

Risk-based approach to Independent Lot Release Conclusion



- Process proposed for granting test waiving could go through :
 - *File submission by the manufacturer for specific vaccine (similar to US regulation)*
 - or*
 - *Proposal submitted by the National Laboratory for the product based on predefined criteria's,*

- Test waiving would then be granted to a manufacturer for a specific vaccine

- Manufacturers, and GSK in particular, are interested in supporting such a change and discuss further the tools and modalities to be set-up

Risk-based approach to Independent Lot Release GSK Vision...



- As a vaccine may be delivered to more than 100 countries for which there are different release approaches
 - *The same product lot may be used to supply multiple market*
 - *It is not uncommon for a lot to be tested 4 or more times by different NCLs*
 - *Testing in multiple NCLs can result in potentially false OOS*
 - *There is a need for a consolidated HARMONIZED APPROACH*

- GSK position is to strive for a vaccine released by the Manufacturer and whose Quality would be verified by only one competent Control Laboratory with a world-wide recognition

シンホンフム資料



do more
feel better
live longer

Thank you

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

国立感染症研究所

所長 渡邊 治雄

日本において、現在のかたちでワクチンに対する国家検定が始まったのは、1947年のことである。当時は、終戦後の混乱のなかで蔓延する感染症対策が急がれており、防疫予防治療の問題が重要視されていた。一方、民間に数多くのワクチン製造所が設立され、品質不良ワクチンの取り締まりも急務であった。このような状況のなかで、国立予防衛生研究所（現在の国立感染症研究所）が設立され、ワクチンの国家検定を担当することになった。当時は、薬局方収載医薬品については承認審査が免除されており、GMPの考え方もなかったことから、相当数の不合格が出ており、ワクチンの品質確保における国家検定の役割は非常に大きかったことが想像できる。その後、1979年に原則としてすべての医薬品について承認審査を受けることが義務づけられ、1980年に医薬品GMPが省令化、さらに1997年には生物学的製剤GMPが省令化されるなど薬事制度の整備が進められてきた。

この間、国家検定では最終段階品（一部、中間段階品）に対し検定機関が実施した試験結果のみによって合否判定がされてきたが、平成24年10月より、ワクチンに対しては検定機関による試験に加えて製造及び試験の記録等を要約した書類（SLP）に対する審査が導入され、製造販売業者から提出されたSLPの記載内容が製造販売承認事項（軽微な変更の範囲に該当するものを除く）に適合していること、製造管理及び品質管理が不適切でないことが審査されることになった。医薬品の品質、有効性・安全性を試験のみによって担保することには限界があり、科学的な知見や品質リスクマネジメントに基づき設計されたとおりに医薬品が製造されたことを確認することで品質の恒常性を担保することが、医薬品の品質を確保する上で重要と考えられるようになってきた近年の流れとも合致した制度改正が行われたところである。

近年、GMP体制等の強化により国家検定での不合格率が極めて低くなっていること、ワクチン国家検定へのSLP審査の導入、ワクチン流通の国際化、新規ワクチンの導入及びワクチンの定期接種化に伴う国家検定ロット数の増加など、ワクチンを取り巻く状況の変化に合わせたさらなる国家検定制度の見直しが必要となっている。

シンポジウム資料

シンポジウム「ワクチンの品質確保とこれからの国家検定制度」

日本におけるワクチンの検定制度の過去・現在・未来

平成27年2月2日

国立感染症研究所 所長

渡邊 治雄

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュ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」

