

201132008A・B

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21年度～23年度 総合研究報告書

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成24年(2012)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21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 渡邊治雄

平成24年(2012)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

#### 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  
浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
柴山恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部  
加藤 篤 国立感染症研究所 ウイルス三部  
柊元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター  
岩城正昭 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  
荒川宜親 国立感染症研究所 細菌第二部  
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

##### 研究協力者

伊藤(高山)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  
笠井道之 国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
水上拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
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  
堀内善信 国立感染症研究所 細菌第二部  
櫻井信豪 独) 医薬品医療機器総合機構 品質管理部

## 目 次

頁

### I. 総合研究報告

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

(資料1) 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2) 薬事法施行規則の一部改正等に関する御意見の募集について

(資料3) 薬事法施行規則の一部改正等

(資料4) 薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置及び同期間の活用について等

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 65

III. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 69

# I. 総合研究報告

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)

## 総合研究報告書

### 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

3年間の研究活動として、世界保健機関（WHO）が「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO-GL)」に示すロットリリースに対する考え方を考慮し、我が国の現行の国家検定制度によるワクチンの品質管理・品質保証制度をレビューするとともに今後のあり方を検討した。1年目は、我が国の検定体制と WHO-GL に基づく検定体制や諸外国の検定体制との比較分析を行った。その結果、我が国にも「ロット毎の製造及び試験の記録を要約したサマリーロットプロトコール（SLP）」の審査を国家検定に導入すべきとの方向性が示され、SLP 審査の導入に向けての解決すべき問題点の整理を行った。2年目は、SLP 審査を行う場合の体制のあり方、そして我が国に適した SLP 様式の作成方針について具体的な検討を行った。3年目は、ワクチン製品毎に、SLP 様式の作成方針及び製造販売承認書の記載内容に照らして SLP 様式を作成し、SLP 審査の本格導入に備えた対応準備を行った。

本研究の調査・研究により、我が国にも SLP の審査制度を早急に導入する必要があると結論づけた。そこで、厚生労働省医薬食品局長に、国家検定においてワクチンの製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を検定機関である国立感染症研究所が審査する制度を導入することが、ワクチンの品質確保の面で一段と意義があるとの提言を行った（「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」）。

平成23年7月4日に薬事法施行規則の一部改正、薬事法第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和三十八年厚生省告示第二百七十九号）の一部改正、薬事法施行規則第九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品（厚生労働省告示第二百二十五号）が発出され、平成24年10月1日から SLP 審査が制度化され国家検定において施行されることになった。このことにより、我が国のワクチンに対する国家検定制度が、国際的なロットリリース制度と調和されるとともに、国の健康危機管理上重要度の高いワクチンの品質確保・品質保証の向上に寄与し、ワクチンに対する安全・安心の保証に繋がることで、安心して接種可能なワクチンを国民に提供する体制の充実に貢献することが期待される。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び  
所属研究機関における職名

倉根一郎	国立感染症研究所 副所長
浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス三部 室長
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
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
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 (平成21～23年度)
荒川宜親	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
高橋元秀	国立感染症研究所 細菌第二部 室長
和田昭仁	国立感染症研究所 細菌第一部 室長 (平成21及び22年度)
柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
岩城正昭	国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官
柊元 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 (平成23年度)

A. 研究目的

世界保健機関 (WHO) は、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、2010年に「Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities (WHO-GL)」を作成し、ロット毎の製品の製造及び試験の記録を要約したサマリーロットプロトコール (SLP) の審査を基軸とするワクチンのロットリリースのあり方を示した。現在、日本が実施している国家検定 (試験による品質確認) と WHO-GL との間には齟齬があり、WHO-GL では、特に製造記録による品質確認の点においては、SLP 審査の実施と GMP 調査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。したがって、我が国の検定制度の国際的な整合を図る目的で、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、我が国の規制当局 (National Regulatory Authorities : NRA) である厚生労働省 (厚労省)、GMP 調査及び製造販売承認審査の実施機関である独立行政法人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) の協力の下に、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る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。あわせて、我が国の薬事制度に適した SLP 様式の作成方針について検討を行う。以上の調査・研究に基づき、我が国におけるワクチンの品質確保及び品質保証のさらなる向上を図るために必要な国家検定のあり方について提言を行う。

