

## 対応② / 薬食監麻発0925第10号通知の改正

### ●指定製剤に関する取扱い等について(薬食監麻発0925第10号) 抜粋 (改正後の現行)

- 3 指定製剤に該当する品目に係る検定の申請は、当該品目について一部変更承認がなされ、かつ当該申請に係る医薬品が当該一部変更承認後に市場へ出荷される場合にあっては、当該一部変更承認後に行うことを原則とすること。ただし、当該一部変更承認の内容が、薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第60条第1項に規定する厚生労働大臣の定める基準、当該品目に係る製造・試験記録等要約書の様式並びに当該申請に係る製造・試験記録等要約書及びその検定のいずれにも影響がないことが明らかであると認められる場合にあっては、この限りでないこと。なお、この取扱いについては以下について留意すること。
- (1) 上記ただし書に該当する場合であっても、新規則第197条の5第1項に規定する製造・試験記録等要約書の様式の変更又は変更の確認の申請は行う必要があること。
  - (2) 上記ただし書の適用が可能であるかどうかについては、予め国立感染症研究所と協議し、確認することが望ましいこと。
  - (3) 上記ただし書の適用が可能と認められた場合にあっては、当該一部変更承認が当該申請に係る検定の合格後となることについても、原則として認められるものであること。
  - (4) 上記ただし書を適用した場合に、事後、状況の変化が生じた場合にあっては、速やかに関係機関に相談すること。

「指定製剤に関する取扱い等について」(薬食監麻発0611第7号)

平成25年6月11日 発出 / 平成25年7月1日 適用

13

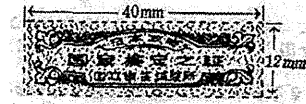
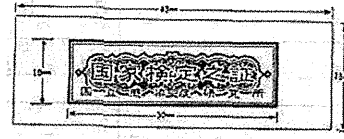
## 検定合格証紙

14

## 検定合格証紙

### 【検定合格証紙】

(旧・薬事法施行規則 様式第96)



15

## 薬事法施行令第60条・第61条①

### ●旧・薬事法施行令(昭和36年政令第11号)抄

(検定合格証紙)

第六十条 検定機関は、前条の規定により送付された試験品について、厚生労働大臣の定める基準によつて検定を行い、その結果を都道府県知事に通知し、かつ、当該医薬品又は医療機器が検定に合格したときは、所要数の検定合格証紙を送付しなければならない。

(検定合格証紙による封)

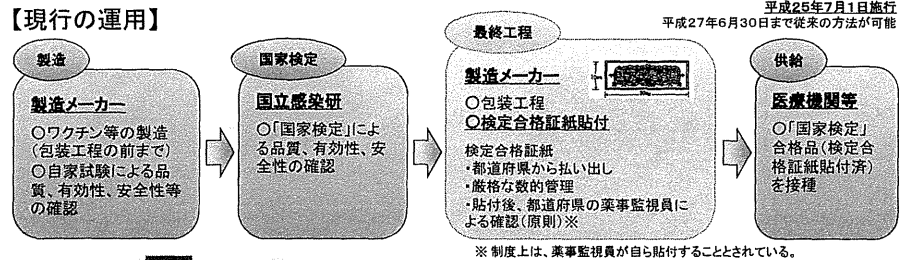
第六十一条 都道府県知事は、前条の規定により検定の結果の通知を受けたときは、これを出願者に通知し、かつ、検定合格証紙の送付を受けたときは、厚生労働省令の定めるところにより、薬事監視員に検定に合格した医薬品又は医療機器を収めた容器又は被包に検定合格証紙で封を施さなければならない。

16

# 検定合格証紙の廃止・簡素化について

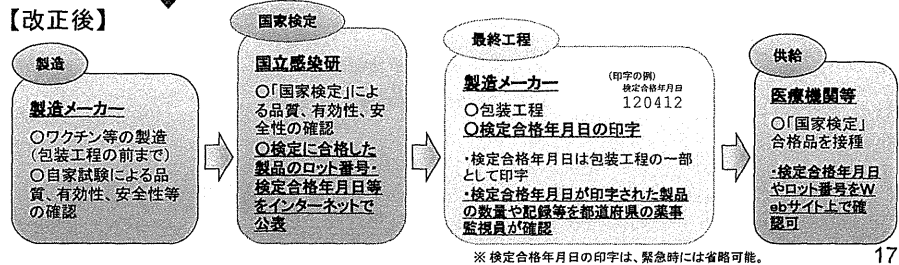
改正政令は平成25年1月30日に公布  
改正省令は平成25年6月11日に公布

## 【現行の運用】



【現行制度の課題】  
○ 証紙貼付数が多量のため、薬事監視員が自ら貼付を行うことが困難な場合がある。  
○ 特に緊急時にあつては、供給の妨げになるのではないかと懸念がある。

## 【改正後】



※ 検定合格年月日の印字は、緊急時には省略可能。

# 薬事法施行令第60条・第61条②

## ●薬事法施行令(昭和36年政令第11号)抄(改正後の現行)

(検定合格証明書)  
第六十条 検定機関は、前条の規定により送付された試験品について、厚生労働大臣の定める基準によつて検定を行い、その結果を都道府県知事を経由して出願者に通知し、かつ、当該医薬品又は医療機器が検定に合格したときは、出願者の氏名及び住所その他の厚生労働省令で定める事項を記載した検定合格証明書を都道府県知事を経由して出願者に交付しなければならない。

(検定に合格した医薬品等に係る表示)  
第六十一条 出願者は、前条の規定により検定合格証明書の交付を受けたときは、検定に合格した医薬品又は医療機器を収めた容器又は被包に、厚生労働省令で定めるところにより、当該検定に合格した旨その他の厚生労働省令で定める事項の表示を付さなければならない。ただし、当該医薬品又は医療機器が、緊急に使用される必要があるため当該表示を付すいとまがないと認められるものとして厚生労働大臣の指定するものである場合その他の厚生労働省令で定める場合は、この限りでない。

2 都道府県知事は、薬事監視員に前項の規定による表示が付されていることを確認させなければならない。  
「薬事法施行令の一部を改正する政令」(平成25年政令第19号)  
平成25年1月30日 公布 / 平成25年7月1日 施行

