

201034028A

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成23年(2011)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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成23年(2011)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 国際協調に関する研究

#### 平成22年度 研究組織

##### 研究代表者

渡邊治雄 国立感染症研究所 所長

##### 研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所	副所長
荒川宜親	国立感染症研究所	細菌第二部
浜口 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	独) 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
柴山恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部
益見厚子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
倉光 球	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
藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室

## 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 渡邊 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国際協調に関する研究	
	倉根 一郎 .....	25
2.	細菌製剤について	
	—ユニセフ向け BCG ワクチンにおける SLP 審査の経験を踏まえて—	
	荒川 宜親 .....	29
3.	異常毒性否定試験のあり方について	
	浜口 功 .....	37
4.	SLP レビュー制度の実施と国際協調について	
	加藤 篤 .....	41
5.	サマリーロットプロトコールレビューの問題点	
	和田 昭仁 .....	51
6.	品質保証の国際協調	
	高橋 元秀 .....	53
7.	感染研における品質保証のあり方	
	—国家検定と薬事行政の歴史からの考察—	
	内藤 誠之郎 .....	59
8.	感染研における品質保証の確保	
	—試験所の国際標準規格 (ISO/IEC17025) からの検討—	
	落合 雅樹 .....	65
III.	研究成果の刊行に関する一覧表.....	73
IV.	研究成果の刊行物・別刷り.....	75

# 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

研究代表者 渡邊 治雄 国立感染症研究所 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 ガイドライン (Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (draft) : 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 で指摘されているサマリーロットプロトコール (SLP) レビューを含めたロットリリース制度の導入に向けて、我が国の国家検定の現制度に基づき、国立感染症研究所が国家検定の一部として SLP レビューを実施するにあたり解決しなければならない課題、法令上整備すべき事項等に関して討議した。SLP レビュー導入に際し、規制当局である厚生労働省医薬食品局及び GMP 調査、承認審査を担当する独立行政法人医薬品医療機器総合機構との緊密な連携を図る方向性を目指すことにした。これまでの研究成果に基づき、厚生労働省医薬食品局長に対し「ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言」(資料1) が提出され、国家検定への SLP レビュー導入に向け、ワクチン製品毎の SLP 書式作成等具体的な検討が進められた。

研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所 副所長	高橋元秀	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部 部長	内藤誠之郎	国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長	落合雅樹	国立感染症研究所 検定検査品質保証室 主任研究官
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス三部 室長	佐々木次雄	独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 技術系嘱託職員
和田昭仁	国立感染症研究所 細菌第一部 室長		

## 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ール (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あり方を示した。我が国の国家検定制度(試験による品質確認)とWHOが提唱しているロットリリース制度の概念との間には相違が認められ、とくにWHOは製造記録による品質確認を求めており、SLPレビュー及びGMP調査の実施機関との連携による品質保証制度の確立とその充実を求めている。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、我が国においてもワクチンの安全性・有効性の更なる保証のためにも品質保証制度の充実は不可欠である。このため、GMP調査実施機関である(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(感染研)の体制と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調査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「医薬品製造販売承認申請書(承認書)」記載内容の要約版がWHO-GLの示すSLP書式のベースとなることから、ワクチン製品毎に承認書から品質に影響を及ぼす重要パラメータ等を選択し、SLP書式を作成し、我が国の承認規格に適した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、ワクチンの我が国における国家検定を含めた品質保証制度のあり方について提言を行うことを目的とした研究を行う。

## 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制度は、WHOや欧米諸国におけるワクチンのロットリリースシステムとは必ずしも一致していない。このため、国家検定制度を国際的なシステムと整合を図る目的で、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、規制当局(National Regulatory Authorities : NRA)である厚生労働省(厚労省)からGMP調査業務の委嘱を受けているPMDA及びNCLである感染研との間の連携をとりつつ、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、国際調和に向けた我が国の国家検定制度のあり方を提言する。PMDAの審査部門とは、研究会議等において新規製剤の承認に関する審査ポイント等について議論を行う等、緊密な連携体制を構築する。

班員及び研究協力者として、感染研においては、ウイルスワクチン及び細菌ワクチン等の生物学的製剤の国家検定を担当する職員、検定検査品質保証室のメンバーを中心に置く。厚労省からは医薬食品局監視指導・麻薬対策課(監麻課)、PMDAからはGMP調査及び生物学的製剤の承認審査を担当するメンバーに参加を求める。

