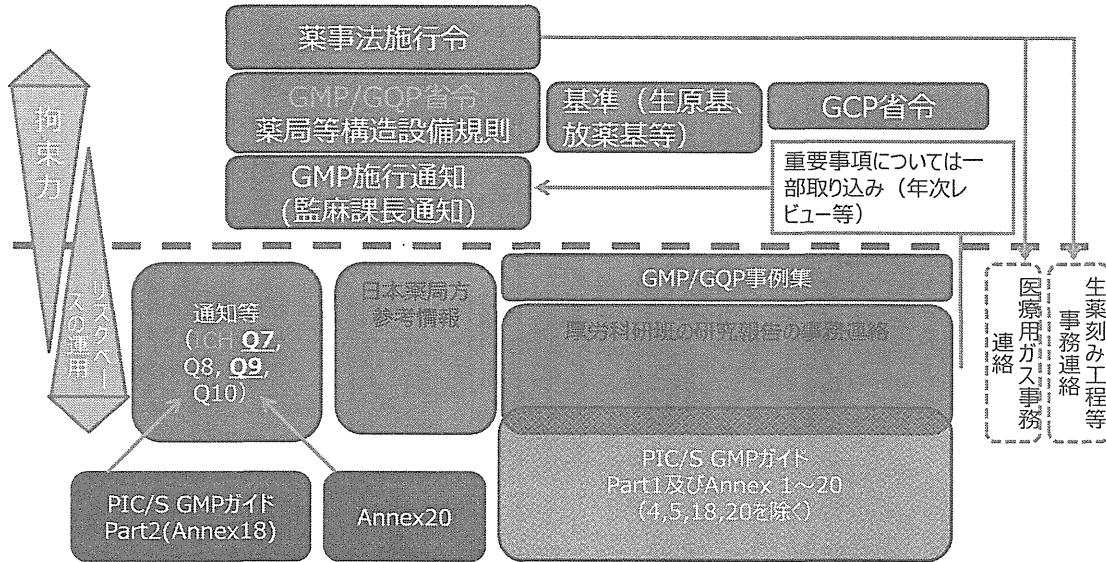


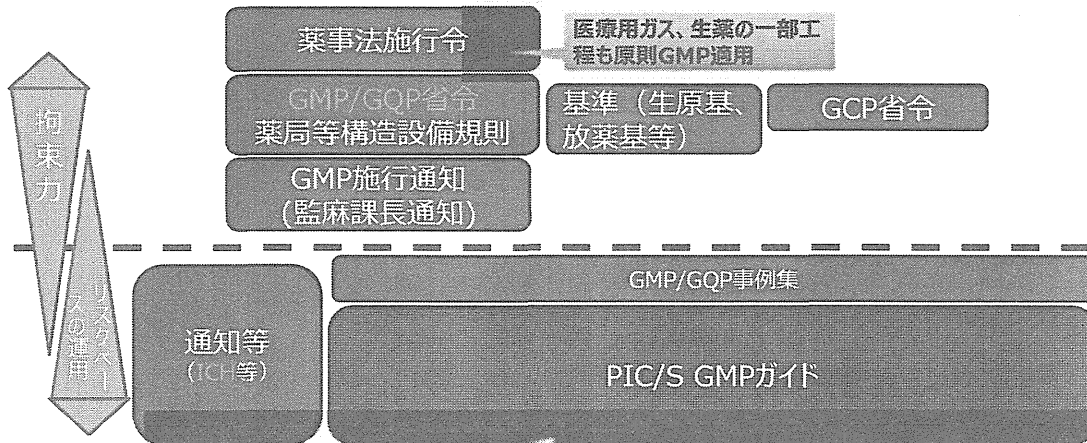
# PIC/Sに加盟すると何かが変わるの？

## 現在の体系



# PIC/Sに加盟するとどう変わるらしい

## これからの見通し

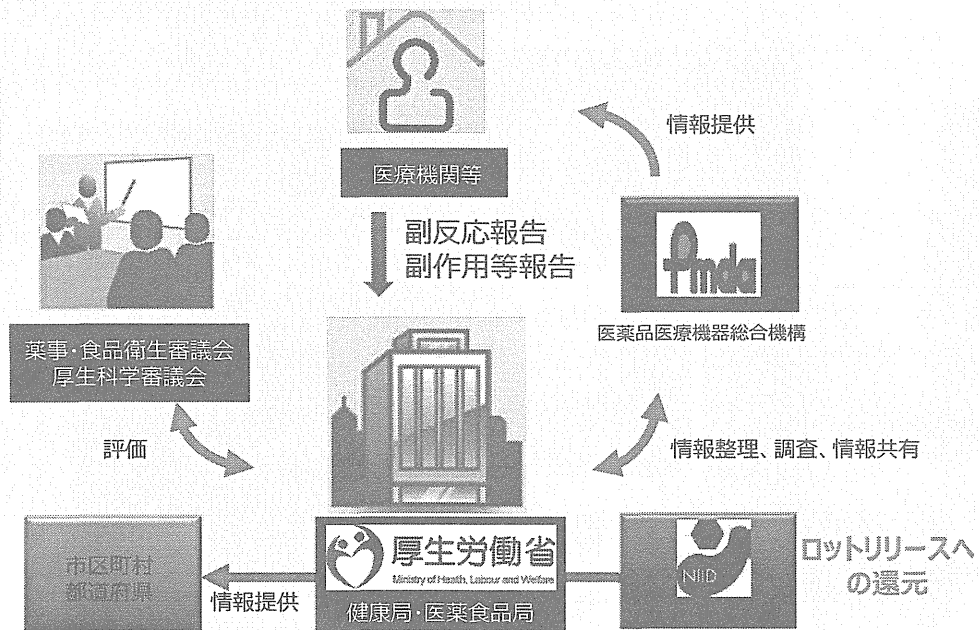


- 国内の指針を整理、段階的に順次統合。
- 日本特有な取扱いは事例集に記載。

※2014年5月、日本のPIC/Sへの加盟が承認された（加盟日は2014年7月1日）

# ワクチン接種後の副反応情報の活用

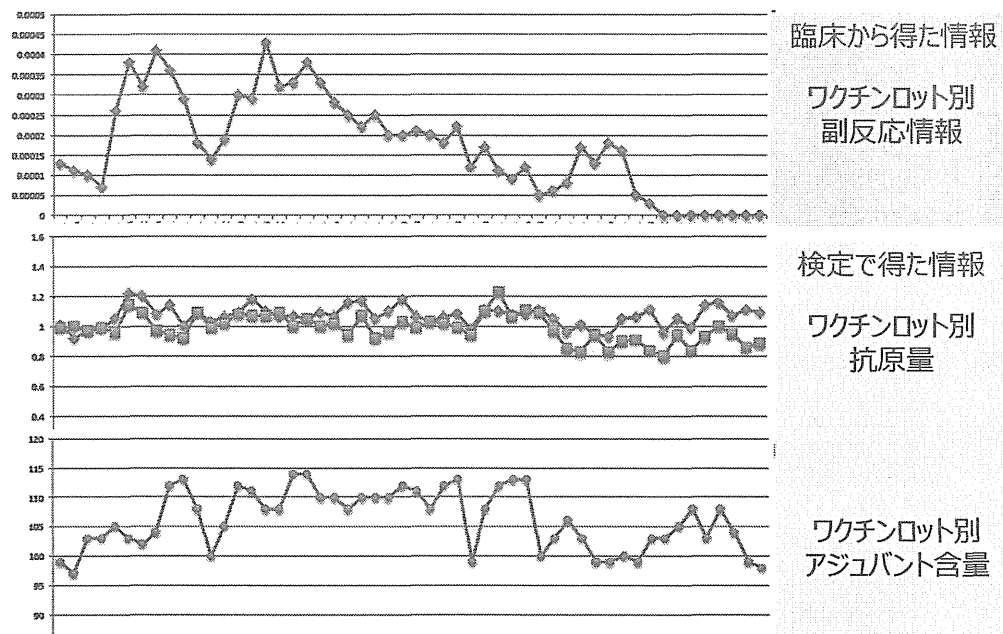
平成25年の予防接種法改正により予防接種後副反応報告が感染研にも共有されることになった



注) 平成26年11月25日より報告先がPMDAに変更

# ワクチン接種後の副反応情報の活用

活用の一例



❖ 副反応発現率と高い相関性を示すパラメータ/試験について、管理値/判定基準を厳しくするなどの改善を図る。

## ワクチンの品質管理の今後

・有効性と安全性が確認され、承認された製剤と同一であると品質の保証がなされた製剤が国民に使用される——consistency

今後：国民はより安全なワクチンを求める！！

・承認時には確認されなかった副反応が、多くの人に使用されるようになって初めて、市販後に見いだされるかもしれない；その発見と対応——市販後調査の充実（より高い安全性の確保）