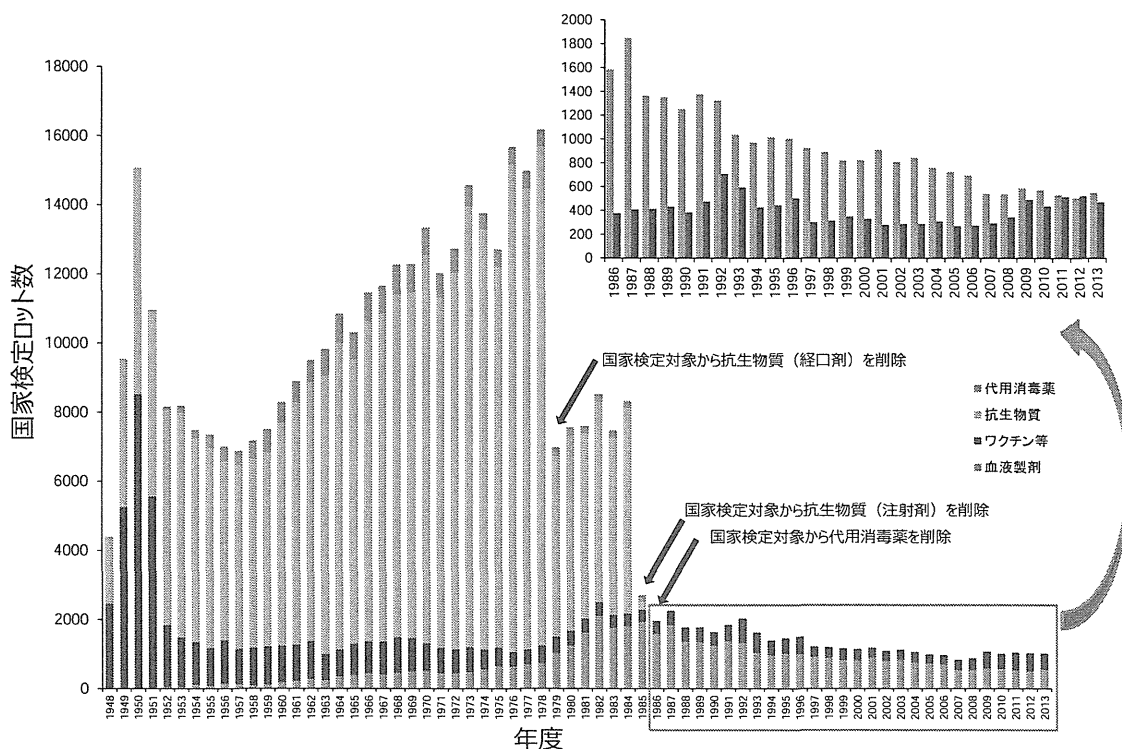
日本におけるワクチンの国家検定制度の歴史と現状

検定制度と承認・許可制度の変遷

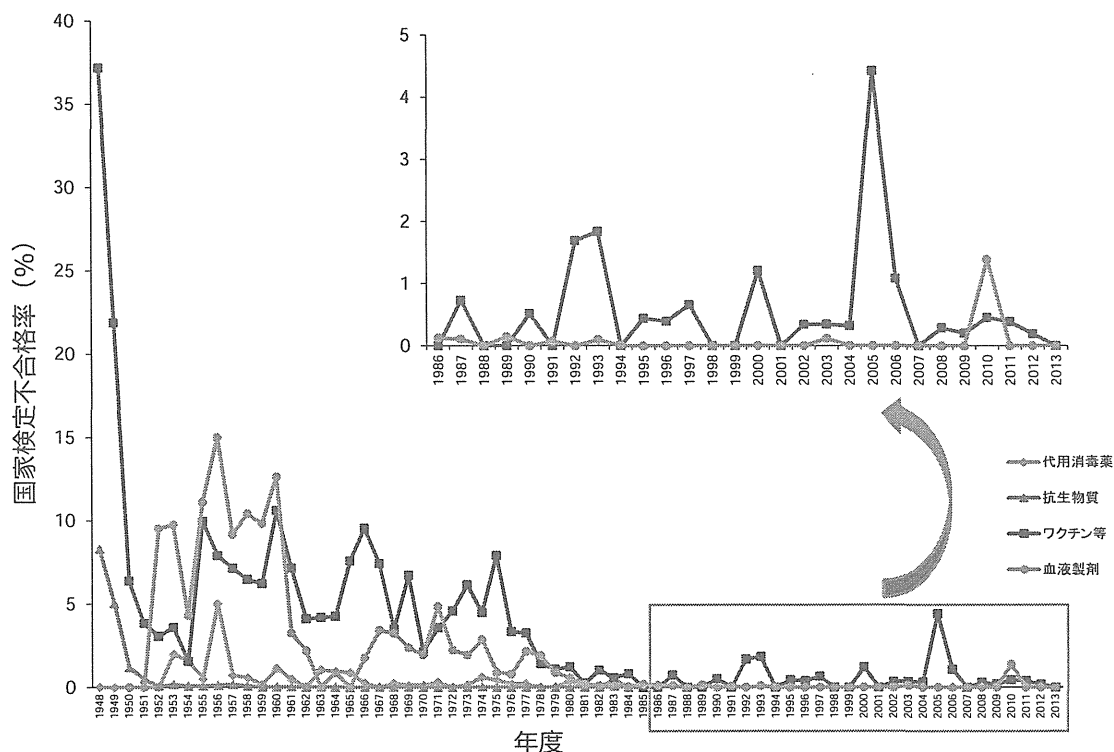
検定制度	承認・許可制度
1899年 国立伝染病研究所設置	1886年 日本薬局方公布
1915年 生物学的製剤の検定開始 (シフテリア抗血清、破傷風抗血清)	1948年 旧薬事法制定（製造業の登録制、局方外薬のみ承認が必要）
1947年 国立予防衛生研究所設置 生物学的製剤検定規則 ワクチンの検定開始	1960年 薬事法制定（製造業の許可制を導入）
1970年 薬事法施行規則を改正し、自家試験成績書の添付を義務付け	1979年 薬事法改正（すべての医薬品に製造承認が必要になる）
1971年 製剤別に告示されていた基準を統合し生物学的製剤基準を制定	1980年 医薬品GMP省令化
1985年 標準的事務処理期間の設定	1990年 ICH*発足
2011年 SLP審査制度の導入（予防用ワクチン）	1997年 GLP、GCPの省令化 生物学的製剤等GMP通知
2013年 検定合格証紙の廃止	2004年 GQP、GVP、GPSP省令の制定
	2005年 改正薬事法の全面施行（製造承認から製造販売承認へ、製造方法・工程管理が承認事項に組み込まれる）

*ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use（日米EU医薬品規制調和国際会議）

感染研における国家検定ロット数の推移



感染研における国家検定不合格率の推移



SLP審査制度導入の背景

SLP審査導入以前の国家検定

自家試験記録の精査 (since 1970)
+
試験の実施 (中間段階*、最終段階)*該当する品目のみ

問題点:

