

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政策研究事業
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

分担研究報告書

血液製剤のエンドトキシン試験の国家検定の廃止について

研究分担者 柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長
研究協力者 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長
水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
持田 恵子 国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官

研究要旨：血液製剤では、生物学的製剤基準で安全性に関する試験として発熱試験(エンドトキシン試験)が設定されており、検定基準で国家検定を実施することが定められている。人ハプトグロビン製剤、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤、pH4処理酸性人免疫グロブリン製剤、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤、乾燥人フィブリノゲン製剤について、過去のロットの自家試験、国家検定の試験成績を確認したところ、すべての製剤のほとんどのロットでエンドトキシン値は自家試験、国家検定とも検出限界以下であり、エンドトキシンが検出できた数ロットについても、基準値を大幅に下回っていた。さらに国立感染症研究所が定めた国家検定廃止に関する考え方にも合致していた。国立感染症研究所内で審議、承認後、検定協議会に提出し、審議、承認され、さらに厚生労働省の審査、パブリックコメントを経て、H27年1月の官報告示にて廃止が決定された。近年、メーカーの製造技術の向上やGMPの整備により、生物学的製剤の製品の品質の均一性が向上し、承認された条件の製造が安定的に行われるようになった。この状況から、各製剤について国家検定の廃止をさらに積極的に検討してもよいと考えられる。また、国家検定で試験を実施せず、書類(SLP)のみの審査で行えるように薬事法や関連の法令を改正することも積極的に進めるべきと考えられる。

A. 研究目的

血液製剤では、生物学的製剤基準で安全性に関する試験として発熱試験(エンドトキシン試験)が設定されており、検定基準で国家検定を実施することが定められている。ここで発熱試験は動物を用いる試験であるため、代替法として動物を用いないエンドトキシン試験が用いられている。血液製剤は多くの種類の製剤があるが、すべての製

剤においてエンドトキシン試験では常時基準値を大幅に下回っていたため、国家検定の廃止を検討することとした。

B. 研究方法

これまでに、1メーカーあたり20ロット以上を出検している製剤を検討の対象とした。製剤とロット数は以下の通りである。人ハプトグロビン製剤

(2010～2013年、25ロット)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、322ロット)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、169ロット)

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、84ロット)

pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、91ロット)

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤

(2010～2013年、158ロット)

乾燥人フィブリノゲン

(2010～2014年、21ロット)

倫理面への配慮

該当なし。

C. 研究結果

製造所の自家試験成績と、感染研で実施した国家検定の成績を精査した。ロットごとの数値については非公開情報のため省略するが、すべての製剤のほとんどのロットでエンドトキシン値は自家試験、国家検定とも検出限界以下であり、エンドトキシンが検出できた数ロットについても、基準値を大幅に下回っていた。

さらに国立感染症研究所が定めた国家検定廃止に関する考え方に従って検討を行った。

・試験項目を設定した後に、原材料の安全性の確保やシードの適正な管理の基に製造され、かつ当該試験において長期間、多くのロットで規格に常に適合している場合、

あるいは成績が安定しており、かつ、検定基準値に対して余裕をもって適合している場合。⇒合致している。

・生物学的製剤中の有効成分が科学的に同定され、その純度が極めて高いか、あるいはその組成成分が明確であり、かつ当該試験において長期間、安定した成績が確認されているか。⇒合致している。

・過去から現在における当該試験項目の検定成績と自家試験成績に高い相関性が認められる場合。⇒合致している。

・過去から現在における当該試験項目の試験の合格率が高く、再試験率が低い場合。⇒不合格、再試験はない。合致している。

・長期間、多数ロットにおいて連続して合格している場合。⇒合致している。

・過去から現在における当該試験項目の試験成績のばらつきが統計学的に極めて小さい場合。⇒ほとんどのロットで検出限界以下である。

・製造シードの更新前後で、当該試験成績が統計学的に同等である場合。⇒シードがないので、本項目は該当しないが、国家検定廃止を妨げるものではないと考えられる。

・製剤に含まれる有効成分が科学的に同定されているか、あるいは含まれる不純物の組成が明確であり、常に安定して製造されている場合。⇒血液製剤のため該当しないが、国家検定廃止を妨げる根拠にはならないと考えられる。

・製剤中に未知の物質が含まれる危険性が極めて低い場合。血液製剤のため未知の物質が含まれる可能性は排除できないが、エンドトキシン試験を国家検定から廃止することについては影響しないと考えられる。

・製造のシードが更新されても品質にあた

える影響が無視できるほど小さい場合。⇒血液製剤のため、本項目は該当しないが、国家検定廃止を妨げる根拠にはならないと考えられる。

・製剤が病原体そのもの、あるいはそれから由来したものではない場合。⇒合致している。

・当該製剤において当該試験項目が削除されても、類似の他製剤において当該試験項目と同種の試験が検定項目として実施されていることに矛盾が無い場合。⇒アルブミン製剤でも生物学的製剤でエンドトキシン試験が設定されており、国家検定が実施されている。この製剤については、国家検定がエンドトキシン試験のみとなっているため廃止ができないが、今回の製剤についてエンドトキシン試験の国家検定の廃止を妨げる根拠とはならないと考えられる。

