

情報が詳細に記載されている。

細菌第二部第四室では、SLP、バッチレコードそれぞれについて、チェックリストを用いて審査を行っている。バッチレコードは、各工程の指図内容と作業記録、及び特記事項が詳細に記載されている。作業が指図通りに実施されているか、また特記事項で逸脱等がなかったかどうか、確認を行っている。

SLP、バッチレコードの審査で、規格値、製造方法、工程管理を確認してきたが、これまで審査に提出されたロットで特段の逸脱が見出されたことはなかった。依頼試験の力価試験で不適合になったロットも無かった。

D. 考 察

ユニセフ向け BCG ワクチンは、書類審査、依頼試験においても不適合になったことはない。実際にはこの製剤については、同等／同質なものが安定的に製造されていると考えられる。現在 WHO から国家検定について全ロット検定の廃止が提案されているところであるが、書類審査で品質が同等／同質であることが担保出来れば、国家検定の試験の頻度を減らすことは可能と考えられる。しかしながら、バッチレコードの内容全てを審査するのは、GMP に関連する部分もあるので、感染研の所掌を超えると思われる。承認書は、実際に販売する医薬品が、非臨床、臨床試験に供したものと同等／同質な品質であることが保証できるように規格、製造方法、工程管理を規定しているものであるが、承認書にどこまで記載でき

るかについては、その製剤の特質や製造所の状況により異なると考えられるため、全ロット検定を廃止する為には、SLP にどのような情報が必要かを慎重に検討する必要があると考えられる。

E. 結 論

ユニセフ向け輸出用 BCG ワクチンは、SLP 審査でロットリリースを行っている。感染研での試験は 10 ロットに 1 ロットの割合でのみ実施している。国内製剤の国家検定についても、今後全ロット検定の廃止が議論されると思われるが、そのためには SLP にどのような情報が必要かを慎重に検討する必要があると考えられる。

F. 健康危機情報

該当するものなし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H23 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 審査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特別に定められた医薬品として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。改正薬事法の完全実施により、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)遵守が義務づけられる、製品の均質性が向上した。WHO は生物学的製剤のロットリリースとして検定試験よりも製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)を国が審査する書類審査を推奨している。そこで、わが国も平成 23 年より SLP 審査を検定に取り入得ることを決定したが、SLP の審査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には、SLP の審査がワクチンの品質管理にどれほど意味があるものなのかについていずれ検証する必要がある。

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 42 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。その要因は諸々の近代化であるが、主に 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)概念の導入とその遵守にある。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」ために、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、作業員の教育等を行うものである。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。

さらに加えて WHO は生物学的製剤を市場に出す(ロットリリースする)際の新たな国の役割として、製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)を申請者に提出させ、その審査により製造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、この実施を各国に強く求めるようになった。これは、WHO がワクチンのロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化を推進しようとしているためと考えられる。

平成 23 年にはわが国の国家検定に製造と試験記録の要約(SLP)の審査の

実施が明記され、SLP 審査制度が平成 24 年 10 月から開始されることになった。そこで、本研究では、SLP の審査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 審査制度の運用とその意味に関する調査

国が生物学的製剤に対して行う SLP 審査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 審査制度と副作用情報のリンクに関する調査

SLP 審査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 審査制度の運用とその意味に関する調査

もっぱら今まで国家検定の参考と扱われてきた自家試験記録を充実させ、原材料と製造の記録を加えた文書「製造と試験記録の要約(SLP)」として製造承認書に照らし合わせて確認することが、SLP 審査である。試験による検定は従来と変わらず実施し、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、検定の試験結果に加えて、SLP の記載事項の審査結果により判定される。

これらの検定作業は、WHO の要求には対応したものの、書類の精査が単純に上乘せされたものであるため、検定にかかる事務的仕事量が増えて標

準的事務処理期間を変更せずに対応できるのかどうか、今後の実績から判断する必要がある。

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事は既に述べたが、自家試験に適合していても国家試験に適合しないのは何故かを検討する必要がある。そもそも、SLP 審査に於いて記載ミスのような単純な例ならあり得るかもしれないが、承認書と異なる結果を記した SLP がそのまま国家検定に提出されてくる事があり得るのかといった疑いがある。承認書通りに作られていないものが、出検されてくることあり得るならば、そもそも GMP 管理が有名無実ということになる。

SLP 審査を国が行うメリットがワクチンの品質管理上ほんとうにあるのかについては、しっかりと検証する必要がある。

仮に、SLP 審査により今までは国が知り得なかった特定の段階の製剤の品質のみならず、製造の各行程レベルで国が製品の均一性を確認できれば、製品の信頼性に対する国の理解が深まると予想される。これは、SLP 審査により製品の品質をロット毎に規格基準を満たしていることで担保するスタンスとは異なり、承認書に記載された製品と同等であることを確認するという位置づけになっていることが重要であろう。