・承認前に副反応の発生が予測できるか？  
個人レベルの品質保証

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

予防接種後副反応（有害事象）サーベイランスシステムの構築に関する研究

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

研究要旨：平成 25 年 4 月から予防接種法に基づいて予防接種後副反応（有害事象）報告が医師に義務づけられた。報告義務のある症状がワクチン毎に定められ、医療機関から厚生労働省に FAX で送信されることとなった。また、平成 26 年 11 月 25 日からは独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告先が変更された。報告された副反応（有害事象）は、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で審議されるが、国立感染症研究所では厚生労働省・独立行政法人医薬品医療機器総合機構と協力・連携して副反応（有害事象）情報を解析している。国立感染症研究所では、感染症疫学センターと品質保証・管理部が中心となって、業務委員会で定期的に集計解析結果を発表し、ワクチン製剤担当の職員と情報を共有すると共に、報告に集積があったワクチンの品質について検討を行っている。しかし、手書きの報告書の確認には困難な部分も多く、集計・解析を手作業で行っていることから迅速性という点でも限界がある。予防接種後副反応（有害事象）の異常な集積や普段と異なる報告、重篤な報告を見逃さないためにも、迅速に集計して、アラートを発出するシステムの開発が喫緊の課題である。感染研はワクチンに関する専門家集団として、ワクチンの安全性を評価し、国民への適切な情報提供が期待されている。将来的には予防接種後副反応（有害事象）サーベイランス（Vaccine Adverse Event Reporting System: VAERS-Japan）を今以上に充実させ、継続的に安全性を評価するしくみの構築が重要である。

**A. 研究目的**

予防接種法に基づいて実施されている予防接種後副反応（有害事象）報告を迅速かつ適切に集計して解析し、アラートを発出できるしくみの開発を目的とする。

**B. 研究方法**

厚生労働省（平成 26 年 11 月 25 日から独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に報告された予防接種後副反応（有害事象）報告を感染症疫学センターならびに品質保証・管理部で集計

解析し、国立感染症研究所の業務委員会で報告するとともに、厚生労働省や独立行政法人医薬品医療機器総合機構と連携して、より良いサーベイランスシステムの構築について検討した。

**C. 研究結果**

ワクチンの安全性を確認するために必要な集計・解析方法を提案し、実践した。

- 1) 届けられた副反応（有害事象）報告（参考資料）について、カテゴリー分けをして集計し

た。

【カテゴリーは下記に示す通り】

- ▶ 0：任意接種
  - ▶ 1：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がない症状で、「その他の反応」にも該当しない場合
  - ▶ 2：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がない症状で、
    - ◇入院あるいは死亡の場合
    - ◇報告書の a～w に該当する症状の場合
  - ▶ 2：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がある症状で、
    - ◇接種からの期間が報告基準に合致しない場合
  - ▶ 3：定期接種：予防接種法に基づく報告義務がある症状で、
    - ◇接種からの期間も報告基準に合致する場合
- 2) ロット毎に 10 万出荷数あたりの副反応(有害事象)報告頻度を計算し、副反応(有害事象)報告がなされたロットに集積がないかを確認した。
- (ア)ワクチンロット毎に報告頻度を計算した結果、ワクチンの種類毎に報告頻度が異なっていた。
  - (イ)最も多かったのが BCG で、次いで HPV ワクチンが続いた。
  - (ウ)平成 26 年 10 月に 23 価肺炎球菌多糖体ワクチン (PPSV23) と水痘ワクチンが定期接種化されたが、PPSV23 の副反応(有害事象)報告頻度は、平成 26 年 10 月以降、急激に増加した。
  - (エ)インフルエンザワクチン接種後の報告は被接種者数を反映して多かったが、ロット毎の集積は見られなかった。
- 3) 近年、小児の予防接種に際しては、複数ワ

クチンの同時接種を実施する頻度が高くなっていることから、同時接種と単独接種にわけて検討する必要が発生した。また、平成 26 年 10 月からはインフルエンザワクチンと PPSV23 の同時接種の頻度が増加していた。HPV ワクチン接種後の症状をフォローする依頼が厚生労働省から通知されたことから、副反応(有害事象)報告が増加した。特に、疼痛または運動障害を中心とする多様な症状に関する報告が増加していた。同時接種の場合、どのワクチンによって副反応(有害事象)が発生したかの区別は不可能で、A+B+C のワクチンを同時に接種した場合、それを D ワクチンとして集計していく必要がある。ただし、パターンが多岐にわたっていて、場合分けが極めて困難であったことから、下記のワクチンを含む同時接種については、ワクチンの性質上まとめて考えることが望ましいと考え、集計方法を工夫した。

(ア)BCG を含む同時接種

(イ)MMRV を含む同時接種

(ウ)DPT を含む同時接種

(エ)Hib・PCV を含む同時接種

(オ)日本脳炎を含む同時接種

(カ)PPSV23 を含む同時接種

- 4) 副反応(有害事象)報告が多かったロットについては、報告された症状について検討するために、ロット毎に集計して、集計表は症状を確認しやすいような工夫を実施した。
- 5) 入院、死亡についてはすぐに確認できるように、集計表の記載方法を工夫した。
- 6) ワクチン毎・報告された症状毎に報告時期に集積がないかの確認をした。また、法律に基づいて報告義務がある症状については、その報告トレンドがわかるような集計法を構築した。

7) 接種月毎の副反応報告頻度を作図することで、接種の時期に集積が見られないかについて検討した。HPV ワクチンについては、定期接種化前で、ワクチン接種等緊急促進事業が終了する直前の駆け込み接種が多かったことから、接種月に集積が認められた。