・海外での同種製剤の検定の状況を把握し、当該試験項目の実施がされていないか、廃止が検討されている場合。⇒海外でどのような試験項目が実施されているかは公表されていないため、調査できないが、今回の製剤についてエンドトキシン試験の国家検定の廃止を妨げるほどのものではないと考えられる。

以上の検討結果を国立感染症研究所検定検査業務委員会で審議、承認後、検定協議会に提出し、審議、承認され、厚生労働省の審査、パブリックコメントを経て、H27年1月に国家検定での試験の廃止が官報にて告示された。

D. 考察

今回検討を行ったグロブリン製剤と血液凝固因子製剤のエンドトキシン含量はきわ

めて低いことが確認され、国家検定から当該試験の廃止を進めた。なお、アルブミン製剤についても、エンドトキシン含量はほとんどのロットで検出限界以下であり、再試験、不合格例はない。本来、アルブミン製剤も同時にエンドトキシン試験を国家検定から廃止できると考えられるが、薬事法により国家検定では少なくとも試験を1つ実施することが求められているため、アルブミン製剤ではエンドトキシン試験を残さざるを得なかった。

近年、メーカーの製造技術の向上やGMPの整備により、生物学的製剤の製品の品質の均一性が向上し、承認された条件の製造が安定的に行われるようになった。この状況から、各製剤について国家検定の廃止をさらに積極的に検討してもよいと考えられる。また、国家検定で試験を実施せず、書類(SLP)のみの審査で行えるように薬事法や関連の法令を改正することも積極的に進めるべきと考えられる。

E. 結論

今回検討を行ったグロブリン製剤と凝固因子製剤において、エンドトキシン試験は国家検定を行わなくても、メーカーの自家試験結果を確認することで十分な品質の保証が確保されると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

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政策研究事業
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

分担研究報告書

国家検定制度のあり方に関する研究

研究分担者	加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部
研究協力者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部

研究要旨：わが国では、生物学的製剤の多くは医薬品医療機器等法(旧薬事法)により特別に定められた医薬品として国が行う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。ワクチンはこの様な生物学的製剤の一つである。WHO は、国によるワクチンのロットリリースに製造と試験記録の要約(サマリーロットプロトコール：SLP)の書類審査を必須要件としおり、それを受けてわが国も平成 24 年 10 月より国家試験に加え SLP 審査を検定に取り入れた。導入後 2 年余を経過して得られた SLP 審査制度の状況をまとめ、SLP 審査制度を含む国家検定制度の今後の課題について検討するため「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」と題する国際シンポジウムを企画・開催し、総括した。

A. 研究目的

生物学的製剤の多く(ワクチン、抗毒素、血液製剤等)は医薬品医療機器等法(旧薬事法)の第 43 条の規定により“厚生労働大臣による「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、医薬品承認に加えて製造された単位(ロット)毎に国家検定に合格しなければ、市場に出すこと(以降、ロットリリースと呼ぶ)ができない。

ワクチンのロットリリースが始まって以来、わが国は一貫して「高度の製造技術や試験法を必要とする」という理由により、製造販売業者の自家試験記録は参考に留め、国による独立した試験を主体にした検定制

度を採用してきた。一方、WHO はロットリリースガイドラインを策定し、ロットリリースの際には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、製造者が承認書通りに製造、試験し、当該ロットが規格を満たしているかを書類で審査する方式を各国に求めている。これは、WHO がいろいろな技術レベルにある世界の国々の状況を鑑みて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理解される。WHO はガイドラインを広めるため国際評価団(WHO 本部の国際専門家をリーダーとし、それに各国から選抜され

た専門家を加えた多国籍なチーム)を組織し、各国のワクチン規制当局がガイドラインに合致するかどうかを実地調査する活動を進めている。WHO の評価が悪くてもとりわけ罰則があるわけではない。しかし、WHO は繰り返し実地調査団を派遣し、改善されるまでその必要性を説いていく。一部では、同じ国連機関であるユニセフ (UNICEF : United Nations Children's Fund、国際連合児童基金)による低評価国からのワクチンの買い上げが停止される、あるいはワクチンに係る WHO 主催の国際会議での立場が、低評価国に相応しい立場に後退すると言った事も言われている。

わが国は、WHO のガイドラインに対応させるため、薬事法施行規則(当時)を一部改正し、平成 24 年 10 月より正式に国家検定に SLP 審査を加えた。それから 2 年余が経過し、SLP 審査制度も漸くわが国に馴染んできた。この機会に、SLP 審査がロットリリース作業に与えた影響、あるいは SLP 審査を通して見える今後の国家検定制度の課題について検討するため、「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」と題する国際シンポジウムを開催し、業界と規制当局、海外と日本といった立場の違いを踏まえたうえで今後の方向性について討議を行った。本研究報告書は、シンポジウム開催までの過程とその結果を総括したものである。