SLP 審査により、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場合には、検定項目から試験を削除すること、あるいは、全ロット検定の原則を覆し、製品の安定性に応じた任意のロット検定に形をかえることも検討に値する。全ロット検定を維持しつつ、一部の試験を国家検定から廃止する場合

には、法令的な改正もわずかで済み、比較的簡単に実施可能と予想される。

製品の性質を考慮して、必ずしもすべての試験を行わずとも任意のロットで“SLP 審査と試験”を選べる様にする 것도 選択肢としてはあり得る。薬事法第 43 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 審査だけ”、“SLP 審査と試験”という検定方法も可能と思われる。

仮に SLP 審査結果の蓄積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た場合、この様な製剤の品質を試験により二重に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、全ロットに渡って試験をいっさい行わずとも SLP 審査だけで総合判定できるようにすることも考慮すべきである。

副反応情報との連携

SLP 審査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。今後、稼働すると思われる結核感染症課に設置される一元化システムが注目される。

製剤を接種された多くの人から得られる、ロット毎の有効性、副作用に関する情報と SLP のパラメーターをリンクすることにより、新たな製剤の評

価パラメーターが市販後に設定され、将来のロットリリースに反映させられる可能性がある。米国では既に Vaccine Adverse Event Reporting System が稼働しているが、それに加えて、FDA は本年から Post-licensure Rapid Immunization Safety Monitoring (PRISM) を計画し、高齢者のインフルエンザワクチンの有効性と副作用情報に役立てようとしおり、EU の ECDC では同様にインフルエンザワクチンに対して VAESCO プロジェクトを実施している。臨床試験成績で得られる結果は限られており、その限られた結果と非臨床試験の結果を結びつけるのは自ずと限界がある。副作用情報と SLP 情報のデータリンクは重要である。

D. 考察

SLP 審査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。しかしながら、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あったという事実はどう捉えるべきなのだろうか。

- (1) 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。
- (2) 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。

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 を疑いなく信じて審査し、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。この点に関しては、SLP 審査を試行的に実施していく段階で、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 の審査制度を運用し、製剤ごとの均質性に関するデータ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。

ワクチンの副作用情報、Vaccine failure に関する情報と SLP に記載されたデータリンクにより、あらたなパラメーターの設定が可能かどうかを検討することは品質管理上重要である。

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、わが国のロットリリース制度として SLP 審査を運用するための問題点について検討した。まずは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。

ワクチンの副作用情報、Vaccine failure に関する情報と SLP に記載情報

のデータリンクはワクチンの品質管理上重要である。

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

「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」

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの SLP 審査の実際

研究分担者

終元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨： 組換えヒトパピローマウイルスワクチン（HPV ワクチン）の SLP 様式を作成して、チェックリストを用いた SLP 審査試行を開始した。従来の自家試験記録と比較して記載される試験項目数が約 4 倍となり、それに応じて審査に要する時間も増加した。HPV ワクチンは複雑な製造工程により製造されることから、SLP 審査を実施する上で、その製造工程と試験設定について詳細な教育訓練を審査担当者に施す必要があると考えられる。

A. 研究目的

ヒトパピローマウイルス（HPV）は子宮頸癌の原因ウイルスであり、近年欧米にてその感染予防ワクチン（HPV ワクチン）が開発され、全世界で導入されている。我が国では 2 価ワクチンが平成 21 年 10 月、4 価ワクチンが平成 23 年 7 月に承認され、販売が開始されている。また平成 22 年 10 月に、HPV ワクチンの定期接種化に向けた検討を行うことが厚労省予防接種部会にて決定され、この方針を受けて平成 22-23 年度に補正予算措置がとられ、国と市町村とが費用を負担する形で中学 1 年から高校 1 年女子に対する HPV ワクチンの接種が実施されている。

平成 23 年 7 月公布の薬事法施行規則改正により、ワクチンのロットリリースにおいて製造・試験記録等要約書（SLP：Summary Lot Protocol）を審査する制度が、平成 24 年 10 月から導入されることとなった。SLP はワクチンのロットごとの製造情報及び試験情報を集約して記載した文書であり、感染研が検定の一項目としてその審

査を担当することになる。これまでに二つの HPV ワクチンの SLP 様式を製造販売業者と協議して作成し、平成 23 年 12 月から SLP 審査試行として、従来の自家試験記録に替わってワクチン出検時に SLP の提出を受け、その審査を行っている。本報告では、従来の自家試験記録様式と試行中の SLP 様式を比較し、その相違点について検討した。また SLP 審査時にはチェックリストに基づく審査が求められるが、実際に SLP 審査を行った際の問題点の抽出を試みた。

