



2.0

The Vaccines Batch Release Process in Europe



The Vaccines Batch Release Process in Europe

The legal framework and the practical aspects

- Article 114 of Directive 2001/83/EC provides that a Member State laboratory may, but is not required to, test a batch of an immunological medicinal product (such as vaccines) 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 practical aspects of official batch release are defined by the EDQM (European Directorate for the Quality of the Medicines and Healthcare)
- Vaccines batches are tested:
 - By one Official Medicines Control Laboratory (OMCL) established on the European territory.
 - According to the EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release (OCABR).
 - And the Product Specific Guidelines

1 batch = 1 official release



Official release = Analytical testing and SLP review



3.0

The European OMCL Network



The European OMCL Network

- Almost each Member State has an Official Laboratory, however not all of the them have the necessary expertise, resources and/or equipment to test vaccines.
- OMCLs with broad experience in vaccines testing that are commonly used by GSK for official release are:

ANSM – France



PEI – Germany



ISP – Belgium



NIBSC – UK



2 batches of a same vaccine can be tested by 2 different OMCLs



4.0

The OCABR

The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) OCABR Administrative Procedure



- Official Release consists of
 - a critical evaluation of the manufacturer's production and control protocol (SLP), and
 - the testing of samples submitted by the manufacturer as specified in the relevant guidelines,
- Official Release shall be completed by the OMCL within 60 days of receipt of the complete set which consists of the protocol and samples.
- If a batch is satisfactory for release, the OMCL shall prepare an Official Control Authority Batch Release Certificate.

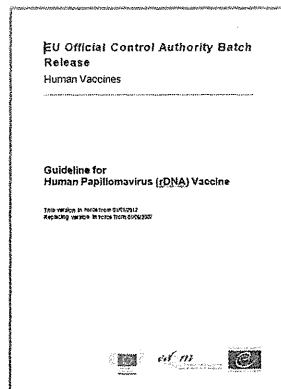


The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) OCABR Product Specific Guidelines



- The product specific guidelines are defined by type of vaccines, not by commercial name.

1 common guideline for the HPV containing vaccines :
Cervarix and Gardasil.



The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) OCABR Product Specific Guidelines



The product specific guidelines are made of 4 chapters:

- 1. Introduction**
 - Legal framework
 - Eur. Pharmacopoeia monograph(s) that apply
- 2. Sampling and tests to be performed by the Control Laboratory**
 - Quantity of samples required
 - The list of tests that should be performed (Identify, potency, purity,...)
- 3. Protocol submission**
- 4. Certification**
 - Batch is manufactured and tested according to the procedures approved by the competent authorities and complies with the quality requirements.
 - Any materials derived from ruminants are in compliance with the relevant Directives
 - All variations impacting product specifications and SLP content have been notified to the OMCL.



5.0

The Summary Lot Protocol

The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) Summary Lot Protocol (SLP)

- *The protocol submitted by the manufacturer should reflect all appropriate production steps and controls for a particular product as outlined in the Marketing Authorisation for that specific product.*
- *A **MODEL** protocol is given 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 various Marketing Authorisations and the relevant monograph(s) of the Ph Eur for products of this type.*
- *The manufacturer should omit listed items that are not required by his Marketing Authorisation and include any relevant additional items.*


The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) Summary Lot Protocol (SLP)

In practice:

- The manufacturer's SLP templates are prepared in accordance with the product guideline and the SLP model provided in the guideline.
- However, the manufacturer's SLP templates are not subject to any prior-approval process by the competent authority (neither at the time of the vaccine registration, nor at the time of the first submission for official batch release)
- The manufacturer can decide on the SLP template format
- Any changes to the SLP template is notified to the OMCL(s)

The Official Control Authority for Batch Release (OCABR) Summary Lot Protocol (SLP)

Typically, a vaccine SLP will contain:

- A summary information on the finished product
- A summary information scheme on batch specific production 
- Production information on Starting Materials (Master and working seed-lots and cell banks) – *full details are only required at time of first submission and whenever a change has been introduced*
- Production information and testing results of intermediate stages (e.g. harvest, purified monovalent bulk, adsorbed monovalent bulk, final bulk, finished product) + details on the adjuvant system if applicable

GSK's experience with European SLP:

- European SLP is accepted almost worldwide (exception : US and Mexico)
- European SLP written in English are widely accepted (translation into local language increase the risk of transcription errors)
- Some countries within and outside Europe do not require the full SLP (FP certificate of analysis may be sufficient)
 - *Samples and full SLP submitted to the OMCL*
 - *OMCL certificate and partial SLP submitted to the local competent authority*

6.0

Conclusion

- 100 -

Conclusion 

The European SLP:

- Is required for each vaccine lot submitted for official release in Europe
- Is described into the OCABR guidance, on a product type basis (not on commercial name)
- Is not subject to prior-approval process
- Is accepted almost worldwide in its English version

And any change to the European SLP is notified to the OMCL in charge of official release



Thank you

S2 Round Table Discussion 「これからの国家検定」

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、内藤誠之郎(国立感染症研究所)、
櫻井信豪((独)医薬品医療機器総合機構)、
柴辻正喜(厚生労働省)、
Dorothee Philippe (GlaxoSmithKline)、
中臣康雄(日ワク協)、杉山洋子(PhRMA)

S2 Round Table Discussion 「これからの国家検定」

- 国家検定を取り巻く状況の変化
 1. 国際協調
 2. 国家検定制度の改善

ワクチンにロットリリースが必要な理由

ワクチン、抗毒素、血液製剤等は、製造ロット毎に検定を行って合格しないと、販売、授与、または販売・授与目的の貯蔵、もしくは陳列ができない(薬事法第43条)。



Global Vaccine Action Plan - a priority for WHO Member States -

Endorsed by the World Health Assembly on 25 May 2012, the Global Vaccine Action Plan constitutes a roadmap to prevent millions of deaths by 2020 through more equitable access to vaccines for people in all communities.



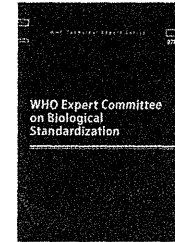
International Regulatory Cooperation

There is a need for globally harmonized, science-based standards for the development and evaluation of safety, quality, and efficacy of medical products

- both to enhance the efficiency and clarity of the drug development and evaluation process
- ultimately to promote and enhance product quality and the public's health.