B. 材料と方法

国家検定に係るシンポジウム検討班の組織

国家検定制度の在り方を検討するために業界関係団体と国立感染症研究所(以下、感染研)の品質保証・管理部でシンポジウム検

討班を組織し、シンポジウムの形態、方向性、開催方法についての議論を重ねた。業界関係団体として日本ワクチン産業協会、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)のご協力をいただいた。

シンポジウム開催

感染研ホームページへの掲載ならびに、業界団体の協力を得て薬業 4 団体が共同運営する情報発信サービス PRAISE-NET (<http://www.praise-net.jp>)、JICA のホームページへの掲載、あるいはメール連絡を通して電子的に関係者に周知した。シンポジウムは感染研の共用第一会議室を使い、事前登録制とした。業界団体の協力を得てシンポジウムは日・英同時通訳付きとし、要旨、ハンドアウトは日・英両版を用意して正確な議論ができるように配慮した。WHO 西太平洋地域事務局が進める地域内ワクチン規制当局の強化プログラムを日本としてサポートする目的で行っている JICA 研修「NRA 機能強化」に参加しているベトナム 2 名、モンゴル 2 名、パキスタン 2 名、インドネシア 1 名の研修生にもわが国の国家検定制度を理解してもらうため、本シンポジウムを研修プログラムと位置づけ参加して頂いた。

シンポジウム開催後の内容評価(参加者アンケートの実施)

シンポジウム開催後に発表と議論が適切に行われたかどうかを知るため参加者にアンケートを実施し、シンポジウムの内容を評価した。

C. 研究結果

国家検定に係るシンポジウム検討班

従来、国家検定は感染研が行う試験結果に基づき判定が行われ、製造販売業者が作成する自家試験記録は国家検定の際の参考として扱われてきた。しかし、WHO のロットリリースガイドラインに従い、平成 24 年 10 月から正式に「製造・と試験記録等の要約書(SLP)」の審査が国家検定の一部として開始された。これにより試験の結果と SLP に記載された事項が製造販売承認書の内容に適合しているか否かの二つを総合的に判定することになった。

シンポジウム検討班では、シンポジウムを第 1 部と第 2 部に分けて、第 1 部では「海外と日本のロットリリース制度」と題して、主に講演を中心に、本研究班が調査した各国の国家検定制度の結果報告(本報告書の別稿参照)に加え、海外の状況を補強する意味で、海外メーカー関係者に米国、ヨーロッパ、カナダのロットリリースの状況を説明してもらうことにした。講演の最後として、わが国において今まで国家検定が果たしてきた役割と今後のワクチンの安心、安全の未来像について講演する構成にした(シンポジウム資料参照)。第 2 部では「SLP 審査とこれからの国家検定制度」と題して今後の国家検定の在り方等について SLP 審査を踏まえ、規制当局、業界関係者を中心にパネルディスカッション形式で進めることにした。ワクチンの国家検定の現状として、国家検定の実施実績、ワクチンの国家検定がロット毎に必要な理由、ワクチンの国家検定にどのような試験が行われているのかを紹介したうえで、(1) SLP 審査が導入された今、すべての試験が今後も必要な

のか、(2) すべてのロットで試験は必要なのか、(3) SLP 審査を通してワクチンの品質リスクの分析がどこまでできるのかについて議論し、最後に将来の国家検定の姿について業界関係者、感染研、厚生労働省審査管理課、監視指導・麻薬対策課と討論をする予定とした。また、広く会場の参加者からも意見を聞くスタイルとした(シンポジウム資料参照)。

国家検定に係るシンポジウムの実施

シンポジウムの申し込み開始後、わずか 10 日間で定員(150 名)となり申し込み受付を終了した。締め切り時の申し込みは 153 名で、その内訳はワクチン製造販売業者 97 名、ワクチン以外の医薬品製造販売業者 7 名、規制当局 22 名、その他 27 名であった。申し込み者中、当日に参加された方は 143 名であった。

シンポジウムの評価(アンケート結果)

シンポジウムの内容を評価するために終了後に参加者にアンケートをメールで送り調査を実施した(図 1)。参加者 143 名に対して有効回答数は 54 と 38%(54/143)の回答があった。その所属別数はワクチン製造販売業者 37(37/97、38%)、ワクチン以外の医薬品販売業者 2(2/7、29%)、規制当局 10(10/22、45%)、その他 5(5/27、19%)であり、参加人数に比して、その他の回答者の割合が低く、規制当局側からの割合が多くなっていた(表 1)。

第 1 部の「各国の国家検定制度とわが国の制度」に興味を持ってシンポジウムに参加されたのは 45/54 (83.3%)であった。第 1 部の内容が“非常に参考になった”と回答し

たのは 43、“少し参考になった”と回答したのは 9 となり、96.3% (52(43+9)/54) が概ね参考になったと答えた。その理由として、“日本・欧州・米国の検定制度の概要、現状や課題を効率よく理解することができた”事が代表的な意見としてあげられた。満足できなかった方の理由は特に挙げられておらず不明である(表 2)。

