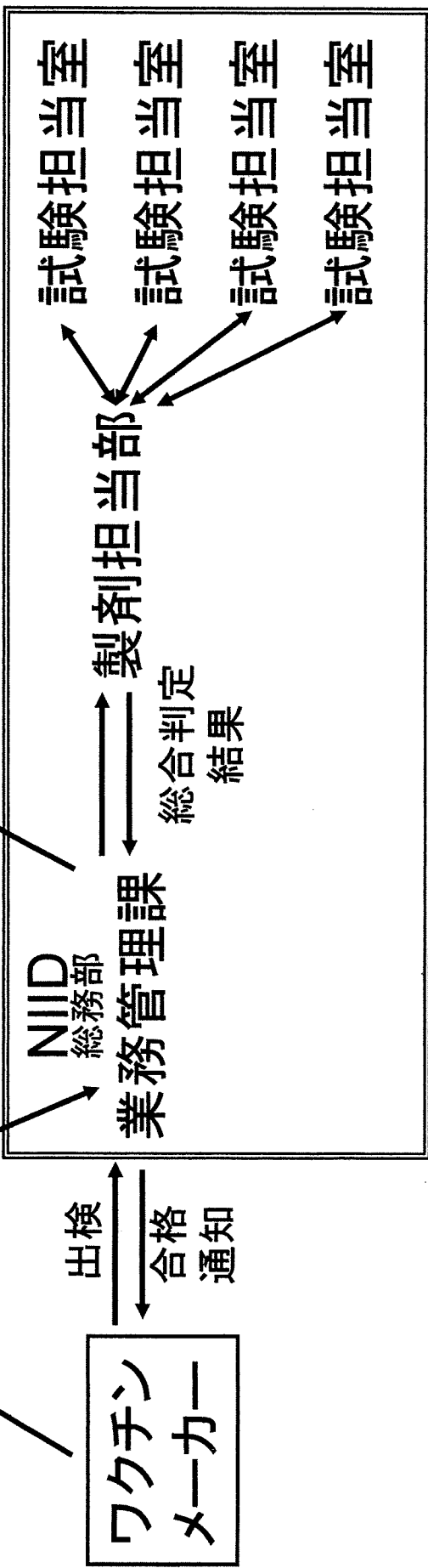
嘱託／再任用

厚労省

SLP
提出

SLP点検
結果報告

報告



課題

- 法令の改正が必要
- PMDAの組織変更が必要

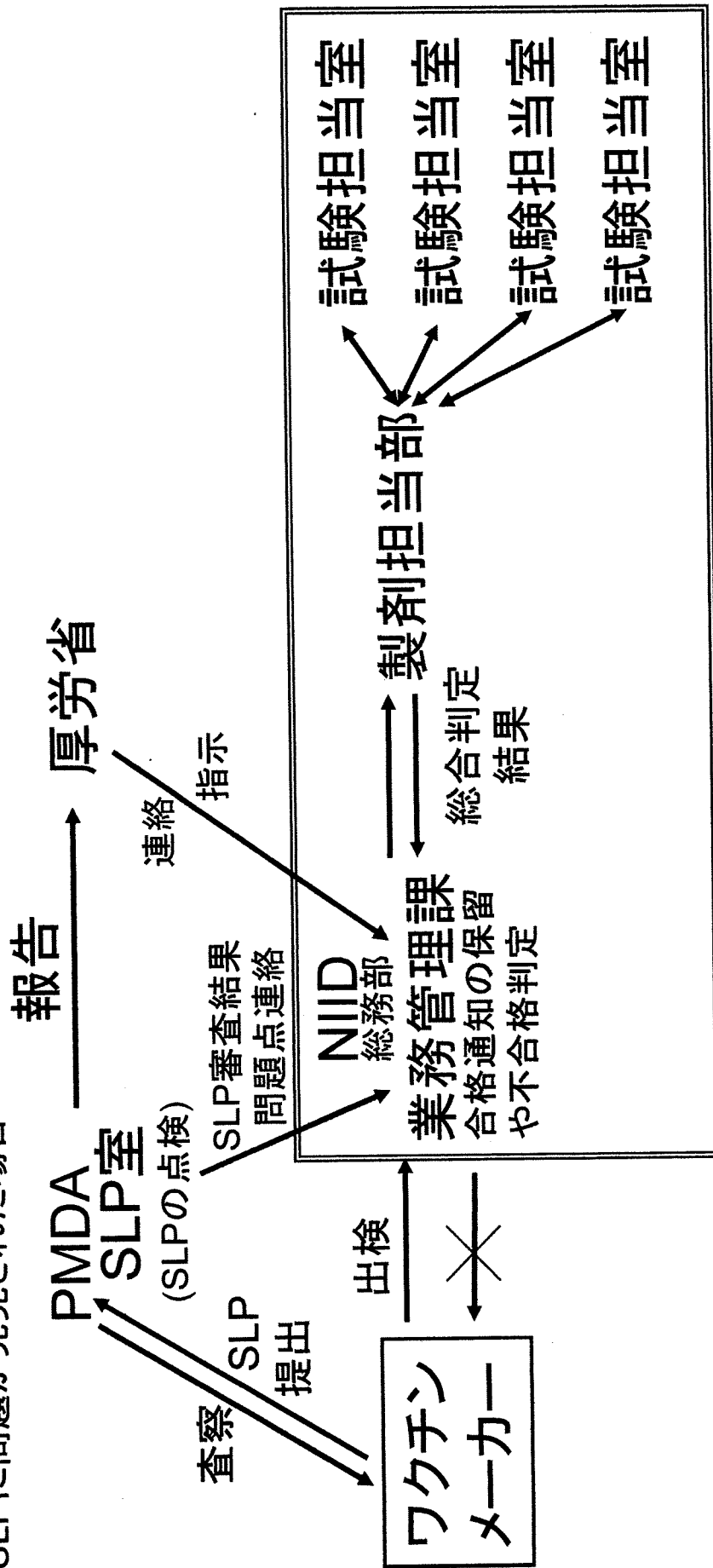
利点

- GMP査察とSLPの点検を同一組織で実施
- SLPで問題点が発見された場合の査察等が容易

感染研は試験研究機関に徹することができる。

現在の組織や法令の変更による

SLPに問題が発見された場合



課題

- 法令の改正が必要
- PMDAの組織変更が必要

利点

- GMP査察とSLPの点検を同一組織で実施
- SLPで問題点が発見された場合の査察等が容易

感染研は試験研究機関に徹することができる。

宮村所長殿

ユニセフ向け BCG ワクチンの品質保証について

平成19年8月4日

細菌第二部 部長 荒川宜親

経緯:我が国の日本ビーシージー製造株式会社は、従来より凍結乾燥 BCG ワクチン(皮下接種用)をユニセフ向けに製造し、それらは発展途上国に供与されて来た。その品質保証については WHO が求める基準を満たす必要があるため、過去、数度にわたり、WHO 査察官が日本ビーシージー製造株式会社に立ち入り、査察を行なうとともに、感染研や厚生省を訪問し、我国におけるワクチン製剤の品質保証に関する国家管理体制についても聴き取りなどの調査が行なわれて来た。しかし、過去二回の日本ビーシージーに対する査察の際には、日本の規制当局への「査察」という色彩も強くなり、我が国におけるワクチンの品質管理システム全般についての「評価」が行なわれ、品質保証部門の設置や SLP の実施など複数の改善点が指摘されているところである。

問題点:ユニセフ向けに BCG ワクチンを供給する事が可能な条件の一つとして、製造所が所在する国による品質保証があり、私が着任する 1996 以前は、担当部長が「国を代表」して品質保証書にサインし輸出が行なわれていた。私が着任した際に、同様のサインが求められたので、一部長の個人的な保証は「国の保証」にはあたらないと判断し、当時の山崎所長に相談し、WHO や厚生省との協議の末、妥協策として所長が保証書にサインする事となり、現在に至っている。

WHO は直近の査察でも、小分け製剤のみならず製造工程全般において、国家による品質保証を求めており、その一つとして、GMP 査察とともに SLP の点検の実施がある。SLP の点検とは、書類審査により全てのロットの製造工程の品質管理についての点検を行なうのみならず、その内容に疑義があれば、メーカーからの聴取り調査や、必要に応じて立ち入りによる確認(査察)まで行なう包括的な品質管理行為である。

しかし、「SLP の点検の実施」は、国内では薬事行政上制度化されておらず、また、「海外向けのワクチンについては、厚生省は関知しない」との判断から、所内関係者で検討の結果、妥協策として、感染研における「製造記録の書類点検」と、数ロットに一件の「依頼検査」を実施することとなり、現時点では、それらの結果を参考に、所長が「国を代表」する形で品質保証書にサインをし、輸出が行なわれている。

