

WHO が推奨する SLP のレビューをわが国のロットリリース制度に導入するための方策と問題点について検討し、まずは SLP のレビューを実施し、製剤のロット間の同一性がどの程度保たれているのかのデータを積み上げる事が重要である。そのうえで、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と結論した。

**F. 健康危害情報**

無し

**G. 研究発表**

無し

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

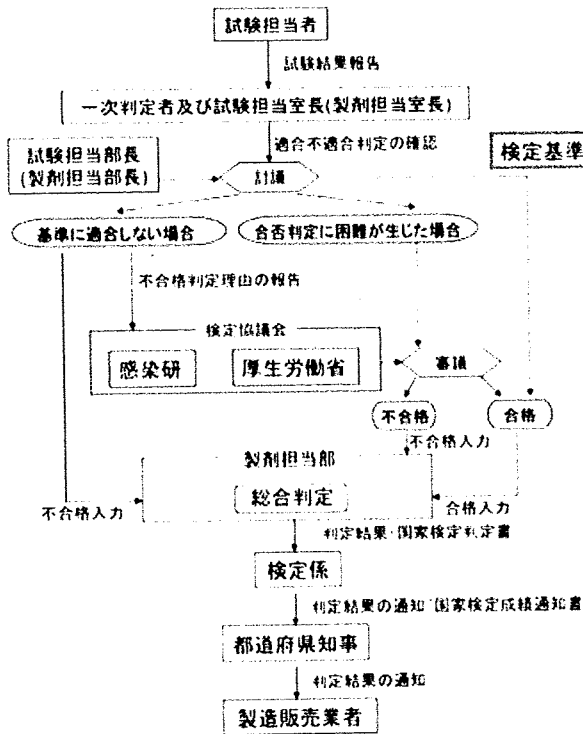
3. その他

無し

	感染症研究所	医薬品 総合機構	厚生労働省		その他	長所・短所	整備時間
			審査管理課	監視指導 麻薬対策課			
現 状	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国家検定の実施。</li> <li>● 自家試験記録の精査</li> <li>● 検定は、生物学的製剤基準に則り合否判定を行う。品質上の疑義があった場合には、その都度、検定協議会等を通じて監視指導麻薬対策課と協議する。</li> <li>● 専門委員として GMP 査察に同行し、アドバイスを行う事がある。</li> <li>● 承認前検査の実施。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ワクチンの製造承認申請の審査</li> <li>● 承認前審査の調整</li> <li>● GMP 査察</li> <li>● 任意接種ワクチンの副作用救済</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 検定基準の更新と作成</li> <li>● 国家検定の管理</li> <li>● GMP 査察</li> <li>● ワクチンの出荷停止、回収の判断。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ワクチンと必要量の予測</li> <li>● 製造計画</li> <li>● 定期接種の種類</li> <li>● ワクチン接種計画</li> <li>● 定期接種の種類</li> <li>● ワクチン接種の副反応情報の蓄積と被害者救済</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 検定時間と検定量が必要</li> <li>● 検定要員が必要。</li> <li>● ダブルチェックにより信頼性が向上している。</li> </ul>	● 現状	
SLP 軽度 利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 自家試験記録を拡充する目的で SLP の精査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 副反応情報をワクチンの検定を担当する部に公開する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● SLP の精査と検定の可否判断は独立して行う。疑義がある場合には別途協議する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 副反応情報を担当する部に公開する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● SLP の書類審査により、製造所側により強い GMP 遵守の気持ちが生まれる。</li> <li>● SLP 査読の負担が上乗せされる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 半年以内 (自家試験記録の内容を拡充するに要する時間)</li> </ul>	
SLP 中度 利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● SLP の精査により、ダブルチェック試験を省いてもよいと判断される試験項目を、検定から削除する。しかし、まったく試験をゼロにすることはしない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 国家試験の削減により、時間、経費、人員負担を軽減できる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 半年～ (但し、検定基準を改訂し、順次 SLP の書類審査に置き換える)</li> </ul>	
SLP 高度 利用	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SLP の精査により、試験を行わずともよい製剤については、SLP のみで合否判定を行う。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 承認申請の段階から感染症研究所と連携する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製剤により、国家試験を行わずとも、SLP の精査だけで適合判定可能にする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● SLP 審査のみで適合判定可能な場合は、時間、経費、人員を更に削減可。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 3年後 (一部の製剤は国家検定を経ずとも、合格判定ができれば、合意に修正)</li> <li>● 10年後? (ほとんどの国の製剤の国家検定を廃止し、書類審査で適合判定できる制度に修正)</li> </ul>	
WHO ガイド ライン	<ul style="list-style-type: none"> <li>● すべての製剤において、検定試験は行わず、製造所から提出された SLP を精査し、製造承認書通りに製造されているかを確認し、問題なければ合格とする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 生物学的製剤基準の廃止</li> <li>● 検定基準の廃止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● SLP の精査だけで合否判定可能にする</li> <li>● 検定基準の廃止</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 副反応情報を全共有に管理する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 製造所が行っている試験が妥当であるのか否か、書類審査だけでは見抜けない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 同上</li> <li>● 副反応情報を全共有に管理する。</li> </ul>	

【現行】

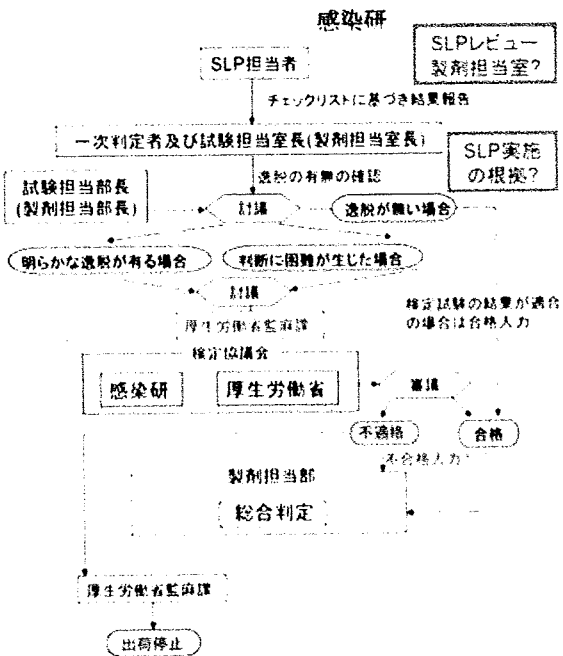
試験結果が合否の判断基準  
自家試験記録は参考



(不合格品は、薬事監視員立会のもとで廃棄処分)