B. 材料と方法

二つの HPV ワクチンの内の一製剤について、従来の自家試験記録様式と SLP 様式に含まれる項目数及びページ数の比較を行った。また SLP 審査のためのチェックリストを作成し、実際にチェックリストに従って SLP 審査を行い、審査に要する時間等の業務量を調べた。これまでの自家試験記録のチェックと比較して、SLP 審査の利点及び問題点を検討した。

C. 研究結果

記載される全試験項目数は従来の自家試験記録様式では 35 項目、SLP 様式では 146 項目 であった。また書類全体のページ数は、自家試験記録様式は 12 ページ、SLP 様式は 43 ページ であった。

またチェックリストはSLP様式に合わせる形で作成し、全体で 21 ページ (チェックポイント数 752) となった。従来の自家試験記録のチェックが1ロットあたり 30 分程度 だったのに対し、チェックリストを用いたSLP審査に要する時間は、1ロットあたり 2-3 時間 であった。

D. 考察

従来の自家試験記録は、生物学的製剤基準の各条に記載された試験項目を中心に記載されており、必ずしも全ての試験を含んでいない。一方、新たに作成したSLP様式では製造における全ての試験(規格試験及び工程内管理試験)を含むことから、その記載内容が著しく詳細となった。特にHPVワクチンは多価ワクチンであり、製造のフローチャートが複雑で、複数の原液を組み合わせて製造されることから、実際に提出されるSLP書類は1ロットあたり60-70ページに及んでいる。

チェックリストを用いたSLP審査で問題になった点として、以下の2点が挙げられる。

(1) 製造工程が複雑なため、一連の試験の時間的な整合性をチェックすることが想像以上に難しい。SLP書類内の複数の欄を同時にチェックする必要があることから、実際の審査にかなりの時間が掛かる。

(2) SLP様式内に試験成績値だけでなく、規格の記入欄を設けたため、SLP審査において各試験の規格自体が正

確に記入されているかのチェックが必要になり、審査に要する時間が増加した。(従来の自家試験記録では、規格は記載されていなかった。)

以上の点も考慮して、今後も適宜SLP様式の改善を図ることが必要と考えられる。

SLP審査はこれまでの自家試験記録のチェックと較べて、多くの時間・労力と書類解読のテクニックが要求されることから、製剤担当室でその審査方法について、担当者に詳細な教育訓練を施す必要がある。実際の教育方法の一例として、モデルSLPを用いた記載ミスや規格外値の抽出などが考えられる。

E. 結語

SLPは、ワクチンが規格内に収まる均一な品質で製造されていることを把握して、ロットリリースするための有用な情報である。その審査には製造工程についての高度な理解が必要であり、審査担当者への適切な教育が求められる。

F. 健康危害情報

無し

G. 研究発表

論文発表

(欧文)

無し

(和文)

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

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（平成23年度）

品質保証の国際協調

研究分担者

岩城正昭 国立感染症研究所細菌第二部

要旨：昨年度まで分担研究者であった高橋元秀の定年退官に伴い、国立感染症研究所細菌第二部第三室の岩城正昭が入れ替わる形で研究分担者となった。

研究班の課題である「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」に関連して、分担者はWHOのDPTワクチン関連のレギュレーションをめぐる昨今の状況について調査検討を行なった。

A. 研究の目的

WHOのDPTワクチンに関するレギュレーションとしては、1990年に発行されたTechnical Report Series 800 (TRS800)に記載されている“Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines”が現行の規定である。制定されてからすでに20年以上が経過しており、WHOにおいてはアップデートの作業が開始されている。本研究では、このアップデートが、わが国の当該ワクチンの国家検定手法に影響を与える可能について検討した。

B. 研究方法、研究結果と考察

(1) DPTワクチンのregulationをめぐるWHOの状況

今回行なわれつつあるWHOのアップデート作業では、DTPについては、その成分であるD、T、Pの全てが対象である（aPは後述のように先行している）。さらに、昨今世界的に使用されるようになった多価ワクチンについても検討が開始されている。

DTPに関する現行の規定は“Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines” (TRS800, 1990)であり、すなわち「D、P、Tそれぞれの単味ワクチンおよびそれらを含む混合ワクチ

ン」枠組みで考えられていた。今回のアップデート作業において、この枠組みを踏襲し D、P、T のそれぞれを対等に扱うのか、あるいは wP、aP (aP は製品によって成分構成が異なる) を Hib、IPV などの成分と同列に扱い「混合ワクチン」の成分として位置づけるかが注目される。

DPT に関連して行なわれた最近の WHO のミーティングは、

(a) WHO Working Group on standardization and control of acellular pertussis vaccines, St. Albans, United Kingdom, 16-17 March 2006

(b) WHO Working Group meeting on Standardization of acellular pertussis vaccines: potency assay, Beijing, China, 7-9 November 2007

(c) WHO Working Group meetings on revision of the Manual laboratory methods for testing DTP vaccines, Geneva, Switzerland, 20-21 July 2006 and 28-30 March 2007

