

問題点

Prequalificationを実施するにあたっての前提条件

NRAがWHOのassessmentにより“functional”と評価され、全てのcritical indicators*を満たしていること。(Page 4, Introduction, page 6, Conditions for acceptance of applications)

The NRA responsible for the regulatory oversight of the product has been assessed by WHO as “functional” and has been found to meet all the critical indicators* defined for prequalification purposes.

* http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities%20/vaccine_indicators/en/index.html/

ただし、この点は、現行バージョンですでに記載されているものである。

日本から輸出されるBCGワクチンについては、感染研がSLPのReviewを実施しロットリリースを行っている。今後仮に、WHOがロットリリースについてより厳密な解釈をすると齟齬が生じ、既にPrequalifyされている日本のBCGワクチンがreassessmentを受ける時に問題が生じる可能性がある。

今回の改定そのもので、日本の現状との整合性が著しく失われる部分はないように見受けられる。しかし、WHOは今後各国のNRAへの依存を強める可能性がある。

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と考えられる。

7

補足

NRAによる変更の承認について

輸出向け製剤は承認書が存在しないため、形の上ではUNICEF向け製剤についての変更の届け、承認が行われていない。

しかし、UNICEF向け製剤は国内向け製剤と殆ど同じなので、実際は国内向け製剤で変更がある時は同時にUNICEF向け製剤でも同じ変更がされる。→実質的にはNRAによる変更の承認が行われている。

監視指導麻薬対策課と審査管理課において、輸出用医薬品製剤証明書の制度を使って、NRAが実質的にUNICEF向け製剤についても変更の承認をしていることを証明することを検討中。

UNICEF向けワクチンのロットリリースについて

WHOのVaccine indicatorsには、UNICEFにワクチンを輸出するにあたっては、製造国がロットリリースを行い、そしてそのロットリリースは法律に基づくこと-Critical (Legal provision to perform lot release and issue lot release certificate - Critical)、という項目がある。

http://www.who.int/immunization_standards/national_regulatory_authorities%20/vaccine_indicators/en/index.html/

日本では輸出向けワクチンのロットリリースは法的根拠がなく、依頼試験という形で実施されている。しかしながら、検定協議会での決定(H17.1.6、H17.7.14)に基づいてSLPのreview、試験を行ってロットリリースが実施されている。

ところでカナダでも、UNICEF向けワクチンのロットリリースは、法律の規定ではなく、法的な文書(Instrument)により行われている(Dr. Griffiths, Health Canada, H22.9.30.柴山とpersonal communication)。WHOもこの形を認めている？→WHO(Dr. Belgharbi)に要確認。

8

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)

異常毒性否定試験のあり方について

研究分担者：浜口 功 国立感染症研究所・血液安全性研究部
研究協力者：益見厚子 国立感染症研究所・血液安全性研究部
研究協力者：倉光 球 国立感染症研究所・血液安全性研究部
検討グループ：GSK、サノフィ・パスツール、武田薬品、MSD、北里研、化血研、デンカ生研、阪大微研、ノバルティスファーマ

研究概要

ワクチンのロットリリースへの SLP 導入に伴う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必要があることが明らかとなった。本研究で得られた成果を、国内で実施される新しいロットリリースの仕組みに適合した試験の実施体制に役立てる。

A. 研究目的

異常毒性否定試験は、ワクチンの品質管理のために、モルモットを用いて製剤の均一性を確認するための試験である。本年度は SLP 導入に伴う、異常毒性否定試験のあり方について、製造業者と議論を行う。

B. 研究方法

- 1) 国家検定の検証として、製造業者及び製造業協会との間で検討グループを形成し、現在の異常毒性否定試験の問題点や改善点等について議論を持つ。
- 2) WHO 等の見解を把握するとともに、日本における試験の意義および必要性を明

確にする。

- 3) 海外メーカーを含めた製造業者との間で、今後の日本におけるあり方についての基本的な考え方をまとめる。

C. 研究結果

- 1) 製造業者からの意見
検討開始した際の各製造業者及び製造業協会から出された意見は次の通りであった。

A 社：新規製剤に対する規格試験として設定すべき、現行実施製剤については 10 年間不合格がない場合は検定基準から削除する。

B社:新規製剤に対する規格試験としては海外と同じく設定の必要なし、現行実施製剤については海外での実績が乏しいものには2年間(または2ロット以上)実施する。

C社:新規製剤については工程開発中に収集されたデータにより同質性が確認された場合には設定の必要なし。

D社:新規製剤については初期3ロット3回の試験結果をもって試験を設定しない、現行実施製剤については、試験に連続20ロット以上合格し、母集団が安定している場合は検定基準から削除する。

E社:本来、毒性物質検出の試験で、適切に製造された製品には設定不要である。

2) WHOの見解

WHOはGST(ジェネラルセーフティーテスト)に対して、2010年のECBS(生物学的製剤の標準化に関する専門家会議)の中で、製造工程における毒性物質含有の有無を見る試験であり、動物愛護の観点からも、今後世界的な検討が必要であるとの見解を示した。