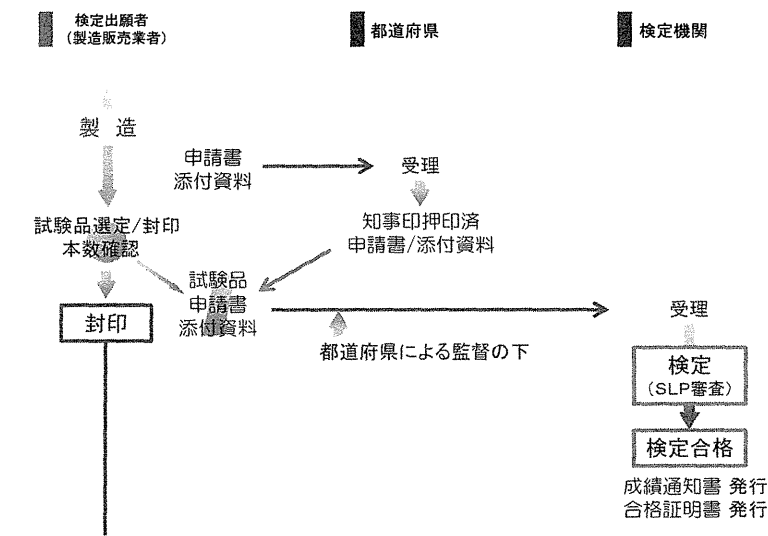
シンポジウム資料

# 検定合格証紙制度廃止関連の改正等

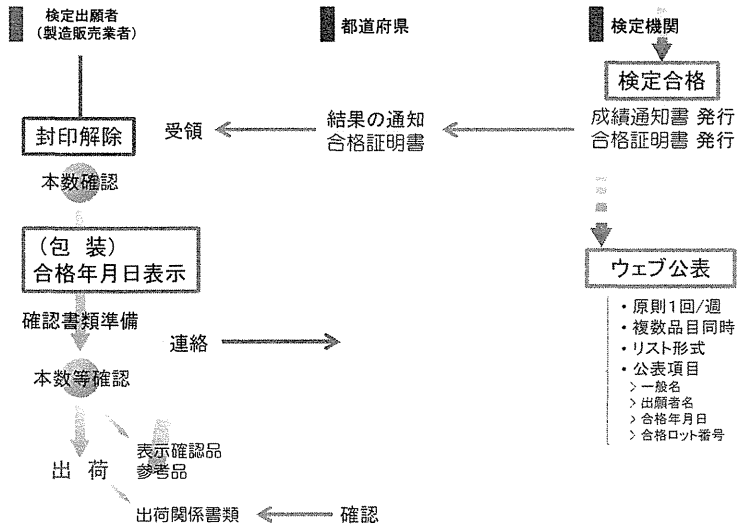
- 省令・通知の改正等
  - ① 「薬事法施行規則の一部を改正する省令」(平成25年厚生労働省令第78号)
  - ② 「薬事法施行令の一部を改正する政令等の施行等について」(平成25年6月11日付け薬食発0611第3号厚生労働省医薬食品局長通知)
  - ③ 「薬事法施行令の一部を改正する政令等の施行に係る取扱い等について」(平成25年6月11日付け薬食審査発0611第1号・薬食監麻発0611第15号厚生労働省医薬食品局審査管理課長・監視指導・麻薬対策課長連名通知)
- 効力を失った通知
  - ① 「国家検定業務の厳正な実施および医薬品製造業者に対する監視指導体制の強化について」(昭和42年12月27日付け厚生省発第318号厚生事務次官通知)
  - ② 「検定合格証紙の取扱い(前渡)について」(昭和36年5月20日付け薬発第201号厚生省薬務局長通知)

平成25年7月1日 新制度施行  
(平成27年6月30日まで経過措置あり)

# 新しい検定の流れ①



## 新しい検定の流れ②



21

## ウェブ公表情報

### ●検定合格ロットに関する情報

「検定合格情報」

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kentei-info.html>

感染研ホームページ > 国家検定情報 > 検定合格情報

### ●新制度移行品目等に関する情報

「新しい検定制度に移行した品目の一覧」

[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/iyaku\\_kuhin/kentei\\_ikou/](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyaku_kuhin/kentei_ikou/)

厚労省ホームページ > 政策について > 分野別の政策一覧 > 健康・医療 > 医薬品・医療機器 > 新しい検定制度に移行した品目の一覧

22

## まとめ

- 検定は、少なくとも昭和30年代から続いてきた、歴史ある制度。
- 検定合格証紙の廃止及びSLP制度の導入は、検定制度の歴史の中で、大きな転換点となりうるもの。
- 一方で、SLP制度をはじめ、導入されたばかりの制度は、運用に当たり、様々な個別課題が生じるのが常。

関係者総員で

実効性のある制度に育てていくことが重要

23

ご静聴ありがとうございました

24

## S1-3

## -試験検査機関の立場から-

## ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度

国立感染症研究所 検定検査品質保証室

内藤 誠之郎

医薬品については、その安全性、有効性及び品質を担保するために、製造販売承認、GMP、製造販売後調査など、医薬品の開発・製造・販売・使用の各段階で、多くの規制・制度が設けられている。これらに加えて、ワクチンについては、製品のロットごとに指定機関の検定を受け、合格したものでなければ販売等ができない制度（国家検定）が定められている（薬事法第43条）。このような、製品のロットごとに国の規制当局がその市場への出荷許可に関与する制度（ロットリリース制度）は、我が国に独自のものではなく、欧州、米国を含む世界中の多くの国で実施されている。世界保健機関（WHO）でも、以下のような理由からワクチンに対するロットリリース制度の実施を強く推奨している。①ワクチンは健常者（多くの場合、乳幼児）に接種される。②ワクチンの品質不良（安全性、有効性）の問題は短期間では明らかにならず、被害が拡大しがちである。③ワクチンの品質問題は、公衆衛生政策、感染症対策に大きな影響を及ぼす。④生物学的製剤であるワクチンは一般的に、化学合成される医薬品に比べて管理がむずかしい。このような理由から、ワクチンに対しては多くの国々がロットリリース制度を導入しているが、その内容は必ずしも同一ではない。ワクチンの流通がグローバル化するにしたがい、この点が問題となってきた。そこで、WHOでは2010年にガイドライン（Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities）を制定し、国際調和を図っている。ガイドラインでは、規制当局は、①製造（販売）業者から提出される製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol; SLP）の審査 ②製造業者とは別に独自に実施する試験の結果から、ロットリリースの可否を判断することとされている。これらのうち「SLP審査」は、当該ロットが承認事項に適合していることを確認するために実施することが必須とされているのに対して、「試験」はSLP審査を補完するものとの位置づけである。以上のような背景から、本邦においても薬事法施行規則等が改正され、一年余りの試行期間を経た後に、平成24年10月1日から国家検定にSLP審査制度が導入された。このように本邦においては、SLP審査制度は開始されたばかりであり、未だ制度としては十分に成熟していない。SLP審査制度の導入を最大限に国民の利益にするためには、SLP審査を単なる市場への出荷許可の一過程で終わらせるのではなく、その結果を医薬品の品質の向上に役立てることが肝要と考える。本講演では、国立感染症研究所内で実施したSLP審査制度に関するアンケートの結果も踏まえて、国家検定を実施する国立試験研究機関の立場から、SLP審査制度における現状とこれからの課題について論じたい。

## SLP審査制度の現状とこれからの課題 — 国立試験研究機関の立場から —

国立感染症研究所  
検定検査品質保証室  
内藤誠之郎

### 国家検定 “Independent Lot Release” は 多くに国で実施されている

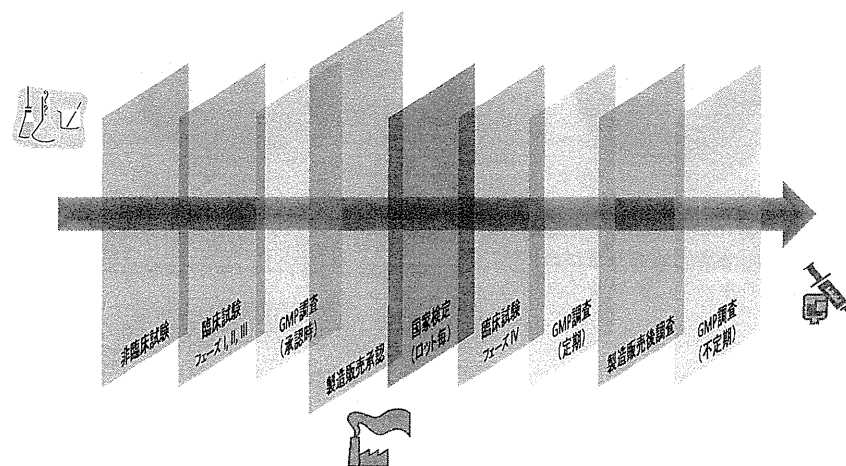
Vaccine lot release conducted by the regulatory authorities is part of the regulation of vaccines and involves the independent assessment of each individual lot of a licensed vaccine before it is released onto the market.