第 2 部の「SLP 審査とこれからの国家検定制度」に興味を持ってシンポジウムに参加されたのは 37/54(68.5%)であり、第 1 部に比べて明らかに興味を持たれた方の比率が少なかった。事前に示したパネルディスカッションの案内では内容が理解し難かった事が影響したものと思われる。実際に参加して第 2 部の内容が“非常に参考になった”と回答したのは 30、“少し参考になった”と回答したのは 17 となり、87.0% (47(30+17)/54) が概ね参考になったと答えた。その代表的な理由として、“厚労省、感染研、及びメーカーの方々の意見を聞くことができた”事が挙げられていた。“少し参考になった”と回答された方でも、“フロアーからの発言があれば良かった”、“もう少しディスカッションがあると良かった”という意見が改善すべき点として付されていた。一方、評価が低かった方の意見として、“前振りが長くコメントばかりで、ほとんどディスカッションがなかった”、“シナリオありきで面白みがなかった”、“オーディエンスとプレゼンターとのコミュニケーションが不足している”が挙げられており、ディスカッションの不足が参加者を満足させられなかった理由であることが明らかとなった(表 3)。

最後に業界と規制当局が一緒になって国

家検定について考え、その内容をシンポジウムとして公開していく有り方について、今後もこのような機会があれば参加するかについては、“ぜひ参加したい”と答えたのは 35、“参加したい”と答えたのは 10 となり、83.3% (45(35+10)/54) が概ね参加したいと回答した。肯定的な意見の代表として“ワクチンに係る関係者が一堂に会し議論する機会は他にない”が挙げられ、積極的な肯定と言うよりも、むしろ他には無いからと言う消極的支持の現れと考えられた。評価が低かった方の意見として、“表面的な議論”、“何をいつまでにどう改善するのか不明”、“結論があいまい”があり、それらをまとめた形で“国家検定制度に関する議論については今回で一定の役割を終えた”との意見も出された(表 4)。アンケートの回答率が低かったのも、こうした考えから回答する意欲が生まれなかったことが考えられる。

SLP 審査と国際的品質保証制度に関する検討

SLP 審査は WHO が推奨するロットリリースに必要な判定作業である。WHO の意図するところはワクチンのロットリリース手順の国際化、証明制度の共通化の推進である。ユニセフで買い上げるワクチンについては、生産国の規制当局によるロットリリース証明書を添付させている。また、ヨーロッパ連合(EU)域内では相互承認制度がすでに確立されているのはよく知られていることである。しかし、EU とカナダ、EU と米国との間、カナダと米国の間で相互承認制度は設けられていない。

SLP 審査導入後の国家検定に関する検討

現在、日本、EU ではすべてのロットに対して試験を含む検定を行っている。一方、米国はすべてのロットではなく、製品の安定性にもとづく独自判断により非公開の頻度で試験を行い、試験を省略したものは SLP 審査だけでロットリリースを行えるようにしている。他方、カナダは製品の安定性にもとづく独自の評価項目を公開し、品質のリスクの少ない製品はすべてのロットで試験をする必要はなく、一定の頻度で試験を行い、それ以外は SLP 審査だけでロットリリースが行えるようにしている。SLP 審査がわが国で開始された事により、検定実施側(感染研)は今までの自家試験記録では知り得なかった製造記録の要約が見られる様になり、製造段階の工程の安定性、製剤品質の均一性を確認できるようになった。今までも感染研は製品の均質性、安定性が優れており製造販売側と検定実施側で独立して二回の試験を行う必要が無いと判断するに至った場合には、その試験項目を国家検定から削減する取り組みをしてきた。しかし、今後は SLP 審査を活用して、より一層、適切な試験項目のあり方について考える必要がある。この考えの中には、究極的に SLP 審査だけで国家検定を行うもの、あるいは試験を残すにしてもすべてのロットで試験を行う必要の有るか否かも含まれる。つまり、試験ありきの原則、全ロット試験の原則を見直し、SLP 審査は全ロットで行うが、試験は製品の安定性に応じて任意頻度で行うといった形にかえることも検討に値する。既に述べた様に、米国、カナダはそれを実行しており、わが国の進むべき姿として十分に検討に価する。

海外の輸入ワクチンは、必ずしも日本向け専用ロットがあるわけではないので、検定に出されるロット番号は必ずしも連続していない。一方、国産ワクチンの場合は、検定に出されるロット番号が連続しており、もし欠番があれば製造販売業者の自家試験で不良があったのか否かを含めて照会することができる。この点で国産ワクチンの品質の連続性は十分に知り得るが、海外の輸入ワクチンは十分とは言えない。カナダではこの点を補う為に Yearly Report (年間報告)の提出を求めている。この手法は、今後、わが国も参考にすべきである。