WHO Lot Release Guideline



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

Approved in October 2010

NRA/NCL is strongly recommended to use the manufacturers' summary protocol

Global measurement standards

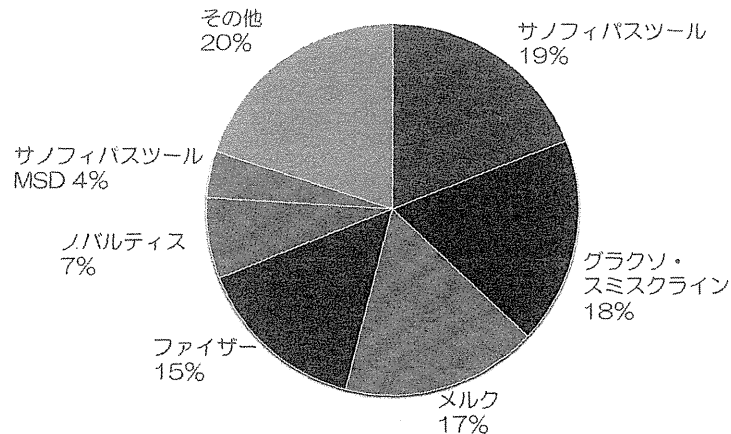


More than 300 WHO Measurement Standards are available to define the IU

Technical support to countries

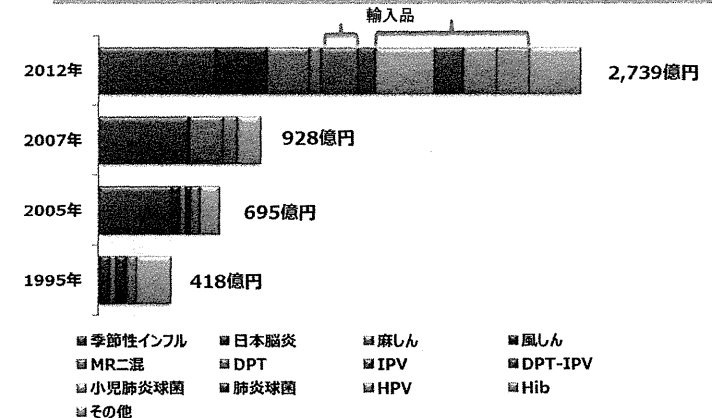


世界のワクチン市場シェア (2012年)



PhRMAホームページ資料より
世界市場シェアの 約8割が5社で占められている。

国内ワクチン生産額 (推計)



* 生産額と希望納入価格をもとに協会にて推計 (実際の販売額とは異なるので注意)

* 抗毒素、診断用抗原は含まず

第2回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会配付資料より一部改変

国際協調の進む道

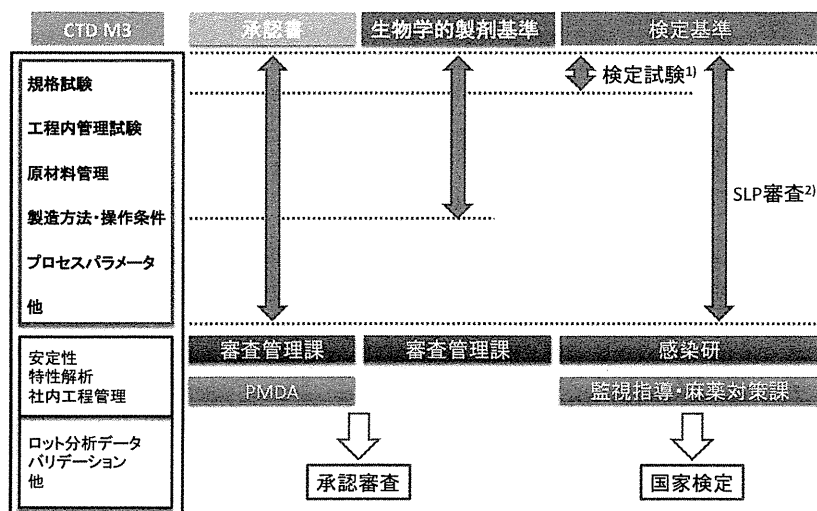
- 試験重複回避の観点から、他国のNCLが実施した同じ試験の結果を、自国用検定に利用できないか？
- 同様の目的で実施する試験でも試験法の異なるものがある。試験法の統一化を推進すべきか？
- SLP様式を他国と共通化できないか？
- 他国のNCLが実施したSLP審査結果を、自国用検定に利用できないか？

S2 Round Table Discussion

「これからの国家検定」

- 国家検定を取り巻く状況の変化

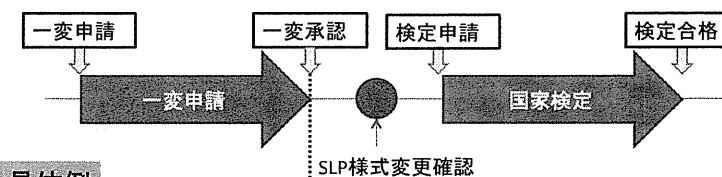
1. 国際協調
2. 国家検定制度の改善



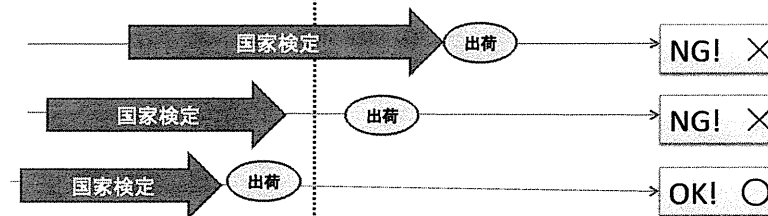
1) 規格試験の一部についてのみ、検定試験を実施
2) 軽微変更届出対象事項については、原則としてSLP審査対象外