【SLPレビュー導入例】

試験結果に加え、SLPのレビュー結果もロットリリース判断に加える



\* 最も現行に近い形での運用図  
検定結果に不服申し立てはできないが、SLPのレビュー判断に対して出荷停止処分等を行った場合、不服申し立てがあるかもしれない。

【図1】 ロットリリース手順のフローチャート  
生物学的製剤の国家検定制度における合否判定とロットリリース手順(左)と SLP のレビューを導入したときの合否判定時の運用と手順(右)を示す。

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  
「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（2009年度報告書）

感染症研究所と GMP 査察

分担研究者 和田昭仁 国立感染症研究所細菌第一部

研究要旨

ワクチンのロットリリースにあたり、現在は、自家試験記録の精査および検定試験が行われている。研究班は、今年度の議論の結果、ワクチンリリースにあたり、サマリーロットプロトコール(SLP)のレビューを行うことが重要であるとの認識に達した。本分担研究では、SLP レビューに加え、製造所に対する GMP 査察の重要性を示し、それをロットリリースにどのように生かしていけばよいかを考察した。

A. 研究目的

現在、日本では、生物学的製剤のロットリリースは、薬事法第 43 条、薬事法施行規則第 197 条の定めにより、国立感染症研究所による検定試験の合格をもって行われている。一方、国際的には、ロットリリースは、製造工程を要約したサマリーロットプロトコール(SLP)の精査を経て行われているのが一般的である。今後、わが国で SLP レビューをどのように実施すればよいかにつき、本研究班は議論を重ね、その重要性を共通認識として持つにいたった。本分担研究では、SLP レビュー、自家試験精査、検定試験だけでは製剤の均質性を判断することが困難であり、これらに加え製造所に対する GMP 査察で得られる情報が重要

であった事例を示し、今後、SLP レビュー実施時に、GMP 査察情報をどのように生かしていけばよいかを考察する。

B. 研究対象と方法

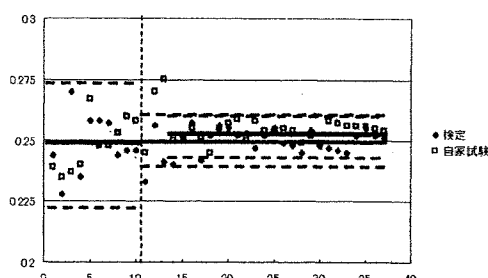
分担研究者が担当し、製造所に対する GMP 査察の経験がある製剤を対象とした。試験項目として、検定としても設定されているフェノール含量試験を対象とし、その結果に統計的解析を加え、トレンドの変化が何によってもたらされたかを示す。

C. 結果

この製剤では、フェノール含量は HPLC により測定されている。規格値は 0.225-0.275w/v%であり、自家試験、検定とも、高精度な機器をもちいるこ

とにより、小数点以下3桁の数字が得られている。図1にこれまで申請されたロットの測定値を示す。

図1



縦軸はw/v%、横軸はロット番号を示す。ロット10までの検定による測定値の平均 $-2SD$ は0.224%、平均 $+2SD$ は0.273%となり、規格値(0.225-0.275%)とほとんど同じ値となった。通常、規格値は平均 $\pm 3SD$ よりも幅広く設定されるのが一般的であり、この測定値は、ロット間の変動が大きすぎると考えられた。しかし、ロット11ないしロット12以降は、変動の幅が大きく変わり、平均 $-2SD$ は0.238%、平均 $+2SD$ は0.261%となり、規格値の中に余裕をもって納まる値が得られるようになった。検定の試験方法に変更はなく、また、自家試験においても同様な傾向が見られているため、製造過程で何らかの変更が行われたことが、後ほど行われた複数のロットに対する解析により予想されたが、ロット11ないしロット12出検時に、製造過程の変更を予想するのは不可能であった。

後に行われたGMP査察により、この製造過程の変更は、バルク製造時の

工程で、その都度フェノールを測定しバルクに加える方法から、あらかじめ計量し分取しておいたフェノールをバルクに加える方法へと変更が行われていたことが判明した。この変更は、一部変更としては申請されなかった。

#### D. 考察

この事例は、自家試験記録やSLPに記載されない工程の変更により、試験結果に影響が現れた例である。SLPレビューでは、そこに記載された各工程の管理値に対して、トレンド解析を行い、ロット間の均質性を調べることが主たる目的になるが、今回のような事例の場合、トレンドを連続したものとして扱うと、トレンド解析で設定するコントロール限界値の設定が適切でなくなる可能性がある。変更が品質に与える影響が大きいため一部変更の対象となる事例以外にもこのような事例が存在することから、製造所に対する定期的なGMP査察を行い、その結果をSLPレビュー、自家試験精査に取り込むことが重要であると考えられた。

#### E. 結論

SLPレビューにあたり、感染研職員が同行して定期的にGMP査察を行い、その結果得られた情報を取り込んだトレンド解析を行うことが重要であると考えられた。

#### F. 危機管理情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

### 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)

### 品質保証の国際協調

研究分担者：高橋元秀

国立感染症研究所 細菌第二部

#### 研究概要

国内の品質保証制度にあつてはWHOが求める指摘事項・ガイドライン等への対応は、SLPの導入が指摘されている。過去に感染研で実施したEPIワクチンのSLP対応モデルについて整理して、今後のSLP導入のあり方を考察した。