感染研は自ら行った国家試験の値と、製造販売業者が行う自家試験の値の両方を比べられる立場にある。互いの値の一致度、相関度は、ワクチン品質の信頼性を計る上で重要な指標である。一方、今回のシンポジウムを通して米国、カナダ、欧州それぞれの規制当局が自らの試験の値を製造販売業者に対して開示する制度は存在していない事が明らかになった。従来、わが国ではいくつかの製剤に対して行った感染研の試験結果を日本ワクチン産業協会加盟所社に対して公表し、試験技術等の擦り合わせを行ってきた実績がある。これは、互いの一致度を高め、より精度の高い試験をするために有効な手段である。今後、感染研の試験結果を示せる対象ワクチンの品目を増やしていくような枠組みを官民で相談して作っていく事も重要である。

感染研、審査管理課、監視指導・麻薬対策課間の連携

SLP 審査は、製造の一貫性を知る有効な手段である。国家検定は、ワクチンの品質

が製造販売承認書に定めた規格要件を満たしていることを確認する作業であり、かつしてそれだけでワクチンの安心、安全を確保できるものではない。安心、安全を確保する最も大事な段階は、ワクチンの承認審査の段階である。感染研は、「承認前検査」という形で医薬品医療機器総合機構（以下PMDAと呼ぶ）、厚生労働省審査管理課に協力している。しかし、ドラッグラグの改善を目指した取り組みにより、審査期間が必ずしも十分に取れない場合があり、申請者が申請する前から感染研と協議ができるような枠組みを審査管理課と感染研で具体的に検討する必要がある。これに加えて、製造販売業者に対してGMP適合性調査が行われているが、この調査内容もワクチンの安心、安全に重要な点である。GMP適合性調査は、PMDAと厚生労働省監視指導・麻薬対策課が行うものであり、GMP調査結果の共有についてPMDA、監視指導・麻薬対策課と感染研で考えていくべき時期に来ていると思われる。SLP審査は、製造と試験記録の要約を審査するが、製造の現場を知らない者が審査を行うことは、大事な点がどこにあるのかを理解しないでただ単純に数字や文字を追う作業になる。SLP審査の意義を高めるには製造現場を知り、見る目を養うことが必要であり、そういった意味でもGMP調査との連携は大切であると思われる。一方、こうした考えに対して、製造販売業者側は、GMP調査中はとてども多忙であるので、単純に製造現場を知りたいという目的での同伴よりも、別の機会を設けての訪問が望ましいとの意見もある。製造販売業者、感染研、PMDA、厚生労働省審査管理課、監視指導・麻薬対策課の連携、

あるいは情報共有によって解決しなければならない。

D. 考察

WHOの示すロットリリースガイドラインにはSLP審査によりロットリリースを行うことが基本となり、試験の実施は、各国に実情に応じて任意に設定することができると示されている。従来わが国は、製造販売業者が提出する自家試験記録を参照して試験を行い、その結果で合否判定を行ってきたが、WHOが求める国際的方向性に従い、薬事法施行規則を改正して平成24年10月からSLP審査を国家検定として運用しはじめた。運用を開始して2年余が経過し、審査を重ねる毎に製剤ごとの均質性に関するデータが蓄積されつつある。SLP審査を導入してどのような理解が深まったのか、それを踏まえ将来の国家検定はどうあるべきなのかについて業界団体と感染研が協力して検討班を設けた。海外とわが国の状況を比較するという見地から海外からの演者ならびにJICA研修生を聴衆として迎え、国際シンポジウムを開催した。

シンポジウムには業界と規制当局ならびに、それ以外の興味を持つ多くの方々に参加され、業界、規制側、海外それぞれの立場から講演および議論を行った。このような関係者が集まったシンポジウムの開催に対する評価は概して高かった。ただ、それは他に代わるものが無いという消極的な支持であり、必ずしも積極的に支持する内容ではなかった。低評価の意見として、内容的に表面的で、具体的な展望にまで踏み込んでいないという事が挙げられ、研究ベースで行うシンポジウムの限界が評価に現

れた形となった。

シンポジウムの議論を踏まえ、今後 SLP 審査によって得られた製品品質に関する理解を検定の現場に反映させること、すなわち、試験を削除し SLP 審査のみで行う検定、あるいは試験を行うにしても全ロットではなく任意のロットで行う検定をどの様に実現性化させるかが今後の課題として残った。

<謝辞>シンポジウムの企画、実行、総括に渡って一貫して絶大なるご協力をいただいた日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、EFPIA Japan、PhRMA の幹事の方々に感謝申し上げます。シンポジウムの参加登録、アンケート発送、集計を担当した感染研、品質保証・管理部 内田孝子氏に感謝いたします。

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品質が確保されたワクチンの迅速供給に重要と考えて推進している。わが国は平成 24 年 10 月から SLP 審査をロットリリース制

度の中に含めて運用し 2 年余が経過した。データの蓄積により製剤のロット間の均質性について理解が深まった。今後はこれらの理解に応じて、ワクチンの品質リスクを評価することになる。このリスクを基本に、検定試験項目の必要性を評価し、全ロット試験の見直し、および一部ロット試験の実施を実現化するための方策を検討する段階になった。