(d) WHO Information (Informal?) Consultation on Acellular Pertussis, DTwP, Hepatitis B and Combination Vaccines, 9-13 November 2009, WHO, Geneva, Switzerland

(e) WHO Drafting Group meeting on the revision of WHO Recommendations for diphtheria, tetanus and DTP based combined vaccines, 21 - 22 June 2011, WHO, Geneva, Switzerland

(f) WHO Informal Consultation on revision of recommendations to assure the quality, safety and efficacy of

diphtheria vaccines, tetanus vaccines and DTP based combined vaccines, 7-11 November 2011, Beijing, China

がある (分担者は(d) - (f)に参加した)。(a) - (f)の標題にあらわれているように、aP についての作業が先行し、Recommendation (近年 WHO は Minimum Requirement という呼称を改め、Recommendation という呼称を使用する傾向にある)案がミーティング(d)で合意され、2011年の ECBS (Expert Committee on Biological Standardization)に上程された。(d)のミーティングで合意された案は WHO のサイトに掲載されている (http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/apertussis/Report-aP_Consultation_10-11-2010_for_publication_clean.pdf)。なお(d)のミーティングの標題に DTwP とあるが、ここでは検討が開始されたにすぎず、その後のミーティングにおいて継続的に検討が続けられている。従って混合ワクチンに関する項目は2011年の ECBS には上程されていない。

D、T ワクチンについては、TRS800 の revision を目的に、まず小規模な(e)の Drafting group meeting で検討が開始された。combined vaccine についても検討が行われ、原案のたたき台が作成された。これらは、規模の拡大された(f)のミーティングでさらに検討された。(f)のミーティングにおいて作成された revise 版 Recommendation の原案は、その後もミーティング参加者による検討が続けられており、2012年の ECBS 上程をめざして作業が進められている。

(2) 国家検定手法への影響

見直し後の recommendation 案に関しては議論中であり詳しく書くことができないが、TRS800 においてわが国の生物基と相違のある項目、たとえばDおよびTの力価の規定、アルミニウム含量の規定、破傷風トキソイドの純度の規定などが改定後の Recommendation でどのように扱われるかが注目される。また、手法の面においては、トキソイド無毒化試験の観察期間、検体保温期間の設定も生物基とWHO では異なっている。TRS800 においては、「各国において、安全性と有効性が担保されている場合には、WHO の基準と異なる国内基準を各国 NRA が制定することは許容される」という考え方が示されているのでこの考え方を踏襲するように分担者は主張している。

今後の問題としては、混合ワクチンに対して国際・国内標準品をどのように適用していくかが課題となり得る。4 価以上の多価混合ワクチンは、メーカー間で成分が異なることもあり、力価試験における用量反応性が完全に一致しない可能性が示唆されている。そのため単味標準品を用いた平行線定量法による統一的な力価測定が適用できるかが問題となる可能性がある。わが国においては、DPT と単味ワクチンの用量反応性の相違のためDPT の力価測定用に参照品を制定しているが、メーカー間の相違は問題になって

いない。ワクチンメーカー間の互換性(複数回の接種に、異なるメーカー製のワクチンを問題なく用いることができるかどうか)を確保することは予防接種計画の上でも重要と考えられる。そのためには統一的な管理が可能な測定方法が国際的に確立されることが望まれる。

(倫理面への配慮)

特に倫理面に配慮すべき活動は今回行なっていない。

C. 健康危機情報

特になし

D. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
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

感染研における品質保証のあり方
— SLP 記載事項の検討 —

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 細胞化学部長

検定検査品質保証室長（併任）

落合 雅樹 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

研究要旨

薬事法施行規則が改正され、ワクチンの国家検定において、製造・試験記録等要約書（SLP）を審査する制度が導入されることになった。今般の改正は、WHO が示しているワクチンロットリリースのガイドラインにも合致するものである。SLP は、あらかじめ定められた様式に従ってロットごとに作成されなければならない。SLP 様式は、製剤種の特性も考慮に入れながら、当該品目の承認書の記載事項から品質管理上の重要項目（品質に重大な影響のある項目、製造の一貫性を示す項目、製造のトレーサビリティに関わる項目）を選択して、製品ごとに作成する必要があると考えられた。

A. 研究目的

平成 23 年 7 月 4 日に発布された薬事法施行規則の改正及び関連告示により、ワクチンの国家検定に製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol: SLP）を審査する制度が導入されることになった。改正法

令の施行期日は平成 24 年 10 月 1 日である。

改正された薬事法施行規則では、国立感染症研究所（感染研）が SLP の様式を定めて製造販売業者に通知し、製造販売業者は、検定申請において様式にしたがって作成した SLP を感染研に提出することが規定され