規制当局によって実施されるワクチンのロットリリースは、ワクチンに対する規制の一つであり、承認されたワクチンの個々のロットについて、それが市場に出荷される前に（製造販売業者から）独立に評価することである。

It is strongly recommended that NRAs/NCLs ensure there is independent lot release for vaccines used in their country either based on their own evaluation, using as a minimum a thorough review and approval of the manufacturers' summary protocol or through recognition of the decision of another regulatory authority.

NRAs (National Regulatory Authorities; 国家規制当局)/NCLs (National Control Laboratories; 国立試験検査機関)は、自国で使用されるワクチンに対する“Independent Lot Release” (製造販売業者から独立したロットリリース)を実施することが強く推奨される。“Independent Lot Release”は、自ら実施する評価(最低限、製造所のSLPを審査して承認することにより行う)に基づくか、他国の規制当局による決定を受け入れるかのどちらかである。

## 医薬品の品質を担保するするための様々な規制・制度



シンポジウム資料

### なぜ “Independent Lot Release” が必要なのか？

- Vaccines are biological products used in healthy populations.
  - ワクチンは健康者に使用される。
- The impact of using sub-standard lots may not be known for a very long time (years). Similarly, safety issues with a particular lot may not be known immediately (within a few hours) after administration, and could have a drastic impact should a large number of healthy individuals receive vaccines before the problem is recognized.
  - ワクチンの品質不良の問題は短期的には明らかにならず、被害が拡大しがちである。
- Problems regarding vaccine quality have a direct impact on the public acceptance of immunization programmes, thus potentially compromising public health strategies.
  - ワクチンの品質問題は公衆衛生政策に影響を及ぼしかねない。
- Furthermore vaccines and many of the tests applied to them are of a biological and complex nature, and have an inherent potential for variability.
  - ワクチンそのものとそれに対する試験法は生物学的なものであり、複雑で本来的にばらつきが大きい。
- Finally, reference standards used in the testing of vaccines are also biological in nature and prone to the same issues of complexity and stability as the vaccines themselves.
  - 試験に使用される標準品も生物学的なものであり、ワクチンそのものと同様な問題を抱えている。

## SLPの記載内容

### Identity of manufacturer

- Name of the manufacturer

### License number

- Unique license number

### Site(s) of manufacturing

- Site of manufacturing for each bulk, final bulk and final product

### Name and lot number

- Name and lot numbers of the final products, bulk, final bulk and the diluents if applicable.

### Lot size

- volume, number of doses and type of container

### Expiry dates

- For each starting material (if applicable), intermediates, final bulk, and final product.

### Dates of manufacturing

- Of each critical starting material (e.g. seed lots, cell banks, starting materials of animal origin etc.), intermediate, final bulk and final product

(出典 Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. WHO, 2010)<sup>5</sup>

## SLPの記載内容(つづき)

### Flow chart

- Flow chart for the traceability of manufacturing process for major components including lot numbers

### Strains and cell substrates

- Name, seed lot number, passage number

### Manufacturing process

- Each production processes (such as cultivation, purification, inactivation, etc.), the methods of QC tests as well as their release specifications and the results obtained. Lot number of intermediates and their size/volume, storage conditions.

### Formulation

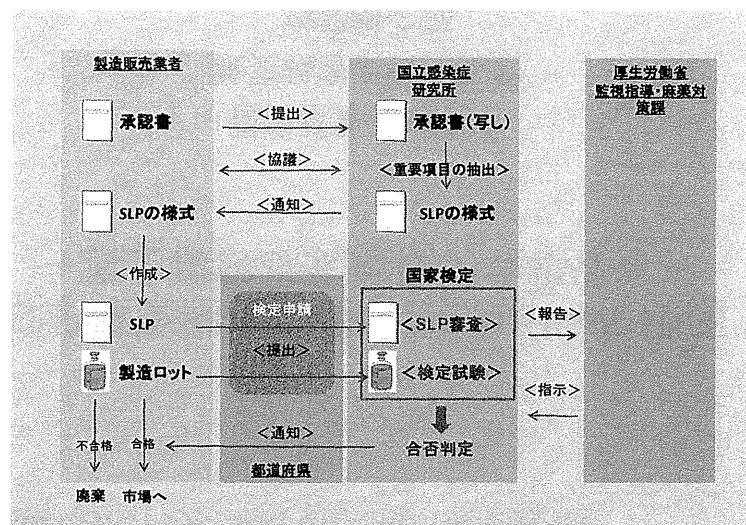
- Amount of active components in the final formulations, with the lot numbers and volumes of bulk concentrates. Storage condition.

### Quality control tests

- Actual results of tests on critical starting materials, intermediates, final bulk and final product and the specification. Include the individual tests and the mean value.

(出典 Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. WHO, 2010)<sup>6</sup>

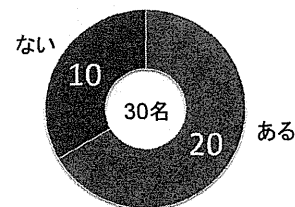
## 国家検定とSLP審査



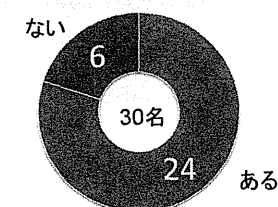
## SLP審査業務に関するアンケートの実施

- 実施期間 平成25年12月4日～19日
- 対象 感染研の職員個人 (SLP審査業務に携わっていない職員も含む)
- 無記名での回答可
- 30名の職員から回答があった

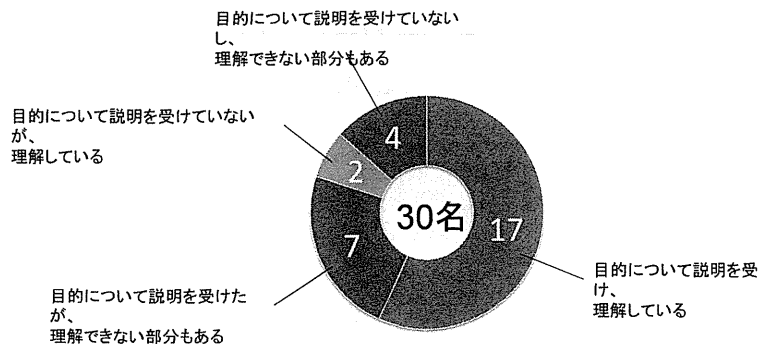
SLP様式の作成業務に従事した経験



SLPの審査業務に従事した経験 (SLP中の自家試験記録の精査を含む)



**SLP審査制度の導入にあたって、  
制度の目的について説明を受けましたか？  
現在、その目的についてどのように理解していますか？**



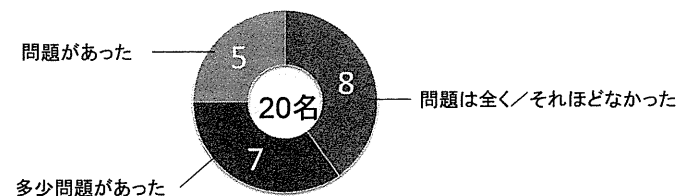
**SLP審査の目的について、どのように理解していますか？**

1. WHOのガイドラインでもロットリリースの必須項目とされており、国際標準との整合性を確保し、国際調和を進める観点から必要(10件)。
2. ワクチンロットごとの製造及び試験情報を集め、精査し評価することで、ワクチンの品質を確保する(9件)。
3. ワクチンの品質確保のため、製造販売承認事項への適合性を、製造販売業者とは独立に国においてもロット毎に確認する(8件)。
4. 自家試験記録の精査や国家検定の試験のみでは気づかない問題点の発見につながる(2件)。
5. 多様な有害事象・副反応に対し迅速かつ適切に対応できる可能性がある(1件)。
6. 国家検定の効率化につながる(1件)。
7. 製造(販売)業者に緊張感を与え、品質管理などの向上を促す(1件)。