尚、現在、感染研細菌第二部で行なわれているユニセフ向け BCG ワクチンの「製造記録の書類点検」は、公務員が勤務時間内に行なう「業務」であるが、何ら法令的な裏付けのない無償の「奉仕活動」であり、あくまでも評価判定の際の、「参考」である。そのため、WHO が求めている管理行為としての「SLP の点検」とは明らかに質的、次元的に異なる行為と考える。

確認を要する点:以上の理由から、次回の査察の際に、WHO の査察官に対し感染研で実施している海外向け BCG ワクチンの「SLP の点検」について正確に説明した場合、「SLP の点検」の実際とそれに責任を負う組織が法令上定められていない等のため、「適」の判定を得る事ができるか否か大いに疑問が残る。そこで、製造者、感染研、厚生省の三者で、この問題について、再度、確認と対応策を考える必要があると考えます。

厚生労働科学研究費補助金
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
分担研究報告書
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
(H21-医薬-一般-010)

国家検定のあり方

研究分担者：濱口 功 国立感染症研究所・血液安全性研究部
研究協力者：笠井 道之 国立感染症研究所・血液安全性研究部

研究概要

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。その経緯に基づき、SLP による品質保証方法と検査・検定による品質保証方法の質の違いを明らかにし、今後の国家検定のあり方を考察した。

A. 研究目的

本年度はH1N1 新型インフルエンザワクチンの緊急輸入があり、ロットリリース時における海外 2 メーカーの SLP と GMP 査察に基づく品質保証方法が日本における H1N1 新型インフルエンザワクチン国家検定（試験による品質確認）の主体の品質保証方法と質的に異なることが浮き彫りになった。今回の事例の経験において、両者の品質保証方法に整合性を見出して実施した参考検査、国家検定を（国家検定については現在も進行中である）検証し、今後の国家検定のあり方について考察する。

B. 研究方法

参考検査、国家検定の検証

試験担当室が入手した情報と Cell 139:449-451 からの情報から H1N1 新型インフルエンザワクチンの製剤設計の経緯

は以下のように考えられた。

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や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が、米国は緊急事態ではないと判断したのに加えて immunotoxicity（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。