ている。感染研は検定基準に従って SLP を精査し、可否を判定する。施行期日までの期間は試行期間と位置付けられており、可及的速やかに製品ごとの SLP 様式を定めて SLP 審査の試行を開始する必要がある。SLP 審査制度を実効性のあるものとするためには、SLP 様式を適切に定めることが重要であると考えられた。そこで、SLP 審査の目的に叶い、我が国のワクチンの品質確保に資するとともに国際的にも調和した SLP 様式とするためには、どのような様式とするのがよいか検討した。

B. 研究方法

①世界保健機関 (WHO) が示しているワクチンの規制当局によるロットリリースに関するガイドライン (Guidelines for Independent Lot Release of Vaccine by Regulatory Authorities (2010 年) : 添付資料 1、以下、WHO ガイドライン) ②薬事法施行規則及び関連告示 (添付資料 2) ③製造販売承認申請書記載事項 (改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について (平成 17 年薬食審査発第 0210001 号) : 添付資料 3) を研究対象として、SLP 様式に盛り込むべき事項について検討した。

C. 結果と考察

1) WHO ガイドラインが求めるワクチンのロットリリース制度と我が国の国家検定制度

WHO ガイドラインでは、ワクチンが市

販/使用される前に、製造販売業者から独立して、それぞれの国の規制当局がロットごとに審査して出荷の可否を判断する制度 (ロットリリース制度) を推奨している。このような、一般の医薬品とは異なるきびしい規制がワクチンに求められる背景として、ガイドラインでは以下の理由を上げている。①ワクチンは健常者に接種される ②ワクチンの品質不良は、有効性及び安全性とともにその影響が短期間では明らかにならず、問題が明確になった時点では、被害が甚大なものになる可能性が高い ③ワクチンの品質問題は、公衆のワクチン接種プログラムに対する受容に影響を与え、公衆衛生政策に悪影響を及ぼしかねない ④生物学的製剤であるワクチンは、化学的に本質が明らかな医薬品とは異なり、本来的に複雑でばらつきが大きく不安定である。また、ワクチンに適用される試験法も生物学的反応に依拠するもの (バイオアッセイ) が多く、同様な性質がある。⑤ワクチンに対する試験の“ものさし”となる標準品もまた、ワクチンそのものと同様に、複雑でばらつきが大きく不安定である。特に、新規のワクチンの場合には、国際/国内標準品が未整備で、標準品の安定性に関するデータも限られる。

WHO ガイドラインでは、各国の規制当局がワクチンのロットリリースの可否を判断するにあたっては、最低限、製造・試験記録等要約書 (Summary Lot Protocol: SLP) を精査することを求めている。これに加えて、製造所とは独立に試験を実施す

ることも有用とされているが、試験を実施する施設は、十分な試験能力を有するとともに品質マネジメントシステムを導入することを求めている。

医薬品については、多くの国が製品ごとに製造販売承認（Marketing Authorization: MA）を与える制度を導入しており、我が国でも同様である。製造販売承認を与えるにあたっては、当該医薬品の製造方法、試験方法及び規格／基準等に関する詳細な規定（承認事項）が取り決められ、文書化される（承認書、MA dossier）。製造所は、承認事項を忠実に守って医薬品を製造しなければならない。製造販売業者は、承認事項を遵守して製造されたことをロットごとに確認して、ロットリリースの判断を下す。SLP は、ワクチンのロットごとの製造記録及び試験記録の要約を記載した文書であり、製造販売業者により作成される。規制当局は、SLP を精査することにより、当該ロットのワクチンが、（あくまでも SLP に記載された範囲においてであるが）承認事項を遵守して製造されたか否かを判断できる。すなわち、SLP 審査の目的は、製造販売業者に加えて規制当局が、ロットの承認事項への適合性を確認し、ロットリリースの可否を判断することにあると言える。

我が国では、終戦後間もない昭和 22 年にワクチンに対する国家検定制度が導入された。国家検定は、国立機関が製造所とは独立にロットごとに試験を行い、合格しなければ出荷を許可しない制度である。このよ

うに、我が国においては、早い段階からワクチンに対するロットリリース制度が導入されていた。しかし、国家検定の可否は、専ら、検定基準に定められた試験の結果のみにより判定される。製造所の行った試験結果も自家試験成績書として提出されるが、その内容は、検定の可否には直接にはかわらない。この点で、WHO の推奨するロットリリース制度との間に乖離があった。今般の薬事法施行規則の改正では、第 197 条第 2 項第 1 号により厚生労働大臣が指定するもの（指定製剤）については、検定申請にあたり SLP を提出することが義務付けられ、指定製剤としてワクチンが告示された。さらに検定基準として、SLP の記載内容が①規格及び管理基準等に係る記載内容が承認事項に適合していること ②当該製品の製造管理及び品質管理として不適切でないことを満たさなければならないことが盛り込まれた。以上の改正より導入される制度は、WHO ガイドラインにも合致するものと考えられる。