一変申請時期と検定

現行の認められている手順



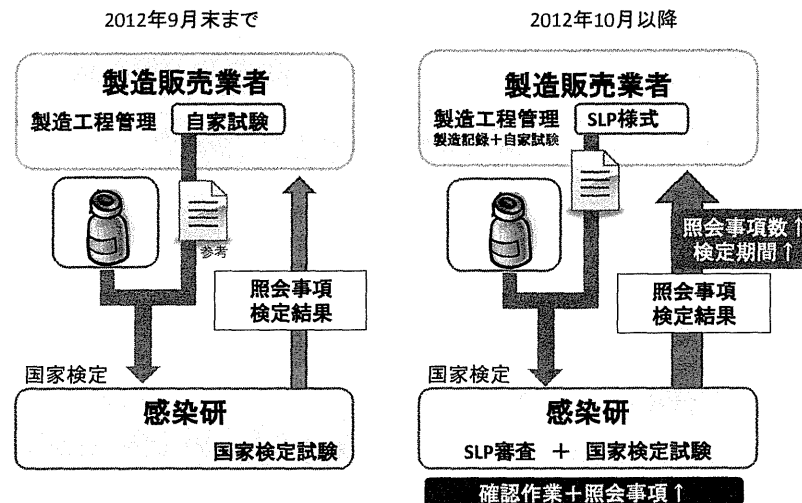
具体例



国家検定制度の改善 (1)

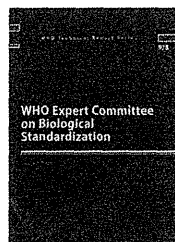
- 一変申請に係る複雑さを回避するために審査管理課、監麻課、感染研の連携は可能か？
- SLP様式変更を要する場合、変更様式通知の迅速化は可能か？

国家検定プロセスの変化



WHO Guideline でも一定期間後の合理化について触れています

- Initially, the NRA/NCL should test the vaccine in addition to critical review of the summary protocols.
- After confirmation of the consistency of the quality through testing the chosen parameters, release of further lots should include full or selected testing or no testing depending on the nature of the product and established experience.



WHO "Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities" (2010)

国家検定制度の改善 (2)

- SLP審査が加わり、審査側での工程管理・品質管理の理解が進むことにより期待できることは？
 - 検定の試験項目の見直しは行われるのか？
 - 検定試験の実施頻度（現在100%）を変更することはできないのか？

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」

分担研究報告書
 予防接種後副反応サーベイランス

研究分担者	多屋馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター第三室	室長
研究協力者	奥野英雄	国立感染症研究所	感染症疫学センター第三室	研究員
研究協力者	佐藤 弘	国立感染症研究所	感染症疫学センター第三室	研究員
研究協力者	新井 智	国立感染症研究所	感染症疫学センター	主任研究官
研究協力者	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
研究協力者	藤田賢太郎	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	主任研究官
研究協力者	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
研究協力者	加藤 篤	国立感染症研究所	検定検査品質保証室	室長
研究協力者	大石和徳	国立感染症研究所	感染症疫学センター	センター長

研究要旨 2013年4月から予防接種後副反応報告が医師に義務づけられ、厚生労働省（以下、厚労省）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）、国立感染症研究所（以下、感染研）で情報が共有され、PMDAで情報が整理された後、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会（以下、副反応検討部会）と薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、安全対策調査会）の合同開催で検討されることとなった。2013年4月1日から2013年12月31日までに医療機関から1,126人の副反応が報告された。インフルエンザが最も多く、次いでHPV2価、HPV4価、PCV7、Hib、BCGが続いた。HPVワクチンについては、持続的な痛みを中心とした副反応報告が多数報告され、2013年6月14日に積極的勧奨が差し控えられた後も報告数が急増した。2013年4月1日から、感染研は、厚労省と協力・連携しながら、PMDAとともに、副反応サーベイランスに関与することとなったが、近年、乳幼児期のワクチンは同時接種で実施されていることが多く、まとめ方に工夫が必要と考えられた。感染研は、副反応の臨床症状とロット毎の情報を連携させて検討することが可能な機関であり、このような観点から副反応をサーベイランスしていくことも重要と考えている。そのためには、手作業・目作業では、早期に異常な集積を探知するのは困難である。副反応の異常集積を迅速に探知し、ロット情報とも関連づけて警告を発することができるシステムの導入が必要である。

A. 研究目的

2013年3月の予防接種法の一部を改正する法律により、同年4月1日以降、医師に予防接種後副反応報告が義務化された。

報告方法は医師からの直接FAXによる厚労省への送信で、実施主体である市区町村には厚労省から情報が還元されている。報告様式は、定

期接種・任意接種の区別なく一元化され、予防接種法に基づく報告をした場合は、薬事法に基づく報告も兼ねることとされ、報告にかかる煩雑さが整理され改善された。

報告された副反応は、厚労省、PMDA、感染研で情報共有されることとなり、PMDAで整理された後、副反応検討部会と安全対策調査会の合同

開催で検討されることとなった。

感染研では、感染症疫学センターと検定検査品質保証室が中心となって、PMDAでの整理とは異なった観点で副反応報告を整理し、ロット毎の集計や、手書きの報告書の中から分担研究者らが症状を詳細に検討して、同じ症状は名前をそろえるなど、最も適した症状名を付けて集計し作図・作表を行って検討を続けている。これを感染研内の委員会（業務委員会：委員長 倉根一郎 国立感染症研究所副所長）でワクチン製剤担当部等と情報共有しているが、副反応についてより良い解析方法を見いだすことを目的として検討を行った。

B. 研究方法

予防接種後副反応報告について、ワクチン毎、同時接種の種類毎、報告月毎、ロット毎に集計を行い、副反応部会で検討されている集計方法と比較検討した。

現在、医師に義務づけられている予防接種後副反応報告様式（図1）と、報告基準（図2）を示す。製薬企業からの報告（薬事法に基づく）や、保護者からの報告も可能である（図3）が、本研究では医師からの報告について検討した。

C. 研究結果

2013年4月1日から2013年12月31日までに1,126人から副反応が報告された。

ワクチン毎の報告数を示す（表1）。インフルエンザが最も多く、次いでHPV2価、HPV4価、PCV7、Hib、BCGが続いた。

副反応検討部会・安全対策調査会では、図4、図5に示した方法でリストが作成されているが、乳幼児は同時接種で接種されている場合が多いことから、ワクチンの種類が異なっても、提示されたリストは同じ内容であった。