F. 研究発表

無し

G. 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

【図 1】シンポジウム後アンケート

【質問 1】あなたのご職業についてお聞かせ下さい（□をクリックすると→☑となります。〈機種やご使用のソフトにより、ならない場合もございます〉）

- 1 : ワクチンの製造・販売に関するお仕事
 2 : 上記以外の医薬品の製造・販売業のお仕事
 3 : ワクチンの承認審査・ロットリリース等の当局側のお仕事
 4 : その他

【質問 2】今回のシンポジウムのどのようなテーマに興味を持たれましたか？（複数回答でもかまいません）

- 1 : S1の海外と日本のロットリリース制度について 2 : S2の SLP 審査とこれからの国家検定について 3 : その他

【質問 3】今回のシンポジウムの内容は、全体的にどの程度参考になりましたでしょうか？

- 1 : 非常に参考となった 2 : 少しなった 3 : どちらともいえない 4 : あまりならなかった 5 : 全く参考にならなかった

理由：（よろしければご意見をおきかせください）

【質問 4】S1の講演形式による「海外と日本のロットリリース制度」は如何でしたか？

- 1 : 非常に参考となった 2 : 少しなった 3 : どちらともいえない 4 : あまりならなかった 5 : 全く参考にならなかった

理由：（よろしければご意見をおきかせください）

【質問 5】S2のパネルディスカッションによる「SLP 審査とこれからの国家検定」は如何でしたか？

- 1 : 非常に参考となった 2 : 少しなった 3 : どちらともいえない 4 : あまりならなかった 5 : 全く参考にならなかった

理由：（よろしければご意見をおきかせください）

【質問 6】今後このようなシンポジウムがあれば参加したいと思いますか？

- 1 : 是非参加したい 2 : 参加したい 3 : どちらともいえない 4 : あまり参加したくない 5 : 参加しない

参加したいとお答えの方：（よろしければ、どのような開催形式、あるいはテーマが適当か、ご意見をおきかせください）

【質問 7】今回のシンポジウムに対してご意見・ご要望がございましたら、ご自由にお書きください。

ご意見・ご要望：（よろしければ、改善すべき点、良かった点、今後の期待など、ご意見をおきかせください）

【表1】 アンケート集計結果 (全体概要)

シンポジウム 参加者数	ワクチン製造 販売業	その他医薬品 製造販売業	規制当局	その他	合計
	97	7	22	27	143
【問1】 アンケート 回答者の所属	ワクチン製造 販売業	その他医薬品 製造販売業	規制当局	その他	合計
	37	2	10	5	54
【問2】 どのテーマに 興味があった	第一部	第二部	その他	(複数回答可)	
	45	37	2		
【問3】 シンポジウム の参考度合い	非常に参考	少し参考	どちらとも 言えない	あまり ならない	全く ならない
	43	9	2	0	0

シンポジウム全体に対して寄せられた意見	
参考にな った	海外での事情が各国比較して状況がつかめた。(他多数) 規制当局関係者、業界関係者が一堂に会した場で、それぞれの意見を聞いた。(他多数) これからの国家検定の方向性を議論するという明確な目的に添っていた。(他多数) 国家検定の歴史、現状と課題について情報共有できた。 検定制度の改革のためには過去の事例を理解しておくことも大切だと感じた。
付帯 意見	国内のワクチン製造販売業者の話もあるとよかった。
参考にな らな かった	意見無し

【表2】 アンケート集計結果 (第1部)

【問4】 第一部の参考 度合い	非常に参考	少し参考	どちらとも 言えない	あまり ならない	全く ならない
	35	17	2	0	0

第一部に寄せられた意見	
参考にな った	米国、EUのロットリリースの制度を知ることができ良かった。(他多数) 日本が現時点でのどの位置づけになるかが明確となり参考になった。(他多数) 企業と規制当局の意見をこのように公開された場で意見交換していくことは有用。 質疑応答に比較的多い時間を用意していた点がよかった。
付帯 意見	「カナダのロットリリース制度」の講演は、開催の主旨に合わせたほうがよかった。 海外の演者は公的機関がよかった。 内容が少し難しかった。
参考にな らな かった	意見無し

【表3】アンケート集計結果 (第2部)