医薬品については、製造販売承認を根幹とする規制制度が確立しており、ワクチンについても例外ではない。製造販売業者が承認書に基づいて出荷の可否を判断すると同様、規制当局がロットリリースの根拠を承認書に置くことは、現行の承認制度に整合するものであり、合理的であると考えられる。今般の薬事法施行規則の改正は、国際調和に資すると共に、我が国の薬事制度にも調和するものと思われる。

2) SLP 様式の制定過程

WHO ガイドラインでは、SLP は、承認書にもとづいて作成され規制当局によって承認された様式を使用して作成すると記載されている。加えて、承認事項に変更があった場合には、それに応じて様式を更新することを求めている。

改正薬事法施行規則では、SLP 様式は、製造販売業者からの申請に基づいて国立感染症研究所（感染研）において作成または変更し（第 197 条の 3）、当該製造販売業者へ通知する（第 197 条の 10）ことが規定されている。また、感染研が SLP 様式を変更することが必要と認めた場合には、製造販売業者と協議の上、様式を変更できる（第 197 条の 9）とされている。このように、改正薬事法施行規則の規定は、WHO ガイドラインに合致していると考えられる。

3) SLP に記載が求められる項目

SLP 様式は、SLP 審査の目的（ロットの承認事項への適合性を確認し、ロットリリースの可否を判断する）に照らして、承認書にもとづいて作成する必要がある。製造販売承認は、製品ごとに行われることから、SLP 様式も製品ごとに作成されることになる。

WHO ガイドラインでは、SLP に記載された重要データを評価することにより、①ロットごとの品質の一貫性を確認すること ②有効成分の力価の信頼性を確保すること ③実施された試験の妥当性と正確性を評価することが必要とされており、重要デー

タには、①主要な原材料のトレーサビリティ ②製造工程で使用される重要な有効成分 ③製造の各段階（重要成分、中間体、最終バルク、最終製品など）で行われる試験の結果が含まれると記載されている。さらに具体的に、SLP に記載が求められる事項として、以下の項目を上げている（表 1）。①製造業者名 ②承認番号 ③製造所の所在地 ④製剤名称とロット番号 ⑤ロットサイズ ⑥有効期限 ⑦製造年月日 ⑧製造工程のフローチャート ⑨製造株と細胞基材 ⑩製造工程 ⑪製剤処方 ⑫品質管理試験。

一方、改正薬事法施行規則では、SLP に記載が求められる事項として、以下の 10 項目が規定されている。①製品の名称 ②承認番号 ③製造所の名称及び所在地 ④製造販売業者の名称及び所在地 ⑤製造年月日及び製造量 ⑥製造番号 ⑦原材料（シード及びセルバンクを含む）に関する情報 ⑧使用した中間体及び原液等の名称及び構成 ⑨製造工程及び品質管理試験の記録 ⑩その他厚生労働大臣が定める事項。また、検定基準には、規格及び管理基準等（軽微変更の範囲に該当するものを除く）に係る記載内容が承認事項に適合していることが判定基準として盛り込まれたことから、規格試験及び工程内管理の結果等は、SLP に記載されるべき項目として重要である。

4) 承認書からの SLP 記載項目の抽出

SLP 様式を作成するにあたっては、当該製品の承認書から SLP に記載を求めるべき

項目を抽出する必要がある。

承認書には、①名称（一般的名称、販売名） ②成分及び分量又は本質 ③製造方法 ④用法及び用量 ⑤効能又は効果 ⑥貯蔵方法及び有効期間 ⑦規格及び試験方法 ⑧製造所の名称及び所在地 などの項目が記載されている（添付資料3）。これらのうち「名称」「製造方法」「貯蔵方法及び有効期間」「規格及び試験方法」「製造所の名称及び所在地」に記載されている内容が、SLP に記載が求められる主要項目と思われる。「名称」「貯蔵方法及び有効期間」「製造所の名称及び所在地」については、承認書と同様の内容をSLP に記載することで足りる。

「規格及び試験方法」欄に記載のある試験は「規格試験」と呼ばれ、製造工程を管理するための「工程内管理試験」（承認書により「工程内試験」「工程管理」など、表記が統一されていないので注意を要する）とは区別される。生物学的製剤基準で原液及び小分製品の試験に規定されている試験は、通常、規格試験として設定されている。原液及び小分製品に対する規格試験は、SLP への必須記載項目と考えられる。原液に対する規格試験については、「成分及び分量又は本質」欄で「別紙規格」として記載されている例が多いようである。「規格及び試験方法」は、原液及び小分製品以外に、添加物や標準品などに対しても設定されている場合があるので、区別が必要である。