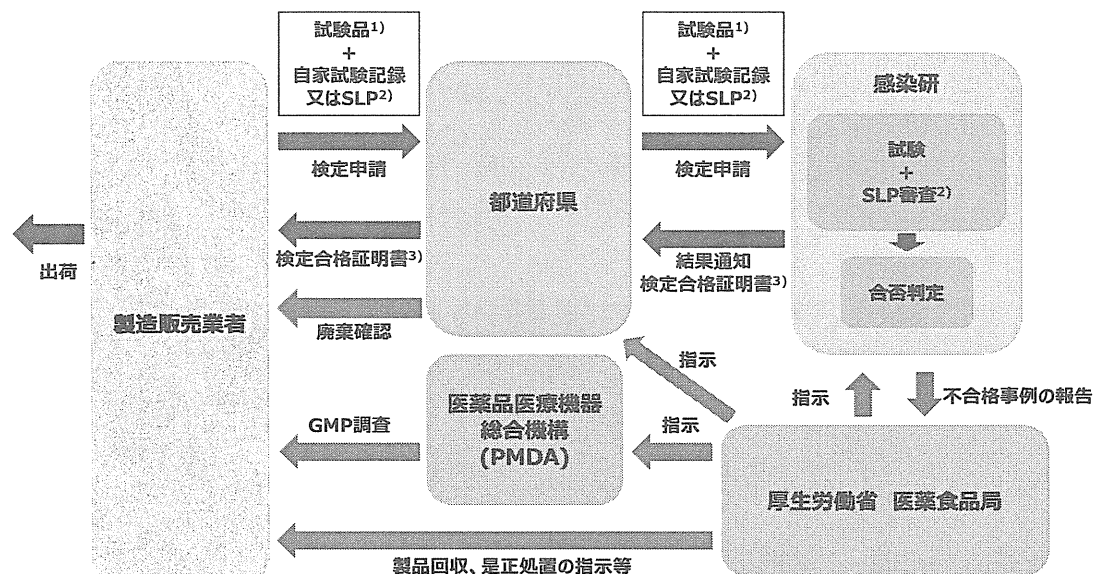
- 自家試験記録は合否判定の対象とならない (感染研における試験結果のみで合否判定)
- 品質管理コンセプトの変遷 (個々の製品に対する試験による品質管理から製造・品質の一貫性担保による品質管理へ)

従来の国家検定 (試験実施のみ) では、品質のダブルチェック機能を十分に果たすことが困難
WHOもSLP審査をワクチンのロットリリースの要件と位置づけ

研究班 (渡邊班) 等によるSLP審査導入に向けた検討

ワクチンの国家検定へのSLP審査の導入 (2012年10月1日施行)

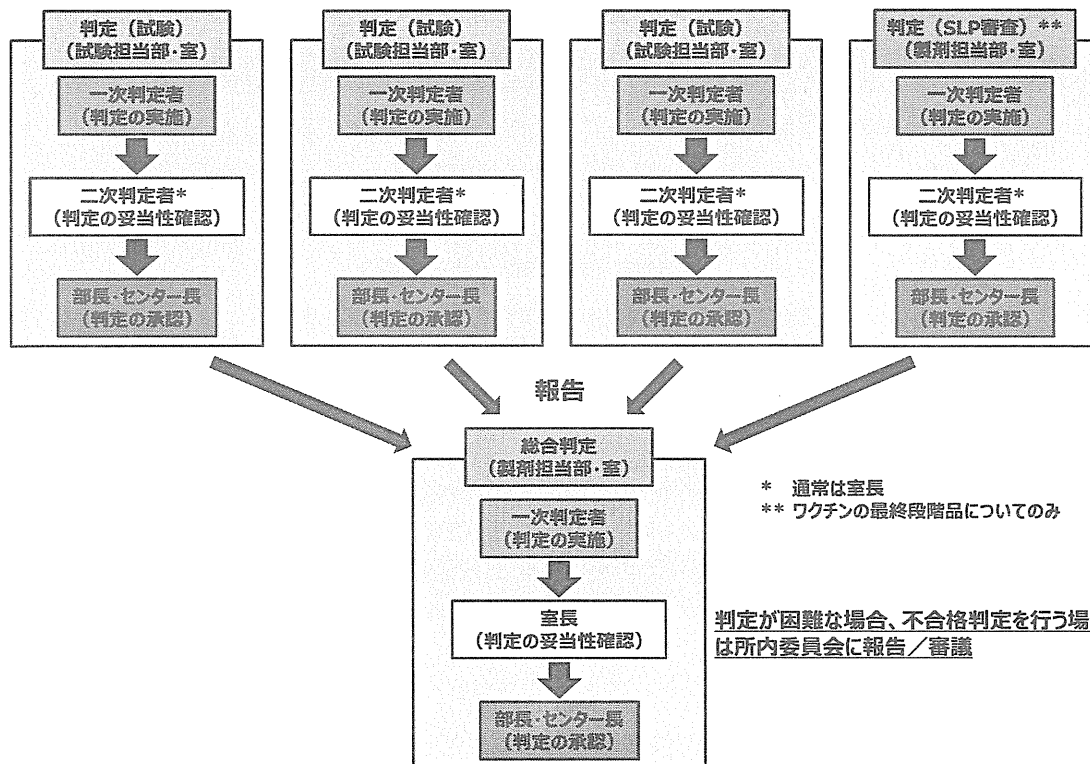
国家検定の流れ (1)



- 1) 試験品採取は都道府県の薬事監視員によって実施
- 2) SLPの提出/審査は予防用ワクチンの最終段階品の検定においてのみ該当
- 3) 検定合格の場合

検定に合格したロットの製剤名、製造販売業者、製造番号及び検定合格年月日は、感染症研のホームページにおいて公開 (2013年7月1日より)

国家検定の流れ (2)