HPVワクチンについては、持続的な痛みを中心とした副反応が多数報告され（表1）、2013年6月14日に積極的勧奨が差し控えられた後

に、報告数が急増した。2013年4～7月に報告された副反応報告は、6県を除く41都道府県から報告された（図6）。同時接種で実施された報告はなかった。積極的勧奨が差し控えられた後の2013年7月～9月の3か月間に報告された副反応報告を接種月で見ると、HPV2価については平成22年、HPV4価については平成23年に接種された者も含めて幅広い期間で報告されていた（図7、図8）。

D. 考察

わが国でも予防接種法に基づいて予防接種後副反応報告制度（Vaccine Adverse Events Reporting System: VAERS）が始まったことは高く評価できる。また、定期接種・任意接種に関係なく、同じ様式で報告されるようになったことも高く評価できる。更に、これらの報告が定期的に副反応検討部会、安全対策調査会で審議されるようになったのはわが国の予防接種後副反応（Adverse Events Following Immunization: AEFI）サーベイランスを考える上で、大きな前進である。

2013年4月1日から、感染研は、厚労省と協力・連携しながら、PMDAとともに、副反応サーベイランスに関与することとなったが、近年、乳幼児期のワクチンは同時接種で実施されていることが多いことから、まとめ方に工夫が必要と考えられた。例えば、Aワクチン+Bワクチン+Cワクチンの同時接種をしたのであれば、 $(A+B+C)=D$ ワクチンと考えて、副反応報告をまとめる等工夫が必要であり、現在3者でまとめ方の改善に向けた検討を始めている。

HPVワクチンについては、副反応検討部会、安全対策調査会で継続して詳細な検討が行われている。

E. 結論

2013年12月31日現在、医療機関から1,126人の副反応報告が届けられた。感染研は、副反

応の臨床症状とロット毎の情報を連携させて検討することが可能な機関であり、医薬品の副作用という観点から詳細に検討している PMDA とは別の観点から副反応をサーベイランスしていくことも重要と考えている。そのためには、手作業・目作業では、早期に異常な集積を探知するのは困難である。予防接種の安全性に関するシステム（副反応の異常集積を迅速に探知し、ロット情報とも関連づけて警告を発することができるシステム）の導入が喫緊の課題である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 多屋馨子：【予防接種】副反応報告と救済制度．公衆衛生 78 巻 2 号 Page86-92(2014.02)

2. 学会発表

- 1) 多屋馨子：シンポジウム2 ワクチン有害事象の発症メカニズムと報告システム「予防接種後副反応報告システム」第17回日本ワクチン学会学術集会平成25年11月30日．三重県

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(別紙様式1)

予防接種後副反応報告書

予防接種法上の定期接種・任意接種の別		<input type="checkbox"/> 定期接種		<input type="checkbox"/> 任意接種	
患者 (被接種者)	氏名又は イニシャル <small>(定期の場合は氏名、任意の場合はイニシャルを記載)</small>	性別	1 男 2 女	接種時 年齢	歳 月
	住所	都 道 府 県	区 市 町 村	生年月日	年 月 日生
報告者	氏名	1 接種者 2 主治医 3 その他()			
	医療機関名			電話番号	
	住所				
接種場所	医療機関名				
	住所				
ワクチン	ワクチンの種類 <small>(②～④は、同時接種したものを記載)</small>		ロット番号	製造販売業者名	接種回数
	①				① 第 期(回目)
	②				② 第 期(回目)
	③				③ 第 期(回目)
	④				④ 第 期(回目)
接種の状況	接種日	平成 年 月 日	午前・午後 時 分	出生体重	グラム <small>(患者が乳幼児の場合に記載)</small>
	接種前の体温	度 分	家族歴		
	予診票での留意点(基礎疾患、アレルギー、最近1カ月以内のワクチン接種や病気、服薬中の薬、過去の副作用歴、発育状況等)				
	1 有				
	2 無				
症状 の概要	症状	定期接種の場合で次の報告基準に該当する場合は、ワクチンごとに該当する症状に○をしてください。 報告基準にない症状の場合又は任意接種の場合(症状名:)			
	発生日時	平成 年 月 日	午前・午後 時 分		
	本剤との 因果関係	1 関連あり 2 関連なし 3 評価不能	他要因(他の 疾患等)の可 能性の有無	1 有	2 無
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)				
	○製造販売業者への情報提供: 1 有 2 無				
症状 の程度	1 重い	1 死亡 2 障害 3 死亡につながるおそれ 4 障害につながるおそれ 5 入院 医師名: () 平成 年 月 日入院 / 平成 年 月 日退院			
	2 重くない	6 上記1～5に準じて重い 7 後世代における先天性の疾病又は異常			
症状 の転帰	転帰日	平成 年 月 日			
	1 回復 2 軽快 3 未回復 4 後遺症(症状:) 5 死亡 6 不明				
報告者意見					
報告回数	1 第1報 2 第2報 3 第3報以後				

図1 予防接種後副反応報告書

(別紙様式1)

対象疾病	症 状	発生までの時間	左記の「その他の反応」を選択した場合の症状
ジフテリア 百日せき 急性灰白髄炎 破傷風	1 アナフィラキシー	4時間	左記の「その他の反応」を選択した場合 a 無呼吸 b 気管支けいれん c 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) d 多発性硬化症 e 脳炎・脳症 f 脊髄炎 g けいれん h ギランバレー症候群 i 視神経炎 j 顔面神経麻痺 k 末梢神経障害 l 知覚異常 m 血小板減少性紫斑病 n 血管炎 o 肝機能障害 p ネフローゼ症候群 q 喘息発作 r 間質性肺炎 s 皮膚粘膜眼症候群 t ぶどう膜炎 u 関節炎 v 蜂巣炎 w 血管迷走神経反射 x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載
	2 脳炎・脳症	28日	
	3 けいれん	7日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 その他の反応	—	
麻疹 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	21日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 血小板減少性紫斑病	28日	
	6 その他の反応	—	
結核 (BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 全身播種性BCG感染症	1年	
	3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	
	4 皮膚結核様病変	3ヶ月	
	5 化膿性リンパ節炎	4ヶ月	
	6 その他の反応	—	
Hib感染症 小児の肺炎球菌感 染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 けいれん	7日	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	
	4 その他の反応	—	
ヒトパピローマウィ ルス感染症	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	
	3 ギランバレー症候群	28日	
	4 血小板減少性紫斑病	28日	
	5 血管迷走神経反射(失神を伴うもの)	30分	
	6 その他の反応	—	
インフルエンザ	1 アナフィラキシー	4時間	
	2 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	28日	
	3 脳炎・脳症	28日	
	4 けいれん	7日	
	5 ギランバレー症候群	28日	
	6 血小板減少性紫斑病	28日	
	7 血管炎	28日	
	8 肝機能障害	28日	
	9 ネフローゼ症候群	28日	
	10 喘息発作	24時間	
	11 間質性肺炎	28日	
	12 皮膚粘膜眼症候群	28日	
	13 その他の反応	—	