C. 研究結果

参考試験の結果、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た。

D. 考察

WHO の ECBS は NRA/NCL とワクチン製造メーカーに対しワクチンロットリリースについてのガイドラインを作成しつつあり、以下の点を重視している。ワクチンは健康な人に対して投与されるものなので、それに対する健康被害は発見されにくく、しかもその規模は個人のみならず多くの人に広がる。その点を重要視して、製造メーカーはロットリリース時にワクチン製剤の免疫賦活化効果・副反応性（力価と安全性）および製法・貯法について評価し、記録した書類を発行する。それに対し NRA/NCL はその書類を査読しワクチンの性状、力価と安全性の試験値とそれら試験の頑健性と正確性、ロット間差について検証する SLP と書類に記載された重要項目に対する最小限の試験を実施する。即ち、メーカーの評価とそれに対する NRA/NCL の検証というダブルチェック形式のワクチン品質保証制度の実施を求めている。これに対し、日本はメーカ

一側の自家試験記録を参考に生物製剤基準に合致するの可否かに関する試験を実施し、品質を保証する制度である。背景にある理念は同じだが、日本の承認前検査・国家検定の制度は WHO の求めている品質保証制度と質的に異なるものである。

今回の H1N1 新型インフルエンザワクチンは、WHO の指導の下、増殖性のよい株をもとに卵および培養細胞でウイルスを産生し、HA 化している。HA 化も日本の場合はエーテル処理だけであるが、輸入ワクチンはデオキシコール酸または BPL を使っている。さらに、輸入の場合はスクワレン主体のオイルアジュバントを使用しているが、その上輸入 2 社の間には成分の違いが見られた。このように、パンデミック発生時では、株の選定や製剤の有効性・安全性について十分な最適化が図られているわけではないので、様々な製剤の出現は当然想定される。日本と契約した 2 社以外にワクチン製造を行った海外メーカーの場合も WHO のガイドラインに沿ってそれぞれ独自の製剤型を申請し、製造をおこなった (Cell 139:449-451 参照)。WHO のガイドラインに沿った申請・ロットリリースの方法は、パンデミックの状況に合わせて迅速性を重視し、より高い有効性・安全性を有する HA ワクチンを選択、もしくは更新する場合は、適切な方法だと考えられる。一方、日本の従来の方法は、生物製剤基準に収載された試験項目は HA ワクチンの一定の有効性・安全性確保には有効ではあるが、パンデミック状況に応じた製剤型の更新に迅速な対応ができない弱点がある。

E. 結論

国家検定のあり方

WHO のガイドラインに沿って NRA/NCL がロットリリースに際して行う SLP と GMP 査察による品質保証方法の目的は、承認されたワクチンの処方・製法・貯法に合致するようにメーカーはワクチンを製造しているのかをトータルに検証することにある。この点が生物製剤基準の通りにワクチンが製造されたのかを主眼に検証する日本の場合と質的に異なる点である。即ち、WHO のガイドラインに沿った品質保証方法は、メーカーと NRA/NCL 双方にワクチンは毎ロット有効性・安全性においてかならずしも最適化されているわけではなく、健康被害の可能性を有するものであるという認識を共有させ、健康被害が生じた場合にすばやく対処し、被害を最小限に留めることができるような制度であるといえる。さらに、パンデミック時においてはより有効なワクチンにいち早く更新でき、感染拡大を最小限に留めることも期待できる。以上の点で今後パンデミック時における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 に一層重点が置かれることになると予想される。その理由は、メーカーは生物製剤基準には収載されていない革新性の高いワクチン製剤を設計し、それを保証するための高度な試験を行い、申請することが可能であると同時に、更新後もより有効性・安全性の高いものに更新することができるからである。しかしながら、生物製剤基準に収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も事実である。

以上を考え合わせると、SLP を組み入れた国家検定制度の開始に向けて、以下の点が考慮されなくてはならない。

1. 感染研は独自に製造メーカー側のワクチンの研究開発動向と技術レベルを把握し、その研究力を背景にワクチンの免疫賦活化効果・副反応性および製法・貯法の問題点についてメーカー側と協議を行い、相互理解の上で SLP のフォーマットを作り上げることが必要である。
2. 生物製剤基準に基づいて実施している検定・検査の妥当性と頑健性を再検証する。
3. 個人の基礎研究能力を高め、検定・検査を質的な向上を目指すと同時に、より高度な試験に対応できる人材と分析機器の準備が必要である。
4. 当面は WHO のガイドラインに沿った品質保証方法と現行の国家検定を中心とする品質保証方法の双方取り入れた形で進めていくことになるが、感染研全体で NRA/NCL 機能に関する問題意識を定着させる必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhata 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

2. 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

2) 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金
(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

分担研究報告書

SLP のレビュー制度と国際協調について

研究分担者：加藤 篤 (国立感染症研究所ウイルス第三部)

研究協力者：竹田 誠 (国立感染症研究所ウイルス第三部)

わが国の生物学的製剤は「高度の製造技術や試験法を必要とするものは、その品質を確保するために検定を受けるべき」と定めた薬事法により、ロットごとに検定に合格しなければ市場に出せない(ロットリリースできない)。検定は製剤の有効性と安全性を確認する試験のなかで、特に製造販売所と国のダブルチェックが必要とされた項目について実施され、この試験結果によって合否が判定される。それ以外の項目は、製造販売所が承認書通りに作ることを GMP(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るようにしている。一方、WHO が推奨する生物学的製剤のロットリリース方法は製造記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)のレビューである。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制度である。技術や施設に開きがある多くの国々を相手にする WHO ならではの制度であるが、国境を越えて飛び交う感染症に対抗するワクチンの規制を国際化することは重要である。SLP のレビューを根幹とするロットリリース制度をわが国に導入するための方策と問題点について検討した。