#### 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い、その結果を踏まえてガイドラインを作成した。なかには、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ている。日本が実施している国家検定は毎ロット製剤の限定した有効性と安全性試験による品質確認方法であり、WHOの示すガイドラインとは保証体制と組織構成、法的根拠等にも違いがある。過去におけるWHO査察の指摘事項でも、特にSLP評価の実施の充実が求められている。

WHOガイドラインの示すSLPの実施は、アジア地域を含めた諸外国では大半が対応していることは、本研究班の調査で判明している。日本でのSLP導入については、過去に国立感染症研究所の内部で協議され、EPIワクチンについては細菌製剤協会の協力を得て試行した経験がある。このSLP試行時の考え方、得られた結果をもとに、今後の国内のSLP本格導入の問題点や対応策を整理して実施案作成の一助とする。

#### B. 研究方法

国内ワクチン製造所がBCGおよび麻しんワクチンをUNICEF経由で輸出していることに対して、感染研は国内NCLの品質管理方法を含めて2002、2004年にWHOの査察を受けた。査察団は厚労省に対して全てのワクチンについてSLPとそれを評価するためのガイドラインの導入を、また感染研に対してはSLPを評価するためのチェックリストの作成を勧告した。

このような経緯を得て、感染研内でもWHO勧告に対応する必要性により、SLP対応の議論がおこなわれ、EPIワクチンに限り試行が検討された。WHO勧告 (Training manual: licensing, lot release, laboratory access, 2001) によれば、ワクチンに共通なサマリープロトコルチェックリスト (General vaccine summary protocol checklist) を決定した後、各承認ワクチンに対して、その製造及び試験に使用されることが認められた細胞、株、シードロット、培地や材料等をリストアップしたマスターサマリプロトコルチェックリスト (Master summary protocol checklist) を準備することが求められる。このチェックリスト (Protocol review checklist) には、提出ロットが承認された規格に合致しているかどうかを明らかにするために、試験規格及びその根拠となる規格 (ライセンス、WHO、薬局方) を含むことが要求されている。それぞれのチェックリス

ト及びマスターチェックリストは、日常的に採用される前にワクチンの出荷責任のあるNRA官僚によって評価の上、承認されなければならないとされている。

上記のガイドラインにより感染症研究所でSLP試行は、平成19年(2007年)1月から約1ヶ年間実施した。対象ワクチンは、EPI関連ワクチンである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実施した。これらワクチンのSLPの作成は感染とワクチン製造所で協議をおこない、そのチェックリストは製造担当室で作成した。試行にあっては、検定時のSLP提出手順等を取り決め、および実施後の問題点について当時議論された内容の記録を整理した。

## C. 研究結果

### 1. SLP試行に伴う所内外の関係部署と協議記録：

2005年3月に、生物学的製剤の品質管理業務を主管するNRAとして監視指導麻薬対策課、NCLである国立感染症研究所およびワクチン製造所団体である細菌製剤協会により、「ワクチン類の品質管理試験信頼性保証のための検討」および「製造記録の要約評価導入」について意見交換会(座長：飯村康夫GMP指導官)を設け、今後の対応を進めることが確認された。

2005年8月に、当時の倉田所長より品質保証運営委員会に、WHOが指摘したロットリリースにおける製造記録の要約の評価について、諸外国の現状と比較しながら検討する指示があった。

2006年12月1日の業務運営委員会及び12月7日の検定協議会での承認を受けて、SLP試行の実施にあたり、「感染研の仕事は国家検定の範囲において最終製品の品質を保証することであるので、SLPの記載は、検定の可否に影響をおよぼすような製造工程での変更が判断できる内容であればよいこと、可否判定を適正に行うために、承認書の一部変更等の情報を感染研が要求してきた経緯があるので、そのことがチェックできるような様式であることが重要である。感染研は製造工程の内容等を十分に理解する立場にないため、それを補完する意味での今回のSLPの導入であり、厚生労働省、総合機構及び感染研の3者による相互の情報交換の場として検定協議会

があることが理解されている。」が副所長より示された。

### 2. SLP導入に向けた所内の議論の経緯記録：

医薬品のうち、特に高度な製法や試験技術が必要とするものや製造過程において特に影響を受けやすいもの等については、薬事法第43条の規定により、国家検定を受けるべき医薬品として指定されている。現在、指定されているワクチン等の生物学的製剤は、感染症予防等に重要な役割を果たす一方で、通常の製剤よりも厳格な品質管理が求められている。WHOにおいては、事業者による品質管理に加え、国家管理も求めており、検定試験の実施とは別に、規制当局によるロット毎の製造記録の確認が必要とされている。しかしながら、我が国では規制当局による製造記録の確認については、GMP調査の実実施時程度であり、出荷時のロット毎の確認は実施していない。そのため、WHO査察を受けた際に、ロットリリース時にSLPによる製造記録の評価を行うべきとの指摘であり、その制度導入は検討課題とする。

SLPの記載内容は、試験結果に影響を与える製造工程の重要部分と自家試験記録とを合わせたものであり、感染研とワクチン製造業者と協議をして作成したものである。WHOの提唱する枠組みではロットリリースはNRAが行っており、日本の枠組みとは異なっている。この導入をどのような形で実施していくのか、どう位置づけるのか、感染研はNCLでありNRAでないことを認識し、監視指導・麻薬対策課と感染研とで共通の理解を得ることが重要である。試行は、SLPの内容、チェックリスト、どのようにインコーポレートしていくのが良いのか等を含めた試行が望まれる。

・試行対象製剤は、DPT混合、BCG、麻しん、ポリオの4製剤であり、DPT用ジフテリア・破傷風トキソイド、麻しん、ポリオの中間段階も含まれる。

・最終段階のSLPに中間段階を添付することについては、製剤担当室の判断による。

・SLP精査時に基準に照らして逸脱があった場合の対応は、自家試験記録の対応と同様とする。(18年12月7日検定協議会で確認済み)