＜注意事項＞

1. 報告にあたっては、記入要領を参考に、記入してください。
2. 必要に応じて、適宜、予診票等、接種時の状況の分かるものを添付してください。
3. 報告基準にある算用数字を付している症状については、「その他の反応」を除き、それぞれ定められている時間までに発症した場合は、因果関係の有無に関わらず、国に報告することが予防接種法等で義務付けられています。
4. 報告基準中の「その他の反応」については、①入院、②死亡又は永続的な機能不全に陥る又は陥るおそれがある場合であって、それが予防接種を受けたことによるものと疑われる症状について、報告してください。なお、アルファベットで例示した症状で該当するものがある場合には、○で囲んでください。
5. 報告基準中の発生までの時間を超えて発生した場合であっても、それが予防接種を受けたことによるものと疑われる症状については、「その他の反応」として報告してください。その際には、アルファベットで例示した症状で該当するものがある場合には、○で囲んでください。
6. 報告基準は、予防接種後に一定の期間内に現れた症状を報告するためのものであり、予防接種との因果関係や予防接種健康被害救済と直接に結びつくものではありません。
7. 記入欄が不足する場合には、別紙に記載し、報告書に添付してください。
8. 報告された情報については、原則として、患者(被接種者)氏名、生年月日を除き、厚生労働省、国立感染症研究所、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、製造販売業者等と共有します。また、医薬品医療機器総合機構又は製造販売業者が報告を行った医療機関等に対し、詳細調査を行う場合があります。調査へのご協力をお願いします。
9. 報告された情報については、ワクチンの安全対策の一環として、広く情報を公表することがありますが、その場合には、施設名及び患者のプライバシー等に関する部分は除きます。

図2 報告基準

(別紙様式2)

予防接種後に発生した症状に関する報告書 (保護者報告用)

患者 (予防接種を受けた者)	氏名		性別	1 男 2 女	接種時 年齢	歳	月				
	住所				生年月日	T S H	年 月 日生				
	保護者氏名		電話番号								
予防接種を 実施した者 (医師名等)	氏名										
	医療機関名		電話番号								
	住所										
今回報告する 症状を診断 した医師 (※)接種者と 異なる場合	氏名	----- 1 主治医 2 その他 ()									
	医療機関名		電話番号								
	住所										
接種の状況	接種日	平成	年	月	日	午前・午後	時 分				
		出生体重				グラム (患者が乳幼児の場合に記載)					
	接種した ワクチンの種類				ワクチンの ロット番号						
	同時接種した ワクチン				同時接種した ワクチンの ロット番号						
	1 有	予防接種前の問診時での留意点(アレルギー・基礎疾患・発育・最近1カ月以内のワクチン接種や病気等)									
2 無											
今回報告する 症状の概要	診断名										
	発生時刻	平成	年	月	日	午前・午後	時 分				
	概要(症状・徴候・臨床経過・診断・検査等)										
予 後	1 死亡 (剖検所見)				
	2 入院 (病院名:		入院日	.	.	.	退院日	.	.	.)
	3 後遺症 ()				
	4 その他 ()				
回復状況	1 回復している	2 まだ回復していない	3 不明								

図3 保護者用報告書

Hib (ヒブ) ワクチン 重篤症例一覧
(平成25年4月1日から平成25年7月31日までの報告分)

届出数76

医療機関からの報告

No	性別	年齢(代)	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (総合評価)	重症度	転帰日	転帰内容
1	女	1歳未満	平成24年12月10日	クアトロバックス	A031A	化血研	あり	アクトヒブ プレベナー ビームゲン	総動脈狭窄症、肺動脈狭窄、肺動脈炎等	肺炎急性発作(接種後に急激に増悪し重症肺炎性発作発現)	平成24年12月10日	関連あり	重い	不明	不明
2	男	1歳未満	平成25年2月19日	テトラビックス	4K01B	阪大薬研	あり	プレベナー アクトヒブ ロタテック	なし	発熱	平成25年2月20日	記載なし	重い	平成25年2月21日	回復
3	女	1歳未満	平成25年2月22日	アクトヒブ	H1292	サノファイ	あり	プレベナー アクトヒブ ロタテック クアトロバックス	なし	血小板減少性紫斑病	平成25年3月5日	評価不能	重い	平成25年4月19日	軽快
4	女	1歳未満	平成25年3月11日	ロタリックス	ARQLAS3 6AA	GSK	あり	プレベナー アクトヒブ	サイトメガロウイルス感染	ロタウイルス胃腸炎、下痢、発熱、ロタウイルス感染、肝機能異常、新生児呼吸器症候群(経口哺乳不良)	平成25年3月12日	記載なし	重い	平成25年3月29日	不明
5	男	1歳未満	平成25年3月11日	テトラビックス	4K02A	阪大薬研	あり	アクトヒブ プレベナー ビームゲン	なし	意識障害状態、眩暈、動悸、発熱、チアノーゼ、嘔吐	平成25年3月11日	記載なし	重い	平成25年3月13日	回復
6	男	1歳未満	平成25年3月12日	クアトロバックス	A002B	化血研	あり	プレベナー アクトヒブ ロタテック ビームゲン	特異性血小板減少性紫斑病	特異性血小板減少性紫斑病	平成25年3月23日	関連あり	重い	平成25年5月28日	回復
7	男	1歳未満	平成25年3月21日	テトラビックス	4K02A	阪大薬研	あり	アクトヒブ プレベナー	なし	痲疹	平成25年3月21日	記載なし	重い	平成25年4月4日	軽快
8	男	1歳未満	平成25年3月27日	アクトヒブ	H1547	サノファイ	あり	ビームゲン プレベナー	なし	痲疹	平成25年3月30日	記載なし	重い	平成25年5月31日	経過観察あり
9	男	1歳未満	平成25年3月30日	アクトヒブ	H1538	サノファイ	あり	アクトヒブ	なし	多形紅斑	平成25年4月6日	評価不能	重い	平成25年4月19日	軽快
10	男	1歳未満	平成25年4月2日	アクトヒブ	H1620	サノファイ	あり	プレベナー	なし	意識障害状態、発熱	平成25年4月3日	評価不能	重い	平成25年4月6日	回復