#### D. 考察

予防接種後副反応(有害事象)報告をサーベイランスするためには、様々な集計・解析法が必要である。年間 1000 件を越える副反応(有害事象)を確認するためには、トレンドの把握が容易で、異常の集積が確認しやすい方法を構築する必要がある。

迅速かつ効率的に解析するためには、報告が電子媒体で送付されるようになることが望まれるが、現状の FAX 送信では、紙媒体が限界である。しかし現状の手書きを活字体に変更し、報告書を記載する際に、入力チェック機能が搭載された記載システムを導入することで、必須情報の漏れがなく、かつ正しい情報の報告が得られる。また受け取り後も自動読み取りシステムの導入などにより、電子化が容易になることが期待される。

また、副反応(有害事象)の集積が起きていることを探知するためには、報告頻度のベースラインを明確にする必要があり、それはこれまでの報告で算出して、迅速アラートシステムの構築に役立てる必要がある。

副反応(有害事象)報告の集積が認められた場合は、ロット情報を確認して、製品の品質として特記事項がないかの確認が必要となる。これらの情報解析を継続することで、国民の安心・安全に繋げるとともに、より副反応の少ないワクチンの開発に繋げていくことが可能である。

今後は手作業ではない集計解析アプリケー

ションの構築と実践が期待される。また、将来マイナンバー法が実現した場合は、被接種者数がリアルタイムに把握できる方法を構築し、実際の被接種者数を分母にして、副反応頻度の計算ができるように工夫し、接種率の迅速把握に加えて、副反応(有害事象)発現率の迅速把握システムの構築が望まれる。

最終的には e-TAX などで行われているような、個人情報のセキュリティ管理を確立した予防接種後副反応(有害事象)報告システムの電子化を実現させることで、一層の迅速化・効率化に繋げられることが期待される。

#### E. 結論

予防接種後副反応(有害事象)報告の集計・解析方法を充実させて、迅速な異常の探知と、その後の解析に繋げるしくみの構築が必要である。

迅速かつ適切な解析と情報提供は安全なワクチン開発に資するとともに、国民の安心・安全に寄与する。副反応(有害事象)報告が行いやすいしくみの構築、迅速に集計解析するアプリケーションの構築、速やかな情報発信が重要である。

現在実施している副反応(有害事象)報告解析を更に充実させて、集計・解析のノウハウをいかして、電子化された報告・解析方法を確立することが重要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表(著書を含む)

1) 多屋馨子:副反応に対する情報収集と迅速な対応.チャイルドヘルス.17(9):611-614,2014.

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

なし

3. その他

2. 実用新案登録

なし

(参考資料)予防接種後副反応(有害事象)報告内容

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	
報告基準(該当するものの番号に「○」を記入)	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	左記の「その他の反応」を選択した場合	
		2 脳炎・脳症		
		3 けいれん		
		4 血小板減少性紫斑病		
		5 その他の反応		
	麻疹 風しん	1 アナフィラキシー	4時間	a 無呼吸
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	b 気管支けいれん
		3 脳炎・脳症	28日	c 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)
		4 けいれん	21日	d 多発性硬化症
		5 血小板減少性紫斑病	28日	e 脳炎・脳症
		6 その他の反応	—	f 脊髄炎
	日本脳炎	1 アナフィラキシー	4時間	g けいれん
		2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	h ギラン・バレー症候群
3 脳炎・脳症		28日	i 視神経炎	
4 けいれん		7日	j 顔面神経麻痺	
5 血小板減少性紫斑病		28日	k 末梢神経障害	
6 その他の反応		—	l 知覚異常	
結核(BCG)	1 アナフィラキシー	4時間	m 血小板減少性紫斑病	
	2 全身播種性BCG感染症	1年	n 血管炎	
	3 BCG骨炎(骨髄炎、骨膜炎)	2年	o 肝機能障害	
	4 皮膚結核様病変	3か月	p ネフローゼ症候群	
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	q 喘息発作	
	6 その他の反応	—	r 間質性肺炎	
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	s 皮膚粘膜眼症候群	
	2 けいれん	7日	t ぶどう膜炎	
	3 血小板減少性紫斑病	28日	u 関節炎	
	4 その他の反応	—	v 蜂巣炎	
ヒトパピローマウイルス 感染症	1 アナフィラキシー	4時間	w 血管迷走神経反射	
	2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)	28日	x a~w以外の場合は前頁の「症状名」に記載	
	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 疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状	—		
	7 その他の反応	—		
水痘	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 血小板減少性紫斑病	28日		
	3 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	—		
高齢者の肺炎球菌感染症	1 アナフィラキシー	4時間		
	2 ギラン・バレー症候群	28日		
	3 血小板減少性紫斑病	28日		
	4 蜂巣炎(これに類する症状であって、上腕から前腕に及ぶものを含む。)	7日		
	5 その他の反応	—		