**SLP審査について、理解できないところは？**

1. 書類審査でどこまでワクチンの品質や安全性を確認できるのか、実効性のある制度なのかどうか分からない(4件)。
2. 製造工程に関する部分など、必ずしも専門でない部分の審査も行わなければならないが、試験研究機関である感染研がSLP審査を実施することが最適なのかどうか分からない(2件)。
3. SLP審査と試験の両方を行う必要はないのではないか？(1件)
4. 実際に試験を行って、得られた結果で合否判定することが大切である(1件)。
5. 試験とSLP審査のそれぞれの持つ性格の兼ね合いをどう線引きするのが明確ではない(1件)。

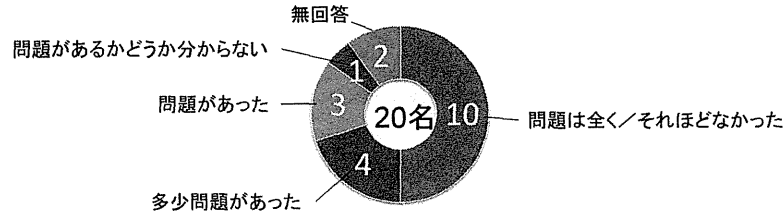
**SLP様式の作成過程において、  
これまでに問題(困難)と感じた点はありましたか？**



**問題(困難)と感じたこと**

1. 外資系のワクチンについては、国内外における規制の違い等もあり、海外製造所との調整に時間がかかった(6件)。
2. メーカー間、製剤間、製品間等での様式の調整に苦労した(4件)。
3. 承認書の内容の理解、解釈に苦労した(6件)。
4. ワクチン製造の知識と経験の不足を感じた(2件)。
5. 単味製剤と混合製剤で同じ中間段階製品を使用しているにもかかわらず、承認書の記載内容が異なることで混乱を生じた(1件)。
6. マスターファイルの取扱い(1件)。

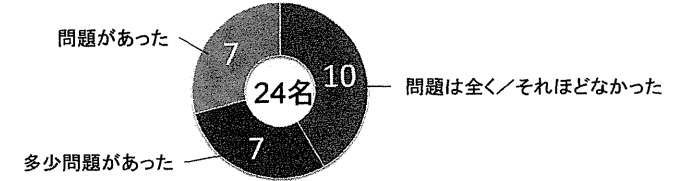
SLP様式の変更または変更の確認を実施するにあたり、これまでに問題(困難)と感じた点はありましたか？  
 (変更または変更の確認に実際に関与した経験のない方は、何か想定している問題(困難)がありますか？)



**問題(困難)と感じた(想定すること)**

- 承認事項一部変更承認の際のSLP様式変更及び検定申請の時期の調整が困難な場合がある(2件)。
- 承認事項一部変更承認後にSLP様式変更される前に検定申請された事例があった(1件)。
- 所内での関係部署が複数にまたがる場合に、調整にやや手間取る場合がある(1件)。
- 微細な変更の場合、様式改訂(再通知)の手続きを経なければならないのかどうかははっきりしない(1件)。

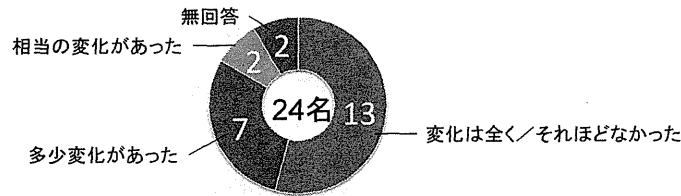
各ロットのSLP審査の過程で、これまでに問題(困難)と感じた点はありましたか？



**問題(困難)と感じたこと**

- 製造所への照会事項増えて、スムーズに回答を得られない場合もある。複数の案件が重なると進捗管理が難しい(6件)。
- 以前よりも業務量が増えて、負担が大きくなった(2件)。
- 製造管理など必ずしも十分な知識と経験がない分野の審査をすることが不安(2件)。
- 法的判断については本省担当課に相談することになり、時間がかかる(3件)。
- メーカーが異なればSLP様式が異なるため、審査業務が複雑になり、難しい(1件)。
- 誤記が多く、業務に支障が生じている(1件)。
- 数値の機械的な確認作業の繰り返しを行っている感覚に陥りやすい(1件)。
- 単味ワクチンと混合ワクチンで同じ中間製品を使用しているも承認書の記載内容に差があり、一方の製剤で適でも、もう一方では不適ということがあり得る(1件)。

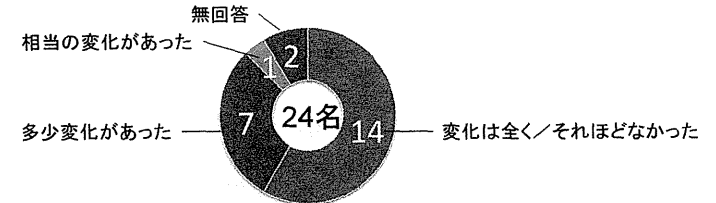
SLP審査導入後、国家検定に係る時間、手順について単純に審査が加わった以上の変化がありましたか？



**どのような変化があったか**

- 製造所への照会・回答や承認書を読み込むことにより、担当する製剤の製造工程や品質管理について理解が深まった(4件)。
- 検定に携わる時間が増大し内容も煩雑化しているが、人員は増えないので厳しい(3件)。
- 所内の関係部署間の連絡・協議を以前よりも頻繁に行うようになった(1件)。
- SLPについて照会をかけた際、書面での正式な回答が来るまでは総合判定を出せなくなった(1件)。
- SLPの照会に係る時間を考慮して、以前に自家試験記録の確認を行っていたタイミングより早めにSLP審査を行うように手順を変えた(1件)。

SLP審査導入後、国家検定期間について何か変化がありましたか？



**どのくらい期間が変化したか**

- 照会・回答に時間がかかり、標準的事務処理期間を超過した場合もある(4件)。
- SLP審査での照会により、検定業務の時間的な負担が格段に増えた(1件)。
- 照会事項は明らかに増加しているが、事務処理期間についてはさほどの変化はない(1件)。
- ほとんど以前と変わらない場合もあり、平均での評価は難しい(1件)。
- 検定に割く時間が多くなったが、人員は増えないので、今までよりも忙しい状況である(1件)。
- SLP様式の変更等、国家検定以外の作業が発生した(1件)。



## SLP制度に何を期待していましたか？今後何を期待しますか？

1. 検定試験項目と試験実施頻度の削減(9件)。
2. 迅速な検定業務の遂行に寄与すること(1件)。
3. 詳細な試験結果や製造工程管理の内容等を確認出来ること(3件)。
4. 記載を提出する義務が生じたことで、再試験実施時等の管理が確実になされることは期待できると考える(1件)。
5. 製造販売承認事項への適合性を、国においてもロット毎に確認することによりワクチンの品質確保に役立つこと(1件)。
6. 国家検定の信頼性の向上(1件)。
7. WHOのワクチンロットリリースガイドラインへの適合及び国際調和(1件)。
8. 検定を担当する職員のワクチン製造・品質に関する知識の向上(2件)。
9. GMPとの連携(1件)。
10. SLP審査を専門に担当する部署の設立(1件)。
11. 重要な項目については、トレンドに変化があれば照会をかけることを考えている(1件)。