「製造方法」は、承認書の中核をなす部分であり、記載されている分量も多い。こ

こからどの項目を抽出するかが、SLP 様式の良否を分けることになると思われる。以下に「製造方法」欄の記載事項から SLP 記載項目を選択する際に留意するとよいと考えられる事項を列挙する。

①「製造方法」欄には、原材料から製剤の包装・表示工程までの全工程が工程の順に記載されている。全体の流れ（トレーサビリティ）を把握できるように、項目を選択する。

②原材料としてシードロット（製造用株）及びセルバンク（細胞基材）が用いられている場合には、その管理番号、作製年月日、継代数等の情報を記載する。特性解析試験及び純度試験等の結果については、毎ロットの SLP に記載する必要はないので、更新時の添付資料とすることでよいかもしれない。

③原材料として、生物由来原料（反芻動物由来原料、動物由来原料）が使われている場合には、動物種、原産国、使用部位、製造業者名、製造年月日、ロット番号等の情報を記載する（生物由来原料基準、平成 15 年厚生労働省告示第 210 号 参照）。

④工程内管理試験のなかでも、特に重要工程及び重要中間体に対して設定されているものを優先的に選択する。

⑤品質に重大な影響を与えるプロセス・パラメータ（温度、pH、時間など）については、許容範囲が明示されている。幅記載のあるパラメータを優先的に選択する。

⑥目標値／設定値で示されるプロセス・パラメータまたは標準的仕込量のうち、軽微

変更届出対象事項は『 』内に、一部変更承認申請対象事項は〈 〉内に記載されている。また、目標値／設定値以外の軽微変更届出対象事項は“ ”内に記載されている。軽微変更届出対象事項よりも一部変更承認申請対象事項の方が重要である。

⑦重要中間体の保存期限が設定されている場合は、保存期間の記載を求める。

⑧製造の一貫性を示す指標となる項目を選択する（例：製造量、収量、収率、良品率、細胞数倍化レベル、細胞濃度など）。

上記の留意事項は、あくまでも一般的なものであり、すべての場合に当てはまるわけではない。承認書の記載法には製造販売業者ごとの特徴もあり、この特徴をとらえることも重要である。また、ワクチンは、ウイルスワクチンと細菌ワクチン、生ワクチンと不活化ワクチン、シードの増殖に動物を用いるものと細胞を用いるものなど、本質及び製法は多様である。上記の諸点を留意しつつ、製剤種の特徴を考慮して SLP 様式を工夫することが必要と考える。

D. 結語

今般の薬事法施行規則の改正による国家検定への SLP 審査の導入は、WHO ガイドラインにも合致するものである。SLP 様式は、製剤種の特徴も考慮に入れながら、当該製品の承認書の記載事項から品質管理上の重要項目（品質に重大な影響のある項目、製造の一貫性を示す項目、製造のトレーサビリティに関わる項目）を選択して、製品ごとに作成する必要がある。

E. 研究発表

1) 誌上発表

なし

2) 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. SLPに含まれるべき情報

項目	必須情報
製造業者	製造業者の名称
承認番号	承認番号
製造所の所在地	バルク、最終バルク及び小分製品それぞれの製造所の所在地
名称と製造番号	バルク、最終バルク、小分製品及び溶剤（ある場合）それぞれの名称及び製造番号
ロットサイズ	製造量、用量数及び容器の種類
有効期限	原材料（ある場合）、中間体、最終バルク及び小分製品 ^{注2} の有効期限
製造年月日	原材料、中間体、最終バルク及び小分製品の製造年月日
フローチャート	製造番号を含む主成分の製造工程のトレーサビリティを示すフローチャート
製造株と細胞基材	名称、シードロット番号、継代数
製造工程	各製造工程（培養、精製、不活化等）、品質管理試験の方法及び管理値（規格）並びに得られた結果 中間体の製造番号並びにそのサイズ／量及び保存条件
製剤処方	最終的な処方における有効成分量並びに使用された濃縮バルク（原液）の製造番号及び量 保存条件
品質管理試験	原材料、中間体、最終バルク及び小分製品の試験結果及び管理値（規格）（個々の試験成績及びその平均値を含む） 試験開始日、方法、参照品・標準品・重要試薬のリスト及びそれらの適格性並びに使用した参照品・標準品・内部標準の能力に関する情報（試験の適合性評価結果（例えば、傾き、切片、直線性、50%エンドポイント、内部標準の結果、攻撃量）等） 平均、幾何平均、標準偏差、95%信頼区間などの統計的な結果 再試験を実施した場合、不適合あるいは不成立であった結果

（引用：WHO ‘Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities , 2010’）



**ENGLISH ONLY
FINAL**

Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities

© World Health Organization 2010

All rights reserved. Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press, at the above address (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. The named authors alone are responsible for the views expressed in this publication.

Adopted by the 61st meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 18 to 22 October 2010. A definitive version of this document, which will differ from this version in editorial but not scientific details, will be published in the WHO Technical Report Series.