【問5】 第二部の参考 度合い	非常に参考	少し参考	どちらとも 言えない	あまり ならない	全く ならない
	30	16	1	0	0

第二部に寄せられた意見	
参考にな った	日本、海外、規制当局、業界側のパネリストの考えを聞くことができ良かった。(他多数) 国家検体制度の位置づけを再確認できた。(他多数) ディスカッションのテーマが質問形式で事前に整理されていて、流れが判りやすかった (他同様意見)。 第一部の講演内容の理解を深めるにも役立った。 厚労省監麻課の方の前向きな発言がよかった。
付帯 意見	パネリストからの意見聴取を短くしてでもフロアとの質疑応答の時間を長くして、自由 にディスカッションして欲しかった。(他同様意見) 規制当局・メーカーの個別の主張を聞いたのはよかったが、それらを統合したような方 向性が議論されるとよかった。 感染研からメーカーに対する要望がもっと出てもよかった。 SLP 審査をスムーズに進めるために感染研とメーカーの情報共有が必要と感じた。 品質試験の結果以外に、SLP 審査で求める GMP 関連の情報の種類の量と質について紹 介していただきたかった。 感染研はより良い SLP 審査のために、メーカーの製造現場をもう少し知る必要がある。 今後の見直しが不明確であった。 シンポジウムで得た共通認識を、ここで終わらせず継続検討して欲しい。
参考にな らな かった	会場から意見が出ないことを想定してシナリオを作成することも重要だが、もっとオー ディエンスとプレゼンターとのコミュニケーションを充実してほしい。(他同様意見) パネラーのコメントが主で、ほとんど議論がなく、今後の方向性がよくわからなかった。 規制当局内(厚労省と感染研)の連携がよくなかった。

【表4】アンケート集計結果 (今後の参加について)

【問5】 今後の 参加意思	ぜひ 参加したい	参加したい	どちらとも 言えない	あまり参加し たくない	参加しない
	35	10	7	1	1

第二部で寄せられた意見	
参加 したい	ワクチンに係る関係者が集まり議論する機会が他に無いため、このような公開の場は貴重 である。(他多数) 感染研及び当局の意見を生で聞くことができ参考になる。(他同様意見)
付帯 意見	感染研、厚生労働省、業界団体の他に PMDA を加えたらよい。 パネルディスカッション形式がよい。 ここで終わらせず継続的に取り上げて欲しい。 SLP 審査側が「製造の実際が把握できる」ようになったら何が変るか知りたい。
不参加	国家検定制度に関する議論については今回で一定の結論が得られた。 今あるテーマについては一定の役割を終えた。

注：(他同様意見) は同用意見が他にも1つあった場合、(他多数) は他に同様意見が2つ以上あった場合に付している。

厚生労働省科学研究費補助金グローバルサイエンス研究事業

「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」

「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」

日 時：2015年2月2日(月曜日)

会 場：国立感染症研究所 戸山庁舎 共用第一会議室

代 表：渡邊治雄(国立感染症研究所、所長)

協 力：(社)日本ワクチン産業協会、日本製薬工業協会、米国研究製薬工業協会(PhRMA)、
欧州製薬団体連合会(EFPIA Japan)

シンポジウム資料

プログラム

- はじめに : 渡邊治雄 (国立感染症研究所 所長) 13:00
- 第1部: 海外と日本のロットリリース制度** 13:15
座長: 倉根一郎
- S1-1 研究班調査報告
各国のロットリリース制度について
内藤 誠之郎 (国立感染症研究所 品質保証・管理部)
- S1-2 海外事例1
Industry Perspective on United States Food & Drug Administration, Center for
Biologics Evaluation and Research, Lot Release
Peter J. Mlynarczyk (Merck & Co., Inc.)
- S1-3 海外事例2
A manufacturer perspective on Independent Lot Release regulations
Thierry Pronce (GlaxoSmithKline Vaccines)
- S1-4 試験実施機関の立場から
日本におけるワクチンの検定制度の過去・現在・未来
渡邊治雄 (国立感染症研究所 所長)
- 第2部: パネルディスカッション「SLP 審査とこれからの国家検定」** 16:15
進行役: 加藤篤(国立感染症研究所), 池田昇司(EFPIA Japan)
パネラー: 渡邊治雄(国立感染症研究所)、日下部哲也(厚生労働省 監視指導・麻薬対策課)、
吉村厚志(厚生労働省・審査管理課)、Thierry Pronce (EFPIA)、Peter J. Mlynarczyk
(PhRMA)、末原章宏(日ワク協)、青木 基(製薬協)
- おわりに: 倉根一郎 (国立感染症研究所 副所長) 17:30

S1-1

研究班調査報告
各国のロットリリース制度について

国立感染症研究所 品質保証・管理部

内藤 誠之郎

平成 25 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制度の抜本的改正に関する研究」（研究代表者 渡邊治雄）において、各国のワクチン等に対するロットリリース制度について、調査を実施した。詳細はすでに公開されている研究報告書に譲るが、本講演ではその内容について掻い摘んで紹介する。

調査は、カナダ、欧州、中国、韓国など 9 か国／地域に対するアンケート調査と、カナダの BGTD、欧州の EDQM と PEI、オーストラリアの TGA に対する訪問調査により行った。主な調査項目は、①ロットリリースの対象製剤 ②ワクチンのロットリリースに求める要件（SLP 審査、試験等） ③ロットリリースの対象にするロットの種別（国産、輸入、輸出等） ④試験の実施頻度 ⑤製剤ごとの試験項目 ⑥試験法の開発と技術移転のタイミング（承認申請前・後等） ⑦異なる規制部門間の連携 ⑧国家間のネットワーク形成 などについてである。調査項目を選定するにあたっては、WHO のロットリリースに関するガイドライン*等も参考にしたことから、調査結果の概要を紹介するとともに、調査項目の背景としてのガイドラインの記載にも触れたい。