17

## 今後の国家検定やSLP審査等ワクチンのロットリリースのあり方についてご意見がありましたらお願いします

1. 検定試験項目と試験頻度の削減(3件)。
2. 現状のままでは人員・予算ともに十分ではない状況が強まっていくと思われるので、対策が必要である(3件)。
3. 試験とSLP審査は質の異なるアプローチであり、片方が他方を肩代わりできるわけではない。試験を廃止する場合には、試験で担保していたことを何で担保するのか、論理的な根拠が必要だと考える(2件)。
4. 他の規制制度(承認審査、GMP、PMS(副反応報告等))との連携強化(1件)。
5. 検定試験やSLPからのロット情報と副反応の症状がリンクされた形で、ワクチンの安全性に関する検討が行われるような制度を構築してほしい(1件)。
6. 製造工程に関する知識・経験を得るために研修制度などを設けてもらいたい(1件)。
7. 各製剤での事例を共有できる場がほしい(1件)。
8. 数値の機械的な判断やトレンド記録などに電子的な支援システムがあるとよい(1件)。
9. GMP調査を実施して製造現場に通じているPMDAの方がSLP審査を実施する機関として適当ではないか(1件)。
10. 単味ワクチンと混合ワクチンの承認書内容をなるべく統一化するようにすべきである(1件)。
11. 現行のSLP審査が製剤の品質維持・向上に貢献するものかが判断出来ない(1件)。

## 国家検定とSLP審査制度の課題

### Resources

- 業務増 人員・予算減 → 限られた資源の最適な配分は？
- 教育訓練(特に製造工程)

### Testing Frequency

- 一部ロット試験の導入は？ Risk-based approach
- Independent testing はなぜ必要か？

### Collaboration

- 承認審査、GMP、PMS ↔ 国家検定、ラボ機能

### International Harmonization

- 業界、規制当局、双方の利益
- 必要なワクチンを必要な人にタイムリーに届ける
- 「安全」「安心」が前提

### Practical Issues

- 一変承認とSLP様式変更／検定申請のタイミング
- 単味ワクチンと混合ワクチンの承認書の整合
- マスターファイルの取り扱い

19

## Collaboration

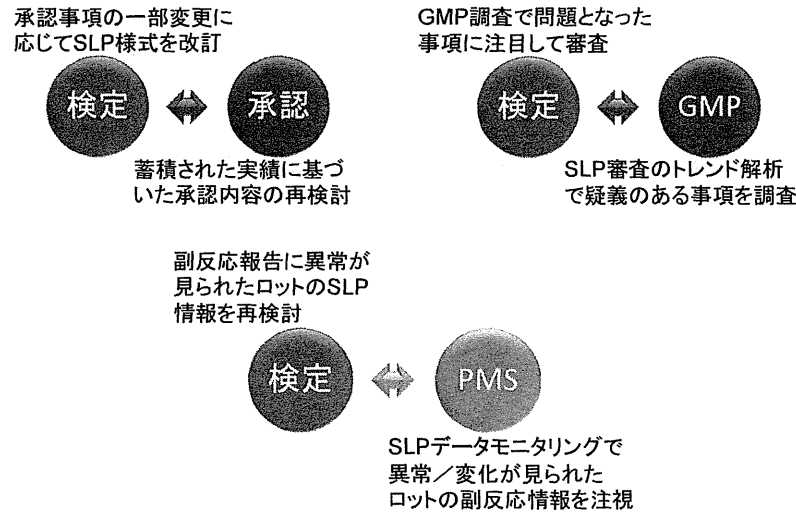
Lot release is part of the whole regulatory framework which includes marketing authorization, GMP (good manufacturing practices) inspection, and post marketing surveillance (PMS) etc. The relationship between the NRA and the NCL varies from country to country, but in all cases it is essential that the different branches of the regulatory structure interact and exchange information effectively.

ロットリリースは規制の枠組みの一部を成すものである。医薬品規制にはその他に、販売承認、GMP、市販後調査(PMS)などがある。国家規制当局(NRA)と国立試験検査機関(NCL)の関係は国により様々であるが、どのような場合であっても、異なる規制の枠組みの間で効果的に協力し情報交換することは重要である。

(出典 Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities. WHO, 2010)

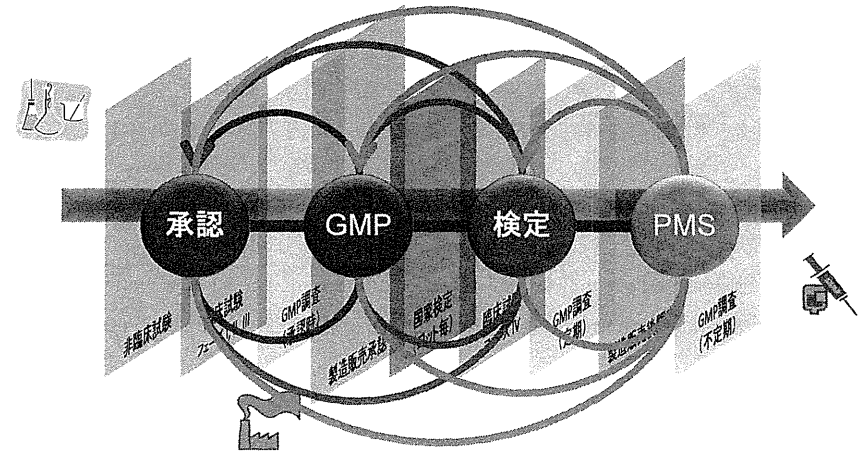
20

## 検定 (SLP) と承認審査、GMP、PMS との連携



21

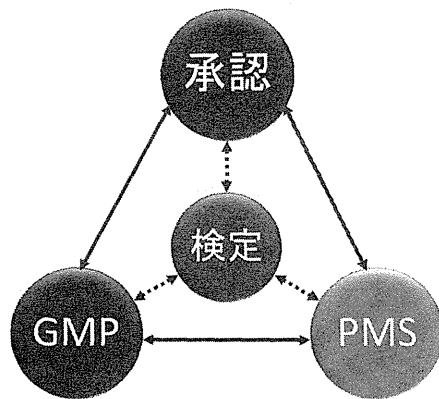
## 承認審査、GMP、国家検定、PMS の連携



22

シンポジウム資料

## スクラムを組んで...



「安全」「安心」なワクチンを提供するために

23

S1-4

—製造販売業者の立場から—  
日本が SLP 審査制度を導入したことについて

米国研究製薬工業協会（PhRMA）ワクチン委員会

杉山 洋子

2012 年 10 月、日本のワクチン国家検定制度の中に SLP 審査制度が正式導入された。SLP 審査制度の導入は、「ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究」平成 24 年度 総括・分担研究報告書冒頭に記されているとおり、昭和 22 年に国家検定制度が開始されて以来の大きな制度変更といえる。

SLP 審査制度導入に関しては、数度の説明会や 2011 年からの試行導入など、様々な準備が行われた。しかし、各品目の様式作成など、具体的な準備は個々の品目ごとに進められ、一般的な事項であっても共有には至っていない。