3) 検討グループでの協議

これに対して、検討グループ内では、WHOが認識しているGSTと日本で実施されている異常毒性否定試験は大きく異なる。(図1)特に、日本においては製剤毎の母集団を作成し、これと比較することにより、試験が行われる検体が過去の製剤と均一であるかが確認できていること。体重のみならず、接種動物における病理学的解析、血液学的解析がなされていること。さらに、日本においては、過去15年にわたってシステム化された異常毒性否定試験が実施されており、ロットリ

ースにおいて非常に重要な役割を果たしていることが国立感染症研究所より示された。

これらの議論を踏まえて、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、母集団作成の上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導入一定期間後、上記の考え方について検討を行う。

D. 考察

WHOのECBSは今後のGSTについての検討が必要であるとしているが、結果にも述べたとおり、彼らが認識しているGSTと日本における異常毒性否定試験が大きく異なっていることは重要な点である。今後、GSTと異常毒性否定試験の相違点を海外メーカーや海外の国家検定機関と相

互に理解することが必要と考える。

SLP 導入に伴い、ロットリリースの仕組みが大きく変わることが想定される。特に、検定で行われている試験のダブルチェックはスリム化が必要になる。本異常毒性試験に関しても、SLP 導入後、一定期間もしくは一定ロット数の試験のダブルチェックがなされた後に廃止を含めた検討を行う必要がある。

一方で新規製剤については、これまで同様、原則異常毒性否定試験を行い、市販製剤が承認時と均一性を保っていることの確認は非常に重要であると考え。

E. 結論

異常毒性否定試験のあり方

異常毒性否定試験の意義について、WHO や海外の国家検定機関との理解を深めるとともに、今後国内で実施される新しいロットリリースの仕組みに適合した試験の実施体制を推進する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 論文発表

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

2) 学会発表

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

WHO (GST)	EU (GST)	日本 (異常毒性否定試験)
7日間の観察期間における死亡もしくは重篤な症状のチェック	7日間の観察期間における死亡もしくは重篤な症状のチェック	7日間の体重の推移を母集団のデータと比較することにより、ロットの均一性を確認

図1. 異常毒性否定試験と GST (General Safety Test) の比較

H22 年度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 レビュー制度の実施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薬事法により検定に合格しなければ市場に出すこと(ロットリリース)ができないと定められている。検定と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二重検査が必要とされる項目について実施される試験である。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)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は、国が製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)をレビューする事を主体とした方法である。製造者が承認書に定めた通りに製造、試験したかをロットごとに書類確認することを優先し、国家検定時に必ずしも試験を必要としない手法である。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。今や感染症は国境を越えて飛び交っており、感染症に対抗するワクチンの規制を国際化することは、グローバル化した感染症に各国が迅速に対応するのに役立つ。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根づかせるための方策と問題点について検討した。

A. 研究目的

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。生物学的製剤はこの法律の第 14 条の規定により“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、国家検定に合格しなければ、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(均質性が高く)なって

いる。その主な要因は 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)の段階的な運用にある。GMP とは 1969 年の WHO (世界保健機構) 総会で“各国が採用し、国際貿易においては GMP に基づく証明制度を採用、実施すべきもの”として採択されたものである。わが国もそれを受けて 1974 年の厚生省薬務局長通知「医薬品の製造および品質管理に関する基準」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「製造所の GMP 整備」が医薬品などの製造許可

の要件とされ、2005年度の改正薬事法に伴い、製造販売承認の要件とされるようになった(表1)。

GMPとは「誰が、いつ作業しても、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、GMP整備が始まった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)。

さらに加えて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、製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール: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「生物学的製剤のロットリリースガイドライン」を作成しつつあり、この事を各国に強くも求めるようになった。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根付かせ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 レビュー制度の運用とその国際的意味に関する調査

国が生物学的製剤に対して行う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、および問題点に関して検討した。

SLP レビュー制度の運用形態と必要とされる整備に関する調査

SLP レビュー制度を運用して行うロットリリース手順を流れ図で表し、それを運用したときの想定される問題点について検討した。

C. 研究結果

SLP レビューの運用形態と難易度に関する調査

SLP レビューの運用には、ロットリリースの際にレビュー結果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、解決すべき課題が増加する。平成23年4月から試験運用が計画されているSLP レビューの実施形態(中度利用)と他の利用形態の利点と難易度を整理した(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を実施するものである。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均質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。この方式は現在のロットリリースシステムとの変更点が最も少ないものであり、容易に実施可能である。短期的にはWHOの要求に即応できる長所があるが、長期的に考えるとGMPの整備に従って1980年以降、生物学的製剤の不合格件数が激減しているにもかかわらず、それ依然に作られた国家検定体系が維持され続けるという短所がある。国家検定の問題点として(1) 国家検定のために時間と費用がかかる。(2) 製剤の増加に従って国家検定に必要な要員も必要になる。(3) 最新機材を使って試験された製剤に