図4 Hib ワクチン接種後副反応報告の重篤症例一覧 (2013年4月~7月)

小児用肺炎球菌ワクチン 重篤症例一覧
(平成25年4月1日から平成25年7月31日までの報告分)

届出数81

医療機関からの報告

No	性別	年齢(代)	接種日	ワクチン名	ロット番号	製造所名	同時接種	同時接種ワクチン	基礎疾患等	副反応名	発生日	因果関係 (総合評価)	重症度	転帰日	転帰内容
1	女	1歳未満	平成24年12月10日	クアトロバックス	A031A	化血研	あり	アクトヒブ プレベナー ビームゲン	総動脈狭窄症、肺動脈狭窄、肺動脈炎等	肺炎急性発作(接種後に急激に増悪し重症肺炎性発作発現)	平成24年12月10日	関連あり	重い	不明	不明
2	男	1歳未満	平成25年2月19日	テトラビックス	4K01B	阪大薬研	あり	プレベナー アクトヒブ ロタテック	なし	発熱	平成25年2月20日	記載なし	重い	平成25年2月21日	回復
3	女	1歳未満	平成25年2月22日	アクトヒブ	H1292	サノファイ	あり	アクトヒブ プレベナー ロタテック クアトロバックス	なし	血小板減少性紫斑病	平成25年3月5日	評価不能	重い	平成25年4月19日	軽快
4	女	1歳未満	平成25年3月11日	ロタリックス	ARQLAS3 6AA	GSK	あり	アクトヒブ プレベナー	サイトメガロウイルス感染	ロタウイルス胃腸炎、下痢、発熱、ロタウイルス感染、肝機能異常、新生児呼吸器症候群(経口哺乳不良)	平成25年3月12日	記載なし	重い	平成25年3月29日	不明
5	男	1歳未満	平成25年3月11日	テトラビックス	4K02A	阪大薬研	あり	アクトヒブ プレベナー ビームゲン	なし	意識障害状態、眩暈、動悸、発熱、チアノーゼ、嘔吐	平成25年3月11日	記載なし	重い	平成25年3月13日	回復
6	男	1歳未満	平成25年3月12日	クアトロバックス	A002B	化血研	あり	アクトヒブ プレベナー ロタテック ビームゲン	特異性血小板減少性紫斑病	特異性血小板減少性紫斑病	平成25年3月23日	関連あり	重い	平成25年5月28日	回復
7	男	1歳未満	平成25年3月21日	テトラビックス	4K02A	阪大薬研	あり	アクトヒブ プレベナー	なし	痲疹	平成25年3月21日	記載なし	重い	平成25年4月4日	軽快
8	男	1歳未満	平成25年3月27日	アクトヒブ	H1547	サノファイ	あり	ビームゲン プレベナー	なし	痲疹	平成25年3月30日	記載なし	重い	平成25年5月31日	経過観察あり
9	男	1歳未満	平成25年4月2日	アクトヒブ	H1620	サノファイ	あり	アクトヒブ	なし	意識障害状態、発熱	平成25年4月3日	評価不能	重い	平成25年4月6日	回復
10	男	1歳未満	平成25年4月3日	プレベナー	12F04A	ファイザー	あり	プレベナー	なし	ワクチン接種部位腫脹、リンパ管腫痛	平成25年4月4日	関連なし	重い	平成25年4月12日	軽快

図5 PCV7 ワクチン接種後副反応報告の重篤症例一覧 (2013年4月~7月)