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

組換えヒトパピローマウイルスワクチンの WHO ガイドライン改訂

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：組換えヒトパピローマウイルスワクチンの WHO ガイドラインの改訂を目的とした WHO 会議に参加し、改訂版ドラフトの討議を行った。その結果、(1)新規ワクチンの臨床試験では現行ワクチンをコントロール群に用いた試験を採用すること、(2)現行 HPV 型については新規ワクチンでの子宮頸部前癌病変の予防に対する非劣等性を示し、追加 HPV 型についてはプール解析により新規ワクチンにおける優越性を示すこと、(3)将来は、ワクチン接種後の血中 HPV 抗体価を指標にして、新規 HPV ワクチンの効果を検証すること、が新たな内容として記載されることになった。今後の我が国への新規 HPV ワクチンの導入にあたって検討すべき内容であり、承認審査や検定項目の設定等に役立つ情報が得られた。

A. 研究目的

遺伝子組換え技術を用いたヒトパピローマウイルスに対する感染予防ワクチン (HPV ワクチン) が開発され、世界で導入されるにあたって、世界保健機関 (WHO) は 2006 年に、その品質・安全性・効果についてのガイドライン (Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines) を作成した。

本ガイドラインはワクチンメーカーが守るべき HPV ワクチンの製造品質・安全性の基準として、また各国の規制当局が HPV ワクチンを承認するにあたって評価すべき臨床試験項目の指針として機能してきた。一方で 2006 年の HPV ワクチン販売開始から時間が経過し、世界で HPV ワクチン接種

が拡大するに伴って、ワクチン効果についての新たな臨床データが蓄積されてきた。また新たな多価 HPV ワクチン (9 価ワクチン) の市場導入も計画されていることから、ガイドラインの見直しが望まれてきた。そこで 2013 年 2 月に WHO は、ガイドライン改訂のための専門家会議を招集して、その後 2 回の会議を重ね、改訂版ドラフトを作成した。

2014 年 11 月には HPV 研究者およびワクチンメーカー・規制当局の関係者が WHO 本部に集まり、その改訂版ドラフトについて詳細な討議を行った。(WHO informal consultation on recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines, WHO



Headquarters, Geneva, Switzerland,  
11-12 November 2014)

本研究では、研究分担者が本会議に出席して討議を行った結果についてまとめて、今後の日本での新規 HPV ワクチン承認審査において、評価すべき臨床項目の設定や、生物学的製剤基準や検定基準の制定に役立つ情報の収集を行った。

## B. 材料と方法

会議出席者（添付資料 1）にドラフティンググループが作成した改訂版ドラフト（draft3 v1）が 10 月中に送付され、検討すべき項目が前もって示された。会議では改訂版ドラフトを手元に討議を行い、出席者全員の同意を得た上で、ドラフトの詳細な修正を実施した。なお議論の対象は、L1 キャプシドから構成されたウイルス様粒子（Virus-like particle: VLP）を抗原とした現行タイプの HPV ワクチンであり、VLP 以外を抗原とした L1 ワクチンや L2 キャプシドを用いたワクチンなどは含まない。

## C. 研究結果

改訂版ドラフトは前版を踏襲して、Introduction, General considerations, Special considerations に引き続き、以下の Part A, B, C, D から構成されている。

- A. Manufacturing recommendations
- B. Nonclinical evaluation of recombinant HPV VLP vaccines
- C. Clinical evaluation of recombinant HPV VLP vaccines
- D. Recommendations for national regulatory authorities

新規 HPV ワクチンとして主に考えられているのは、HPV6/11/16/18 以外の HPV 型の VLP を追加で含むワクチンである。また現在用いられている酵母細胞および昆虫細胞・バキュロウイルス以外の発現系（例：大腸菌等）で、新規ワクチンが製造されることも想定している。

Part A, B については、対象ワクチンの抗原の形態が VLP であることに変わりはないことから、大きな変更は行わないこととなった。

Part C については、会議での議論の結果、新規 HPV ワクチンの臨床試験の評価項目について、以下の修正をガイドラインに盛り込むこととなった。

1. これまでの臨床試験において、現行の HPV ワクチンが子宮頸部前癌病変の発生および HPV16/18 の持続感染を高い効果で予防することが示されており、新規 HPV ワクチンの臨床試験においては、これまでのプラセボをコントロールにした試験デザインは倫理的に容認しがたいと考えられる。そのため新規ワクチンの臨床試験においては、現行ワクチンを comparator vaccine としてコントロール群に用いた試験を採用する。
2. 現在の HPV ワクチンに含まれる HPV 型（HPV16/18）については、新規ワクチンでの子宮頸部前癌病変の予防に対する非劣等性（non-inferiority）を示すことが必要である。また新たに加えられる HPV 型については、追加型の子宮頸癌・前癌病変での検出割合が低いことから、それらの