は国家検定でも同様の機材を用意する必要がある。(4) 試験に使う実験動物は減らせない等がある(図 1)。

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実施するものである。試験による検定は現在と同様に実施し、総合判定時には検定の試験結果に加えて、SLP の記載事項に逸脱が無い事も判定の対象となる。更に、SLP を判定に用いるだけでなく、製品がこれまでのロットと均質性が高い事を確認する事が重要な作業となる。SLP レビューの継続運用により、製品の均質性、安定性が優れており二重検査の必要が無いと判断されるに至った試験については、いずれ検定項目から削除する。しかしながら、試験がまったくなくなる製剤は無く、全ロット検定の原則は存続する。SLP レビューにかかる人的負担増あるが、法令的な改正もわずかで済むと予想されるので、実施の難易度は比較的低い。いずれ、国家検定が削減できれば、負担の軽減につながる長所を持つ。

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 を利用することを目指して実施するものである。SLP レビューの継続運用により、製品の均質性、安定性が優れており二重検査の必要が薄れたと判断されるに至った試験については、すべてのロットで試験行う必要はなく、“SLP レビューだけ”、“SLP レビューと試験”を任意のロットで選べる様にし、試験を行わずとも総合判定できるようにする。薬事法第 14 条はワクチンの国家検定を定めたものであるが、必ずしも全ロット検定を定めたものではないと解釈する考えもあり、この考えに

従えば、ロットを定義した生物学的製剤基準の改訂で、全ロット検定を止めて、“SLP レビューだけ”、“SLP レビューと試験”という検定方法も可能と考えられる。これは大きな長所であるが、現状では未知の点多すぎ、具体的な対応が難しい。

SLP レビューの最高度利用：本モデルは、更に積極的に SLP を利用することを目指して実施するものである。SLP に記載された製造パラメーターをトレンド解析することにより、製剤が極めて均質性に優れていることが確認できる可能性がある。この様な製剤の品質を二重検査する必要性は低いか、ほとんど無いと推察される。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、試験をいっさい行わずとも SLP レビューだけで総合判定できるようにする。これが SLP の最高度利用である。上記の利用法以上に大きな長所であるが、現状ではさらに未知の点多すぎ、具体的な対応が難しい。SLP レビューの最高度利用を確立するには、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、難易度は高い。

副反応常法との連携： SLP レビューを実施するにあたって、製品の均質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がある。わが国には予防接種後副反応報告、予防接種後健康状況調査及び予防接種健康被害救済制度があるが、製剤の品質との関連性を総合的に評価するシステムはこれまでなかった。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と SLP のパラメーターが製剤のロットごとによって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ロットリリースに反映させられ得ると考えられる。

SLP レビュー制度の運用形態と必要とされる整備に関する調査

SLP レビュー実施に関して重要な事は、製剤の均質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。まずは中程度のSLP レビュー利用で運用し、より高度利用を運用するか否かは、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実施パターンが現実的である。

現在の検定手順に従うと、総合判定は検定基準に定められた試験の結果によって自動的に判断され、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麻薬対策課に照会され、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た(図 1)。全ロット試験に加えて SLP レビューを行って製剤の均質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、(1) 製造販売業者に誤記を疑って内容の確認が行われ、(2) 明らかな逸脱が確認された場合、あるいは、製造販売業者にたずねて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麻薬対策課に照会し、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総合的に判断することになる。品質に与える影響が大きいと判断された場合には、“総合判定で不合格とする”か、あるいは、“判定は合格”だが、“出荷は停止”の措置をとるかの二択となろう。どちらかに決める事はむずかしい。なぜなら、検定試験の場合は判定基準が明文化されおり、基準に満たない場合には不合格とされ、出検者は判定に不服申し立てができない事になっている。一方、SLP レビューの場合、判定基準を明文化することが困難であり、非明文化された基準で一方的に不合格にすることに問題があると思われるからである。

SLP レビュー制度の運用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。

病気のグローバル化に伴い、製薬企業は世界各国に製剤輸出を目指すものの、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、その事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と主張する者もいる。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、いまのところ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。先に述べた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迅速に低価格のワクチンを提供し、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希薄になる。同じ様に製造されていること、すなわち均質性の確認に重点を置くSLPのレビューシステムを実施し、将来的に“試験を行わずともロットリリースできるシステム”の構築は、国際調和のみならず、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った観点からも必要なことと思われる。

優れた製造管理技術を有する製造販売業者の製剤については、既に述べた様に国家検定の役割が希薄になるケースは多いと予想される。しかしながら、今後、新規参入する製造販売業

者が必ずしも等しく優れた製造管理技術を有しているとは言いがたく、国家検定は製剤の安全性と有効性を担保する役割を担い続けると予想される。

D. 考察

SLP レビューを実施するにあたっては、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、2001～2005年で1.03%(15/1,445)、2006～2009年で0.28%(4/1,418)あったという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 と試験による二重検査体勢を維持すべきである(図 2)。SLP レビューを試行的に実施していく段階で、この点は明確になるものと思われる。

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 のレビュー制度を運用し、製剤ごとの均質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、均質性の高い製剤については、次の段階として国家検定試験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。