本年度は、昨年度に調査・検討した結果を踏まえ、SLPレビュー実施機関として現時点で最も適していると考えられる感染研でSLPレビューを導入するに当たり、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）。更に、WHO-GL あるいは欧州の検定基準（Official Control Authority Batch Release guidelines：OCABR）に示されている SLP 書式のモデルを参考に、我が国の承認規格に対応した SLP の書式について、ワクチン製品毎に製造販売業者／製造所の協力を得ながら、製造販売承認申請書（承認書）記載内容に照らして作成する。また、WHO が提唱するロットリリースのあり方を踏まえ、国際協調を前提にした我が国のロットリリースのあり方について改善策を具体化する。そのために必要な法整備等に関しては、厚労省と協議する。また、必要に応じて SLP レビューを担当する海外の機関を訪問し、調査結果を分析する。

## C. 研究結果

### 1) 全体班会議概要；

昨年度、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適しているとの結論が得られたことから、導入を進めるに当たり対応が必要となる事項を整理し、関連部局との連携をとりながら個々の事項についての対応を進めるために、研究分担者、研究協力者（検定の審査、検査に関わっている関係者）、監麻課及びPMDA（承認審査担当部門として生物系審査第二部、GMP 調査担当部門として品質管理部）参加の下全体班会議を2回開催した。また、これまでの研究成果に基づき、厚労省医薬食品局長に対し「ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコル・レビュー制度導入の提言」（資料1）

が提出された。

### 第1回の概要（資料2：議事要旨）：

（1）SLP 導入に向けて、SLP レビューの対象とする製剤（治療用ワクチンを除く全ワクチン）について、事前準備として SLP レビューを担当する感染研への承認書開示が必要となるため、その具体的な方法、また、コモン・テクニカル・ドキュメント(CTD)の開示についてもその必要性を含め検討が必要であることが確認された。今後、SLP 導入について細菌製剤協会との全体会議を開催し、協力を依頼する。SLP 様式の作成については、WHO TRS に示されている書式等を参考として、感染研と製造販売業者／製造所間で調整し作成すること等の方針と役割分担について議論された。SLP レビューを国家検定へ導入するために必要な関係法令については、監麻課で整備を進めることが確認された。また、SLP レビューを国家検定に本格施行する前に、導入に向けた試行を行い、SLP レビューシステムや SLP 書式の適切性を検証する期間を設け、その間に必要な改善を図ることが望ましいことを認識するに至った。承認事項の一部変更承認申請（一変）があった際の情報伝達等に関する手順をルール化する必要性が指摘された。

（2）SLP レビューを担当することになる感染研職員が承認審査あるいは GMP 調査に関わる際は、NCL の職員として組織からの参加であることが明確に位置づけられることが求められる。感染研職員の承認審査あるいは GMP 調査への参加の位置づけについて、現状可能な対応策が議論された。

SLP 導入に向けたスケジュール案が監麻課より説明され、またロットリリースにお



ける SLP の国際的な導入状況と国内導入の必要性について本研究班から提言されることが望ましいとの考えが示された。

第2回の概要（資料2：議事要旨）：

（1）第1回班会議以降、「国家検定における製造記録及び試験記録の要約（SLP）の導入に関する意見交換会」（監麻課主催：平成22年10月26日）及び「国家検定における製造記録及び試験記録の要約様式の作成にかかる会議」（感染研主催：平成22年12月1日）が製造販売業者／製造所関係者の出席の下に開催された件等、SLP レビュー導入に向けた準備状況について確認された。

（2）薬事法、生物学的製剤基準及び検定制度の歴史的な変遷を対比し、検定制度等の今後の課題について議論された。現在の検定制度の問題点として、検定合格証紙、併行検定、検定基準に規定されたすべての試験を全ロットに対し実施することを前提とした手数料の算定等が挙げられた。また、国家検定の試験項目削減については、SLP レビューが導入されることで、製造所において適正な製造管理及び品質管理が行われていることを国（感染研）が確認できることになるため、得られた製剤の特性と試験成績を蓄積し、その成績に基づき製造所と国（感染研）でのダブルチェックが必要ないと判断される試験項目を検定から削除していくことが適切ではないかとの意見が出された。