そこで今般、日本においてワクチンの開発・製造販売に関与する所社に対し、SLP 審査制度導入に関するアンケート調査を行った。アンケートの概要を以下に示す。各所社からの導入準備・現在の状況に関する意見が、今後のプロセス明確化や制度見直しの一助となることを期待したい。

実施期間：2013 年 10 月 28 日～11 月 15 日

参加所社：計 22 所社（アンケート送付：24 所社、回答率 92%）

（日ワク協、製薬協、EFPIA Japan、PhRMA におけるワクチン関係の委員会を通して、委員会所属所社にアンケート用紙を送付した。）

質問の概要

- 製造・試験記録等要約書（SLP）の作成経験
- SLP 制度の目的についての理解
- SLP 様式作成に関して（作成プロセス、その中での課題）
- SLP 制度導入の国家検定プロセスへの影響
- SLP 様式の変更について
- SLP 制度への期待
- 国家検定、ロットリリース制度への期待

# 製造販売業者の立場からー 日本がSLP審査制度を導入した ことについて

(社)日本ワクチン産業協会・技術委員会  
日本製薬工業協会  
欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)  
米国研究製薬工業協会 (PhRMA)

杉山 洋子  
(PhRMAワクチン委員会)

## おことわり

- 本発表は、ワクチンの開発・製造販売に係る製造販売業者へのアンケート結果をまとめたものです。
- よって、本発表内容は複数の製造販売業者、あるいは団体の統一した見解ではない旨、御承知おきください。

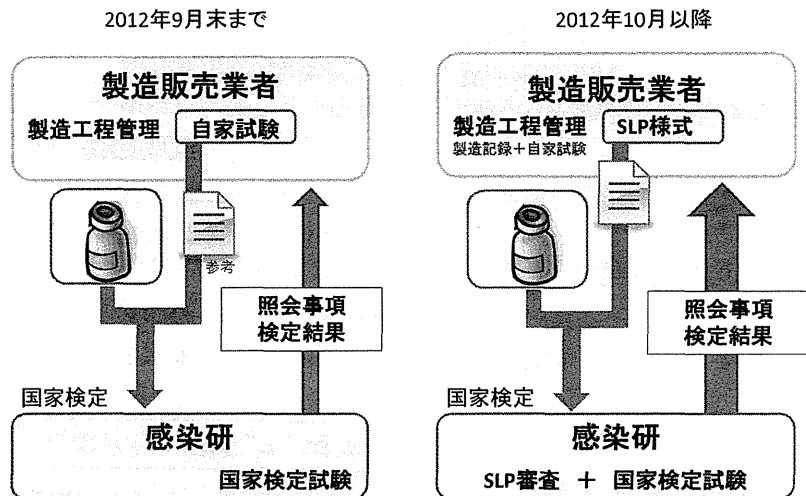
## 背景：国家検定・生物基 最近の動き

年(度)	国家検定	生物基	その他
2004	WHO: 厚労省に対してSLP制度導入を勧告		
2005			薬事法改正(4月)
2006	SLP制度導入検討本格化		
2006-08年度	厚生科学研究「国家検定の国際調和に関する研究」		
2009-11年度	厚生科学研究「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」(渡邊班)	「医薬品を巡る環境の変化等に対応した生物学的製剤基準の改正のための研究」(加藤班)	インフルエンザH1N1の流行(2009) WHO: ロットリリース制度のGL发出(2010)
2011	検定証紙制度見直し(7月～) SLP制度試行開始(10月)		
2012	SLP制度施行(10月)	加藤班報告書に基づき生物基変更検討	
2012年度-	厚生科学研究「ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究」(渡邊班)		
2013	検定証紙制度改正施行(7月)	加藤班報告書に基づき生物基変更(Sep)	予防接種法改正(4月)

## 背景：SLP審査制度導入の経緯

年	国家検定
2004	WHO: 厚労省に対してSLP制度導入勧告
2005.3	SLP審査制度導入に関する検討開始
2006	EPIワクチン(DPT、ポリオ、麻しん、BCG)のSLPを試行的に作成
2007.1～2008.3	EPIワクチンのSLPによる審査制度試行
2009-11年度	厚生科学研究「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」(渡邊班) SLP審査制度導入に関する具体的検討
2010	製造販売業者に対する説明会開催(10月、12月) / 個別様式について作成開始
2011	製造販売業者に対する説明会開催(2月) SLP制度試行開始(10月)
2012	SLP制度本格施行(10月)
2012年度-	厚生科学研究「ワクチンの品質確保のための国家検定制度の抜本的改正に関する研究」(渡邊班)

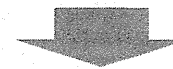
## 背景：SLP審査制度導入による 国家検定プロセスの変化



5

## 背景：製造販売業者へのアンケート実施

- SLP審査制度導入に関しては、数度の説明会や2011年からの試行導入など、様々な準備が行われた。
- しかし、各品目の様式作成など、具体的な準備は個々の品目ごとに進められ、一般的な事項であっても共有には至っていない。



日本においてワクチンの開発・製造販売に関与する所社に対しSLP審査制度導入に関するアンケート調査を行い、導入準備や現在の状況に関する実態を把握する。

6

## アンケート概要 (1)

### 参加所社: 22

日ワク協、製薬協、EFPIA Japan、PhRMAのいずれかワクチン関連委員会に所属する所社

アステラス製薬(株)、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン、MSD(株)、一般財団法人化学及血清療法研究所、北里第一三共ワクチン(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、サノフィ(株)、CSLベーリング(株)、ジャパンワクチン(株)、ゼリア新薬工業(株)、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、デンカ生研(株)、一般財団法人日本ポリオ研究所、日本ビーシージー製造(株)、バクスター(株)、一般財団法人阪大微生物研究会、久光製薬(株)、ファイザー(株)、ヤンセンファーマ(株)

7

## アンケート概要 (2)

期間: 2013年10月28日～11月15日

手法: 質問用紙(電子版)を各団体の担当を通じて各所社に配布  
電子的に回答を収集

各団体で所社名を匿名化した後に全体的なとりまとめ

質問の概要:

- 製造・試験記録等要約書(SLP)の作成経験
- SLP制度の目的についての理解
- SLP様式作成に関して(作成プロセス、その中での課題)
- SLP制度導入の国家検定プロセスへの影響
- SLP様式の変更について
- SLP制度への期待
- 国家検定、ロットリリース制度への期待

8

**質問1:御所社にて製造・試験記録等要約書 (SLP) の作成経験はございますか？**

1) はい	2) いいえ	無回答
11	10	1

9

**質問2:SLP制度の導入にあたって、制度の目的について当局説明を受けましたか？(説明会に参加した、個別で相談をした等) また、現在その目的についてどのように理解をされていますか？**

1)説明を受け、理解している	2)説明を受けたが、理解できない部分もある	3)説明を受けていないが、理解している	4)説明を受けていないし、理解できない部分もある
11	2	2	4

(無回答:3)

10

**質問2(つづき) 目的についてどのように理解をされていますか？**

このように理解しています

- 品質評価
  - 承認書記載事項の実施について確認
  - 国家検定成績とあわせて評価
  - 品質記録だけでなく製造記録、工程管理試験についても国家検定の中で審査
  - 品質管理手法の検証における関係機関での情報交換
- 国際調和
  - WHOガイドラインを踏まえ、国内の生物製剤の品質管理・保証制度の国際的な調和、整合性を図る
  - ワクチンのロットリリースの国際標準に適合する
  - WHOの指摘により日本にも導入することを決定
- SLP導入により検定作業の迅速化と効率的な実施を検討する

11

**質問2(つづき) 目的についてどのように理解をされていますか？**

このような点が理解できていません(でした)