A. 研究目的

現在の薬事法は、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の法律として 1960 年に定められた。生物学的製剤は薬事法により厚生大臣による「高度の製造技術や試験法を必要とする」医薬品と指定され、ロットごとに国家検定を受けなければ、市場に出すこと(ロットリリース)ができない。1960 年代の生物学的製剤の製造と現代とを比較すると、同じ製剤でも大幅に設備、製造手順が改善され、製品の

品質差が出難くなっている。その主な要因は 1969 年の WHO (世界保健機構) 総会で各国が GMP(医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準)を採用し、国際貿易において GMP に基づく証明制度を採用、実施する勧告が採択され、それを受けてわが国も 1974 年の厚生省薬務局長通知で GMP を告知し、1980 年の厚生省令で GMP を自主管理項目化し、1994 年の省令改訂により GMP を必要要件化し、段階的に GMP を取り入れたことである。

GMP とは「誰が、いつ作業しても、

必ず同じ品質の製品を作れる様にする事」であり、作業環境の基準、機器の精度管理、操作手順のマニュアル化、作業員の教育等により達成されている。実際、1980年以降、国家検定での不合格は極めてまれな事になった(表1)。このような時流のなかで、試験を主体とした国家検定制度を現状のまま維持すべきか再検討する必要もあろう。更に、WHOは新たに生物学的製剤を市場に出す(ロットリリースする)際の国の役割として、製造記録の要約(サマリーロットプロトコル:SLP)を提出させ、そのレビューにより製造販売者が承認書通りに製造、試験したかを確認することを主体とするロットリリース制度をガイドライン化しようとしている。WHOはグローバル化した感染症に対抗するには、ワクチン利用のグローバル化は言うまでもなく、ロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化が重要と考えているのである。そこで、本研究では、SLPのレビューを根幹とするロットリリース制度をわが国に導入するための方策と問題点について検討した。

B. 材料と方法

SLP レビューを主体とするロットリリース制度の問題点に関する調査

検定を担当者を対象に質問に答えてもらう形式で調査を行った。質問1はSLPのレビューを国立感染症研究所が行うとしたらという前提のもとで1-1いつ頃を目指して実施すべきか、1-2.その場合の改善すべき点は何か、1-3.どのような点に注意すべきか。質問2はSLPのレビューを感染症研究所が行わないとしたらどの機関が実施すべきか、質問3はワクチン製剤の品質をどのように保証すべきか、質問

4はワクチン製剤の品質を保証するにあたって考えるべき事項と問題について行った。

SLP レビュー制度の導入形態と難易度に関する調査

わが国の国家検定制度とSLP制度が併用可能か否かをロットリリースの際のSLPレビューの活用度に応じて、クラス分けを試みた。それぞれのクラスにおいて、感染症研究所、医薬品総合機構、厚生労働省審査管理課、監視指導麻薬対策課他の役割及び結びつきの変更が必要な項目を洗い出した。実現に必要な時間を予想し、難易度を検討した。

SLP レビュー制度の導入形態と必要とされる整備に関する調査

SLPレビュー制度を導入して行うロットリリース手順の流れ図で表し、流れ図を運用したときに必要な、国家検定制度を定めている薬事法、薬事法施行例、薬事法施行規則の変更箇所について検討した。

表1 国家検定不合格数の推移

年	不合格数/試験数	不合格率(%)
1948 - 1950	2,605/16,204	16.08
1951 - 1955	448/11,107	4.03
1956 - 1960	422/5,513	7.65
1961 - 1965	253/4,586	5.52
1966 - 1970	276/4,652	5.93
1971 - 1975	171/3,273	5.22
1976 - 1980	45/2,218	2.03
1981 - 1985	10/1,906	0.52
1986 - 1990	5/2,020	0.25
1991 - 1995	25/2,654	0.94
1996 - 2000	8/1,806	0.44

SLP レビュー制度の導入とその国際的意味に関する調査

生物学的製剤に対して国として行う SLP レビューを主体とするロットリリース制度が、国際的品質証明制度になることの利点、およびに関して検討した。

C. 研究結果

SLP レビューを主体とするロットリリース制度に関するアンケート

Q1: SLP レビューを国立感染症研究所が行う場合の問題点

1-1 いつごろを目途に実施すべきか

1. すみやかに実施する。
2. 前提として、法令改正を行って法的な裏付けを得る必要がある。その見通しが立った段階から、ロット数にもよるが1年程度(数ロット以上)の予行期間をおいて実施するのがよい。製造販売者側にも感染症研究所側にも準備や微調整するための予行期間が必要と思われる。
3. 感染症研究所の職員の大部分は研究実施能力を評価されて採用された職員である。SLP のレビューを本格的に感染症研究所が実施するためには、品質管理者として十分な教育期間を設けるか、製造等の経験等を職員の採用要件に加える事が必要である。現在の人材での即刻実施は困難である。従って、いつごろにすべきとの問いへの回答は難しい。厚生労働省が規制徳よくの立場から、SLP の導入でワクチンの品質を保証できると考えるならいつでも導入していいと思う。
4. そもそも品質の保証とは何を意味するのかがヒトによって捉え方が異なる。検定は生物学的製剤基準の一部をダブルチェックしているだけなの