（3）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等を含め、SLP 制度全体の流れについて監麻課から考え方が提示された。第1回班会議において指摘された一変時の感染研への情報伝達について以下の手順が提案された。1. PMDA→

厚労省→感染研（一変概要）、2. 製造販売業者／製造所→感染研（一変承認書提出）とする。一変に伴う SLP 様式変更の必要性の有無は感染研が判断する。承認前に感染研に相談することは差し支えない。また、検定において SLP の記載項目のうち何をどのように判定するかといった考え方について議論された。今後、製造販売承認を担う審査管理課及び PMDA 生物系審査第二部、GMP 適合性調査を担う監麻課及び PMDA 品質管理部並びに国家検定を担う感染研との間で適合・不適合の考え方に齟齬がないよう調整する必要性が認識された。

渡邊研究代表者より、ワクチン国家検定への SLP 導入の提言については、当初の計画より早く、平成22年12月10日付けで厚労省医薬食品局長宛に提言書を提出したことが報告された。我が国の国家検定制度を国際的な流れと調和しながら改善していく必要があり、今後（3年目）は、国家検定、GMP 調査、市販後調査（Post-Marketing Surveillance：PMS）を担当する組織間の連携、GMP 調査報告及び予防接種後の健康被害報告（Adverse Events Following Immunization：AEFI）を含む PMS 情報の検定への活用など、検定制度にとどまらず国としてのワクチンの品質保証体制・制度全体の方向性について検討していきたいとの方針が示された。

2) 以下に各研究分担者の結果報告の要約を示す。

加藤研究分担者：WHO は生物学的製剤のロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化を推し進めている。わが国のロットリリース制度を国際化するために WHO が推

奨める SLP のレビューをわが国で実施するにあたっては、まずはレビュー実績を積み上げ、製剤のロット間の均質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り、そのうえで均質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を段階的に削減すること、場合によっては全ロット検定の見直しを検討するのが妥当であると結論した。医薬品 GMP が段階的に導入され、今や生物学的製剤の不合格は極めて稀なことになった。WHO が進める SLP レビュー制度により、単に生物学的製剤のロットリリース手順を国際化、共通化するだけでなく、いずれは全ロット検定を基本とした国家検定試験制度の見直しが必要である。

内藤研究分担者：国家検定制度の問題点を明らかにするため、国家検定と薬事法及び日本薬局方の歴史について調査した。昭和 54 年の薬事法改正により、医薬品規制は、日本薬局方などの基準を中心とする制度から製品ごとに有効性と安全性を評価する製造販売承認を中心とする制度に転換したと考えられた。一方、国家検定制度は、昭和 22 年の発足以来、これまで大きな改正はされずに来た。このため、両者の間には、齟齬が生じているように思われた。SLP をレビューする制度の導入は、この齟齬を修正するのに役立つと思われるが、齟齬を解消するには十分ではなく、国家検定制度の改正への努力が、更に必要と思われる。

和田研究分担者：SLP レビュー一斉試行に先駆け、CBER 向けに海外製造販売会社からリリースされた SLP をレビューすることにより、トレンドからの逸脱に対してどのような照会、指摘を行う必要があるかにつ

き考察した。製剤の品質確保のため、製造工程に関して感染研から指摘を行う必要があるが、その法的根拠を見つけることができなかった。今後、感染研が行う SLP レビューに付随する照会、指摘に関する法的根拠の整理が必要であると考えられた。また、感染研で SLP レビューを行う人に対しての、法律、GMP に関する教育も必要と考えられた。

荒川研究分担者：国連機関へ輸出されるワクチンの国による品質保証のあり方について、WHO の考え方と日本のユニセフ向け BCG ワクチンにおける現状を比較検討し、日本における課題を整理した。WHO は国連機関が買い上げるワクチンについては製造国が法律に基づいて SLP の審査を実施し、証明書を発行してロットリリースすることを求めている。日本においては輸出用ワクチンのロットリリースは法律で規定されていないが、感染研は、ユニセフ向け製剤について SLP の審査と試験を実施しており、また PMDA により GMP 適合調査も実施されているので、実質的には国内向け製剤と同等レベルの品質保証がなされていると考えられる。日本の輸出用ワクチンの品質保証体制やその運用方法について、WHO や諸外国に受け入れられる方式の樹立が必要であるが、一方では WHO に対して日本の考え方を理解させていく努力も必要と考えられた。