型をプールした解析により、新規ワクチンにおける優越性 (superiority) を示すことが重要である。

3. HPV ワクチンの接種が世界で広がることで、臨床試験において HPV16/18 に対する持続感染の予防という virological endpoint でさえも、統計的有意差の検出が難しくなる可能性がある。そのためワクチン接種後の血中 HPV 抗体価を指標にした immunobridging により、新規 HPV ワクチンの効果を検証することが、今後必要である。
4. ワクチンに含まれる型以外に対する予防効果 (cross protection) については、これまでにいくつかの論文報告が認められるが、型共通中和抗体の評価も含めた、ワクチンごとのケースバイケースの検討が必要である。

Part D には Appendix として、モデル summary protocol とモデル certificate が含まれるが、ワクチンの製造方法に大きな変更はないことから、特に修正は行わないこととなった。

#### D. 考察

我が国ではワクチン接種後の慢性疼痛等の有害事象の発生により、2013年6月から HPV ワクチン定期接種の積極的勧奨が差し控えられており、HPV ワクチンの安全性について懸念が高まっている。一方、安全性について新規 WHO ガイドラインでは、特に注意すべき事象は認められないとの結論に至っている。ただ海外では日本で報告されている有害事象が正確に把握されていない可能性もあり、また日本人に慢性疼痛

等の症状を発生させる遺伝的素因があるかなどについて、今後の詳細な検討が求められる。

本会議では現行の HPV ワクチンを製造販売している海外2メーカーに加えて、新規 HPV ワクチンの販売を予定している中国メーカーが出席して、大腸菌や Pichia の発現系を用いた新規 HPV ワクチンの開発と臨床試験の現状を報告した。これら中国製ワクチンが日本に導入される可能性も考えられることから、日本での承認審査においては新規ガイドラインに則って、品質と効果を評価することが必要である。また、このようなガイドライン作成会議には、実際のワクチン承認審査に携わる医薬品医療機器総合機構の担当者も出席して、HPV ワクチンについての理解を深め、日本の主張を積極的に盛り込むことも必要と考えられる。

現在の HPV ワクチンは海外メーカーが同一製品を世界で流通させており、その製造方法・品質管理はほぼ共通と想定されることから、各国の規制当局による検定項目は、世界的に協調させることが望ましいと考えられる。特に HPV ワクチンの力価試験は、メーカーから提供される product specific な試薬と参照ワクチンを用いた in vitro 酵素免疫測定法にて行われており、メーカーとの試験結果の一致度も高いことから、将来の検定項目からの削除も視野に、海外規制当局とも協議しながら検討していくことが必要である。また我が国で検定項目となっている異常毒性否定試験についても、海外では検定項目とされていないことから、一定ロット数の試験後に検定項目から削除が可能かを検討することも、必要か

もしれない。

なお今後は、本会議での議論をもとにドラフティンググループがドラフト Ver.3 を作成し、会議出席者に最終回覧することとなった。さらに public opinion を集めた後に、2015 年の ECBS 提出を目指すタイムラインが、WHO 事務局側から示されている。

#### E. 結語

HPV ワクチンの WHO ガイドライン改訂のための討議に参加し、今後の HPV ワクチンの臨床試験での新たな評価項目について、コンセンサスが得られた。

#### 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

(添付資料1)

List of participants

Dr M. Lennon (Ferguson), Horning, Norfolk, United Kingdom; Dr M Powell, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), London, United Kingdom; Dr R Sheets, Silver Spring, Maryland, USA; Dr T.Q. Zhou, Technologies Standards and Norms (TSN), Regulation of Medicines and other Health Technologies (RHT) Unit, Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; Dr Carolina Damas Rocha Zarate Blades, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, Brazil; Dr Joakim Dillner, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden; Dr Lívia Santos Ramalho Evangelista, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Brasília, Brazil; Dr Iwao Kukimoto, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo; Dr Lauri Markowitz, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America; Prof. Denise-Nardelli Haefliger, University Hospital Lausanne (CHUV), Lausanne, Switzerland; Dr Pieter Neels Consultant, University of Namur, Zoersel, Belgium; Dr Sang Yeon Oh, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), Chungcheongbuk-do, Korea; Dr Supaporn Phumiamorn, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand; Dr John Schiller Head, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland United States of America; Dr Ramjani Simalango Directorate of Drug and Biological Product Evaluation, Jakarta, Indonesia; Dr Ingrid Uhnoo, Public Health Agency of Sweden, Stockholm, Sweden; Dr José Leonardo Valdez Reyes, Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), Mexico City, Mexico;

Representatives of African Vaccine Regulatory Forum (AVAREF): Dr Edwin Nkansah, Food and Drugs Authority, Accra, Ghana; Representatives of other Organizations: Dr Vivien Davis Tsu, PATH, Seattle, Washington, United States of America;

Representatives of Developing Countries Vaccine Manufacturers Network (DCVMN):