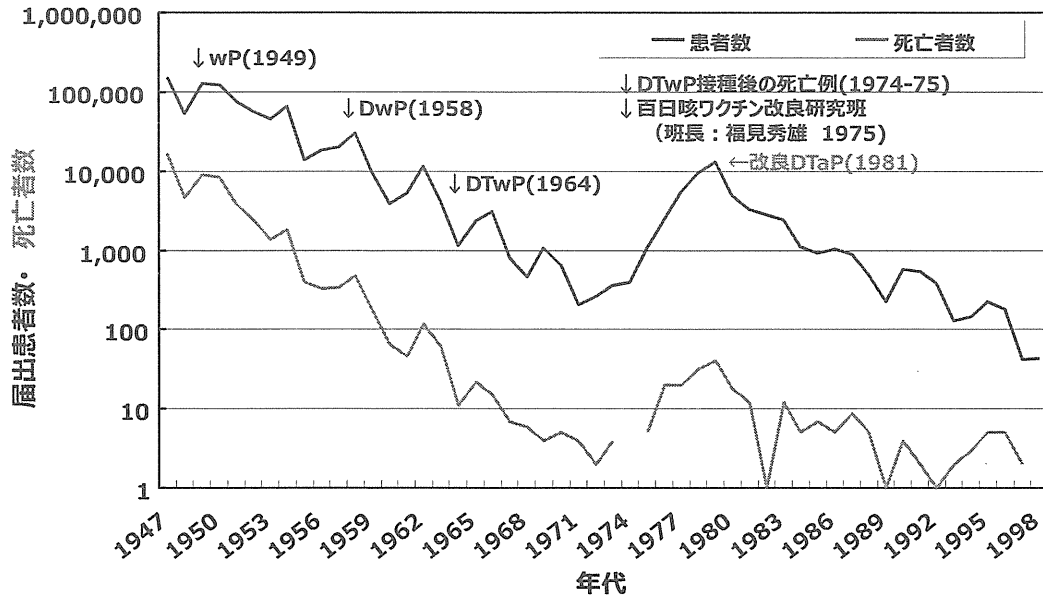
日本におけるワクチンの品質改良の取り組み事例

無細胞精製百日せき (Acellular Pertussis : aP) ワクチン開発の経緯

年代	関連事象
1948年	予防接種法施行
1949年	GHQ指導下、百日せき全菌体ワクチン (wP*) 導入
1958年	百日せきジフテリア混合ワクチン (DwP) 導入
1964年	百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTwP) 導入
1968年	百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTwP) 定期接種化
1974年-1975年	3種混合ワクチン (DTwP) 接種後2名の乳幼児が死亡 百日せきワクチン (wP) を含む予防接種の一時中断 接種年齢24ヵ月以降として再開
1975年	百日せきワクチン改良研究班 (福見秀雄班長) 発足 官民一体となり副反応の少ないワクチン開発スタート
1975年~	接種率の低下に伴い患者数・死亡者数の増加
1981年	無細胞精製百日せきワクチンを含む沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DTaP) 導入

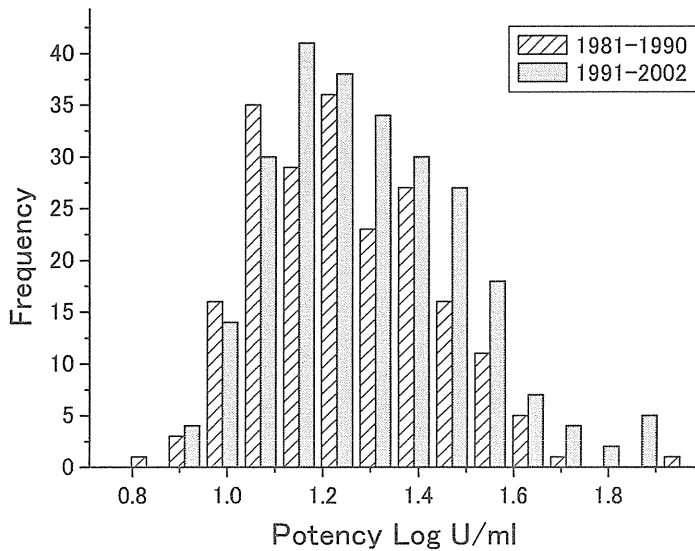
* : Whole Cell Pertussis(wP)

日本における年次別百日咳患者数および死亡者数



(伝染病統計調査資料および人口動態統計調査資料をもとに作成)

日本製DTaPワクチンの力価 (百日せき成分)



1991年 生物学的製剤基準の一部改正
 マウスヒスタミン増感試験 (0.8 → 0.4 HSU/mL以下への変更)
 毒性復帰を確認する試験 (加温検体) の追加

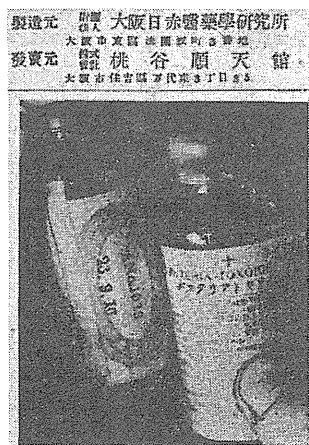
シンポジウム資料

破傷風及びジフテリア毒素の品質管理 (1)