SLP レビューは、国家検定の一環として感染症研究所が行うが、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だろう。SLP のレビュー実施に於いては、今後行われるレビューの試行的実施により実務的経験をつむことで補えるかもしれない。しかし、より望ましくは、十分な教育訓練であり、そのために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ワクチンの迅速供給に重要な事と考えて推進している。本研究では、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として運用するための方策と問題点について検討した。まずは SLP のレビューを実施し、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る。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の段階的削減を進めていくのが妥当であると結論した。

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

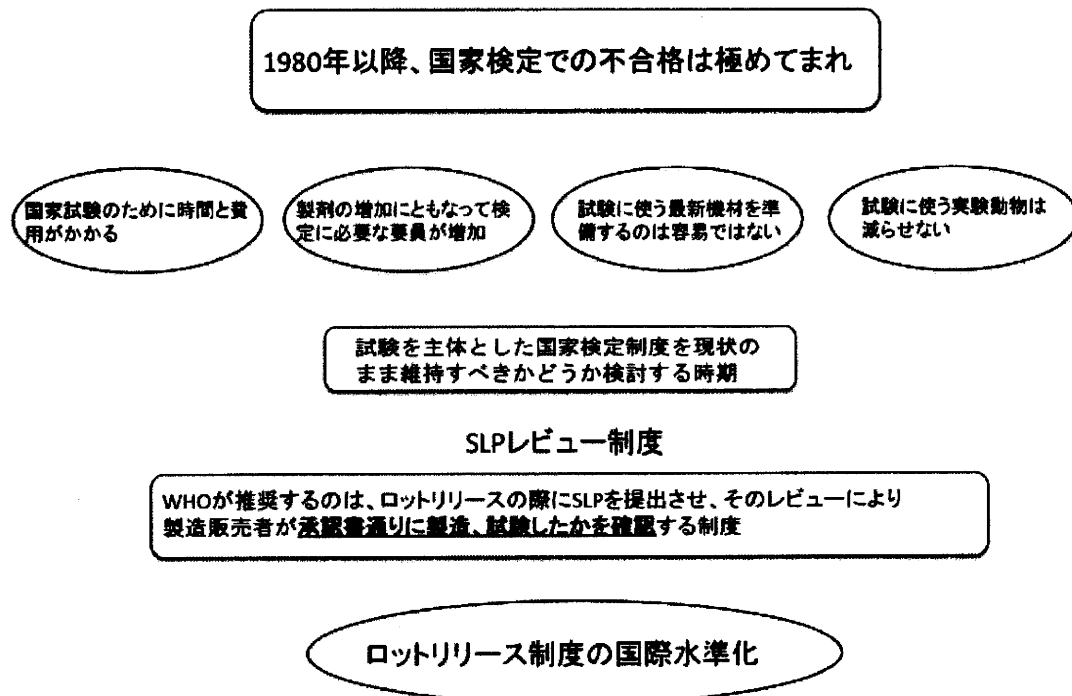
表1 国家検定での不合格数の推移と品質管理手法の変遷

年	不合格数/試験数	不合格率(%)	品質管理手法の変遷
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	←1960年 薬事法：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
1971 - 1975	171/3,273	5.22	←1974年 厚生省薬務局長通知によるGMP告知
1976 - 1980	45/2,218	2.03	
1981 - 1985	10/1,906	0.52	←1980年 厚生省令でGMPの自主管理項目化
1986 - 1990	5/2,020	0.25	
1991 - 1995	25/2,654	0.94	←1994年 省令改訂によるGMPの必要要件化
1996 - 2000	8/1,806	0.44	
2001 - 2005	15/1,445	1.03	←2005年 改正薬事法によるGMPの必須要件化
2006 - 2009	4/1,418	0.28	←2011年 SLPレビュー制度の試験的運用開始