## B. 研究方法

諸外国におけるロットリリースの制度と我が国の検定制度の違いを分析した。とくに SLP の審査と GMP の調査結果をロットリリースへどのように反映させているかに関して、諸外国における実態の調査及び比較検討を行った。また、WHO の生物学的製剤の標準化に関する専門家委員会 (Expert Committee on Biological Standardization : ECBS) に提出された WHO-GL 案の内容を班員で議論し、その結果を分析し、我が国へ SLP を導入するに当たっての問題点を洗い出した。

日本における SLP 審査を実施する機関について求められる要件、SLP 審査の導入において問題となる点を整理し、問題を解決するための具体的な対応策を検討しながら、適任機関の検討を行った。さらに、WHO は製剤毎の Recommendation あるいは Guideline において SLP 様式のモデルを示していることを踏まえ、我が国で対応できる SLP の様式について、承認申請書の記載内容に照らした SLP 様式の作成方針を検討した。また、SLP 導入にあたり整備すべき法令等の検討を行った。

WHO が示す国際的な調和を視野に入れたロットリリースのあり方を踏まえ、中・長期的な我が国のロットリリースのあり方の改善策を具体化させるため、必要に応じ規制当局である厚労省と協議を行い、提言書をまとめた。

(倫理面への配慮)

実験動物の取り扱いに際しては、国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得たうえでを行った。飼育管理は国立感染症研究所動物実験実施規程に準じて行った。

## C. 研究結果

### 1) 全体概要

本研究班では、国際調和を考慮し日本のワクチンの国家検定とロットリリースのあり方を検討していくことにした。現実問題としては、SLP 審査の導入が課題となるが、SLP 審査の制度を日本としても導入すべきであるということで概ね一致した。本研究班では、まず現状の国家検定制度で保証している品質レベルを低下させることなく、近い将来導入ができるような SLP 審査の導入について検討し、その案を提言していくことを目標とした。SLP 審査は、現在実施している国家検定(試験)に追加する形で、ロットリリースを行う際に感染研が実施していくことが現時点では最も適切であるが、その際には、承認に関する情報や GMP 調査に関する情報が不可欠となることが課題として挙げられた。

SLP 導入に向けて、SLP 審査の対象とする製剤は治療用ワクチンを除く全ワクチンとし、事前準備として SLP 審査を担当する感染研への承認書の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された。SLP 様式の作成については、WHO Technical Report Series (TRS) 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 様式のモデルを参考として作成すること等の方針が決められた。SLP 審査は最新の承認書に基づき審査をする必要があるため、承認事項の一部変更承認申請(一変)があった際の感染研へ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。



また、SLP 審査における判定の考え方については、製造販売承認を担う厚労省医薬食品局審査管理課及び PMDA 生物系審査第二部、GMP 適合性調査を担う厚労省医薬食品局監視指導・麻薬対策課（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。

SLP 審査を国家検定に導入する際に必要となる関係法令等の整備については、監麻課において検討することとし、SLP 審査を本格施行する前に、試行を行い、SLP 審査システムや SLP 様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との結論に至った。

こうした研究成果に基づき、平成22年12月10日に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ール・レビュー制度導入の提言」が提出され（資料1）、平成23年4月8日に厚労省医薬食品局監麻課からワクチンの国家検定への SLP 審査導入に係るパブリックコメントの募集「薬事法施行規則の一部改正等に関する御意見の募集について」がなされた（資料2）。平成23年7月4日には薬事法施行規則の一部改正、薬事法第四十三条第一項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等（昭和三十八年厚生省告示第二百七十九号）の一部改正、薬事法施行規則第百九十七条第二項第一号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する生物学的製剤である医薬品（厚生労働省告示第二百二十五号）が発出され、平成24年10月1日から SLP 審査が制度化され国家検定において施行されることになった（資料3）。平成23年7月8

日には、厚労省医薬食品局監麻課から薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置について（薬食監麻発0708第4号及び第6号）がそれぞれ各都道府県衛生主管部（局）長及び国立感染症研究所長、薬事法施行規則の一部を改正する省令等の公布に伴う試行期間の設置及び同期間の活用について（依頼）（薬食監麻発0708第5号）が社団法人細菌製剤協会理事長に通知され、SLP 審査の円滑な施行を行う観点から試行期間が設置された（資料4）。