・EPI以外のワクチンについては十分な議論を踏まえた上で進められることになっており、製造承認書の入手は必要となった時点で、品質保証運営委員会が対応する。

### 3. SLP 試行時の確認内容の記録

#### 1) 検定係から製剤担当室の受渡方法について:

- (1) 検定申請時に製造所から2部提出されたSLPは、1部を製剤担当室に渡し、1部は検定係で保管する。
- (2) 製剤担当室は、検体、自家試験記録とともに複写したSLPを検定試験担当室に渡す。オリジナルは、製剤担当室で保管する。
- (3) 試験担当室は結果とともに製剤担当室にSLPチェックリスト記載結果を合わせて、製剤担当室に提出する。
- (4) 製剤担当室は、すべてのSLPおよびチェックリストを精査して、最終検定成績書を検定係に提出する。
- (5) SLPは、施錠のできる書棚で保管する。

#### 2) 製剤担当室から試験担当室の受渡方法について:

- (1) 自家試験記録と検体およびSLPの受理簿を双方で用意して記録を残す。
- (2) SLPだけでなく、現行の試験品受け渡し責任者として登録しているもの以外が検体、自家試験成績書およびSLPを受理することができる。

#### 3) 試行中の内部報告、問題発生時の対応について:

- (1) SLP試行の進捗については、毎月定期的に打ち合わせ会議として情報交換をおこなう予定である。従って、各担当室長は、部長に進捗概要を報告する。
- (2) 検定試験項目にない試験については、製剤ごとに製剤担当室と試験担当室でSLPおよびSLPチェックリストの内容について検証して、試行期間中に改訂をする。必要に応じて、品質保証運営委員会に報告をして、品質保証運営委員会は、業務運営委員会、必要により検定協議会に報告する。
- (3) SLPの精査時に基準に照らして逸脱のあった場合の取扱は、現在の自家試験記録の扱いと同様に対処することが、2006年11月および12月の検定協議会で確認されている。詳細の記載は、品質マネー

ジメント指針 9.12項を参照のこと。

- (4) 試行の状況は、所長より取り纏めを依頼されている品質保証運営委員会より、業務運営委員会に報告し、問題点等はきちんと検討し、合意が得られた段階で、他のワクチンに進むこと。
- (5) 実際にSLPに携わる人の意見を十分吸い上げること。また、SLP実施に当たり必要な研修課題の検討、実施方法は検討する。
- (6) 将来の感染研を見据えたいうで、今の枠組みの中でどう進めていくのが良いか、十分に議論しながら進めていくこと。

### 4. 施行後の意見・問題点の記録

- (1) WHOの指摘に対して、SLPも所の品質管理業務充実の一つととらえ対応した経緯もあるが、SLPの実行と責任組織、法的位置づけ等はあいまいでスタートしている。
- (2) WHOの求めるSLPはNRAの責任範疇であるが、NCLである感染研が主導となり進めてきている。これは、ロットリリースを感染研が行っていることによるものである。
- (3) SLP導入の目的は、WHO査察時の指摘によるSLPの充実を図ることが第一であった。
- (4) 検定の判定をする時、現行の自家試験記録のみでは情報不足であり、製造工程部分の確認が必要であるので、審査も行うべきである。
- (5) 感染研は、FDA, CDCの機能を持っていることがメリットであり、感染症の診断、治療、予防及び疫学の業務を包括しており、予防の一部である品質管理業務が分離されることのデメリットは国研として大きい。従って、SLP導入がNCLである感染研に求められるならば実施すべきではないか。
- (6) 各国の「SLP」の概念は、書類審査して判断することが含まれるため、感染研でSLPという名称を使用するには、組織編成、法的位置づけ等の問題解決を必要とする。SLP導入に際しては、SLPの名称を使用しないで「自家試験記録(拡大版)」としてはどうか。
- (7) 現行の自家試験記録と同様の位置づけとし、「自家試験記録の拡大版」に逸脱等の問題が認められた場合の対応は、業



務運営委員会や検定協議会に諮って取り扱いを協議すると同時に、厚労省にも伝え判断を仰ぐシステムではどうか。

- (8) 監視指導・麻薬対策課、細菌製剤協会の同意や協力により試行が実施されているところであり、上記変更については、他機関への説明と同意が必要である。

- (9) SLPという名称が適当であるのか。

・WHOが指摘したNRAの行うべき審査を含めたSLPを目指しているのか。

・SLPの目的は、感染研ではNCLとして合否判定を適正に行うために従来から要求してきた、承認書の一部変更等を含めた品質管理に影響を及ぼす情報を得ることではなかったのか。

- (10) SLPは感染研で実施しない方が良い、または困難ではないか。その理由として、

・業務運営委員会においても関連担当部長から明確な本省の対応・方針が確認されない現在(法的位置づけ、要員補充等)、感染研が積極的に取り組むべきではないとの強い反対がある事

・渡辺委員長のPMDAを巻き込んだ組織再編への方向は避けることが賢明との意見がある事

・1年間の試行結果から作業時間が長く、現状の要員では通常業務とするのは困難との意見がある事

・SLP実施に伴い教育研修、法的位置づけ、実施評価が明確する要望が現場担当者から出ている事

- (11) SLPは感染研で実施するために、さらに問題点を解決し努力する

・WHOの査察結果への対応策は、本試行で可能であると判断する(検定係一製剤担当室一試験担当室のシステム化検証)