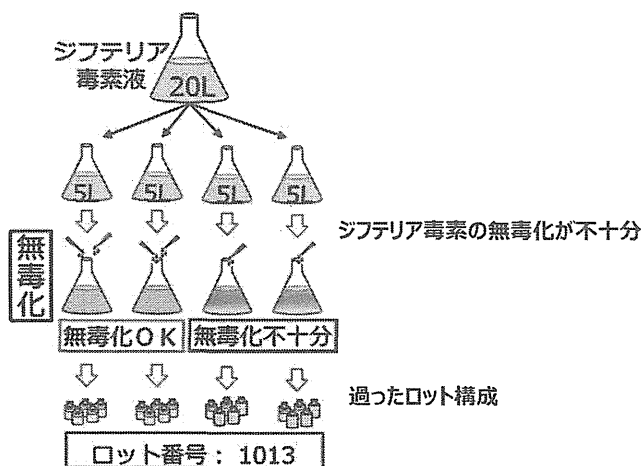
- 1948年 京都ジフテリア事件 (製造会社43社から10社)
- 1952年 破傷風毒素及び破傷風ミョウバント毒素基準制定
ジフテリア毒素及びジフテリアミョウバント毒素基準制定
- 1971年 現在の生物学的製剤基準が制定
 - 沈降破傷風毒素
 - 抗原含量：20Lf/mL以下
 - 力価：40国際単位以上
 - 純度：1500Lf/mgPN以上
 - 沈降ジフテリア毒素
 - 抗原含量：50Lf/mL以下
 - 力価：70国際単位以上
 - 純度：1500Lf/mgPN以上
- 1981年 DTaPの生物学的製剤基準が制定
 - ジフテリア毒素力価 47単位以上
 - 破傷風毒素力価 27単位以上(DTwPでは、wPの影響で3種混合後に無毒化試験が実施できないため、TとDについて中間段階での国家検定を実施していたが、3種混合後に無毒化試験が実施できるDTaPにおいても、TとDの中間段階での国家検定を継続)

京都・島根ジフテリア事件

1948年、財団法人大阪日赤医薬学研究所が製造したジフテリアワクチンの不活化が不十分であったため、1000人規模の乳幼児が被害を受け、84名が死亡した。



(新薬学 栗原敦さん論文より)



製造所における無毒化確認試験が不適切
国家検定でも無毒化不十分な製品の検出ができず

京都・島根ジフテリア事件

1948年という戦後の混乱期に起こった

◇…啓蒙案やいゆる種痘予防のため予防接種が行われていたがこの結果ジフテリアではハローシロ等の大腸菌が少なく好結果をもたらしている。しかし今回の注腸が起つたのは日本に於ける最大規模の「じつ」を考へられる。この原因は何であったか。一つは啓蒙の不注進と今一つはサンプルを致せる際の監視員の不注進に起因すると思われるが、かかる啓蒙の啓蒙の過程を辿って見ると、防衛隊員は中止されたロマンチンに回収済決定の措置がとられたが、これが出来たのは遅くは遅くは行われるべきだ

「醫師診断の際には既に手遅れ」注射禍は最大の悲劇

サムス代將 京都を視察



京都病院で患者を観察するサムス代將

◇…啓蒙案やいゆる種痘予防のため予防接種が行われていたがこの結果ジフテリアではハローシロ等の大腸菌が少なく好結果をもたらしている。しかし今回の注腸が起つたのは日本に於ける最大規模の「じつ」を考へられる。この原因は何であったか。一つは啓蒙の不注進と今一つはサンプルを致せる際の監視員の不注進に起因すると思われるが、かかる啓蒙の過程を辿って見ると、防衛隊員は中止されたロマンチンに回収済決定の措置がとられたが、これが出来たのは遅くは遅くは行われるべきだ

(新薬学 栗原敦さん論文より)

破傷風及びジフテリアトキソイドの品質管理 (2)

2004年 生物学的製剤基準の一部改訂
破傷風トキソイドおよびジフテリアトキソイドの純度見直し検討
2000Lf/mgPN以上が提案されたが現在も変更無し

2014年 DTaPの生物学的製剤基準の一部改正
ジフテリアトキソイド力価 28国際単位以上
破傷風トキソイド力価 18国際単位以上

破傷風及びジフテリアトキソイドは限界フロキュレーション法でLf価測定
交付された参照抗毒素（抗体）を物差しとしてトキソイド量を決定
（WHOは標準トキソイドとの相対価で測定）

1970年 ジフテリア 参照品抗毒素交付
1978年 破傷風 参照品抗毒素交付

アルミニウム含量（国内製品例）

添付文書より（平成26年12月16日）

	製造業者	アジュバント成分 (または主原料)	アルミニウム塩 (0.5mL)	アルミニウム換算 (0.5mL)
生物基準				0.15mg以下
DPT	武田	アルミニウム塩		0.1mg
	化血	塩化アルミニウム	1.5mg以下	—
	阪大	塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物		0.08mg
	北里	塩化アルミニウム	0.90mg	0.1mg *1
DPT-IPV	化血	塩化アルミニウム	1.5mg以下	—
	阪大	塩化アルミニウム(Ⅲ)六水和物 水酸化アルミニウム		0.08mg 0.02mg
	北里	塩化アルミニウム	0.90mg	0.1mg *1

*1：換算値(添付文書に記載無し)

アルミニウム含量（海外製品例）

	製造業者 品目	アジュバント成分 (または主原料)	アルミニウム塩 (0.5mL)	アルミニウム換算 (0.5mL)	出典*1
DPT	SP DAPTACEL	リン酸アルミニウム	1.5 mg	0.33 mg	PI/US
	GSK Infanrix	水酸化アルミニウム		0.625 mg	PI/US
DPT-IPV	GSK KINRIX	水酸化アルミニウム		0.6 mg	PI/US
	SP-MSD TETRAVAC	水酸化アルミニウム		0.3 mg	PL/UK
	SP Quadracel	リン酸アルミニウム	1.5 mg	0.33 mg	PM/Can
DPT-IPV- Hib	SP Pentacel	リン酸アルミニウム	1.5 mg	0.33 mg	PI/US
DPT-IPV- HepB	GSK Pediatrix	アルミニウム塩		0.85 mg	PI/US
DPT-Hib- HepB	Crucel Quinvaxem	リン酸アルミニウム		0.3 mg	PI/WHO
DPT-IPV- Hib-HepB	GSK Infanrix hexa	水酸化アルミニウム リン酸アルミニウム		0.5 mg 0.32 mg	PI/EMA
	SP Hexacima	水酸化アルミニウム		0.6 mg	PI/EMA