で、必ずしもワクチンの品質そのものを保証できるわけではない。過去からの実績で、ある程度の信用を検定にしているが、検定とは一種の儀式のようにも感じる。一方、SLP のレビューによっても品質が保証されるのかはわからない。どういう議論を経て海外では SLP でいいとしたのかを知る必要がある。多くのバイテク製剤が検定もなく特に品質に問題があるわけではないようなので、GMP が機能しているならば、SLP のレビューだけでも品質が保証できるとしてもいいようにも思える。様々な理由によって(国際的な流れや組織の都合で)検定方法、項目、内容を変えてもいいだろう。国際的な制度にあわせるというのも十分な理由になると思う。SLP の導入はワクチンのロットリリースに責のある人間が決断すればいいのではないか。日本の場合、昭和 30~40 年代に作られていたワクチンと現在とは根本的に GMP 導入により、事情が違うことは考慮していい。

5. 感染症研究所での SLP のレビュー体制が人員の実力及び増員により十分耐えられるものになったときに導入すればよい。また、それらの仕事の重要性を所全体の共通意識として持ったとき。

1-2. その場合の改善すべき事項

1. GMP 査察の強化とセットで、現行の国家検定の削減を行うのならば、SLP のレビュー導入の意味がある。現行の国家検定をそのままの形で残すのなら、SLP 導入の意味はほとんどない。即ち、ロットリリースにおける品質管理を SLP (と、GMP の強化) でおこなうのか、現行の国家検定で行うのかを決めない限り、SLP を導入して

も、海外の制度と位置づけが異なるため、実質が伴わない。

2. 感染症研究所が SLP のレビューを行うのであれば、製造承認書の内容にアクセスできることが必要条件になる。それがなければ SLP の内容を的確に評価できない。承認事項一部変更や新規の申請があった場合、早い段階から製造承認書が見られるようにしておく必要がある。SLP は GMP 上のレギュレーションに関連した内容を含むので、感染症研究所と医薬品総合機構との組織機能の連携の必要が出てくる。

3. SLP のレビューを感染症研究所の主要な業務とする場合、所の職員採用基準を見直す必要があるだろう。もしくは、現研究職員の枠を見直し、SLP のレビューを行う部門（あるいは各部、各室に専門官）を新規に置く事を検討する必要がある。

4. 感染症研究所の組織改編を行い、業務の増えるところへの補充が必要である。また、業務内容の再確認と仕事の評価体制が必要である。加えて、品質管理に精通した人材の採用、製造承認プロセスへの参加、製造承認書へのアクセス等、品質管理への精通した人材の採用と育成が必要と思われる。

5. SLP のレビューを実施することは、基本的にロット毎に原材料のチェック・製造工程・品質管理に至る全ての過程が製造承認書に記載された方法で適切に実施されているかを確認する事と考えられる。このことを考慮すれば SLP のレビューは GMP への適合性をロット毎に確認していると考えられる。

ところが、現在の感染症研究所職員の GMP 査察への参加は、主に新規承認時の GMP 査察への同行であり、同行理由は「科学者（サイエンティス

ト）」としての立場から問題点を提起することである。このことを考慮すると所の職員が GMP 査察へ同行するのはあくまでも「科学者」としての立場であり、決して GMP 査察官として十分な資質を要求されていない。

SLP のレビューという事柄を考えてみると、製造ロット毎に GMP 遵守が行われているか否かを確認するという作業は、科学者としての視点より GMP に関する知識が求められる。この場合、所の職員は従来 GMP に関する知識を体系的に学ぶ時間は少なく（あるいはゼロ）GMP 知識を持たないものがレビューを行うというのは非常にナンセンスであり、製造方法、工程に十分に理解と実績をもつ GMP の専門家（SLP をレビューする専門家？）を育成し、現在のように各部署で自家試験をチェックするのではなく、SLP をチェックする部門を立ち上げた方が、効率よくかつ体系的に SLP のレビューが行われると考える。このための改善点としては、新たな部門の立ち上げ（或いは検定検査品質保証室の業務内容の変更あるいは追加）を行い、GMP や製造に精通した人材の育成（あるいは獲得）が必要で有ると思われる。

1-3. どのような点に注意を払うべきか

1. 試験成績内容の整合性確認。
2. SLP を的確に評価するためには評価する担当者が製造についてできるだけ具体的で詳細なバックグラウンドを持っておく必要がある。そのためには最低でも 1 回はメーカーへの査察に参加して、製造方法や製造管理、品質管理の実際を見聞した方がよいだろう。そうした担当者の教育訓練が

重要である。

3. 研究実施能力を評価されて採用された職員にとって講義やデスク上での教育や勉強で、製造工程の内容を評価する力が備わるとは考えがたい。

4. 研究実施能力を評価されて採用された職員が、SLP レビュー担当を命じられ、採用後も研究実施能力で業績評価を受ける場合、命じられたスタッフのモチベーションが下がることが予想される。そうならないように業務、職種の評価方法を明確化するか、採用基準を変える必要がある。

5. 感染症研究所の職員はオフィシャルには製造承認申請書にアクセスできない。また平成 17 年の薬事法大改正により、基本的には生物学的製剤を含め医薬品の製造承認は GMP と一体化することとなっている。SLP に製造承認書に設定されている製造方法ならびに規格検査法を中心に記載するのであれば、その整合性を確認するためにも、ロット作製時に有効な製造承認書（承認事項一部変更申請の内容を含む）へのフリーアクセス権が必要である。また、SLP のレビューにより合否判定を行うのであれば、検定項目として SLP のレビューを関係法令や検定基準に記載しなければならない。

Q2: SLP レビューを感染症研究所が行わない場合、どこの機関で行うべきか

SLP のレビューによりワクチンの品質を保証するならば、それは GMP に従って製造された事が前提になる。そういった事に対してどこが適切かと考えれば、製造承認で製品の CMC(非臨床開発)を担当した部門、あるいは GMP の査察に関係する部門が適当だと思う。だとすれば、それは医薬品総合機構以外にはない。