・1年間の試行結果から各担当室では、品質管理業務の向上にはつながるとの意見がある事

- (12) 国外機関のSLP実施状況調査でも強弱はあるが実行しており、SLPは国内品質保証上必須であることを再確認した。

- (13) 現SLPの内容は製剤の特異性を考慮した内容となっているが、製剤共通の記載項目、方法の整理は必要である

- (14) その他の項目

・EPIの結果とEPI以外のワクチンへの導入の方向

・行政的、法的な位置づけの整理・検討が必須である

・SLP対応への要員確保と教育

・QAU機能との関連

#### 4. 施行の最終結果記録

感染研で平成19年1月から平成20年3月の間にEPI関連ワクチンのSLP試行を実施した記録は資料3に示した。4製剤の最終製品および中間製品について検定提出時に合計73ロットで検証した。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が8ロットであった。試験担当者がSLPの査読に要した時間は、概ね30-60分を要している。

実施した担当者の意見は、「想定作業との異なった点」の設問に対して、予想より大変である回答が半分であった。「業務の発展性」については、製造と試験の全体把握ができたこと、製造所における試験法の問題が明らかになったこと、さらに記載内容の検討を要する意見があった。「問題点と改善点」については、書類の保管場所の確保、査読の専門家の教育と育成、製造所間での対応の差、生成績のデジタル化提出による効率的解析対応等の意見があった。「SLP導入は必要か」すべての担当者は必要性を感じている回答であったが、業務量が増えること、評価の位置づけに対する所の対応を求めている。

#### D. 考察

国内のSLP作成に際しては、WHOガイドライン対応として「製造販売承認申請書」記載内容の要約版がSLP書式に該当すると考えられる。また、製造所では製剤ごとに「製造販売承認申請書」が用意されているために、品質に影響を及ぼす重要パラメータを選択し、SLP作成に対応可能である。現在感染研で実施する国家検定時に製造所に提出を求めている自家試験成績書には安全性、有効性試験結果が記載されている。SLPには製造記録が必須であり、この部分を追記した自家試験成績書の充実と整備によりWHOガイドラインに準拠するSLPとすることも方向としてある。さらに、感染研ではSLPチェックリストの用意が求められるが、最低限の実施としては重要項目の

数字を重点にチェックできるフォームの作成で達成可能である。

所内の品質管理に関わる職員は、WHOからの指摘も踏まえ、我が国においてもSLPによる製造記録の評価を行うことは、生物学的製剤の製造工程や規格等が、承認書や生物学的製剤基準に逸脱していないかの確認等に役立ち、生物学的製剤の製造管理及び品質管理上、有用な手段であり、また、国際整合性の観点からも制度導入への意義は十分理解している。しかし、現在の国家検定として実施している試験との兼ね合いで、WHOが示すSLPとGMPの品質保証体制が国家としてより良い品質確認後のロットリリースに繋がるかを疑問視する意見もある。その中には、感染研職員は製造工程を熟慮していないために評価判断への不安、確認最終試験と位置づけている現検定制度の崩壊による品質に対する責任回避などがある。

また、日本は独立した多部署（審査管理課、監視指導麻薬対策課、血液対策課、PMDAおよび感染研）により構築された品質保証システム（審査、GMPおよび国家検定）であるために集約化、一元化を想定したWHOガイドライン適応へは部分的な弊害も危惧され、現システム適応へは閉塞感もある。

日本の品質保証体制の充実を図るためには、本省内の担当部局とGMP実施機関である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）の責任分担を明確にする一方、組織の連携を密に有機的、継続的にとれる仕組み作りが求められる。ロットリリースにおけるSLPはその一部の道具として、実施後の組織内での見直し、評価と得られた情報の他組織との活用の具体化方法を構築することで日本版WHOガイドラインが見えてくる。

## E. 結論

WHOガイドライン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、国際標準基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。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1) 論文発表

該当なし

### 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

## 資料 1

### SLP導入に関する経緯 (2006.12.01 業務運営委員会資料)

2004.11.11 : WHO 査察団、厚労省に対して全てのワクチンについてサマリロットプロトコル (SLP) とそれを評価するためのガイドラインの導入を、また感染研に対しては SLP を評価するためのチェックリストの作成を勧告した。

- ・ MHLW should request summary protocol for all vaccines and develop a guideline to review it.
- ・ NIID should develop a check list for reviewing summary lot protocol.

2005.03.24 : 「ワクチン類の品質管理試験信頼性保証のための検討」及び「製造記録の要約評価導入」について細菌製剤協会との意見交換会 (座長：飯村康夫 GMP 指導官)

2005.08.20 : 倉田所長より品質保証運営委員会に以下の事項について検討するよう要請があった。「WHO より、ロットリリースにあたっては、製造記録の要約を評価しなければならないと指摘されているが、どのような事項について評価しなければならないのか、諸外国の現状と比較しながら検討してほしい」

2005.08.30 : 業務運営委員会に、中国、韓国、ベトナムにおける SLP 評価制度について報告。日本も WHO/TRS に記載されている Summary Protocol Format (SPF) に準拠した書式に改めることは可能と報告。

2006.03.27 : 「製造記録のサマリーロットプロトコルに関する細菌製剤協会との打ち合わせ会」で、国として SLP を導入する旨を説明 (座長：飯村康夫 GMP 指導官)

2006.07.13 : 検定協議会において、飯村 GMP 指導官より「サマリーロットプロトコルの評価制度の導入」について説明があり、宮村所長より感染研側の取り纏め作業を品質保証運営委員会が行うよう指示があった。

2006.08.17 : 細菌製剤協会との SLP 導入会議 (座長：佐々木次雄)

出席者：飯村 GMP 指導官、渡邊副所長、高橋 (DT 担当)、堀内 (P 担当)、沼崎 (麻しん担当)、武田 (ポリオ担当)、柴山 (BCG 担当)、佐々木 (品質保証運営委員会)、内田 (細菌製剤協会事務局)、宮武、大前、青井 (阪大微研)、佐々木、長井 (北里研究所)、秋本、諸熊、土居 (化血研)、渡辺、中島 (デンカ生研)、末原、渡辺 (武田薬品)、田野 (日本ボ

リオ)、高田、岩間 (BCG)、杉浦 (萬有製薬)