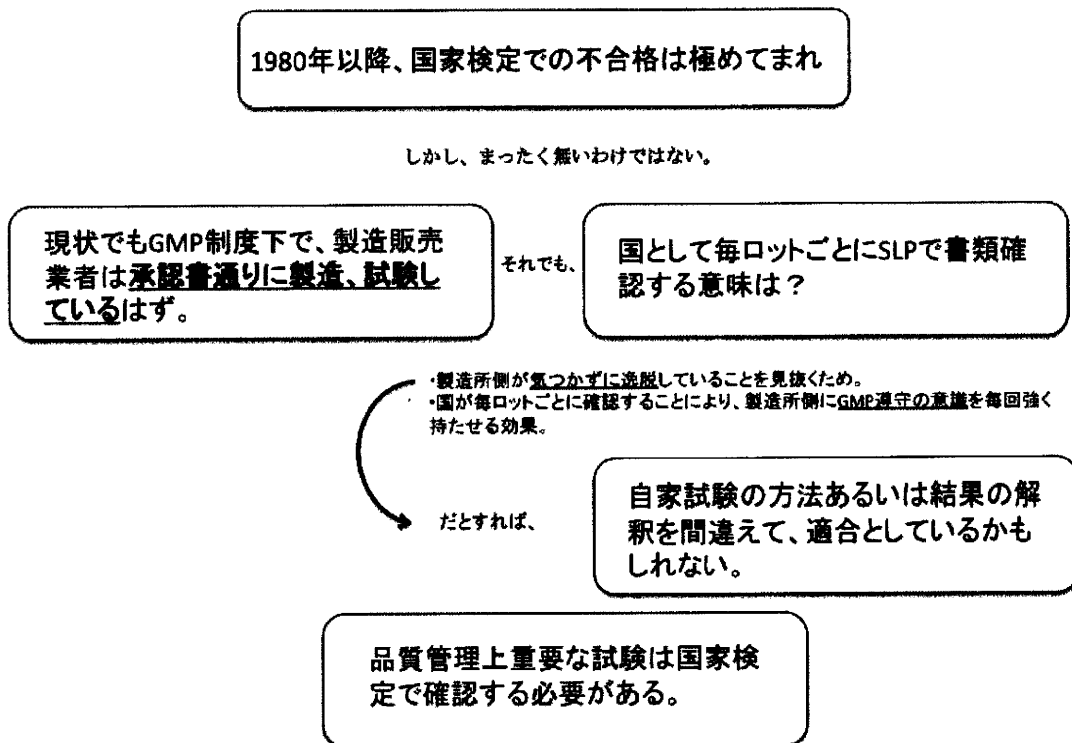
*2010年は年度途中のため集計に含めず4年間の2006～2009の値とした。

表 2 国家検定と SLP レビュー制度について

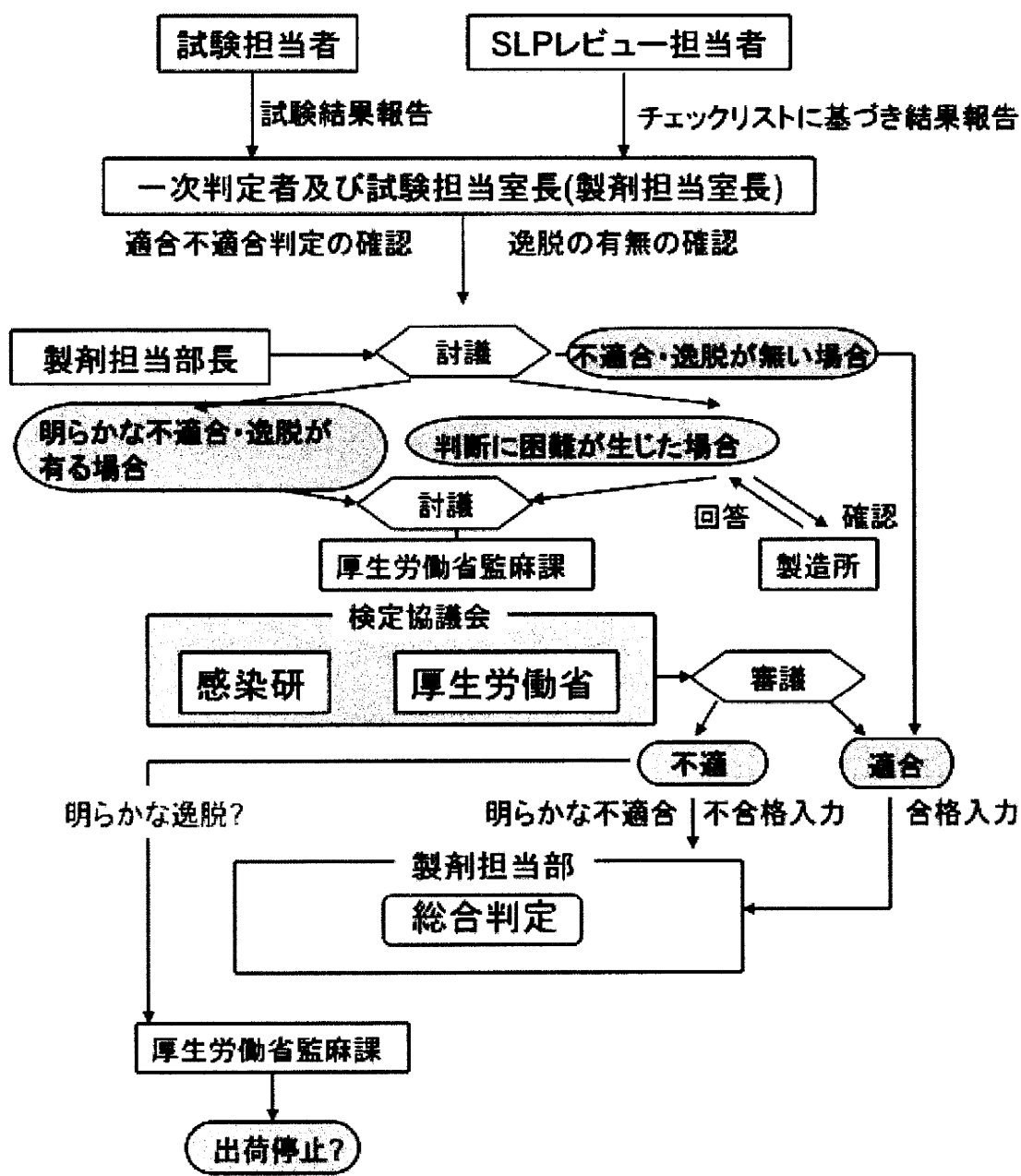
	厚生労働省					
	審査管理課	麻薬対策課	その他			
現 状	<ul style="list-style-type: none"> 国家検定の実施。 自家試験記録の精査 生物学的製剤基準、検定基準に則り試験を行い、合否判定を行う。 品質上の疑義があった場合には、直接あるいは検定協議会等を通じて監視指導麻薬対策課と協議する。 専門委員として機構が行う GMP 査察に同行し、アドバイスを行う事がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンの製造承認申請 製造承認申請の審査 承認前審査の調整 GMP 査察 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンの製造承認申請 生物学的製剤基準の更新と作成 国家検定の管理 GMP 査察 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチンの需要予測と製造計画 定期接種ワクチン接種計画 定期接種ワクチンの副反応情報、苦情と被害者救済 	<ul style="list-style-type: none"> ワクチン製造後、検定時間と検定手数料が必要 検定委員が必要 ダブルチェックにより信頼性が向上している。 	
SLP 軽度 利用	<ul style="list-style-type: none"> 同上 自家試験記録を拡充する日 自家試験記録の精査 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 任意接種ワクチンの副反応情報をワクチン担当する部に公開する。 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 副反応情報をワクチン担当する部に公開し、市販後のワクチンの品質情報として蓄積できるようにする。 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 副反応情報をワクチン担当する部に公開し、市販後のワクチンの品質情報として蓄積できるようにする。 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 製造所は自家試験記録より手間がかかる割に待てる物が少ない。 SLP の書類審査により、製造所側に強い GMP 遵守の気持ちが生まれる。 	
SLP 中 度 利用	<ul style="list-style-type: none"> 同上 SLP の精査により、製造所が行う自家試験と感染研が行う自家試験の二回試験が必要無いと判断される場合は、検定から削除し、製造所負担を軽減する。(まったく試験をゼロにすることはない) 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	<ul style="list-style-type: none"> SLP の書類審査により、製造所側に強い GMP 遵守の気持ちが生まれる。 国家試験の削減により、検定に必要な時間、経費、人員負担を減らせる。 	