## 2) 各研究分担者の結果報告の要約

**倉根研究分担者：**近年、動物を使用した国家検定試験を見直す動きが世界的に広がっている。本研究では、致死的な攻撃試験を行っている狂犬病ワクチンについて国際的な動向の情報収集を行うとともに、人道的エンドポイントの導入の検討および *in vitro* 不活化試験法の開発を行った。その結果、動物用ワクチンについては代替法の導入が進んでいるものの、ヒト用ワクチンでは今後国際的バリデーションの実施を含めた検討が必要であることが分かった。攻撃試験を実施する際には、試験結果に影響を及ぼさない範囲で出来る限りの動物に対する苦痛軽減措置が取られることが強く求められている。そこで、人道的エンドポイントの導入について検討した結果、動物が苦痛を感じる期間を約4日間短縮できることが明らかにされた。また、今回開発した *in vitro* 試験法は現行の哺乳マウス接種法に比べ約5倍の高い検出感度を有することが明らかにされた。今後、国際的な動向を踏まえこれらの試験法改善に向けて努力

していくことが重要と考えられた。

荒川・柴山研究分担者：この研究では、ユニセフ等国連機関に輸出されるワクチンの国による品質保証の方法について WHO の考え方と日本の現状を比較検討した。WHO は国連機関が買い上げるワクチンについては製造/リリース国が証明書(Certificate)を発行することを求めている。そして、この証明書は、少なくとも SLP の審査によることが明記されている。全ロットの試験は求めている。そのロットリリースは法律に基づいていることを求めている。日本からは、BCG ワクチンがユニセフ向けに輸出されている。日本においては輸出用ワクチンのロットリリースについては法律で規定されていない。そのため輸出にあたっては、感染研においてロット毎に SLP を審査し、また 10 ロットに 1 ロット程度の割合で依頼試験として試験を実施し、それらの結果を考慮して感染研所長名で証明書を発行して国としてのロットリリースとしている。また、承認や変更の管理に関しても輸出用ワクチンには日本においては法律の規定がないが、WHO はこれらについても製造国の NRA の関与を求めている。BCG ワクチンについては、輸出向け製品は国内向け製品と同じ製法、製造工程を用いているため、国内向け製剤とほぼ連動しており、感染研としては現行の方式で実質的には国内向け製品と同等の品質保証がされていると解釈している。しかし WHO は今後、製造/リリース国の NRA の関与を強く求めてくる傾向にある。これらの状況から、今後日本においても輸出向けワクチンについても関連法令および品質保証体制を整備するのが望ましいと考えられる。

ところで、感染研においてユニセフ向け輸出用 BCG ワクチンの 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いるが、これまで審査に提出されたロットでは特段の逸脱はない。実際、依頼試験の力価試験で不適合になったロットも無い。国内向け製剤の国家検定は、全ロット検定(試験)が実施されているが、WHO から全ロット検定(試験)の廃止を提案されているところである。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。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、実際には承認書にどこまで記載されているかについては、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、実際に全ロット検定(試験)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。

浜口研究分担者：我々は異常毒性否定試験の国際調和に向けた対応のため、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今後のあり方について (H21-22 年度)、また 3R の観点から試験法の改良について (H23 年度) 検討してきた。

今後の異常毒性否定試験のあり方に関しては、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、SLP での確認が可能になると思われる。安定した均一性の確認ができた所で、異常毒性否定試験の国家検定項目からの削除可能と考えられる。しかし、①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。②異常毒性否定試験に用いる接種サンプル量は 3R の考え方に基づき、動物への負担を考慮し設定する事を検討する。③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、導入が可能であるならば、検討する。SLP 導入一定期間後、上記(①～③)の考え方について検討を行うことが示された。

また試験法の改良に関してはワクチン接種後の体重減少率の高い肺炎球菌ワクチンについて、3R の苦痛軽減の観点より、接種量の変更が可能か検討した。通常 5mL の肺炎球菌ワクチンを接種すると、-10 から-15% の体重減少が接種後 1 日目、2 日目に認められる。そこでワクチンを 5mL, 2.5mL, 1mL, 0.5mL で接種した所、何れにおいても著大な体重減少の改善は認められず、0.5mL においても-8%前後の体重減少が認められた。また、病理・血液検査に関しては 5mL 接種との変化は認められなかった。

よって肺炎球菌ワクチン接種後に起こる体重減少は、接種量とは関係なく、製剤それ自体の特性によるものであると考えられた。製剤の特性として体重が減少する場合は、変更の必要性は無いと考えられる。