**2006.09.04** : 品質保証運営委員会で、SLP の試行導入にあたっての担当責任者を高橋元秀室長とした。DPT ワクチンの SLP をモデルにして、他の EPI ワクチンの書式を整備することを確認した。

**2006.09.27** : DPT の SLP 様式に係る各社 (所) 個別協議 (座長 : 高橋元秀)

長井正昭、佐々木学、服部信章 (北里研究所)、秋本芳則、諸熊一則 (化血研)、渡辺秀夫、末原章宏 (武田薬品)、青井哲也、大前浩三、糸川敬三、宮武克昌 (阪大微研)、中島秀文、渡辺徹也 (デンカ生研)、堀内善信、他 (国立感染症研究所)

### これまでに確認されたこと

1. まずは、WHOが提示しているEPIワクチン (DPT、ポリオ、麻しん、BCG) のサマリープロトコールをもとに感染研と各ワクチン製造業者間で、様式案を協議し、検定申請時の提出と感染研における評価の試行を行うこととする。その後、他のワクチンや血液製剤等でも様式案作成と試行としての提出と評価を行い、必要な省令や告示の改正、通知の発出を行い制度化する (飯村 GMP 指導官、**2006.08.17**、添付資料 1)  
注 : **2006.08.17** の話し合いでは、血液製剤について SLP 評価制度を導入するかどうかについては未定である。

2. 飯村 GMP 指導官 (前任) から、試行開始時期はあくまでも予定であること、様式に関しては監視指導・麻薬対策課から通知の発出は行なわず、感染研と製造業者との了解により決定されたいとの説明があった (2006.09.07、検定協議会議事録)。

解説 : EPI ワクチンについては、平成19年1月より試行開始予定ではあるが、SLP 様式の作成等が遅れた場合には、必ずしも平成19年1月よりの試行開始に拘らなくてもよい。また、試行にあたっての SLP 様式は感染研と細協間での話し合いで決めてもよい。

3. SLP の法的位置づけ

必要な省令や告示の改正、通知の発出を行い制度化する (飯村 GMP 指導官、**2006.08.17**、添付資料 1)

解説 : 薬事法施行規則第197条第2項に「検定の申請書には、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」とあり、SLP とは本自家試験記録に製造記録の要約を加えたものである。SLP の試行期間を終了し、国家検定の枠組みとして制度化する場合には、当然のことながら薬事法施行規則第197条第2項の改正と検定料金の改正が必要である。

4. 製造記録の要約としてどこまで記載させるのか

基本は、WHO/TRSにある内容をベースとするが、日本の場合、ワクチンはほとんどが国産であるので、ワクチンメーカーの協力・合意を得ながらWHO/TRSに記載されている内容以外（特に品質に影響を及ぼすと考えられる事項）についても記載させ、品質の均質性、安定性を担保する参考資料とする（検定協議会、業務運営委員会、細菌製剤協会との話し合いの場、等で何度か説明してきた）。一部変更があった場合、それを記載させるのは日本独自のやり方である。

#### 5. SLPをどこが評価するのか

国家検定の枠組みであり、評価機関はワクチンに対するNCL機関である国立感染症研究所である。諸外国では、一般にNCLの品質保証室が評価を行っているが、当所にはその機能室がないので、当面、各製剤担当室が評価を行うことになる。

#### 6. チェックリストの作成とその認定者は誰か

チェックリストはSLPを作成した製剤担当室が作成する。内容的には、SLPに記載されていることが妥当かどうかを判断できればよい。製剤によって、またSLP評価担当室の考え方によってもその評価方式は異なるかも知れないので、今後の話し合い（試行期間を含めて）の中で最終的な書式を決めていきたい。チェックリストの認定者は、試行期間は各製剤担当部長として、制度的に導入する際には、監視指導・麻薬対策課とも相談の上、所長としてはいかがでしょうか。

## 添付資料 1

飯村 GMP 指導官説明資料

平成18年8月17日

# サマリーロットプロトコールの評価制度の導入について

## 1. 導入に向けた経緯

医薬品のうち、特に高度な製法や試験技術を必要とするものや製造過程において特に影響を受けやすいもの等については、薬事法第43条の規定により、国家検定を受けるべき医薬品として指定されている。現在、指定されているワクチン等の生物学的製剤は、感染症予防等に重要な役割を果たす一方で、通常の製剤よりも厳格な品質管理が求められている。WHOにおいては、事業者による品質管理に加え、国家管理も求めており、検定試験の実施とは別に、規制当局によるロット毎の製造記録の確認が必要とされている。

しかしながら、我が国では規制当局による製造記録の確認については、GMP調査の実施時程度であり、出荷時のロット毎の確認は実施していない。そのため、WHOによる査察を受けた際に、ロットリリース時にサマリーロットプロトコールによる製造記録の評価を行うべきとの指摘を受けており、その制度導入が求められている。

## 2. 導入の目的

WHOからの指摘も踏まえ、我が国においても、サマリーロットプロトコールによる製造記録の評価を行うことは、生物学的製剤の製造工程や規格等が、承認書や生物学的製剤基準に逸脱していないかの確認等に役立ち、生物学的製剤の製造管理及び品質管理上、有用な手段であり、また、国際整合性の観点からも制度導入は意義がある。

## 3. 今後の進め方

まずは、WHOが提示しているEPIワクチン（DPT、ポリオ、麻しん、BCG）のサマリープロトコールをもとに感染研と各ワクチン製造業者間で、様式案を協議し、検定申請時の提出と感染研における評価の試行を行うこととする。

その後、他のワクチンや血液製剤等でも様式案作成と試行としての提出と評価を行い、必要な省令や告示の改正、通知の発出を行い制度化する。

## 4. スケジュール案

平成18年8月～ EPIワクチンについて、感染研と製造者による様式案の協議  
EPIワクチン製造者からの提出と感染研による評価の試行  
(適宜、様式の変更を図る)