Recommendations published by the WHO are intended to be scientific and advisory. Each of the following sections constitutes guidance for national regulatory authorities (NRAs) and for manufacturers of biological products. If a NRA so desires, these Recommendations may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA. It is recommended that modifications to these Recommendations be made only on condition that modifications ensure that the vaccine is at least as safe and efficacious as that prepared in accordance with the recommendations set out below. The parts of each section printed in small type are comments for additional guidance intended for manufacturers and NRAs, which may benefit from those details.

Table of Content

1.	Introduction	3
1.1	Scope	3
2.	General Considerations	4
2.1	Consideration for Establishing Lot Release Procedures by NRA/NCL	4
2.2	Encouragement of Networking and Work-sharing	5
3.	Responsibility of the NRA/NCL and the Manufacturer in Lot Release	6
3.1	Responsibility of the NRA/NCL in Lot Release	6
3.2	Responsibility of the Manufacturer in NRA/NCL Lot Release	7
3.3	Establishment of Quality Management Systems for the NRA/NCL	7
4.	Conducting Lot Release	7
4.1	Protocol Review	7
4.1.1	Principles	8
4.1.2	Summary Protocol Template	8
4.1.3	Checklist for Protocol Review	10
4.1.4	Protocol Review Process	10
4.1.5	Handling Discrepancies and OOS Results in Summary Protocols	11
4.2	Independent Testing	11
4.2.1	Purpose of Independent Testing	11
4.2.2	Prerequisites for Setting Up Independent Testing for Lot Release	11
4.2.3	Establishment of Testing Policy	12
4.2.4	Criteria for Selection of Tests for Lot Release and Percentage of Lots to Be Tested	13
4.2.5	Importance of Reference Preparations for Lot Release	14
4.2.6	Standards	14
4.2.7	Practical Considerations	15
4.2.8	Release Specifications	15
4.2.9	Evaluation of NCL Results	15
5.	Data Monitoring	16
5.1	Trend Analysis Including the Data from the NCL	16
5.2	Comparison of Results of the Manufacturer with Those of the NCL	17
6.	Evaluation of the Lot and Decision Making Process	17
6.1	Definition of decision making procedures	17
6.2	Recognition of/Confidence in Lot Release by Other NRAs/NCLs	18
6.3	Release Certificate Issued by the NRA/NCL of a Producing/Releasing Country for UN Procurement	19
7.	Lot Release Certificate	19

8.	Glossary	20
9.	Abbreviations	21
10.	Authors	22
11.	References	23
12.	Appendix	24

1. Introduction

Vaccine lot release conducted by the regulatory authorities is part of the regulation of vaccines and involves the independent assessment of each individual lot of a licensed vaccine before it is released onto the market. This assessment is based, as a minimum, on the review of manufacturers' summary protocols. It may be supplemented by other documents such as the release certificate from the responsible National Regulatory Authority (NRA)/National Control Laboratory (NCL) and in some circumstances, by independent testing which is independent of the manufacturers' quality control (QC) testing.

WHO provides support for lot release programs through provision of written and measurement standards, strengthening lot release function of the NRAs and providing training (1, 2, 3, 4). However, a need for further guidance was identified at WHO consultation held in Ottawa in 2007.

This document provides recommendations and strategies for lot release of vaccines by the NRAs/NCLs of producing and procuring countries. It should be read in conjunction with the recommendations/guidelines for specific products (e.g., recommendations for BCG, OPV, MMR, DTP, HPV, and rotavirus vaccines etc.) (5, 6, 7, 8, 9, 10).

Though it is difficult to provide a set of guidelines applicable to all national situations, an attempt has been made to cover a range of acceptable possibilities. Independent lot release involves the confirmation that each lot meets the specifications in the approved marketing authorization for the product. Under defined circumstances, laboratory testing by an NCL can provide added value to this confirmation. The need for testing should however be justified according to criteria as specified in this document and the laboratory should operate under an appropriate quality assurance system. When independent laboratory testing is undertaken, NCLs should ensure that it is conducted according to the principles defined in this document. Testing under inappropriate conditions may generate inaccurate data and lead to misleading decisions. This guideline also highlights the importance of networking and work sharing among NRAs/NCLs.

The guideline is intended to serve as a guide for national requirements for lot release. If a national regulatory authority so desires, these guidelines may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by a national regulatory authority. It is recommended that modifications to the principles and technical specifications of these guidelines be made only on condition that the modifications ensure that the risks of introducing vaccines for use in public health programmes are no greater than as outlined in the guidelines set out below.

1.1 Scope

This document is focused on vaccines for human use. However, the main principles can also be applied to other biologicals.

This document is intended to provide guidance to the NRA and/or NCL, and to vaccine manufacturers. It may also be relevant to public health authorities, such as the National Immunization Programme.