Q3: ワクチン製剤の品質をどのように保証すべきか

1. 生ワクチンを例にとると、SLP のレビューを行うだけでなく、少なくとも力価試験は実施して、製品の有効性に関する部分は担保しておくべき。

2. 日本では市販後調査がほとんど行われておらず、副反応情報が感染症研究所に入ってこないため検定結果と副反応や有効性との関連付けができない問題がある。試験による検定を削減し、書類審査による SLP に変えて行くのならば、市販後調査を充実させ、副作用、有効性に関する最新情報をロットリリースにフィードバックできる仕組みが必要である。

3. SLP のレビューが品質保証の主な業務となり、試験による検定業務が大幅に削減された場合、感染症研究所の規模縮小になるだろう。健康な国民に広く実施するワクチンの安全性を保証するシステムに、過剰というものはないと思われる。SLP のレビューが仮に他機関で実施された場合でも、これまで長期にわたり日本国民の安全を保証してきた感染症研究所で従来の試験による国家検定業務を継続させることが望ましいと考える。

4. 無菌試験の検定は製品のごく一部を用いて試験するものであり、GMP が整備された現状では、確率的にあまり意味がないという議論がなされ、国家検定から廃止された。これに倣えば、これからの品質保証は製造承認時の審査と GMP によってなされるべきであろう。その時、考慮すべきことはその製剤の性質であり、ケースバイケースで考える必要がある。原材料の適切な管理、ウイルス等の迷入因子の混入の可能性の最少化、ワクチン株の遺伝

的な安定性の確保、製品としての純度、均一性、安定性等に対する十分な情報、その製剤の安定的製法の確立、合理的なプロセスバリデーション、各ステップの適切な規格設定等が GMP に基づいて適切に製造、品質管理されているのなら検定の必要すらない可能性がある。もはや、ワクチンだから必ず検定を行わなくてはならないという説明は適切ではなくなる。また、もし検定を行うのなら意味のある項目をやるべきである。検定に必要とされる機材の有無や入手難易度で検定項目にするか否かを定めることがあってはならない。今後、ますます遺伝子工学による製品や蛋白質工学を用いて製造したワクチンが出現し、よりケミカルな知識、技術、機器が必要になった場合は、それに対応できるような組織に変える必要があるだろう。感染症研究所のスタッフの多くは微生物の研究者であり、製造工程管理や大量製造の現場には詳しくない。感染症研究所が生物学的製剤のロットリリースに真に責任を持つのなら、それに向けた職員を採用、あるいは育成すべきだろう。一方、わが国の GMP 査察は、海外で行われている様な抜き打ちや数週間におよぶ査察ではないので、GMP 査察結果を過信するのは控えるべきである。

5. 品質の保証を感染症研究所のみで行うことは不可能である。望ましい形は、承認作業から、SLP のレビューによるロットリリースの管理に至るまで、単一の組織（医薬品機構なのか、感染症研究所なのか、またはその2つの一部ずつが合体した新たな組織等）によって担当されるということだと考えます。

6. 「SLP のレビューだけでロットリリースが行われる」という前提で考える

のであれば、感染症研究所が書類以外に一切タッチしない製剤の品質保証はできないと思われる。もし、製剤に何か問題があったとすれば、それは製造者の責任である。唯一保証できるのは承認時の GMP 査察に同行した場合における科学者としての責任であろう。また、「SLP のレビューシステムを導入し、検定項目が削減されつつも試験が並行して行われる」という前提で考えるのであれば、当然感染症研究所の保証すべき内容は現在と同じく、検定の試験結果のみである。わが国には自家試験記録の内容を元に製剤の合否判定を行うシステムが構築させていないことを考えると、感染症研究所はあくまでも検定内容に対する判断しか求められておらず、それ以外の問題となる項目については、検定協議会などの場で議論され、最終的には厚生労働省監視指導麻薬対策課の判断になるだろう。

Q4: ワクチン製剤の品質を保証するにあたって考えるべき事項と問題点

1. 製造に関する知識を持ち合わせていないので、仮に問題点があった場合に SLP のレビューにより見抜くことができ、品質を保証できるか不安である。
2. 感染症研究所は生物学的製剤の品質を保証するための機関であることを所長をはじめ職員全体が再認識し、業務としてきちんと位置づけする事である。
3. 科学の進歩に見合った、国家検定方法を常に検討すべきである。
4. 最終製剤のチェックではなく、もの本来の品質の特定と製造段階の GMP によって品質を保証していくという方向に改めるべきだろう。

5. WHO では SLP のレビューをワクチンのロットリリースの最も重要な作業と位置づけしていると聞かすが、どのようなバックグラウンドであるのかという情報なしで SLP という言葉でかき回されているだけのような気がしてならない。そもそも伝え聞く限り、我が国のように医薬品承認システム及びロットリリースに関し、多くの機関が複合的に関係している国はほとんど無い。WHO が作成中のロットリリースガイドラインは日本の実情は考慮していないと考える。ガイドラインにフィットするように国の体制を整えるのであれば、そもそも目先の SLP への対応のみを考えるのではなく、我が国の承認審査・ロットリリースシステム自体を総合的に考えるべきであり、SLP という言葉自体にこだわる必要は無いのではないかと考える。