平成19年3月頃 他のワクチン類、血液製剤業者への説明  
4月～ 他のワクチン類、血液製剤での試行（適宜、様式の変更）  
12月頃 制度化に向けたパブリックコメント手続き（省略の可能性有り）  
平成20年1月～3月 制度化に向けた省令や告示の改正、通知の発出  
4月 制度化開始

## SLP 試行における問題点 (品質保証運営委員会)

### 1. いつから？

EPI 関連製剤については、モデルとして 18 年 7 月から委員会を発足し製造所と協議の上、19 年 1 月から試行開始し、他製剤は EPI 後 4 月を目処に作成し、12 月頃パブリックコメント、平成 20 年 4 月に制度化開始

### 2. どの程度の内容・様式？

EPI 関連製剤については、WHO の TRS 記載内容と現行自家試験記録記載内容では情報が不足した事項で当面実施する。

### 3. 誰が作成？

WHO の TRS 記載内容である製造工程の重要部分は製造所主体で記載し、現行自家試験記録に情報が不足した事項を担当室で記載し、両者で合意した内容を試行で検証する。なお、各製造所の承認書は監視指導麻薬対策課よりもらい、製造所の記載した製造工程重要部分とする内容は確認する。

### 4. 責任は誰が持つのか？

SLP 記載内容（どこまで求めるか）、SLP チェックリスト作成項目等と承認（NRA）、製剤担当室または試験担当室で実施するか、誤記の検定判定への扱い等、当初から複数の要因を解決しないと決めることができない項目が整理・決定できない。しかし、試行による問題点の洗い出しによる現在の方向性の検証が可能であり、感染研では無理だと結論がでる場合も想定される。

### 5. 法的位置づけは？

チェックリストに定められた内容を吟味する責任と、逸脱事項があった場合の報告責任は感染研にあるが、それ以外の責任はないと考えられる。

薬事法施行規則第 197 条第 2 項の自家試験記録の提出とは異なり、試行中は SLP は法的に位置づけることはできず、両者で合意した内容に基づく事務的な問題点の洗い出し。

### 6. GMP との関連は？

SLP 作成に当たっても GMP とは切り離れた位置づけであることを製造所に伝えた。この理由は GMP は総合機構の業務であり、SLP はロットリリースの検定の一部とする案が考えられている。

### 7. QAU との関連は？

QAU が組織化されようとしているが、現在の情報では室長 1 名の部屋になりそうである。QAU の業務洗いだしの時期に、SLP の内容精査があったが、これも現定員では不可能である。QAU は予想定員と業務が明確になっていない現状である。



## 過去に感染研で実施した EPI ワクチンの SLP 試行記録のまとめ

## 1. EPI関連ワクチンのSLP試行状況 月別

		検定受け付け検体数(2007年1月～2008年3月)																
製剤名	担当部	主担当室	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	合計
DPT*	細菌第二部	第三室および五室	3	1	8	7	0	5	0	6	6	2	2	3	2	7	2	54
BCG	細菌第二部	第四室	0	1	0	0	0	0	0	2	1	1	2	0	1	1	0	9
ポリオ	ウイルス二部	第一室	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
麻しん	ウイルス三部	第三室	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	1	8

\*DPT:中間段階18ロットを含む

## 2. EPI関連ワクチンのSLP試行状況

製造所別

		検定受け付け検体数(2007年1月～2008年3月)							
製剤名	担当部	担当室	武田	化血研	デンカ	微研	北里	日本BCG	日本ポリオ
DPT	細菌第二部	第五室	21	16	3	7	7	-	-
BCG	細菌第二部	第四室	-	-	-	-	-	9	-
ポリオ	ウイルス二部	第一室	-	-	-	-	-	-	2
麻しん	ウイルス三部	第三室	3	-	-	3	2	-	-

## 3. EPI関連ワクチンのSLP試行状況

1回の査読に要した時間(分)

製剤名	担当部	担当室	武田	化血研	デンカ	微研	北里	日本BCG	日本ポリオ	非特定
D	細菌第二部	第三室	30-40	30-40	30-40	30-40	30-40			
P	細菌第二部	第五室	30-40	30-40	30-40	30-40	50-60			
T	細菌第二部	第三室	30-40	30-40	30-40	30-40	30-40			
BCG	細菌第二部	第四室						約30		
ポリオ	ウイルス二部	第一室							30-40	
麻しん	ウイルス三部	第三室				50-60	50-60			
化学	血液・安全性	第三室								20-50
無菌	細菌第二部	第二室								5-10
異毒	血液・安全性	第四室								30