- 目的
  - SLPをどのように使うかという明確な方針はあるのか？
  - 品質管理上どのようなメリットがあるのか？
  - 国家検定の試験項目の削減など、より効率的な品質保証の仕組みに反映されることを目的にしているのか？
- 各論
  - 一変・軽微変更届出関連(SLPの変更(確認)申請、承認と検定のタイミング)
  - 具体的な試験方法や規格の変更がSLP様式変更(確認)申請書の変更の必要性の有無にどう影響するのか
  - 英語の資料が使用できない点

12

### 質問3: SLP様式作成に関して、 何をもとに案を作成しましたか？

EPIワクチン	DPT、ポリオ、 麻しん、BCG	試行段階のSLP様式、承認書、自家試験記録等を基に、感染研と個別協議しながら作成
その他 (国内製造)	水痘、風しん、 ムンプス等	感染研作成様式案または感染研作成資料(OCABR様式、WHO様式、個別製剤に係るSLP資料)、承認書、自家試験成績書を基に、感染研と個別協議しながら作成
その他 (海外製造)	HPV、Hib等	海外のSLP様式及び感染研作成様式案を基に作成

13

### 質問4: SLPの様式作成過程の中で、製造に関わる 立場(製販業者・製造業者など)として 問題(困難)と感じた点はありましたか？

1) 問題は全く/それほど なかった	2) 多少問題があった	3) 問題があった
5	5	1

(無回答: 11)

14

### 質問4(つづき): SLPの様式作成過程の中で、 問題(困難)と感じた点はありましたか？

- どの程度詳しく製造工程を記載するか不明
- 原薬製造(MF登録)が他社の場合？
- 中間段階(原液、最終バルク等)と最終段階(小分製品)で別のSLP様式を用意→本施行が近くなって、まとめることになる
- 混合ワクチンにおいて、成分別に順次、様式案を作成→次の製剤の様式案作成の段階で前の製剤についても見直す
- (感染研の)担当室によりSLPへ記載するデータ・情報の要求が異なる
- EU, US等のProtocol以上のデータ・情報が要求された
- SLP通知様式として受領後に、様式変更などが発生した。
- SLP様式がなかなか確定せず、参考提出がほとんどないまま本施行となった。

15

### 質問5: 各ロットの国家検定出検時のSLPの作成並 びに提出の過程で問題(困難)はありましたか？

1) 問題は全く/それほど なかった	2) 多少問題があった	3) 問題があった
4	4	3

(無回答: 11)

- SLP作成(製造記録や試験記録からSLP様式への転記およびチェック)に時間と労力を要する
  - 1ロットあたり4時間程度かかる
  - 転記する過程について、新たに保証体制を整えた
- 短期間でのロットリリースが必要となるため、約30%人員増となった。
- SLPだけでなく、元となった海外プロトコルも提出するため、提出資料が膨大なものになっている。

16

**質問6：SLP導入後、国家検定のプロセスについて何か変化がありましたか？**

1) 変化は全く/それほど なかった	2) 多少変化があった	3) 相当の変化があっ た
3	5	3

(無回答:11)

照会事項の状況

- ・ 製造工程についての照会(承認内容との整合性確認)
  - ・ 製造工程における詳細情報の照会
  - ・ SLP制度導入前にはなかったような照会が来るようになった(複数)
- 準備作業の増加
- ・ 出検書類の作成・文書作成など
  - ・ 国家検定準備のリードタイムが長くなった

17

**質問7：SLP導入後、国家検定期間について何か変化がありましたか？**

1) 変化は全く/それほど なかった	2) 多少変化があった	3) 相当の変化があっ た
7	3	1

(無回答:11)

コメント

- ・ 照会事項が増えた
- ・ SLP記載に対する照会など、導入以前にはなかった照会  
→ 出検から合格通知受領までの期間が長くなった

18

**質問8：SLP導入後、SLP様式の変更または変更の確認申請を実施したことがありますか？**

1) はい	2) いいえ	無回答
8	3	11

**またその場合、問題(困難)はありますか？(実施経験がない場合は、想定されるか)**

1) 問題は全く/それほど なかった(問題は想定さ れない)	2) 多少問題があった (多少問題が想定さ れる)	3) 問題があった (問題が想定される)
4	6	1

(無回答:11)

19

**またその場合、問題(困難)はありますか？(実施経験がない場合は、想定されるか)**

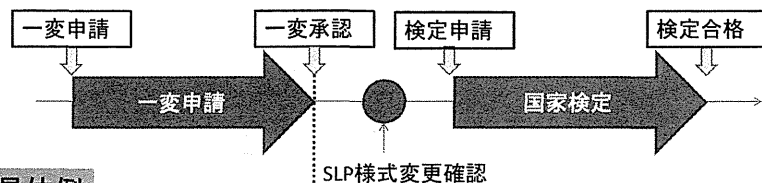
- ・ SLP様式変更を要する場合で、変更様式が通知されるタイミングが出検直前になるとSLP作成に必要な時間が確保できない
- ・ 原薬として複数社に供給している場合、変更のタイミングにずれが生ずるとSLP様式がどちらか一方で変更となって共通の様式で対応できなくなることが考えられ、社内の手続きが煩雑となる恐れがある
- ・ 一変により出検できない期間が生まれる可能性  
→承認までの旧承認品の在庫の確保、その出荷判定のコントロール  
→供給への影響を避けるため、一変申請書には、旧承認事項と一変事項の併記を行い、一変承認後、検定申請・検定合格までの期間、旧製品も供給できるように行わざるを得ない。
- ・ SLP変更(確認)申請書の提出時期、その標準事務処理期間等が明確ではない。
- ・ 一変承認に基づくSLPの変更の要/不要の判断基準が明確でない

20

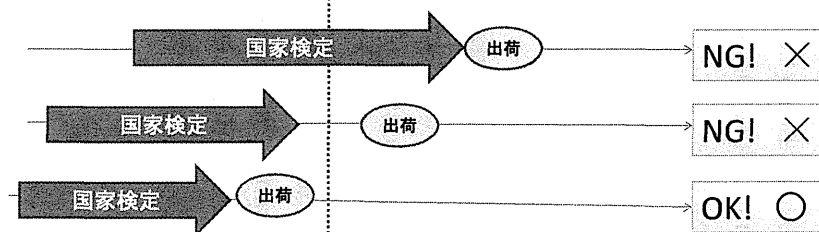


## 一変申請と国家検定

現行の認められている手順



具体例



21

## 質問9：SLP制度に何を期待していましたか？ 今後何を期待しますか？

- 国家検定プロセスの効率化
  - 試験実施項目、試験数の削減・整理
  - 検定期間（標準事務処理期間）の短縮
  - 検定費用の軽減
  - SLP（書面審査）のみによる検定制度への移行
- 検定規格の国際規格としての統一
- 同一様式での申請を可能とする
- 事例集の発行

22

## 質問10：今後の国家検定やSLP審査等ワクチンのロットリリースのあり方についてご意見がありましたらお願いします。

- 日本の国民の健康と安全のために国家検定はあるという基軸が重要であり、今後もぶれることなく国家検定制度を正しく・適切な水準に導いていただきたい。
- 検定制度及びワクチンの品質確保におけるSLP審査制度の位置づけが明確になることが望まれる。
- SLP審査制度の一定期間後の見直し及び検体試験結果の蓄積による実地試験の簡略化、標準事務処理期間短縮の検討
- SLP変更のプロセスを明確にしてほしい。
- 検定項目、試験方法、頻度に関して国際的に各局間での共通化が図られることが望ましい。