*1：PI=Product Information, PL=Product Leaflet, PM=Product Monograph

ワクチンの主な添加物と改良

①人血清アルブミン（安定剤）

当時、特定の生ワクチンに安定剤として含まれていた人血清アルブミンが、感染性粒子を含んでいる懸念があるため、1999年、厚生省（当時）は細菌製剤協会（現 日本ワクチン産業協会）に対する通知により、わが国のワクチンは、すべて人血清アルブミンを含まないワクチンとする方針を示した。これを受けて、各メーカーは人血清アルブミンの除去を図り、現在流通しているワクチン全てから人血清アルブミンが除去されている。

②ゼラチン（安定剤）

1994年、生ワクチンの安定剤として含まれるゼラチンによるアナフィラキシー例が次々と報告された。ほぼ全例にDPTワクチンの接種歴があることから、その後、生ワクチンに含まれているゼラチン並びにDPTワクチンの他、全ての不活化ワクチンからゼラチンが除去された。

③チメロサル（保存剤）

約60年にわたりワクチンの保存剤として使用されてきたが、1990年代、欧州を中心にワクチン中のチメロサルと自閉症等の発達障害との因果関係が指摘されたことなどから、国内に於いてもワクチン中のチメロサルの減量、除去が進められた。

その後、WHOは2000年、ワクチン中のチメロサルと子供の神経発達障害の因果関係を示す決定的な証拠はないとし、2012年にはワクチン中のチメロサルは問題ないとした。

現在は、チメロサルによる過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）を呈する症例が報告されたことから、ワクチンの添付文書に重要な基本的注意として記載している。

『予防接種の手びき』他

ワクチンの主な添加物 含有量の推移（改良時期）

含有量 (W/V%)

ワクチン	人血清アルブミン	ゼラチン	チメロサル
麻しん	0~0.25 → 0 (2000年)	0.2~0.36 → 0 (1996~2002年)	
風しん	0~0.5 → 0 (2000~2001年)	0~0.36 → 0 (1997~1999年)	
MR	0	0	
おたふくかぜ	0~0.5 → 0 (2000年)	0~0.36 → 0 (2002年)	
水痘		0.14 → 0 (2000年)	
DTP		0 ~ 0.2 → 0 (1997~1999年)	0.0005~0.01 → 0~0.0004 (1997~2007年)
DT		0~0.02 → 0 (1997年~2001年)	0.0002~0.01 → 0~0.001 (1997~2007年)
DTP-IPV		0	0
破傷風		0~0.02 → 0 (1998年)	0~0.01 → 0~0.001 (1998~2001年)
B型肝炎		0	0.005~0.01 → 0~0.005 (1995~2005年)
インフルエンザ		0.02 → 0 (1999~2000年)	0.01 → 0~0.0008 (2002~2008年)