高橋研究分担者：ワクチンのロットリリース時の SLP 評価・導入に伴い実施機関に求められる要件、問題点を整理するために、感染研とほぼ同様な国家研究機関として品質保証の機能をもつ英国 National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) を訪問し、当所における

NCLとして機能充実を計るための問題を解決するための具体策を検証した。感染研の業務は感染症に関する治療、診断、予防および疫学について、国内外に目を向けて科学的な根拠を国民に示すことであり、NIBSCとは求められている機能に差異があった。予防を主眼とするワクチンの品質管理については、おもに国家検定として関わってきた感染研の業務にSLPの書類審査が追加される訳であるが、NCLとして感染症の予防領域を科学的見地から責任をもって示すには、品質管理に関わる基礎研究の継続は重要と考えられた。

浜口研究分担者：異常毒性否定試験のあり方について製造者と議論を行い、試験に対する問題点、今後の改善点について検討を行った。また、WHOや海外の国家検定機関と異常毒性否定試験の意義についての理解を深める努力が必要であることが明らかとなった。今後の日本における異常毒性否定試験について、以下の点が国立感染症研究所の試験担当者と製造業者間で確認された。

1. 製剤の安定した均一性を把握するための異常毒性否定試験の評価項目は、サマリーロットプロトコールでの確認が可能になると思われる。安定した均一性の確保が確認できたところで、異常毒性否定試験の国家検定項目から削除可能と考える。
2. しかしながら、特に新規製剤の均一性の確認は重要な項目であるので、特殊な事情を除き、製造販売承認後一定の期間、母集団作成のため、異常毒性否定試験を国家試験として実施する。
3. 異常毒性否定試験に用いる接種サンプル量は3Rの考え方にに基づき、動物への負担を考慮し設定することを検討する。
4. 異常毒性否定試験に取って代わ

る、より効果的な試験法が確立され、導入が可能ならば検討する。5. SLP導入後一定期間、上記の考え方について検討を行う。

倉根研究分担者：ワクチンの品質保証のために行われている国家検定においては実験動物が用いられる試験がある。しかしながら、国際的には国家検定についても、動物愛護の観点からその試験法が改善されつつある。そこで、乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの検定試験における動物数削減の試みとして、安全性を確認するための不活化試験において、動物に替えて培養細胞を用いる方法を検討した。培養細胞を用いた試験法は現行の動物を用いる試験法と同等の有効性を有することが明らかになった。また、用いられる動物数の削減に加え、コスト、期間および労力についても削減が可能と考えられた。動物愛護の観点から、世界的に検定法の改善が検討されている。これら検定法の改善は動物愛護の面以外にも利点は多く、日本においても適正な品質保証を確保した上で、他国とも連携してよりよい検定方法を模索していくことが重要と考えられる。

落合研究分担者：WHOは、ロットリリース（試験を含む）の実施機関に対し、品質マネジメントシステムが確立していること、十分な試験能力があることを求めている。感染研で実施している国家検定に対する品質マネジメントシステムは、適切かつ有効に実施されているが、試験所の国際標準規格であるISO/IEC17025の一般要求事項等を参考に改善を進めることで、国家検定の品質及び信頼性を更に高めていくことは有益と考えられた。感染研がNCLとしての能力を客観的に内外に示す方策として、

ISO/IEC17025に基づく品質システムを確立し、運営していくことは妥当であり、また、国際的には One-Stop-Testing を推し進める流れがあることから、今後、各国間の試験結果の受入に際し、その品質及び同等性を保証するため、試験機関の ISO/IEC17025 認定が求められることも予想される。

#### D. 考察

ロットリリースにおける SLP の国際的な導入状況に鑑み、早急に我が国にも SLP レビュー制度を導入する必要があると考えられることから、製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を感染研がレビューする制度をワクチンの国家検定に導入することを厚労省医薬食品局長に提言した(資料1)。以下に、本研究班の成果として提言書にまとめた要約を示す。

