

## トピックスⅡ

### 「ワクチンの国家検定への SLP 審査制度の導入」

内藤誠之郎、落合雅樹、藤田賢太郎、花田賢太郎\*

国立感染症研究所 検定検査品質保証室

\* 国立感染症研究所 細胞化学部

ワクチンの国家検定において、ロットごとの製造及び試験の記録等を要約した書類（製造・試験記録等要約書；Summary Lot Protocol；以下、SLP）を審査する制度が導入されることになりました。本稿では、その経緯についてご紹介いたします。

日本で販売される医薬品の有効性と安全性は、大きく三つの柱に支えられています。第一の柱は、製造販売承認審査であり、承認申請資料に記載されている臨床試験成績等に基づき、医薬品の有効性や安全性が厳しく審査されます。もう一つの柱は、GMP（Good Manufacturing Practice）の遵守です。GMPとは、原材料の入庫から製品の出荷に至るまでのすべての過程で、医薬品が適切に製造され、その品質が保証されるために、事業者が遵守しなければならない基準であり、基準に違反すると事業者は医薬品の製造販売ができません。三つ目の柱は、市販後調査です。例えば、対象人数が限られた臨床試験では見出されなかった副作用が、市販後、多くの人々に医薬品が使用されることで顕在化した場合、その重篤度によっては製品の回収や販売中止が行われます。

ワクチンの有効性と安全性は、上記三つの柱に国家検定というもう一つの柱が加わって支えられています。国家検定とは、その対象となっている医薬品の各ロットに対して製造販売業者が実施する品質管理試験の中から、いくつかの試験について国の機関がダブルチェックすることであり、薬事法施行規則により、ワクチンの検定機関として国立感染症研究所（以下、感染研）が定められています。医薬品のロットとは、

一製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された小分け製品の一群を意味し、我が国においては、ワクチンの各ロットに対して国家検定が行われ、検定に合格したロットのみが市場への出荷を許可（ロットリリース）されます。

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年のことです。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、当時の厚生省及び連合国総司令部（G.H.Q）公衆衛生福祉局（P.H.W）において、防疫・予防・治療の問題が重要視されていました。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した。このような状況のなかで、国立予防衛生研究所（現、感染研）が設立され、ワクチンの国家検定を担当することになりました。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の考え方もありませんでしたから、ワクチンの品質確保における国家検定の役割は大きかったものと想像されます。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が省令化されました。さらに1997年には生物学的製剤等GMPが省令化されました。このように薬事制度が整備される一方で、ワクチン等の生物学的製剤については、その品質を確保するために、国家検定制度を維持することが必要と考えられました。

規制当局がワクチンのロットリリースを行う制度は日本独特のものではなく、世界中の多くの国々で採用されています。世界保健機関

(WHO)でも、ワクチンについては、1)健康人に接種されるものであること、2)品質不良が短期間には明らかになりにくいこと、3)品質不良の影響が大規模で深刻なものになる可能性が大きいこと、4)生物学的製剤として本質的に不安定で複雑な性質をもっており品質管理が難しいこと、5)試験に使われる標準品もまた、生物由来の不安定性と複雑性をもっていること、等の理由から規制当局によるロットリリース制度を推奨しています。

多くの国が規制当局によるワクチン・ロットリリース制度を持っていますが、そのしくみは必ずしも同じではありません。日本のように全ロットを国立機関が試験している国もありますし、書類審査のみを実施している国もあります。ワクチンの流通がグローバル化するにしたがい、このような国による制度の違いが問題になることが多くなってきました。そこでWHOは、国際的に流通するワクチンの品質を確保し、円滑な流通を促進するために、規制当局によるワクチン・ロットリリースに関するガイドライン<sup>1)</sup>を制定しました。このガイドラインでは、規制当局によるロットリリースに際して、SLPを製造販売業者から提出させて、その内容が当該製品の承認事項に適合しているか否かを規制当局が審査することを必須としており、ダブルチェック試験は必要に応じて実施することを推奨しています。日本を含めて多くの国で、承認審査制度を医薬品の品質を確保する制度の中心に位置づけておられますので、ロットリリースにあたって、SLP審査により承認事項への適合性を評価することには一定の合理性があると思われます。日本では、承認審査制度が十分に整備されていない時代に国家検定が導入されました。そのためワクチンの種類ごとに国が基準を定め、国家検定では、この基準への適合性を国が実地に試験して確認することになりました。日本でも、製造販売業者が提出するロット毎の試験記録の精査は行っていますが、あくまでも試験を実施する際の参考資料としての位置づけでした。

WHOでは、ワクチンの品質を確保するための規制システムについて、国ごとに定期的なアセスメントを実施しています。2002年から2004年にかけて行われたアセスメントでは、SLP審査制度を導入していないことが指摘されました。その後、国家検定の国際的調和に関する調査・研究を行う研究班が厚生労働科学研究費補助金の医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業の一つとして2006-08年度及び2009-11年度の二期に渡って組織され調査研究が

行われました。調査を行った欧米及び近隣アジア諸国のすべての国において、ロットごとのSLP審査が実施されていることが明らかとなりました。本審査制度を日本に導入することの意義、導入した場合の審査機関及び審査に関連する法令の整備について、厚生労働省の担当者を交えながら研究班で討議が重ねられました。2010年秋から2011年春にかけて、我が国の国家検定の一部としてSLP審査制度を導入することについて検討が進み、厚生労働省より審査制度開始に必要なパブリックコメントの募集等が矢継ぎ早に行われました。2011年7月4日には、薬事法施行規則の一部改正<sup>2)</sup>が公布されて、国家検定にSLP審査制度を導入することが決められました。同改正により、厚生労働大臣の指定する生物学的製剤については、製造販売業者は、感染症研が製品ごとに定めた様式にしたがってSLPを作成し、検定申請書に添付することになりました。また、検定基準を定めている告示が改正<sup>3)</sup>されて、SLPを検定の審査対象とすることが規定されました。さらに、予防用のワクチンをSLP審査の対象とすることが告示<sup>4)</sup>されました。以上の改正の施行日は2012年10月1日とされており、それまでは、試行期間と位置づけられています<sup>5)</sup>。現在、円滑なSLP審査制度の施行に向けて、試行が進められているところです。

ワクチンは感染症の予防に大きな力を発揮します。SLP審査制度が、ワクチンの国家検定の向上につながり、日本の医薬品の品質を守る三つの柱、「承認審査」「GMP」「市販後調査」ともども、相互の適切な連携のもとに、有効性及び安全性の高いワクチンを安定して国民に供給する体制のさらなる整備に結びつくと考えられます。

#### 参考文献

- 1) Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. WHO, 2010
- 2) 薬事法施行規則の一部を改正する省令、平成23年7月4日、厚生労働省令第八十七号
- 3) 平成23年7月4日、厚生労働省告示第二百二十四号
- 4) 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、平成23年7月4日、厚生労働省告示第二百二十五号
- 5) 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、平成23年7月8日、薬食監麻発0708第4号