SLP 高 度 利用	<ul style="list-style-type: none"> SLP の精査により、すべてのロットの試験を行わずともよいと判断される製剤については、SLP+必要に応じた検定試験で検定で合否判定を行う 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 承認申請の段階から感染研と連携し、生物基、SLP フォーマー製作に関与。 	<ul style="list-style-type: none"> 製剤により、すべてのロットで国家試験を行わずとも、SLP+試験と SLP の精査のみでの合否判定を適宜行える様にしている。 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	<ul style="list-style-type: none"> 更に検定に必要な時間、経費、人員負担を減らせる。 	
SLP 最 高 利用	<ul style="list-style-type: none"> SLP の精査により、試験を行わずともよいと判断される製剤については、SLP のみで検定の合否判定を行う 	<ul style="list-style-type: none"> 生物学的製剤基準の改定 生物学的製剤基準の改定がある場合は、一部の製剤を指定医薬品から除く。 	<ul style="list-style-type: none"> 製剤により、国家試験を行わずとも、SLP の精査のみで検定の合否判定可能にする。 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	<ul style="list-style-type: none"> 同上 	



【図1】生物学的製剤の国家検定制度とロットリリース



【図2】生物学的製剤の国家検定制度の必要性



【図3】SLPレビューの実施と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にSLPのレビューを実施したときの合否判定時の運用と手順を示す。現時点でSLPレビューの審査基準を明文化することは困難である。

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」

2010 年度分担研究報告書

サマリーロットプロトコールレビューの問題点

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、2011 年 4 月より、多くの生物製剤に対して、サマリーロットプロトコール(SLP)のレビュー試行がおこなわれる予定である。これに先駆け、分担研究者が担当するワクチンでは、出検された最初のロットより CBER 向けの SLP レビューを行っている。製剤の品質を確保するには、SLP レビュー過程で発見された問題点に対する指摘が、どのような法的根拠を持つかの整理が必要である。また、感染研担当者の法律および GMP に関する教育が重要であると考えられる。

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。ワクチンのロットリリースにあたり、2011 年 4 月より、多くの生物製剤に対して、検定試験に加え SLP レビュー試行がおこなわれる予定である。これに先駆け、分担研究者が担当するワクチンでは、出検された最初のロットより CBER 向けの SLP レビューを行っている。本

年度の分担研究では、規格値のトレンドを外れた製剤が出検され、SLP レビューだけではその原因を判断することが困難であった事例を示す。SLP レビュー本格実施前に、感染研担当者がどのような経験と知識を持つことが必要であるかについても考察する。