4. EPI関連ワクチンのSLP試行状況 実施担当者の意見

製剤名	担当部	担当室	当初想定した作業と異なった点	品質管理業務に対して発展性は感じたか	実施に伴う問題点と改善点	SLP導入は必要か
D	細菌第二部	第三室	思ったより大変であった	製造と試験の全体が理解できた	書類の保管場所の確保。作業量が多いため、専門家の育成を望む。	問題点を整理しつつ必要
P	細菌第二部	第五室	当初、検定とSLPの位置づけが不明確なため混乱した	現状の内容では不十分である。	SLPと自家試験成績の並立状況をできる限り早く解消する必要あり	方向性としては必要
T	細菌第二部	第三室	思ったより大変であった	製造と試験の全体が理解できた	書類の保管場所の確保。作業量が多いため、専門家の育成を望む。	問題点を整理しつつ必要
BCG	細菌第二部	第四室	とくにありません。	製造に関しての知識を得る事が出来、今後の品質管理業務にも役立つと思います。	製造に関しては、メーカーの好意で教えていただいているのが現状です。SLPを感染研が行うのであれば、我々が製造を知る(学ぶ)事が出来る仕組みが必要と思います。	国としては必要と思います。しかし感染研でやるためには、所掌業務として根拠や位置づけを明確にすべきと思います。
ポリオ	ウイルス二部	第一室	従来の試験製造記録とたいして変わらない。	特段発展したとは感じないが、作業量としてはこの程度でよい。	特になし。このままでよい。	必要
麻疹	ウイルス三部	第三室	評価が困難な事項も少なくなかった。	製造過程の情報の入手が可能であった。	保管管理、処理などのシステムの確立が必要である。	現行システムでは問題もあるが、将来的には必要である。
化学	血液・安全性	三室	現在まで提出されたSLPのほとんどは旧来の自家試験記録と同じで、要求している新様式に対応出来ていないSLPは1社1製剤のみである。	製造業者の測定状況及び、生の測定データが得られ、予想された製造業者側の試験方法の問題点が明らかになりつつある。	製造者間で対応に差がある。全ての製造業者が新様式で要求している情報を出すこと可能な試験方法を取れるか注目している。	査察がない現状で、メーカーに適切な方法で試験を行うことを求める有効な方策である
無菌	細菌第二部	二室	試験によっては、自家試験書式(自家試験記録とSLPの内容は一箱)の変更点が見つかったこと。	自家試験書式の整備には貢献できたと思われる。	試験担当室から製剤担当室へチェック場所が変わることから対応について若干の不安があったが、所内のチェックリストを作成し、場合によっては製剤担当室での説明も行ったことにより大筋では作業に問題はないと思われる。	導入の必要性があって検討を始めたものと理解している。ただし、省内での役割分担など、整理すべき点は解決すべき。
興奮	血液・安全性	四室	母集団データを含め、自家試験の結果もすべて入力・手動計算をする必要が生じた。	製造所がどのように判定しているかについては尚不明な点が多かった。	データを入力済みのデジタルデータで欲しい。できれば検定PCシステムの中に自動処理するプログラムを作成してほしい。	品質管理を発展させるためには必要と考えるが、感染研でやるための、法的根拠やSLPチェックの拘束力等の位置づけを明確にすべきであるとする。

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

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—

研究分担者

内藤誠之郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究協力者

花田賢太郎 国立感染症研究所 検定検査品質保証室長

落合 雅樹 国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究要旨

平成 22 年中に、我が国のワクチン規制当局に対する、世界保健機関（WHO）による査察が予定されている。WHO は、査察にあたって評価指標を提示している。この評価指標には、ワクチンの品質保証に対する WHO の考え方のエッセンスが示されている。そこで、これらの評価指標を分析して、我が国の国家検定制度との比較を行い、国立感染症研究所におけるワクチンの品質保証のあり方について検討した。我が国の国家検定制度には、WHO の示す評価指標に必ずしも合致していない点があった。特に、ロットリリースにあたってサマリーロットプロトコール（SLP）を評価する制度については、我が国でも早期に導入すべきであると考えられた。SLP 評価を実効性のあるものとするためには、承認審査や GMP 調査などの分野で、国立感染症研究所と厚生労働省本省及び医薬品医療機器総合機構との連携を、より一層充実させることが重要と思われた。

A. 研究目的

世界保健機関（WHO）では、各国のワクチン規制当局（National Regulatory Authority, NRA）に対する査察プログラムを実施している。その際に使用する評価指標には、WHO のワクチンの品質保証に対

する考え方が反映している。そこで、この評価指標を分析し、国立感染症研究所（感染研）におけるワクチンの品質保証のあり方について検討する。

## B. 研究方法

我が国は、平成 22 年の WHO 査察の対象国となっている。感染研も、国家試験機関 (National Control Laboratory: NCL) として NRA 機能の一翼を担っており、査察対象に含まれている。平成 21 年 6 月に WHO 担当官が来日して査察の説明会が開催され、査察の評価指標が提示された。まず、この評価指標にもとづいて自己評価書を提出し、その後に現地査察が実施される予定である。感染研では、検定検査品質保証室と WHO 査察小委員会を中心に査察への準備が進められ、全体の取りまとめ役である厚生労働省医薬食品局総務課を通じて、平成 22 年初頭に自己評価書を提出した。

WHO 査察は、NRA の機能を、一つのシステム (国家管理のシステム) と六つの機能 (機能 1 : 製造販売承認と許可、機能 2 : 副反応サーベイランスを含む市販後監視、機能 3 : ロットリリース、機能 4 : 試験の実施、機能 5 : 査察、機能 6 : 臨床試験の管理) に分けて実施される。それぞれの機能に対して複数の評価指標が提示されている (資料 1)。これらの評価指標は、WHO のワクチンの品質保証に対する考え方のエッセンスと考えられる。そこで、これらの評価指標を分析して、我が国の国家検定制度との比較を行い、感染研におけるワクチンの品質保証のあり方について検討する。その際に、平成 21 年 12 月に北京で開催された WHO 主催のロットリリースに関するワークショップ (資料 2) において得られた情報を加味して考察する。

## C. 研究結果

WHO 査察の際の評価指標は、NRA の役割を一つのシステムと六つの機能に分けて提示されている (資料 1)。ここには、ワクチンの品質保証は、これらのシステムおよび機能の総合として実現されるとの WHO の考え方が現れていると思われる。

これらの機能のうち、国家検定に直接の関連がある項目は、「機能 3 : ロットリリース」と「機能 4 : 試験の実施」である。感染研は、これら 2 つの機能について査察を受ける。

「機能 3 : ロットリリース」では、LR01 ~ LR06 までの 6 項目の評価指標 (インディケータ) とそれぞれのインディケータごとに細分化された評価指標 (サブインディケータ) が合わせて 22 項目、示されている。「機能 4 : 試験の実施」では、LA01 ~ LA10 までの 10 項目のインディケータと 36 項目のサブインディケータが示されている。サブインディケータは、「Critical」と「Not critical」に区分されており、WHO から事前認証 (pre-qualify) されるためには、「Critical」な指標には合致していることが必須である。

これらの評価指標を我が国の国家検定制度に当てはめて考えると、必ずしもすべての項目について合致しているとは言えない。食い違いのある評価指標のうち、「Critical」に分類されており、特に重要と考えられる項目について、以下に記載する。