Dr Novilia Sjafri Bachtiar, Bio Farma, Bandung, Indonesia; Dr Ting Wu, INNOVAX, Xiamen, P.R China; Dr Jian Chen INNOVAX, Xiamen, P.R China; Dr Wei Kong, Biotechnology Company for High and new Technology (BCHT), Jilin, P. R. China; Dr Chunlai Jiang Research and Development Director, Biotechnology Company for High and new Technology (BCHT), Jilin, P. R. China; Mr. Claudio Henrique Damasceno Cabral, Institute Butantan, Sao Paulo, Brazil; Mr Umesh Shaligram, Serum Institute of India Ltd., Pune, India; Dr Li Shi, Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd, Shanghai, P.R. China; Dr Xiaoping Liang, Shanghai Zerun Biotechnology Co., Ltd., Shanghai, P.R. China;

Representatives of International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA): Dr Roy Forsythe Director, GlaxoSmithKline Biologicals, Wavre, Belgium; Dr Alfred Saah, Merck Research Laboratories, North Wales, Pennsylvania, United States of America; Dr Frank Struyf, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium;

WHO Secretariat: Dr Uli Fruth, Initiative for Vaccine Research (IVR), Immunization, Vaccines and Biologicals (IVB) Department, Family, Women's and Children's Health (FWC) Cluster, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland; Dr Rolando Herrero, Prevention and Implementation Group, International Agency for Research on Cancer (IARC), World Health Organization, Lyon, France; Drs Ivana Knezevic and TieQun Zhou, Technologies Standards and Norms (TSN), Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation (HIS) Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland; Dr Olivier Christian Lapujade, Prequalification team (PQT), Essential Medicines and Health Products (EMP) Department, Health Systems and Innovation (HIS) Cluster, World Health Organization, Geneva, Switzerland.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

WHO/HPV\_DRAFT 3 v1 December 2014  
ENGLISH ONLY

**Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of recombinant  
human papillomavirus virus-like particle vaccines**

Proposed replacement of: TRS 962, Annex 1

NOTE:

Recommendations published by the WHO are intended to be scientific and advisory in nature. Each of the following sections constitutes guidance for national regulatory authorities (NRAs) and for manufacturers of biological products. If an NRA so desires, these Recommendations may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA. It is recommended that modifications to these Recommendations be made only on condition that modifications ensure that the vaccine is at least as safe and efficacious as that prepared in accordance with the recommendations set out below. The parts of each section printed in small type are comments or examples for additional guidance intended for manufacturers and NRAs, which may benefit from those details.

16

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

海外のロットリリース制度の状況  
－海外アンケート調査報告－

研究分担者	内藤誠之郎	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
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	岩城 正昭	国立感染症研究所	細菌第二部
	清原 知子	国立感染症研究所	ウイルス第二部
	嶋崎 典子	国立感染症研究所	インフルエンザウイルス研究センター

研究要旨：海外のワクチン等に対するロットリリース制度の状況を調査する目的で海外のロットリリース関連機関に対するアンケート調査を実施した。調査項目を設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も参考にした。カナダ、欧州、中国、韓国、台湾など 8 カ国／地域の機関から、アンケートに対する回答を得た。ワクチン及び血漿分画製剤をロットリリースの対象にしていること、SLP 審査をロットリリースの必須要件としていること、国産、輸入を問わず国内で流通するワクチンをロットリリースの対象にしていること等、ロットリリース制度の基本事項については多くの国／地域で一致していた。一方、試験実施項目や試験実施頻度など、国／地域により異なっている点も多くあった。試験実施項目については、力価試験や毒素の不活化といった特異的な安全性試験など共通性の高い項目もあったが、全体的に多様性が認められた。カナダにおいては製品のリスクを評価して試験の実施頻度を変更するしくみが導入されていた。このようにロットリリース制度は基本的な事項については多くの国／地域で一致しているものの、異なっている点も多い。今後、海外の制度や WHO のガイドライン等も参考にしながら、本邦の状況に即したよりよい国家検定制度を検討してゆくことが重要である。

A. 研究目的

海外のワクチン等に対するロットリリース制度の状況を調査する目的で、海外のロットリリース関連機関に対するアンケート調査を実施した。前年度の報告からさらに回答が加わったので、改めて、全体をまとめて報告する。

B. 研究方法

海外のロットリリース関連機関にアンケート調査票（別紙 1）を送付した。調査項目を設定するにあたっては、WHO のガイドライン “Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities” (TRS 978, Annex 2, 2013) を参考にした。別紙 4 にガイドライン全文と

その試訳を対訳形式で掲載したので、参照していただきたい。

アンケートへの回答を得たのは、以下の国／地域のロットリリース関連機関からである。

カナダ：Health Canada, Biologics and Genetic Therapies Directorate (BGTD)

欧州：European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM)

中国：National Institutes for Food and Drug Control (NIFDC)

韓国：Ministry of Food and Drug Safety (MFDS)

台湾：Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)