加藤研究分担者：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である。

SLP 審査により、製品の均質性、安定性が優れており製造所と国の二回の試験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。

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。今後、稼働すると思われる結核感染症課に設置されるワクチンの副反応情報を管理する一元化システムが注目される。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。

内藤研究分担者：感染研で実施されているワクチンに対する国家検定の品質の向上に向けて、国際調和も視野に入れて検討を行った。WHOでは、ワクチン規制機関／制度の評価指標を公開している。この評価指標を用いて我が国の国家検定制度を検証したところ、幾つかの点で齟齬が見られた。特に、ワクチンのロットリリースを規制当局が許可する際に、SLPの審査を実施すべきとしている点で、大きな違いが認められ、早急な対応が必要と考えられた。

国家検定を含む我が国の薬事制度の歴史

を検討したところ、現行の試験を中心とする検定制度は、昭和22年の導入当初にまで遡ることができることが分かった。その後、昭和54年の薬事法改正により、医薬品の規制は、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などを評価・確認する「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が、検定制度には大きな変更が加えられることはなかった。国家検定にSLPを審査する制度を導入することは、現行の我が国の薬事制度にも整合的であると考えられた。

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。改正された薬事法施行規則では、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、合否を判定する。今般の法令改正により導入される制度は、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と考えられた。SLP審査制度を実効性のあるものとするためには、SLPの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様式のあり方について、関連する法令等及びWHOガイドラインに基づいて検討した。その結果、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。

SLP審査制度が導入されることにより、感染研には、ワクチンのロットごとの製造及び試験に関する情報が、これまで以上に集積されることになる。これらの情報を適切に評価、利用する方策を検討することが、国家検定の品質のさらなる向上にとって重要と考える。

**高橋研究分担者：**感染研で平成19年に実施したEPI関連ワクチン（沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（DPTワクチン）、BCGワクチン、経口生ポリオワクチン及び乾燥弱毒生麻しんワクチンの4製剤と、DPT用ジフテリア・破傷風トキソイド、ポリオワクチン、麻しんワクチンの中間段階）について、そのSLPの精査に関する事項を検証した。上記4製剤の最終製品および中間製品について検定提出時の合計73ロットを対象にした。製剤の内訳はDPTワクチンが54ロット、BCGワクチンが9ロット、ポリオワクチンが2ロット及び麻しんワクチンは8ロットであった。試験担当者が各ロット当たりSLPの査読に要した時間は、概ね30-60分であった。実施後の担当者の意見として、利点は、製造工程と試験に関する全体像の把握ができたこと、製造所で行っている試験法の問題が明らかになったことがあげられた。問題点は、作業が予想したより大変であること、書類の保管場所の確保が必要であること、査読を行うに必要な教育と人材育成が必要であること、製造所間でSLPへの対応に差があったこと、さらにSLPに記載されるべき内容に関し検討をする必要がある等であった。また、生データを電子化

で提出してもらおう等の効率化を検討する必要があるとの意見があった。すべての担当者はSLP導入の必要性を感じているが、業務量が増えること、またその業務に対する人事評価の位置づけに対する所の対応を求めていることを総括している。

ワクチンのロットリリース時のSLP審査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。

**落合研究分担者：**WHOはワクチンのロットリリースに対する基本的な考え方として、規制当局は最低限、製造所が作成したSLPの審査に基づきロットリリースを実施することを要求している。一方、我が国の国家検定では製造販売業者に対して自家試験の記録を記載した書類の提出は求められているが、検定機関における自家試験記録の評価は制度化されておらず、製造記録の提出も求められてこなかった。本研究班の成果に基づき「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」がなされ、ワクチンの品質保証システムの向上、また国際調和の観点から、我が国においてSLP審査が国家検定の一部として制度化され導入されることになった。

国家検定へのSLP審査の導入により、感染研は、ワクチンの承認事項の一部変更等の情報やロット毎の品質に関わる多くの情報を得ることになる。我が国唯一の生物学的製剤の検定機関として感染研は、予防接種後副反応報告の調査・評価に協力するとともに、副反応報告から得られた情報を活用しワクチンの品質及び品質管理手法等に係る改良の検討を進めることで、ワクチンのさらなる品質向上に貢献していくことが重要と考えられた。そのためには、関係機関が必要な情報を共有し有効に活用する仕組みを制度化していく必要がある。