23

## 質問10（つづき）：今後の国家検定やSLP審査等ワクチンのロットリリースのあり方についてご意見がありましたらお願いします。

- 業界団体および各製造販売業者との意見交換を通じて、より効率のよい品質保証の方策を議論していただきたい。
- 科学的な視点に加えて動物愛護(3R)に対する配慮も必要であると考える。動物(サル、ウサギ、モルモット、ネズミ)を使用した品質試験については、代替法への変更、あるいは廃止の検討を行っていただきたい。
- インフルエンザワクチンのように、毎年製造株が変わり、販売流通時期が限定されている製品では、特に効率的なリリースが担保できるような仕組みとしていただきたい。
- 日本独自の国家検定関連事項である合格年月日表示や当局による表示数量の確認等の廃止。地方当局や企業への負担を考慮し、省くことが望ましい。

24

## S1-5

### –From the view point of EU– Summary Lot Protocol – The European Model

#### **Dorothee Philippe**

*Senior Manager, Quality Systems Management Team, Vaccines Global Quality Assurance, GSK, Belgium*

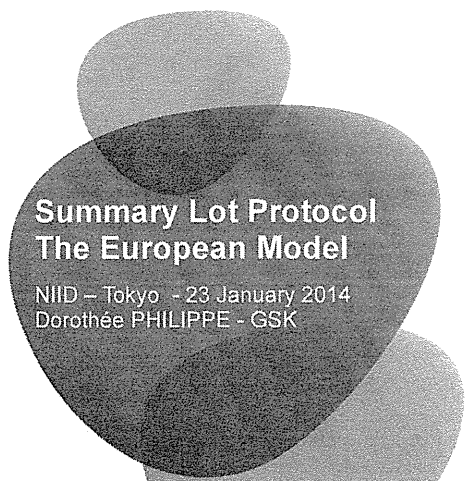
#### **Abstract**

As part of the regulation of biological medicinal products, Article 114 of Directive 2001/83/EC relating to medicinal products for human use, of the European Parliament provides that a Member State laboratory may, but is not required to, test a batch of an immunological medicinal product (such as vaccines) or a medicinal product derived from human blood or plasma before it is placed on the market. Official batch release by a Control Authority performed by any given Member State must be mutually recognized by all other member states requiring official batch release for that product.

The core administrative procedure for Official Batch Release for Human Biological Medicinal Products is the EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release (OCABR). This is used by Official M Control Laboratories (OMCLs) when implementing OCABR at the national level. It is also intended for use by marketing authorization holders (MAHs). It provides guidance on documents used for communication between MAHs and OMCLs and describes the steps involved in the OCABR process.

In addition to the Administrative Procedure, there is a series of product specific guidelines. These are elaborated by a panel of experts from various OMCLs under the aegis of the European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM).

The model of Summary Lot Protocol, present in all guidelines, is provided for use by the manufacturers. It is meant to help ensure complete and harmonised protocol submission. An attempt has been made to list all appropriate production steps and controls as required by the Marketing Authorisation and the relevant monograph(s) of the European Pharmacopoeia (Ph Eur). It is possible however that a protocol for a specific product may differ in detail from the model provided. The essential point is that all relevant details demonstrating compliance with the Marketing Authorisation and the Ph Eur monograph(s) (where existing) for a particular product should be given in the Summary Lot Protocol submitted by the manufacturers.



- 96 -

## Agenda

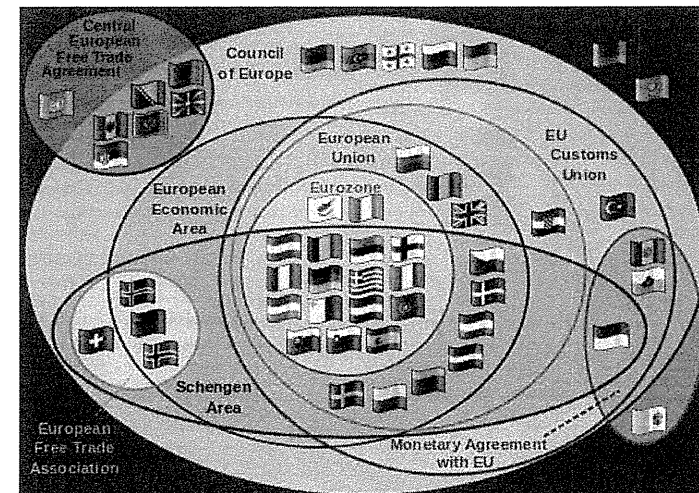
1. The European Context
2. The Vaccines Batch Release Process in Europe
3. The European OMCL Network
4. The OCABR
5. The Summary Lot Protocol
6. Conclusion

シンポジウム資料

## 1.0

### The European Context

## The European Context General Overview

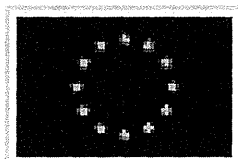


## The European Context

### General Overview



COUNCIL OF EUROPE  
CONSEIL DE L'EUROPE



europa.eu

The Council of Europe and the European Union share the same fundamental values – human rights, democracy and the rule of law – but are separate entities which perform different, yet complementary, roles.

## The European Context

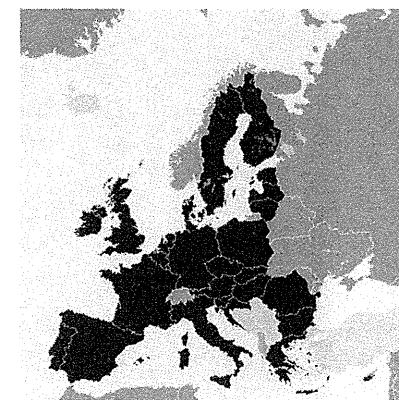
### The European Union



europa.eu

- An economic and political union of 28 countries (called member-states)
- 500 millions citizens (7.3% of the world population)
- 7 institutions, among which :
  - European Parliament
  - European Council
  - European Commission

The EU has developed a single market through a standardised system of laws that apply in all member states



## The European Context

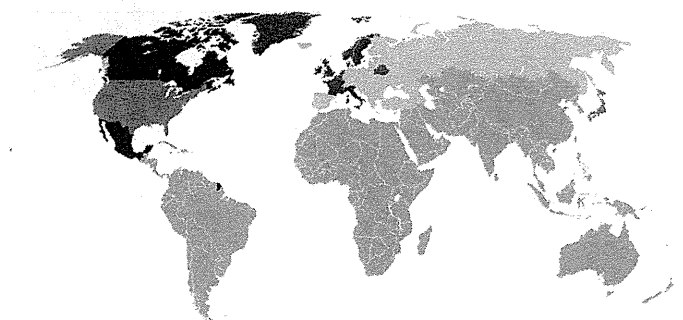
### The Council of Europe



- 47 countries in 2013 - 800 millions citizens
- Several institutions. One of them is the EDQM



The Council of Europe brings together governments from across Europe – and beyond – to agree minimum legal standards in a wide range of areas.



## The European Context

### Summary



#### • The European Union

- Will define the rules
  - that
- Will be translated into regulations (laws, directives, ...)
- that
- Will be binding for the 28 EU member-states



europa.eu

Example: *Directive 2001/83/EC relating to medicinal products for human use*

#### • The Council of Europe

- Will define the legal standards
  - that
- Will be translated into guidance
  - that
- Will be recognized by the 47 member-states



COUNCIL OF EUROPE  
CONSEIL DE L'EUROPE

Example: *the OCABR guidelines*