B. 研究対象と方法

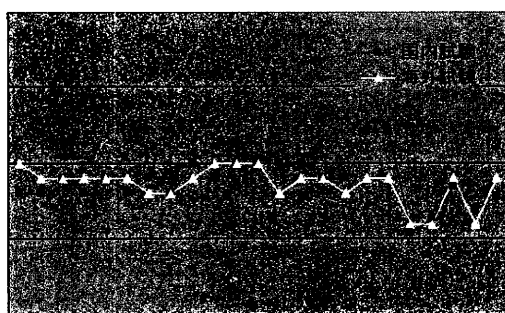
分担研究者が担当し、製造所に対する GMP 査察の経験がある製剤を対象とした。精査項目として、検定としても設定されている試験を対象とし、ガウス分布を仮定してトレンド解析をおこなった。

C. 結果

この製剤のアジュバント含量は原子吸光度法 (ICP) により測定されてい

る（規格値は 0.20-0.30 mg/mL）。自家試験、検定とも、この方法で測定することにより、検量線の R^2 は、0.998-1.000 の値を得ている（data not shown）。図 1 にこれまで出検されたロットの海外での測定値、国内自家試験による測定結果を示す。

図 1



ロット 18 までの海外自家試験による %CV は 2.9 と、安定した値が得られていたが、ロット 19、20、22 では、規格範囲内であるものの、平均-3SD を下回る値が得られていた（out of trend [OOT]）。これらのロットの測定値は、国内自家試験および検定でも同様な値が得られており、観察された OOT は試験技術上の問題に由来するのではないと判断することができた。これらの小分けロットは共通のバルクに由来していた。この OOT の原因追求に関しては、海外製造会社では逸脱として処理されておらず、Analytical report では、原因不明として、解析が終了していた。

D. 考察

CBER 向け SLP を見るだけでは、当該小分けロットの OOT が何を原因としているかを知ることができない。製造会社でも根本原因の追究がなされ

ていないために、今後、同様なロットが製造される懸念が持たれる。これらの原因を探るためには、実地 GMP 査察に基づく指摘が必要であるが、2011 年 2 月時点でその予定はない。GMP 査察は、査察側にとっても、受け入れ側にとっても、多くの人、時間、費用を要し、特に海外製造会社に対しては、定期的な実地査察は必ずしも行われていないのが現状である。

感染研が、SLP レビューを開始するに当たり、製造上の問題点を発見した場合、GMP 査察時の指摘と同様な、改善に対して強制力のある指摘、文書開示要求が必要となるであろう。そのための、法的根拠の整理が、SLP レビュー試行期間中に必要である。また、感染研で SLP レビューを行う人員が、法律を理解し、GMP を理解し、迅速で適切な指摘を行えるよう、系統だった教育訓練が必要である。機構専門委員として得た製剤固有の情報に関しても、SLP レビューを行う人員で共有できるようなシステムを作ることが危急であると考えられる。

E. 結論

SLP レビューにあたり、GMP 査察時と同様な指摘ができる法的根拠の整理が必要である。感染研職員の教育システムの改革も危急である。

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

研究協力者：落合雅樹
国立感染症研究所 検定検査品質保証室

研究概要

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) を訪問して、細菌ワクチン部門の実施内容を検証し、当所における国家品質試験機関 (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。さらに、国内生物学的製剤基準に掲載されるジフテリア、破傷風関連製剤について、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 書式の作成を行った。

A. 研究目的

WHO の示すワクチンの品質保証システムのガイドライン内容は、現行国内検定制度設立時の目的と現行実施状況には差がある。特に WHO ガイドライン (WHO-GL) にあっては、国家検定で実施している毎ロットの「試験による品質確認」は重要項目としていない。その反面、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。従って、SLP 評価を NCL で実施する場

合に、GMP を実施している (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) およびその所轄行政当局である厚生労働省医薬食品局との調整が求められる。各国の行政区分における仕組みと法体系については 昨年度までの研究班で検証されていることである。本年度は、諸外国 NCL におけるワクチンのロットリリース体制との比較分析とともに、海外の NCL での業務内容を把握することにより、国内 NCL である国立感染症研究所 (NIID) が SLP を導入する際の問題点と対応策を整理する。

B. 研究方法

1. 昨年度までに実施した海外 NCL のうち、英国 NIBSC は、現行 SLP 導入が予定されている NIID と同様な国家研究機関であることが示されている。また、NIBSC では WHO から委託され、国際標準品等の制定、更新に関する製造と品質試験のとりまとめを実施している。当該施設内のうち、DPT ワクチン等の品質管理を実施している部署担当者との聞き取り調査を実施した。

2. SLP 導入に際しては、次期 WHO 査察時にはその進展内容を説明する必要がある。DPT ワクチンをはじめとする EPI 関連ワクチンについては、SLP の試行を 3 年前に実施している。今回の本格導入に際しては、EPI ワクチン以外のワクチンを含めて、SLP の内容と評価は統一的な水準で実施することが求められる。前回実施した SLP 試行に作成した SLP およびそのチェックリストを他製剤の内容と標準化することを検討した。