WHO では、製造販売業者が出荷するワクチンのロット毎に、NRA (NCL) がロットリリースを実施することを推奨しており、2010 年 10 月に開催された生物学的製剤標準化専門家委員会 (Expert Committee on Biological Standardization; ECBS) においてガイドライン (WHO-GL) を議決した。WHO-GL が求めるロットリリースの必要条件は、NRA (NCL) が製造販売業者から提出される SLP をレビューし、当該ロットが製造販売承認書の記載事項を遵守して製造され、その品質も承認規格に適合していることを書面上で確認することである。これに加えて、製造販売業者から独立した試験機関において、必要に応じて試験を実施することも、ワクチンの品質を確保する上で有用であるとされている。一方、我が国におけるワクチン等の国家検定は、検定基準にした

がって感染研において試験を実施し、ロット毎に合否を判定している。検定申請時に、製造販売業者には自家試験記録の提出が義務づけられ、自家試験記録は感染研において精査され、ワクチンの品質確保に役立てられているが、自家試験記録には必ずしも製造工程の記録の要約は含まれていないため、WHO の求める SLP とは異なる。また、自家試験記録は、法令に基づき提出が義務付けられているが、その内容をレビューすることについて、法的な根拠が明確でない。このように、現在の我が国の検定制度と WHO-GL が求めるロットリリースの制度との間には、齟齬が生じている。将来的なワクチン戦略を考えたとき、品質管理制度の国際調和は重要であり、我が国にも SLP をレビューする制度を導入すべきである。その実施機関としては NCL である感染研が最も適しており、SLP のレビューを実施するにあたっては、厚労省及び PMDA との緊密な連携が重要である。承認された製造方法に基づき製造を行うことは、製造所の一義的な責任であるが、それに加えて国が SLP のレビューを実施することはワクチンの品質確保の面で一段と意義があるものである。一方で、感染研において実施してきた試験に基づく検定が、ワクチン品質確保に大きな貢献をしてきた事実も無視することはできない。したがって、今後の国家検定は、試験に加えて SLP のレビューを導入することで、検定制度 (ロットリリース制度) の国際的な調和が図られると共に、国家危機管理において重要性の高いワクチンの品質確保及び品質保証のさらなる質的向上に寄与するものと考えられる。

今年度は、国家検定への SLP レビュー導

入に向けてワクチン製品毎の SLP 書式作成等具体的な検討が進められた。検討の中から、今後早急に議論すべき事項として、SLP の記載項目及びそれらに対する判定基準の考え方について、製造販売承認を担う審査管理課及び PMDA 生物系審査第二部、GMP 適合性調査を担う監麻課及び PMDA 品質管理部並びに国家検定を担う感染研との間で適合・不適合の考え方に齟齬がないよう整理する必要がある。また、SLP レビューを担当することになる感染研職員が承認審査あるいは GMP 調査に参加する際は、感染研職員として組織からの参加であることが明確に位置づけられるべきであり、その対応が必要である。更に、人材育成のための教育訓練制度の拡充とともに、厚労省、PMDA との間で情報交流を深め、品質管理・保証に関する知識を深めていくことが求められる。

#### E. 結論

ワクチンのロットリリースにおける SLP の国際的な導入状況を整理し、その必要性を検討した結果、ワクチンの品質管理・保証の向上及び国際調和の観点から、国内で実施している国家検定への SLP レビューの導入が必要であると結論した。その実施機関としては NCL である感染研が最も適しており、SLP のレビューを実施するにあたっては、規制当局である厚労省及び GMP 調査及び承認審査を担当する PMDA との緊密な連携が重要である。今年度は、国家検定への SLP レビュー導入に向けてワクチン製品毎の SLP 書式作成、法令整備等具体的な検討が進められた。SLP 書式の作成に当たっては、WHO-GL あるいは欧州の検定基準 (OCABR) に示されている SLP 書式のモデル

を参考に、我が国の承認規格に対応した SLP 書式をワクチン製品毎に製造販売業者／製造所の協力を得ながら、承認書記載事項に照らして作成することになった。これらの検討を通して解決すべき事項が整理されてきたことから、来年度は課題の解決を進めると共に SLP レビューの試行から見いだされる問題等があれば整理し、SLP レビューの本格導入に備えた対応準備を図る。