『予防接種の手びき』

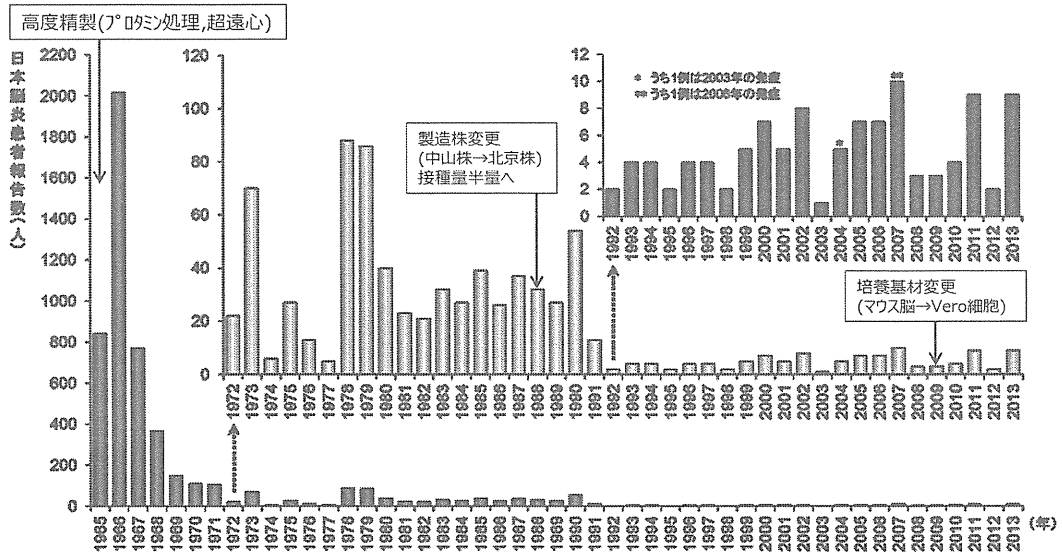
日本脳炎ワクチンの改良の歴史

年月	内容
1954年	日本脳炎ワクチン基準公布 中山株5%感染マウス脳乳剤の遠心上清 総固形分を20mg/mL以下
1957年	マウス脳乳剤濃度を2%にする 総窒素量を0.4mg/mL以下
1962年	脳乳剤を硫酸プロタミン及び酸性白土または炭末で処理を行い不純物を除去 総窒素量を0.2mg/mL以下
1965年	脳乳剤をアルコール、プロタミンまたは超遠心により精製 たん白窒素量を0.02mg/mL以下
1971年	たん白窒素量を0.01mg/mL以下
1988年	ワクチン製造株を中山株から北京株へ変更 接種量を1mL(3歳未満0.5mL)から0.5mL(同0.25mL)へ変更
1990年代後半	個別接種に対応するため、各社所とも小容量規格へ(10mL製剤→1mL製剤) ワクチンカラーを決定(日本脳炎ワクチンは紫色)
1999~2003年	各社所にて安定剤のゼラチンを除去、保存剤のチメロサルを減量 一部の日本脳炎ワクチンでキット製剤を供給
2005年	ワクチン接種後のADEM(急性散在性脳脊髄炎)の症例報告 日本脳炎ワクチンの積極的勧奨差し控え マウス脳由来成分の関与の可能性が示唆された
2009年	培養基材(ウイルスを増殖させる宿主)をマウス脳からVero細胞へ

日本脳炎患者報告数及び予防接種制度の変遷とワクチンの改良

日本脳炎患者報告数の推移(報告年別) : 1965~2013年(2013年は暫定数)

[日本脳炎患者個人票(1965~1998年)及び感染症発生動向調査(1999年~)より]



予防接種政策の変遷	特別対策 (小児・成人)	予防接種法 (臨時接種)	予防接種法 (定期接種)	積極的勧奨 差し控え	段階的に 勧奨再開
-----------	--------------	--------------	--------------	------------	-----------

国立感染症研究所感染症疫学センターWebサイト(<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/JEncephalitis/QAJE2014/img01.gif>)を改変

日本におけるワクチンの国家検定制度の方向性

ワクチンの検定試験項目削減の例（近年削除されたもの）

検定告示改正日	ワクチン	削除（又は省略規定が追加）された試験項目
平成27年1月16日	乾燥弱毒生麻しんワクチン（中間段階）	同定試験
	乾燥弱毒生風しんワクチン（中間段階）	外来性ウイルス等否定試験—動物接種試験（成熟マウス、乳のみマウス、モルモット）
	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間段階）	
	乾燥細胞培養痘そうワクチン（最終段階）	安定性試験
	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	ホルムアルデヒド含量試験 含湿度試験
	肺炎球菌ワクチン	エンドトキシン試験
	沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	エンドトキシン試験
平成25年9月12日	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（最終段階）	エンドトキシン試験
	インフルエンザHAワクチン	分画試験
	ジフテリア破傷風混合トキソイド	ジフテリア毒素無毒化試験（モルモット試験）
	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	ジフテリア毒素無毒化試験（モルモット試験）
平成25年6月25日	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	異常毒性否定試験*
	インフルエンザHAワクチン	ホルムアルデヒド含量試験

*連続した20ロットで異常が認められない場合に省略可能

ワクチンの国家検定制度における課題・懸念

現行の検定基準においては、製剤種ごと（生物学的製剤基準の各条ごと）に検定試験項目が定められ、同じ製剤種に属する複数の品目に対して一律に検定試験が課されている。

同じ製剤種に属する品目であっても、試験結果の再現性・安定性は異なる。



製剤種ごとではなく、品目ごとに検定試験項目を設定する必要性？

一度確認された試験の再現性・安定性は、果たしてその後恒久的に維持されるか？
（製造／試験方法の変更等による状況の変化）

試験が削除された後、当該試験結果の再現性・安定性が不明な新規品目が同じ製剤種に追加される可能性がある。

（従来どおり製剤種ごとに検定試験項目が設定される場合、追加された品目に対しては当該試験が初めから実施されない）

一度削除された試験を復活させることに対するハードル。



試験実施に関してflexibilityが必要？

ワクチンの国家検定制度のこれから

結果の再現性、安定性が十分に確認された試験については、削減を進める。

（国家検定においては当該試験を実施せず、SLPに記載されたメーカーの試験結果のトレンドをモニタリング）

実施しなくなった試験についても、品質に何らかの疑義が生じた場合や、状況に変化が生じた場合には、実地に試験を実施できるような体制を構築する必要がある。

（国家検定の枠組み又は他の枠組みで）

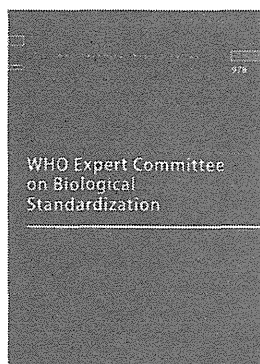
- ・ 検定基準に定められたすべての試験を全ロットに対して実施するか？
（リスクアセスメントに基づく一部ロット試験スキームの導入？）
- ・ 製剤種ごとではなく品目ごとに検定試験項目を設定するか？

については、今後の検討課題。



国民の安全・安心の維持が大前提

WHO Lot Release Guideline

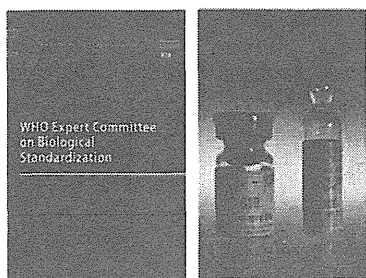


Annex 2: *Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities*

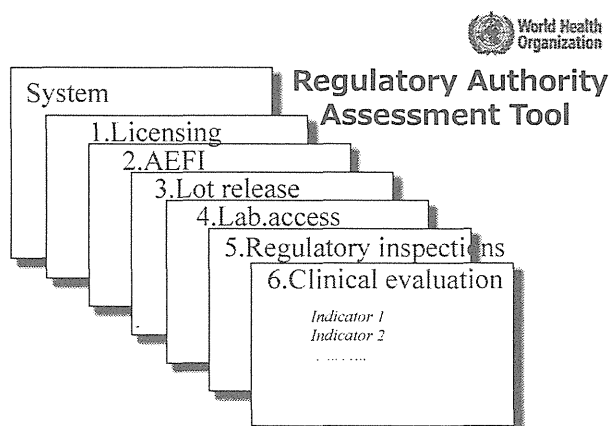
Approved in October 2010

WHO の考え方

- ある病気に対するワクチンは、どこかの製造メーカーから買い上げたものでも一定の安全性、有効性、品質を満たしたものであるべきである。
- ワクチンのロットリリースについては、原則としてワクチンを使用する国の規制当局が責任を持つべきである。