6. 現行の国家検定は昭和 30 年代に構築され、それから大きく変わっていない。ところが、承認システムや医薬品の製造・管理法は大きく変化している。昭和 30 年代の導入時はワクチンの安全性・有効性を担保するために国家検定の果たす役割は大きかったと考えるが、今となっては安全性・有効性の担保の意味合いよりも、むしろ GMP 制度で製造された医薬品の最下流での第三者による精度管理の意味合いが強くなっている。そういった意味ではロットリリースシステム自体を大きく変える転換期を迎えているのではないかと考える。

7. 現在の国家検定の意味合いはあくまでも検定基準に照らし合格か不合格かを担保しているのみであり、ワクチン品質の保証を行っているのではない。品質の保証は承認審査時の申請書の内容及び GMP 遵守の調査ならびに検定基準の設定にかなりの重点が

有ることを認識すべきである。

SLP レビューの導入形態と難易度に関する調査

SLP のレビューの運用の仕方は、ロットリリースの際の重きの置き方によって段階的なバリエーションが存在する。SLP 重視になるほど、現状の試験による検定システムとの変更点が大きくなり、導入までに解決すべき課題が増加する。SLP レビューの導入形態と、それぞれの利点と難易度を整理し、現実的な目標値を設定するための検討を行った(表 2)。

SLP レビューの軽度利用：本モデルは、現状の自家試験記録を拡充するために SLP を導入するものである。試験による検定は今と変わらず実施し、総合判定時に SLP の記載事項に逸脱が無い事、製品がこれまでのロットと同一性の高い事を確認する。総合判定は、SLP の記載事項の問題点の有無に関わらず、検定の試験結果により判定する。

SLP レビューの中度利用：本モデルは、軽度以上に SLP を利用することを目指して導入するものである。試験による検定は現在と同様に実施し、総合判定時に SLP の記載事項に逸脱が無い事、製品がこれまでのロットと同一性が高い事を確認する。ただし、SLP レビューの継続運用により、製品の同一性、安定性が優れておりダブルチェックの必要が無いと判断されるに至った試験を検定項目から削除する。しかしながら、試験がまったく 0 になる製剤は無く、SLP の記載事項の問題点の有無に関わらず、総合判定は検定の試験結果により判定する。

SLP レビューの高度利用：本モデルは、中度以上に積極的に SLP を利用するものである。SLP の記載事項に逸脱

が無い事、製品がこれまでのロットと同一性が高い事を確認する。SLP レビューの継続運用により、製品の同一性、安定性が優れておりダブルチェックの必要が無い判断されるに至った試験を検定項目から削除する。中程度と違い、試験がまったく 0 になる製剤、あるいは、全ロットではなく、ダブルチェックの頻度を何回かに一回に下げられる製剤の出現を念頭に置き、試験を行わずとも SLP レビュー結果により判定できるようにする。

製剤の特性により一概に言うことはできないが、SLP レビューの導入により、検定試験結果と自家試験記録だけからでは見えていなかった製剤の同一性が、製造のパラメーターのトレンド解析から明らかになる可能性がある。この様な製剤に対しては、自ずと製品の品質をダブルチェックする必要性が薄れていくと推察され、更に、一般医薬品に近いレベルに到達していると判断されるような製剤の場合には、全ロット検定の見直しも視野に入る。これが、SLP レビューの高度利用である。もちろん、製品の同一性を評価するパラメーターが臨床的にも正しいか否かを常に気にかけておく必要性があり、製剤を接種された多くの人から得られる、有効性、副作用に関する情報がロットごとに変わっていないかに目を向け、変わっているとすれば、製剤の評価パラメーターを見直し、それをロットリリースに反映させるべきである。SLP レビューの高度利用により、試験による国家検定を経ずにロットリリースできる方法を確立するには、薬事法、薬事法施行令、薬事法施工規則を見直す必要があり、これらを乗り越えて導入するにはそれなりの時間が必要である。

SLP レビュー制度の導入形態と必要とされる整備に関する調査

SLP レビュー導入の第一段階は、まずは SLP レビュー制度を実施して、製剤の同一性がパラメーターでどの程度見極められるかを科学的に検証することである。すべての製剤の性質がある範囲内ではばらつき、一定しないのであれば、高度利用を想定する必要は無い。そこで、まずは中程度の SLP レビューの導入制度の構築を目指し、高度利用を導入するか否かは、SLP レビューとそのトレンド解析の結果、該当する製剤が出たときに検討するという段階的な導入パターンが現実的だろう。

現在のロットリリース手順を流れ図で表した(図 1 左)。上述した様に、総合判定は検定基準に定められた試験の結果によって判断され、自家試験記録は試験及び判定の参考として扱われる。自家試験記録に疑義があった場合には、適切な部署を介して製造販売業者に記載内容の確認が行われ、もし、疑問の解決に至らなかった場合には厚生労働省監視指導課に照会され、合否判定とは別に処理される。次に、SLP レビューの中度利用の場合を想定してみよう(図 1 右)。試験による全ロット検定は維持され、感染症研究所で SLP レビューを行って製剤の同一性を示すパラメーターのデータを蓄積する。もし、記載事項に逸脱が無い場合には、試験結果に基づき総合判定を行う。SLP レビューに疑義があった場合には、現状と同様に製造販売業者に記載内容の確認が行われ、明らかな逸脱が確認された場合、あるいは、それでも疑問の解決に至らなかった場合には、厚生労働省監視指導課に照会し、必要に応じて協議を行う。仮に、試験に適合していたとしても、合否判