#### F. 健康危害情報

なし

#### G. 論文発表

##### 1. 研究発表

- 1) Momose H, Mizukami T, Ochiai M, Hamaguchi I, Yamaguchi K. A new method for the evaluation of vaccine safety based on comprehensive gene expression analysis. *J Biomed Biotechnol.*, 2010;361841., 2010
- 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
- 3) Ochiai M, Yamamoto A, Naito S, Maeyama J, Masumi A, Hamaguchi I, Horiuchi Y, Yamaguchi K. Applicability of bacterial endotoxins test to various blood products by the use of

endotoxin-specific lysates. *Biologicals*,  
38: 629-636, 2010

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤（高山）陸代，中道一生，倉根一郎，西條政幸：乾燥組織培養不活化狂犬病ワクチンの国家検定試験における人道的エンドポイント導入の試み. 第14回日本ワクチン学会総会，平成22年12月，東京
- 2) 百瀬暖佳、水上拓郎、倉光球、益見厚子、滝澤和也、前山順一、浜口功、遺伝子発現解析を応用したインフルエンザHAワクチンの新たな安全性評価法構築へ向けた試み、第14回日本ワクチン学会学術集会、東京、平成21年12月
- 3) Naito S, Ito Y, Kiyohara T, Kataoka M, Ochiai M, Takada K: Antigen-loaded dissolving microneedle array as a novel delivery system for skin vaccination. 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, 3-5 October 2010, Vienna, Austria.
- 4) 池尻亜砂佳，伊藤由佳子，内藤誠之郎，高田寛治：経皮ワクチン用2層、3層マイクロニードル・アレイの比較. 第14回日本ワクチン学会，平成22年12月，東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働省医薬食品局長

間杉 純 殿

### ワクチン国家検定へのサマリーロットプロトコール・レビュー制度導入の提言

薬事法第四十三条にもとづいて国立感染症研究所において実施されているワクチンの国家検定に、ワクチンの製造販売業者から提出される「製造工程及び試験結果に関する記録の要約」（サマリーロットプロトコール）をレビューする制度を導入することを提言いたします。

世界保健機関（WHO）では、製造販売業者の出荷するワクチンのロットごとに、国家規制当局が出荷の可否を判定する制度（ロットリリース）を実施することを推奨しております。WHO では、現在、ロットリリースに関するガイドライン【付属資料1】の作成を進めており、去る10月18日から開催された生物学的製剤標準化専門家委員会（Expert Committee on Biological Standardization; ECBS）において議決されたところです。ガイドラインが求めるロットリリースの必要条件は、国家規制当局が、製造販売業者から提出されるサマリーロットプロトコールをレビューし、当該ロットが製造販売承認書の記載事項を遵守して製造され、その品質も承認規格に適合していることを書面上で確認することです。これに加えて、製造販売業者から独立した試験機関において、必要に応じて試験を実施することも、ワクチンの品質を確保する上で有用であると記載されております。

一方、我が国では、薬事法第四十三条にもとづいてワクチン等の国家検定が実施されており、国立感染症研究所において、検定基準にしたがって試験を実施し、ロットごとに合否を判定しております。さらに、検定申請にあたって製造販売業者には自家試験記録の提出が義務づけられており、提出された自家試験記録は、国立感染症研究所において精査し、ワクチンの品質向上に役立てております。しかしながら、自家試験記録には必ずしも製造工程の記録の要約は含まれていませんので、サマリーロットプロトコールとは異なるものです。また、自家試験記録は、薬事法施行規則第九十七条第二項により提出が義務付けられておりますが、その内容をレビューすることについては、法的な根拠が明確ではありません。このように、現在の我が国の検定制度とWHOのガイドラインが求めているロットリリースの制度との間には、齟齬が生じております。

平成18年度から20年度にかけて行なった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「国家検定の国際調和に関する研究」（研究代表者：渡邊治雄）【付属資料2】において、各国の検定制度について調査した結果、調査対象の欧米先進国およびアジア開発途上国を含む12カ国すべてにおいて、ワクチンのロットリリースにあたりサマリーロットプロトコールをレビューする制度が導入されていることを報告しました。さらに、平成21年度から開始した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」（研究代表者：渡邊治雄）【付属資料3】において、将来的なワクチン戦略における品質管理制度の国際調和の重要性を指摘し、我が国にもサマリーロットプロトコールをレビューする制度を導入すべきこと、その実施機関としては国立感染症研究所が最も適しているこ