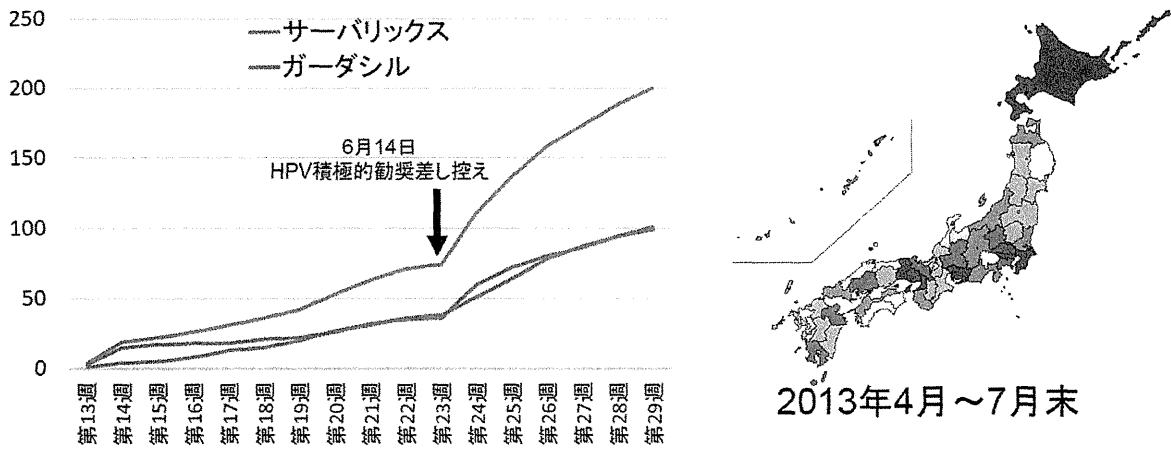


図6 HPVワクチン接種後の副反応報告数（報告日：2013年4月～7月）

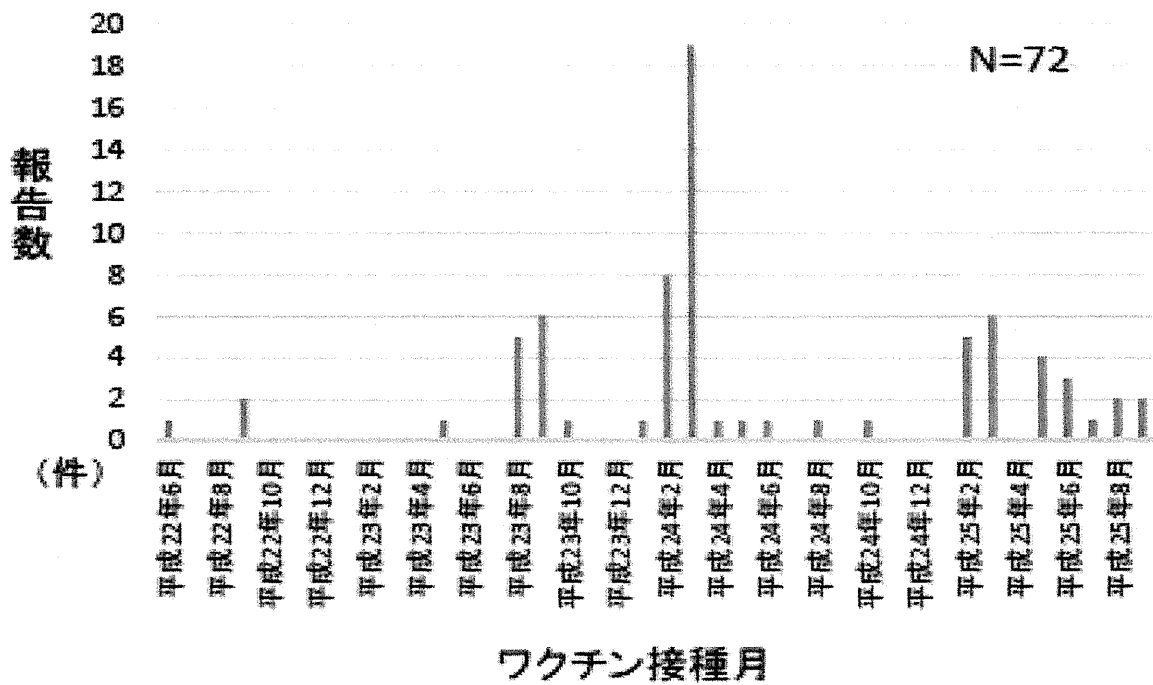


図7 HPV2価ワクチンの接種月別副反応報告数（2013年7～9月報告分）

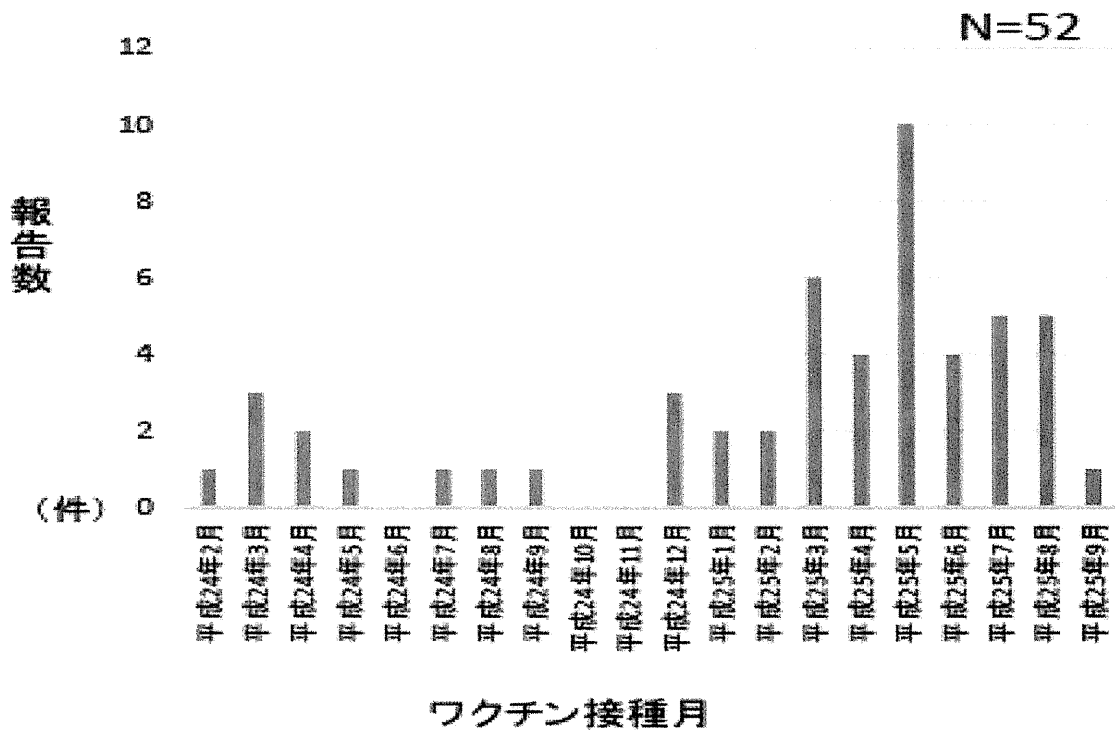


図8 HPV4価ワクチンの接種月別副反応報告数（2013年7～9月報告分）

インフル エンザ	HPV2 価	HPV4 価	HPV (種類 不明)	日本 脳炎	PCV7	PCV13	Hib	DPT- sIPV	IPV	MR	DPT	風疹
222	174	137	1	98	122	13	121	68	23	58	57	2
麻疹	DT	BCG	成人 用ジ フテリ ア	成人 用肺 炎球 菌	おたふ くかぜ	水痘	B 肝	A 肝	破傷 風	生 ポリ オ	ロタ ウイ ルス 1 価	ロタウ イルス 5 価
2	24	119	0	33	21	13	21	1	3	0	26	16

表1 予防接種後副反応報告数（2013年4月1日～2013年12月31日）
 (n=1,126: 一部重複を含む)

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」

分担研究報告書

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの SLP 様式の国際比較

研究分担者

終元 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

研究要旨：世界の SLP 審査制度の実態を調査することを目的に、先行して SLP 審査制度が導入されている欧州および米国での SLP 様式と、日本の SLP 様式との比較を行った。モデルケースとして、組換えヒトパピローマウイルスワクチンの日米欧の SLP 様式を比較した結果、三者の様式は共通する項目が大部分を占めているものの、日本版の様式がワーキングシードやセルバンクの情報および工程内管理試験の項目を含む、最も詳細な様式であると考えられた。今後は輸入ワクチンに関して、国際的に協調が取れた項目・内容を、我が国の SLP 様式に取り入れることが必要かもしれない。