定を中断し、製剤の品質に及ぼす影響を鑑みて厚生労働省監視指導の判断を待つ。

この様な形でSLPレビュー制度を実施するにあたって、(1)製剤ごとに、あらかじめ定められたフォーマットのSLPを設定する根拠。(2)そのSLPに記載し、検定時に試験品とともに提出する根拠が必須であり、合否判定にSLPのレビュー結果を含める場合には、(3)検定についての法令、政令な整備が必要である。また、製剤ごとのSLPのフォーマットの作成とレビュー実施においては承認書の閲覧と承認事項一部変更による承認書のアップデートを速やかに知り得る事が必要である。また、SLPのレビュー実施者に製剤の有効性と安全性に関する接種後情報がロットごとに得られることが望ましいが、定期接種ワクチンと任意接種ワクチンで接種後情報を収集する組織が異なること、そもそも任意接種ワクチンについては収集できる接種後情報が限られていることなど、実現化には困難が予想される。

SLP レビュー制度の導入とその国際的意味に関する調査

元来医薬品の製造、販売に関する事項は国民の健康を守るためにそれぞれの国で独自に法的整備されてきた。特に1960年代から1970年代にかけては、各国で急速に法令やガイドラインが整備され、新医薬品の品質、有効性および安全性についてのデータの集積とその評価の体制が整った。これらの基本部分は各国で共通のはずだが、承認申請の際の詳細な技術的要件、生物学的製剤のロットリリース要件は多岐に異なっている。病気の国際化に伴い、製薬企業は世界各国に製剤輸を目指すものの、各地域の規制要件を

満たすため、時間とコストのかかる重複した試験を数多く行う必要があり、おかしな事にそれが病気で困っている人々を助けるという医薬品本来の働きの障害になっている事が問題となってきた。必要な人に安全で有効な医薬品をより早く、より安く提供するには、各地域の医薬品承認審査とロットリリースの基準の合理化・標準化を目指すことが必要である。1990年に日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の6者によりICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)が発足し、承認審査に関わる部分については毎年議論がされている。ところが、生物学的製剤のロットリリースに関する部分は議論の対象にはなっていない。WHOによる生物学的製剤のロットリリースに関するガイドライン作成の動きは、感染症に怯えず健康に暮らしたい人々には低価格で迅速に提供し、規制当局側には必ずしも高度な技術、高価な設備がなくともロットリリースできる方法を提供するものである。生物学的製剤の安全性と有効性は、本来、製剤の承認時に厳しくチェックされるべきものであり、ロットリリース時においては製造書通りに作られているかをチェックすれば足りるものである。一部の重要な試験をロットごとに国家試験で再確認する意味はあるが、製剤がきわめて品質的に安定に製造され、ロット間による差が少なくなるに従って、再確認の意味合いは小さくなる。同じ様に製造されていること(同一性)の確認に重点を置くSLPのレビューシステムの導入と、将来的には試験を行わずともロットリリースできるようにするシステムの構築は、国際的調和のみならず、世界的な感染症からわが国の国民を迅速かつ安価

に守るという観点からも必要なことと思われる。

D. 考察

本研究班では、SLP のレビューを導入したロットリリース制度について検討を行った。SLP をレビューするにあたっては、SLP を記入する側の製造業者が決められた手順で製造承認書通りに製造することを定めた GMP を遵守することが基本になる。GMP の採用によって不合格件数が激減した事から、GMP の品質管理に果たした役割が大きいことは間違いない(表1)。しかしながら、逆に GMP に従って製造され、自家試験にも合格していたのに、依然として国家試験で不合格になった事例が少ないながらも存在する事実はどう捉えるべきなのだろうか。製造販売業者側が GMP の逸脱行為があったにもかかわらずそれに気がつかず、それを国家検定の試験で検出したのか。品質的な問題点が無いにもかかわらず、国家検定に採用している試験の精度差から、適合しなかったのか。不合格後の GMP 査察で原因が明らかになる場合は、前者であり、明らかにならない場合は、後者であるかもしれない。

自家試験に適合したにもかかわらず国家検定で不合格になり、その後の GMP 査察で製造・販売者側に品質管理上の問題が存在する例があるならば、すなわち、製造・販売者側が記載する SLP を疑いなく信じてレビューし、その結果を基にロットリリースの可否を決定することの危うさを示している。生物学的製剤の試験には不確定な要素があり、国家検定という場で確認試験が必要だとすれば、SLP+試験のダブルチェック体勢を維持すべきである。

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、上記の理由からわが国にはまだ馴染まない。まずは、SLP のレビュー制度を導入し、製剤ごとの同一性に関するデータを蓄積するところから始めるのがよいだろう。蓄積の結果、同一性の高い製剤については、次に国家検定項目の削減を検討し、さらに次の段階として全ロット検定から、何回かに一回の検定と頻度を下げる検討をするという道筋が適当と思われる。このような SLP レビュー制度を開始するにあたっては、製造販売業者への SLP 提出義務、SLP 審査実施機関の設定、検定に SLP レビュー結果を組み入れる等の法令、政令の整備が必要であるが、試験による合否判断の原則を変えるわけではないので、それほど困難なことではないと思われる。

次に、感染症研究所が SLP レビューを行うのが適当と思われるが、担当職員の採用、人事評価には科学者としての業績よりも、GMP に対する豊富な知識と、実務実績が優先されるべきであり、現在の感染症研究所職員では無理があり、SLP のレビュー実施に於いては十分な教育訓練が必要である。そのため感染症研究所の中で SLP レビューを担当する部門は医薬品総合機構の生物系審査部門との交流を深め、品質管理に関する知識を深めることが求められる。

E. 結語

WHO はグローバル化した感染症に対抗するために、ワクチン利用のグローバル化のみならず、ロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化がワクチン価格の抑制と迅速供給に重要と考えて押し進めている。本研究では、