と、および国立感染症研究所においてサマリーロットプロトコールのレビューを実施するにあたっては、厚生労働本省および医薬品医療機器総合機構との緊密な連携が重要であることを報告しました。

国立感染症研究所においては、医薬食品局監視指導・麻薬対策課の指導のもと、社団法人細菌製剤協会の協力を得て、平成19年1月から平成20年3月にかけて、一部のワクチンについて、サマリーロットプロトコールのレビューを試行いたしました。その結果、承認された製造方法に基づき製造を行うことは、製造販売業者の一義的な責任ではありますが、それに加えて国がサマリーロットプロトコールのレビューを実施することはワクチンの品質確保の面で一段と意義があるものであることが分かりました。

以上、申し述べました国際的な状況および我が国の現状に加えまして、国家危機管理上のワクチンの品質確保の重要性に鑑みまして、我が国においても、ワクチンのサマリーロットプロトコールをレビューする制度を早急に導入すべきと考えます。その一方で、国立感染症研究所における製造販売業者から独立した試験の実施が、我が国のワクチン品質確保に大きな貢献をしてきた事実も無視することはできません。このことは、今後も、基本的には変わらないものと考えます。したがって、今後の国家検定は、試験に加えてサマリーロットプロトコールのレビューを導入することで、検定制度（ロットリリース制度）の国際的な調和が図られると共に、我が国のワクチンの品質保証のさらなる質的向上に寄与するものと考えております。サマリーロットプロトコールのレビューを実施する機関としては、国立感染症研究所が適当であると考えますが、その実施にともない、様々な困難が予測されますので、格別のご配慮をお願いする次第です。

以上、提言申し上げます。

平成22年12月10日

国立感染症研究所長  
渡邊 治雄



付属資料

**【付属資料1】**

WHO/BS/10.2128

**Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities**

World Health Organization, 2010.

**【付属資料2】**

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

「国家検定の国際調和に関する研究」

平成 18-20 年度総合研究報告書、平成 20 年度総括・分担研究報告書

研究代表者：渡邊治雄

**【付属資料3】**

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」

平成 21 年度総括・分担研究報告書

研究代表者：渡邊治雄

「SLP導入およびWHO-visitに関する対応に関して」  
会議議事要旨

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」  
研究代表者 渡邊 治雄 合同会議

日 時：平成 22 年 9 月 3 日（金）15:30～18:45

場 所：国立感染症研究所 戸山庁舎（感染研第一会議室）  
村山庁舎（講義室）二元中継

出席者：別紙参照

資 料：

1. 「WHO 査察を控えての SLP 導入についての今後の方向性」打ち合わせ議事要旨
2. WHO による NRA アセスメント（Pre-visit）
3. SLP 導入に向けて
4. WHO によるワクチンの Prequalification の手続きの改訂について  
WHO ECBS 資料：Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies 改定案
5. 国家検定における製造記録の要約の導入について

議 事：

- ・ 本省監麻課及び総合機構からの出席者の紹介および資料確認
- ・ 本日の会議の目的として、厚労省、PMDA、感染研の間で6月の「SLP 導入についての今後の方向性」の打ち合わせにおいて検討された問題点等（資料1）を、重点的に議論することである。（渡邊所長）
- ・ WHO-NRA アセスメント（Pre-visit）の概要が報告（資料2）された。（保証室）  
Lot Release Function において、  
LR01.03: Based as a minimum on summary lot protocol review (Critical)  
LR01.04: Mandatory summary lot protocol as part of licensing requirements (Critical)  
LR05.01: Approved relevant parts of marketing authorization file and updates available to NRA staff involved in lot-release (e.g. variations) (Critical)

LR05.02: Access to summary of product characteristics (SPC) and reports when necessary (including GMP inspection, laboratory data, quality defects, vaccine performance issues and AEFI) (Not critical)

の4項目が「Partial」との判定で、LR05.02以外は「Critical」であるため、これらの項目が「Yes」でない限り、Lot Release 全体として不適となる。

厚労省での WHO-NRA アセスメント (Pre-visit) による指摘事項は、SLP レビューのみであった。(監麻課)