一方で、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と考えられたが、試験所の国際標準規格であるISO/IEC17025の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が望まれた。また、各国検定機関との情報交換及び意見交換を通じ、検定手法の国際的な調和を図ると共に、感染研で実施する国家検定の品質マネジメントシステムを適宜改善し、検定業務の品質向上につなげていくことは重要であると考えられた。

**佐々木研究分担者：**新型インフルエンザワクチン(H1N1)の緊急輸入に当たり、GSK社及びノバルティス社にGMP調査に出かけた。その際に、新型インフルエンザワクチン並びに他のワクチンに対する国

家検定制度を調査した。収集情報より、日本と欧米の違いを要約すると、①日本とEUは検定料金を支払い、試験項目も明らかにしているが、米国、カナダでは無料であるためか、試験項目は明らかにされていない、②日本では検定用製品の抜き取りは薬事監視員が行うが、欧米では製造所が行い、製造後直ちに製品を検定機関に送付することが可能である、③出荷承認書（日本の検定結果の通知）は、日本では郵送であるが、欧米ではFax又はE-メールで行っている、④日本では検定合格品に検定証紙を貼付しなければならないが、欧米では貼付しない。今後、検定品の抜き取りや検定合格証紙の貼付等については、海外の現状を考慮しつつ見直し検討も必要と提言した。

更に多くの国内外のワクチンメーカー及び血液製剤メーカーのGMP調査を通じて、現行の検定合格証紙の貼付は製品品質確保上のメリットはなく、検定証紙を廃止した方が国際的かつ国内的にも歓迎されるものとの結論に達した。ただし、検定合格証紙の廃止に関わらず、日本でも医薬品を医療従事者・患者・医療消費者まで安全に届けるためには、GDP（医薬品の適正流通）の強化が必要であることを提言したい。

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。

終元研究分担者：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 審査試行を行い、その業務量および問題点を検討することを目的とした。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、それに伴って審査に要する時間も増加した。SLP 審査は、均一な品質のワクチンをロットリリースするための有用な制度であるが、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た。本検討により、平成24年10月からの SLP 審査導入に確実に対応するための、実地検討情報が得られた。

岩城研究分担者：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。WHO の DPT ワクチンに関する Minimum Requirement は1990年に発行された TRS800 に規定されているものが現行のレギュレーションである。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が検討されており、D、T、P の全てについてのアップデートがなされる予定である。さらに、昨今の多価ワクチンの世界的使用に対応するため、「D および T を基本成分とする混合ワクチン (DT-based combo vaccines)」についても検討が開始されている。DPT のうちでは、先行する形で昨年 ECBS において、百日咳成分（無細胞）の Recommendation

(Minimum Requirement ではなくこのような呼称が採用されている)の制定が提案されている。D、T および Combo vaccine についても検討が開始され、2012 年の ECBS における Recommendation の制定に向けて作業が進められている。分担者は、これらに関する 2011 年の drafting group meeting および informal consultation に WHO temporary adviser の立場で参加した。

#### 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 審査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審査する制度をワクチンの国家検定に導入することを提言としてとりまとめた。

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 年に WHO-GL を作成した。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 を審査し、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、その内容を審査することについては、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 を審査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 の審査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 の審査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 の審査を導入することで、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、国家健康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。

SLP 審査の導入に向けてワクチン製品毎の SLP 様式の作成方針等、具体的な検討が進められ、検討の中から、SLP 審査における判定基準の考え方について、製造販売承認及び GMP 適合性調査を担当する厚労省、

PMDA 並びに SLP 審査を担当する感染研との間で適合・不適合の考え方に齟齬がないようにするため、SLP 審査を担当する感染研は、人材育成のための教育訓練制度を拡充するとともに、厚労省、PMDA との間で情報交流を深め、品質管理・品質保証に関する知識を深めていく必要がある。これまで感染研は、承認書の内容を業務上知る得る立場にはなかったが、SLP 審査の導入により感染研に承認書が提出されることになった。承認書の規格と検定基準に不一致が見られるケースが存在することから、検定基準には適合しているものの承認書の規格には適合していない検定試験結果を得た場合の対応について、早急な検討が必要である。将来的に、検定基準を承認書の規格に一致させていくといった考え方もあるが、承認規格の設定等にも影響を及ぼす可能性があることから、厚労省及び PMDA 等とも十分に協議し結論を出す必要がある。