C. 研究結果

1. NIBSC の DPT 部門の活動実態

医薬品の EU 内の統括的な認可承認に関する機関は European Medicines Agency (EMA) であり、その中に 4 つある Advisory committees である Committee on Human Medicinal Products (CHMP) が関与する。UK 内の認可承認等は、National Regulatory Agency (NRA) と Health care-related products Regulatory Agency (MHRA) が関与する。UK のライセンスは MHRA とともに Committee on Human Medicines (CHM) も

関与する。ワクチン接種計画の実際については Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) が保健省に提言する立場にある。NIBSC は CHMP と生物製剤ワーキンググループの会員として EMA のライセンスングについて助言している。また、EDQM が調整する公的薬品管理試験所 (OMCL) の EU ネットワークの 1 機関でもある。従って、バッチリリースプログラムのために公的認証制度に参加し、非 EU 諸国のワクチン製造所のために、WHO の Pre-qualification programme (事前承認資格所得) の品質試験を実施している。

WHO および EDQM から委嘱を受けている国際標準品との製造と品質管理については、施設充実と人材確保が整っている。NIBSC は約 300 名の職員 (90 人は Ph. D 所得) で、一般的な研究室とともに GMP 適応の Cell culture suites や凍結乾燥施設を有する。研究所の運営費は保健省の予算とともに研究補助金および委託試験費によっている。近年の活動としては、2004 年後の鳥インフルエンザワクチンのシード樹立と製造所への交付、biodefence ワクチンの備蓄、新規ワクチンの開発、国内 Stem cell bank の設立等がある。

国際標準品等の製造については、1920 年にインシュリンの製造が起源となり、現在では国際標準品等の 90% 以上を製造交付している。現在ではカタログリストとして 600 品以上、年間 100,000 以上を送付している。標準品製造においては、標品を長期間安定して保存する必要がある。NIBSC ではさまざまな標準品の候補品について、過去の経験に基づき、原料と

安定剤を添加した混合液を作製し、少規模で凍結乾燥した後の力価を確認する技術が確立し、専門の複数のスタッフが従事している。国際標準品としてアンプル、バイアルおよびスクリュウキャップ式バイアルの3種類の充填システムで1ロット2-3万本の製品を製造する施設を有し、年間数百種類の国際標準品等を製造している。

細菌学部門は、Pertussis（百日咳）、Toxins, antitoxins, toxoids（毒素、抗毒素およびトキソイド）、Hib & combinations（インフルエンザ b 型および混合ワクチン）、Meningococcal & pneumococcal（髄膜炎及び肺炎球菌）、TB vaccines & Health care related infections（結核ワクチン及び関連感染症）、Bio-defence products & Enteric vaccines（バイオディフェンス製剤及び消化器ワクチン）および Physico-chemical analysis（物理化学試験）に対応する室からなる。各室の共通の重要課題は 3Rs の推進であり、過去の実績としてボツリヌス毒素製剤のロットリリースの *in vivo* 法から *in vitro* 法への変更による例を示す（図 1）。1993 年には、細菌学部門ではボツリヌス毒素製剤のロット検定が最も多く年間約 10,000 匹のマウスが用いられ、百日咳ワクチンの力価試験では約 4,000 匹、破傷風製剤では約 2,200 匹、ジフテリア製剤では約 2,000 匹、破傷風免疫グロブリン製剤と一般安全試験で約 300 匹であった。しかし、ボツリヌス毒素製剤の力価試験ではマウス試験からエンドペプチダーゼ活性に基づく ELISA 法への変更・導入により約

90%の使用動物の減数が可能となった。一方、他の製剤については試験法の変更がないために、使用動物の大きな変化は認められない。また、約 30 ロットの製剤についてマウス法と ELISA 法の力価を比較した結果、統計学的な有意差は認められないことを確認している。

なお、各部室で実施している試験に関しては、ISO 17025 の認定制度に適応させている。

実験動物管理棟は、2階建てで1階部分は小動物、2階は霊長類の管理飼育施設である。モルモット、フェレット、ウサギの飼育については動物愛護対応により十分な容積スペースで管理されている。

2. SLP 本格導入に向けた作業状況

本格的な SLP 導入に向けた作業は以下のような進捗である。

- (1) 渡邊所長の指示で、SLP 迅速対応チームが組織され、厚生労働省担当との概要打ち合わせや所内コンセンサスに向けた素案作成等の実務を円滑に進めることとした。
- (2) 新たに SLP 作成委員会が組織され、SLP 書式作成に関する問題点と対応策を協議する組織として設立された。
- (3) 10月26日：ワクチン製造所社との SLP 導入についての意見交換会を開催した。國枝監視指導・麻薬対策課長及び渡邊所長から導入の趣旨と計画、スケジュールの説明があり、各所社の参加者（約 30 名）との質疑応答を行い、理解を求めた。
- (4) 11月4日：上記 25 日の説明会後