調査の結果、以下のようなことが明らかになった。

1. 調査したすべての国／地域においてワクチンに対するロットリリースが行われており、SLP 審査がその必須要件であった。
2. カナダにおいては製品ごとのリスクを評価して、ロットリリースにあたって当局が実施する試験の頻度を変えている。
3. 新規製品の試験法の開発や技術移転をするために、公的試験所と製造業者との間で協力や協議を始める時期について、製品によりケースバイケースではあるが、多くの国で承認申請前の段階から開始することもあるようである。
4. ロットリリースを実施する機関と他の規制（製造販売承認、GMP 査察、市販後調査など）を実施する機関が同一な国もある。規制部門間の連携と情報交換が重要である。
5. 欧州では、ロットリリース証明書を共有し、同一ロットに対する試験を繰り返さないネットワークが構築されている。

* Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities (TRS 972, Annex 2, 2013)

研究班調査報告 各国のロットリリース制度について

国立感染症研究所
品質保証・管理部
内藤誠之郎

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制度の抜本的改正に関する研究」

1

調査方法

- アンケート調査 (2013.11 - 2014.2)
 - ・ カナダ、欧州、中国、韓国など 9か国／地域
 - ・ 回答選択式＋自由記載欄
- 訪問調査 (2013.11 - 12)
 - ・ カナダ (BGTD, HC)
 - ・ 欧州 (EDQM; PEI)
 - ・ オーストラリア (TGA)*
- 調査項目の選定にあたっては、WHO Guidelines** 等も参考にした

* オーストラリアについては、調査結果の利用を研究班内部に限るとの合意のもと調査を実施したことから、本発表には含めない

BGTD: Biologics and Genetic Therapies Directorate

HC: Health Canada

EU: European Union

EDQM: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare

PEI: Paul-Ehrlich Institut

TGA: Therapeutic Goods Administration

** Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities (TRS 972, Annex 2, 2013)²

ロットリリースの対象製剤

Q. What kinds of drugs are subject to independent lot release?

問い. どんな種類の医薬品を当局によるロットリリースの対象にしていますか？

日本	カナダ	欧州
ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他(精製ツベルクリン、 水痘抗原、BCG膀胱内用)	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 バイオ治療薬	ワクチン 血漿分画製剤

中国	韓国
ワクチン 血漿分画製剤 その他(血液スクリーニング 用体外診断薬)	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清(ウマ抗毒素) その他(精製ツベルクリン、 ボツリヌス毒素)

3

ワクチンのロットリリースに求める要件

2.1 Consideration for Establishing Lot Release Procedures by NRA/NCL

There are currently different approaches to conducting lot release of vaccines including 1) review of summary protocol only, 2) review of summary protocol with independent testing (full or selected testing) and 3) recognition/acceptance of lot release certificates from the responsible NRA/NCL. These approaches are not mutually exclusive and different approaches may be used for different products in the same country.

2.1 NRA/NCLによるロットリリースの手順制定のための検討事項

ワクチンのロットリリースの実施について、現在、いくつかの異なる方法が行われている。それらには、1) SLP審査のみを実施する、2) SLP審査に加えて当局による試験(全項目または一部の項目)を実施する、3) 当該製品に責任を有するNRA/NCLが発行したロットリリース証明書を認証/受諾する が含まれる。これらの方法は両立が可能であり、一つの国内で製品によって異なる方法を用いてもよい。.....



Q. What procedures are required for the lot release of vaccines?

問い. ワクチンのロットリリースに必要な手順は何ですか？

NRA: National Regulatory Authority
NCL: National Control Laboratory

4

ワクチンのロットリリースに求める要件

Q. What procedures are required for the lot release of vaccines?

問い. ワクチンのロットリリースに必要な手順は何ですか？

日本	カナダ	欧州
SLP審査+試験	SLP審査のみ	SLP審査+試験
	SLP審査+試験	EUのOCABR証明書の認証

中国	韓国
SLP審査+試験	SLP審査+試験

OCABR: Official Control Authority Batch Release

5

ロットリリースの対象とするロットの種別

2.1 Consideration for Establishing Lot Release Procedures by NRA/NCL

For vaccines produced and authorized in the country, either for use domestically or for export, the NRA of the country should take the responsibility for regulatory oversight of quality of the vaccine.

2.1 NRA/NCLによるロットリリースの手順制定のための検討事項

NRAは、そのワクチンが国内で使用されるか輸出されるかにかかわらず、その国において製造され承認されているワクチンについて、責任を持って品質に対する規制上の監視を行うことが適切である。



Q. Which classes of lots are subject to lot release?

問い. どのような種別のロットがロットリリースの対象になっていますか？

6