Guidelines for Independent
Lot Release of Vaccines by
Regulatory Authorities



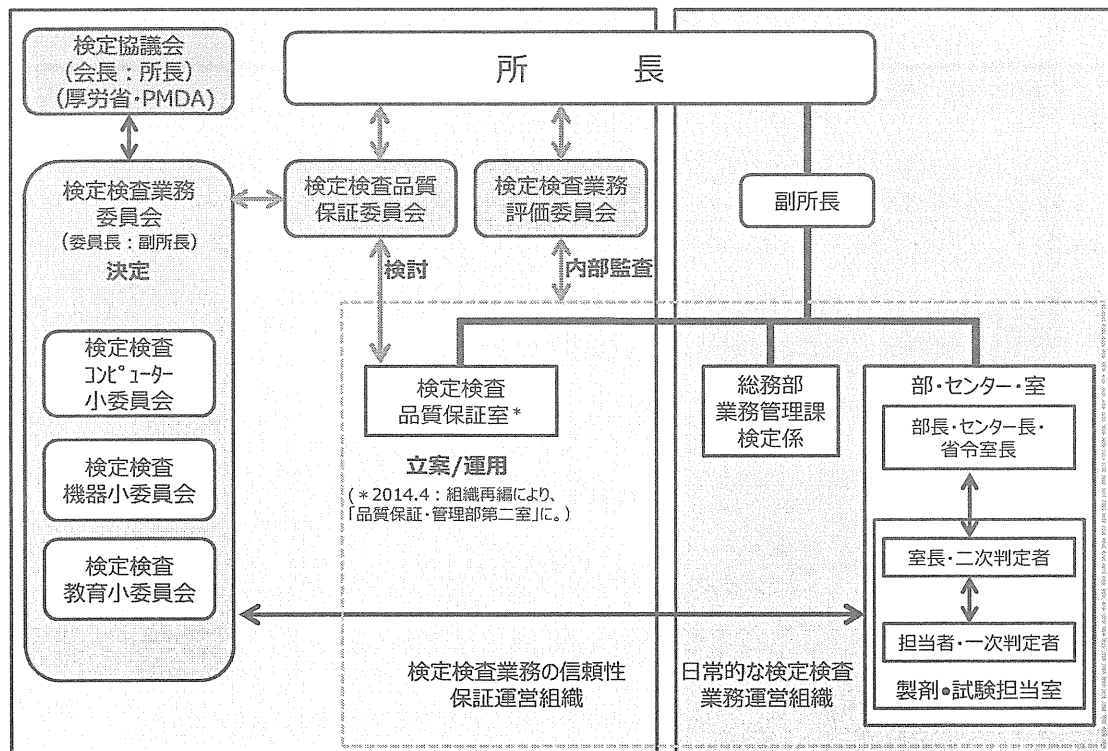
WHO による各国規制当局調査

1997-2011: WHO assessed 101 out 194 countries



(WHO資料より引用)

検定・検査業務の信頼性保証体制の構築



GMPの導入



Good Manufacturing Practice : 医薬品の製造と品質管理に関する国際基準。1968年に世界保健機関（WHO）がGMPの制定を決議し、1969年に各国に勧告したものを。

わが国のGMPの考え方の骨格は、2004年に出された「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP省令）」に定められている。

GMPの詳細は、薬局等構造設備規則、原薬GMPのガイドライン（ICH Q7）にも記載されている。

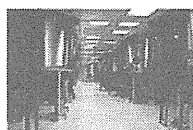
GMPで何が変わった？

詳細な製造販売承認書

一般的名称、品目名
成分及び分量又は本質
規格及び試験方法 
製造方法 
工程内管理試験
貯法及び有効期間等



施設環境の整備



組織の整備(品質管理部門の設置)



GMP査察



帳簿記録の整備



職員教育の整備



PIC/Sへの加盟申請

PIC/S: Pharmaceutical Inspection Convention and
Pharmaceutical Co-operation Scheme



- ◆ 査察当局間の非公式な協力の枠組み

- ◆ PIC/Sの目標：
“医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の品質システムの国際的な開発・実施・保守”

- ◆ EUを中心に全世界38カ国（40当局）が加盟。
米国FDAも5年をかけて加盟し、PIC/Sが世界標準となりつつある状況。 (2013年4月当時)

33

PIC/S加盟の必要性

- ◆ 使用者の保護（国民の安心・安全確保）
 - 世界標準のGMPをクリアした医薬品を日本国内に流通させることが必要である。

- ◆ 行政リソースの有効活用
 - 適切で効率のよいGMP調査を実施する必要がある。企業側がGMP査察にかかる人、コストも考慮する必要がある。

- ◆ 日本の製薬業界にとっての影響
 - 海外輸出の際、輸出先国で「PIC/S GMP準拠」が流通要件となるケースが見受けられる。