A. 研究目的

製造・試験記録等要約書 (SLP : summary lot protocol) の審査 (protocol review) は、ワクチンロットリリースに必須の制度として国際的に認識されており、平成 24 年 10 月から我が国のワクチン国家検定制度にも正式に導入された。これまでは最終製品の試験のみに頼っていた日本のワクチン国家検定において、SLP に記載される製造工程の詳細な記録を精査することで、承認書に従って確実に製造が行われていることのチェックが可能になった。ワクチンの品質チェックにおいて、最終製品の試験で得られる情報は限定的であることから、SLP 審査により、ワクチンの品質の均一性 (consistency) を書類上で確認することで、有効で安全なワクチンのロットリリースが担保されることが期待される。

本研究では、世界の SLP 審査制度の実態を調査することを目的に、先行して SLP

審査制度が導入されている欧州および米国での SLP 様式と、日本の SLP 様式とを比較して、その同一点と相違点を抽出することを試みた。SLP 様式としては、全世界で同一製品が販売されている組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (イラクサギンウワバ細胞由来) (製品名：サーバリックス、製造販売会社：グラクソ・スミスクライン株式会社) の SLP 様式をモデルケースとし、その比較検討を行った。

B. 材料と方法

グラクソ・スミスクライン株式会社から提供を受けた欧州および米国のサーバリックス SLP 様式を、日本での同製剤の SLP 様式と比較して検討した。

C. 研究結果

WHO のガイドラインで推奨されている SLP に記載すべき項目について、欧州・米

国・日本のサーバリックス SLP 様式を比較した結果を表 1 に示した。その結果、三者の様式は共通する項目が大部分を占めているが、幾つかの項目において相違点が見いだされた。以下、それらの相違点について列挙する。

1. 欧州および米国の様式はともに、バキュロウイルス接種原を作成する工程の項目が省略されており、セルバンクやウイルスのワーキングシードについての情報も含まれていない。一方、日本の様式では、接種原の作成を含む全ての製造工程がカバーされている。
2. 試験の生データについて、日本および米国の様式に含まれている VLP 純度試験での SDS-PAGE 電気泳動像が、欧州の様式では含まれていない。また米国の様式では、エンドトキシン試験、マイコプラズマ否定試験、異常毒性否定試験の詳細なデータが含まれているが、欧州版ではその部分は簡略化されている。一方、日本版では、最終小分製品の VLP 力価試験、MPL 含量試験、無菌試験、異常毒性否定試験については、詳細なデータを別紙で添付する形式になっている。また日本版では、VLP 力価試験の生データも添付されている。
3. 日本の様式で記載される工程内管理試験の項目が、欧州および米国の様式では含まれていない。
4. 欧州版には、日本および米国の様式には見られる目次がない。しかし、欧州版には、日本および米国の様式には見られない中間段階ごとの試験結果の一覧 (summary) が各セクションに存在し、製造工程ごとの試験成績の概略を把握しやすくなっている。一方、製造の全体像のフローチャートは、日本版のみに含まれている。
5. 欧州版には、試験ごとに実施者もしくは判定者の名前が記載されている。米国および日本版にはそうした記載はない。
6. 日本版の様式では、各構成ロットの

仕込み量を記載した最終バルクのロット構成表が含まれていない。ただ、構成するロット番号については、フローチャートの中に記載されている。

D. 考察

SLP 様式の比較の結果、日本版の様式が、バキュロウイルス接種原やワーキングシードやセルバンクの情報および工程内管理試験の項目を含む、最も詳細な様式であると考えられた。全体として日本版の SLP 様式は、WHO の SLP 様式ガイドラインに最も忠実に従った様式であると思われる。

日本版の様式には、欧州および米国の様式で見られる最終バルクのロット構成表が含まれていない。フローチャート内でロット構成の情報は示されているものの、一覧してロット構成が把握できる構成表の採用が、日本版でも望ましいかもしれない。

SLP 様式の全体の分量は、比較したサーバリックスのサンプル SLP において、欧州版：135 ページ、米国版：66 ページ、日本版：58 ページであった。各 SLP の 1 ページに含まれる情報量、およびロット構成の複雑さに応じて、提出される SLP のページ数は大きく変動することから、三者間の SLP の物理的分量の単純な比較は難しいと考えられた。

一方、様式に含まれる項目および試験データの詳細度は、日本の様式が最も詳細であることが分かった。本ワクチンは日米欧で共通の製造方法および規格の製品が販売されていることから、SLP 様式に記載される内容を、世界で共通化することが可能とも考えられる。SLP 審査によって製造および品質の一貫性を確認するために必要な内容を考慮した上で、国際的に協調が取れた項目・内容を、我が国の SLP 様式に取り入れることが必要かもしれない。

また現在の輸入ワクチンの日本版 SLP の作成においては、ワクチン製造が海外で行われているため、製造工程内の項目については、製造現場での英語書類から

SLP への日本語転記が、日本の製造販売会社にて実施されている。こうした転記作業は、我が国の承認条件に従ってワクチン製造が実施されていることの確認を、日本の製造販売会社に促す効果が期待されるが、一方で、海外の製造現場における貴重な一次情報（英語版の証明書類）が、日本版 SLP から抜け落ちることも意味している。今後は、我が国での導入初期の SLP 審査の実態をレビューした上で、日本版 SLP 審査において、海外での製造工程部分の SLP の英語表記を認めるなどの、改正・運用を考慮することも必要になるかもしれない。

なお本比較は、輸入ワクチン 1 製品に限定されたものであり、他の輸入ワクチンで日本と海外の SLP 様式にどの程度の違いがあるのかを、今後幅広く検討する必要があると考えられた。

E. 結語

日本版の SLP 様式が、セルバンクやワ

ーキングシードの情報および工程内管理試験の項目を含む、最も詳細な様式であると思われた。今後は他の輸入ワクチンでも、日本と海外の SLP 様式の違いを調べる必要がある。

F. 研究発表

論文発表

(欧文)

無し

(和文)

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