現在の国家検定制度の課題として、検定合格証紙、併行検定、全ロット検定試験等が挙げられた。全ロット検定試験については、全ロット検定試験を見直し、(製品毎のリスク評価等に応じた)一部ロット検定試験を認めるような制度の導入についての検討が望まれること、及び生物基の医薬品各条でくくられている製剤毎の検定基準を見直し、製品毎の設定を認める様な制度の検討が必要と思われること等の具体的な提案がなされた。提案内容は合理性が認められるものの、これらの制度の導入には法令上の整理が必要であり、解決すべき大きな問題があることから、今後、十分な検討が必要とされた。我が国の国家検定制度を国際的な流れと調和させながら改善していくと

ともに、国家検定、承認審査、GMP 適合性調査、市販後調査を担当する組織間の連携、GMP 調査報告及び予防接種後の副反応情報を含む有害事象報告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及び制度全体の方向性についての検討が望まれる。今後も、規制当局である厚労省、GMP 調査及び承認審査等を担当する PMDA と緊密な連携を図ることが重要である。

## E. 結論

本研究班の調査・研究の成果に基づき、早急に我が国にも SLP 審査制度を導入する必要があると考えられた。そこで、製造販売業者に SLP の提出を求め、その内容を感染研が審査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。平成 23 年 7 月 4 日に、薬事法施行規則の一部改正等、国家検定への SLP 審査導入に係る関連法令が発出され、平成 24 年 10 月 1 日から国家検定において SLP 審査が施行されることになった。ワクチン等の生物学的製剤の品質保証システムの確立は国家戦略でもあり、国民の健康維持に不可欠である。新たに我が国の国家検定に導入される制度は、試験に加えて SLP 審査を実施することで、国際的なロットリリース制度との調和が図られるとともに、国民の健康危機管理上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し、ワクチンに対する安全・安心の保証に繋がることが期待される。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saijo, M., Ami, Y., Suzaki, Y., Nagata, N., Iwata, N., Hasegawa, H., Iizuka, I., Shiota, T., Sakai, K., Ogata, M., Fukushi, S., Mizutani, T., Sata, T., Kurata, T., Kurane, I., Morikawa, S.: Virulence and pathophysiology of the Congo Basin and West African strains of monkeypox virus in non-human primates. *Journal of General Virology* 90:2266-2271, 2009
- 2) Horino A., Kenri T., Sasaki Y., Okamura N., and Sasaki T.: Identification of a site-specific tyrosine recombinase that mediates promoter inversions of phase-variable mpl lipoprotein genes in *Mycoplasma penetrans*. *Microbiology* 155: 1241-1249, 2009
- 3) Mizukami T, Masumi A, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Naito S, Maeyama J-I, Furuhashi 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
- 4) 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, 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
- 5) 佐々木次雄：国際調和を踏まえた無菌試験法の改正、*医薬品研究*, 40: 432-441, 2009
- 6) 神谷茂、蔵田訓、佐々木次雄、柳田修、跡見裕： *Helicobacter pylori*とマイコプラズマの重複感染、*Helicobacter Research*, 14: 33-38, 2010
- 7) 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
- 8) 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
- 9) S. Kojima, S. Okada, T. Sasaki, T. Oba, A. Fujise and K. Kusuyama: Reliability Study for Membrane-Processed Water for Injection (WFI), *PDA Journal of GMP and Validation in Japan* 13: 2, 47-55, 2011
- 10) Kataoka, M., Ochiai, M., Yamamoto, A., Horiuchi, Y.: A need for careful evaluation of endotoxin contents in acellular pertussis-based combination vaccines. *Biologicals*, 40, 49-54, 2012

## 2. 学会発表

- 1) 伊藤（高山）睦代，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、平成22年12月、東京
- 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
- 5) 伊藤（高山）睦代、中道一生、山口（木下）一美、王麗欣、林昌宏、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不活化試験法についての検討：第15回日本ワクチン学会学術集会、平成23年12月、東京
- 6) 水上拓郎、倉光球、百瀬暖佳、滝澤和也、益見厚子、石井健、浜口功：網羅的遺伝子発現法を用いた経鼻インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発. 第15回日本ワクチン学会学術集会、平成23年12月、東京

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
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是、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