- ・ WHOによる国連買い上げワクチンの Prequalification の手続きの改訂についての概要が報告された(資料4)。今回の改定案では、Prequalification への応募の増加、ワクチンの多様化による評価の複雑化などによる WHO 担当部署の業務量増加を背景として、各国の NRA から積極的に支援を得ることで、Prequalification に関わる作業の能率化を図るための手順が追加されるなど、各国 NRA の関与が重要になってくることが予想される。

NRA が WHO の assessment により“functional”と評価され、SLP の Review や NRA によるロットリリース等を含む全ての critical indicators を満たしていることが Prequalification を実施するにあたっての前提条件となっていること、日本が不利益を被ることがないように今後 WHO の Meeting 等を通じてその動向について情報収集が必要であることが指摘された。(細菌第二部)

輸出向けワクチンの国による取り扱いについては NRA 各部局で検討して対応する。輸出用医薬品への対応として製剤証明を発行する制度があったと思われるので、それが適用できるかどうか確認する。

ECBS への厚労省からの出席については現在検討中である。(監麻課)

#### 「SLP 導入に向けて」(資料3)に沿って議事が進められた。

- ・ 今回、SLP レビューを導入する対象製剤としては、HPV ワクチンを含めた感染症予防ワクチンが想定される。治療用ワクチンや抗毒素、血液製剤は含まない。具体的に対象ワクチンを整理する。(保証室で対応)
- ・ SLP 導入に向けた事前準備として、感染研への承認書類の開示は監麻課が行う。ただし CTD M2 の開示については、細協とも確認しながら必要性を含めて検討する。監麻課で SLP 導入に関する細協との調整を行い、全体会議を開催すると共に文書にて細協に協力を依頼する(～平成 22 年 10 月)。会議開催について感染研の連絡窓口は保証室とする。

- ・ SLP 様式の作成については、SLP 試行時と同様に WHO TRS に示されている書式を参考としてメーカーで原案を作成、感染研とメーカー間で調整し仕上げる。SLP 試行で作成した EPI ワクチンの SLP 様式についても、見直して必要ならば更新する。製剤毎あるいは個別の製品毎について感染研とメーカーで打ち合わせ等が必要な場合は、監麻課に了解のもとで行う。監麻課への連絡は、藤岡係長 <fujioka-shuntarou@mhlw.go.jp>、賀登技官 <katou-hiroaki@mhlw.go.jp>宛メールで知らせること。
- ・ チェックリストは感染研で作成する。
- ・ 承認書類等の保管管理、アクセスできる人の管理について、ルール作りをする。基本的に PMDA での管理と同等の管理レベルが求められる（業務運営委員会で対応）
- ・ SLP レビューの本格導入に当たり、薬事法施行規則を改正して検定の定義及び検定基準を変更することで対応を考えている(後述)。その際、施行規則の猶予期間に試行を実施することが適当と考えられるが、WHO アセスメントにおいて試行が認められるかについては、次回 Visit 時に確認する必要がある。
- ・ SLP レビューの国家検定への導入に向け、関係法令、告示、通知などの整備は、監麻課を中心に進める（資料5）。具体的には、①SLP 提出については薬事法施行規則に規定、②SLP レビューについては検定基準に規定、③SLP の様式及び確認事項については通知で明確化する。①、②の改正案を資料に示したので、最も適切な表現としていく。現在の案では、ワクチン以外の血液製剤等も対象とされてしまうので、今後詰めていく必要がある。

スケジュールとしては、年内を目処に薬事法施行規則、検定基準の改正に対するパブコメを募集、平成 23 年 1 月改正、平成 23 年 3 月 SLP 様式等に関して通知、平成 23 年 3 月～準備の整ったものから順次施行を目標とする。

新規承認されたワクチンの SLP 様式を作成するときは、承認書制定後に検定基準策定と併せて実施することになると考えるが、WHO-GL では「承認の段階で NCL が法令根拠をもって関わること」とされているところ。施行規則と告示に SLP が明記されること、承認前検査などで承認書制定に感染研が関わっていることなどをもって WHO アセスメントで認められるかについては、次回 visit 時にする必要がある。

SLP レビューのガイドライン作成については、SLP 試行などを通じて整備を進める必要がある。少なくとも現状の自家試験記録に問題があった場合以上の対応が必要