以上に加えて3カ国の機関から回答を得たが、国名不開示の条件で回答がなされたので、本報告書ではA国、B国及びC国と表記する。

## C. 結果

各国のアンケートへの回答とコメントを別紙2、その和訳を別紙3の表にまとめた。比較のために、表には日本の状況も記入してある。以下、設問ごとに各国の回答の概要を記載する。

### Q1. ロットリリースの対象品目

本邦を含むすべての国／地域において、ワクチンを規制当局によるロットリリースの対象にしていた。B国を除いては、血漿分画製剤もロットリリースの対象としていた。

### Q2. ロットリリースの要件

回答のあったすべての国／地域において、ワクチンのロットリリースにあたり

Summary Lot Protocol (SLP; 製造・試験記録等要約書)の審査を実施するとともに、試験を実施していた。ただし、製品によってはSLP審査のみでロットリリースする国／地域、他国のロットリリース証明書を認証する国／地域もあった。欧州においては、欧州域内の他の国で発行されたロットリリース証明書を相互に受け入れるしくみが整えられていた。カナダにおいては、低リスクと評価された製品についてはSLP審査のみでロットリリースされていた。

### Q3. 輸入／輸出製剤をロットリリースの対象にしているか

国内製造か輸入かに関わらず、すべての国／地域において、国内で流通するワクチンについては、ロットリリースの対象としていた。専ら輸出のみされるワクチンについてもロットリリースの対象としていたと回答したのは、カナダ、A国、B国であった。

### Q4. 試験の実施頻度

本邦を含め、欧州、中国、台湾及びC国においては、すべてのロットに対して試験を実施しているとの回答であった。ただし、Q5-8の回答によると、ここには外観試験のみを実施しているケースも含まれているようである。カナダにおいては、製品ごとのリスクを評価して試験の実施頻度を変えるしくみが導入されていた。

### Q5-8. 試験の実施項目

麻疹ワクチン、インフルエンザワクチン(スプリットタイプ)、精製百日せきワクチン、組換えヒトパピローマウイルスワクチンに対する試験項目について尋ねた。国／地域により試験項目の選択に違いがあったが、力価試験及び毒素の不活化といった特

異的な安全性試験については、各国で共通して実施される傾向にあった。

#### Q9. 新規ワクチンの試験法に関する製造業者との協議等の開始時期

試験法に関する協議等の開始時期は製品によりケースバイケースではあるものの、多くの国／地域において、承認申請前の早期（非臨床試験の段階等）または後期（臨床試験の段階等）から製造業者との協議を開始する場合があるとの回答であった。

#### Q10. ロットリリース試験の判定基準

ロットリリースに際して実施される試験の判定基準として、承認書の規格、公定書の基準、国際基準のいずれを適用しているかを尋ねたところ、承認書の規格及び公定書の基準を適用しているとの回答が最も多かった。

#### Q11-12. ロットリリース試験のデータ開示

試験データを当該ロットの製造業者に開示する恒常的なシステムがあるかとの問いに対しては、「ない」との回答が多数を占めた。ただし、本邦を含めて、状況（例えば試験結果に乖離が見られる場合など）によっては、製造業者と情報を共有することもあるようである

要求に応じて試験データを第三者に開示する法的または公式なシステムがあるかとの問いに対しても、「ない」との回答が多数を占めた。開示する場合であっても、その場合の第三者とは秘密保持に同意している他の規制機関や他国の規制当局を指しており、一般大衆への開示は各国とも想定されていないようである。

#### Q13. ロットリリース試験の検体を参考品として保存しているか

検体を参考品として保存しているとの回

答の国／地域が多数であった。

#### D. 考察

ワクチンと血漿分画製剤をロットリリースの対象にしていること、ワクチンのロットリリースにあたりSLP審査を必須の要件としていることなど、ロットリリースに関する基本的事項は、多くの国／地域で一致していた。WHOのガイドラインではロットリリースにあたり試験を実施することは必ずしも必須とはしていないが、今回の調査では試験を実施している国／地域が多数であった。これは、今回の調査対象の国／地域が、すべてワクチン製造国であることが関連しているのかもしれない。カナダにおいては、製品のリスクを評価して試験の実施頻度を変えており、低リスクと評価された製品についてはSLP審査のみによってロットリリースする製品もあるとのことであった。ロットリリースにあたって実施される試験項目については、力価試験や毒素の不活化といった特異的な安全性試験など、多くの国／地域において共通して実施される項目もあったが、全体的に多様性が認められた。新規ワクチンの試験法に関する製造業者と公的試験機関との間の協議等の開始時期については、多くの国／地域で、本邦とは異なり承認申請前（非臨床試験または臨床試験の実施時期等）に開始することもあるとの回答であった。WHOのガイドラインでもこのような協議を早期に開始することが推奨されており、検討課題と思われる。

#### E. 結語

ロットリリース制度は、基本的な事項に



については多くの国／地域で一致しており、WHOのガイドラインとも整合しているが、試験項目や実施頻度など、異なっている点も多い。今後、海外の制度やWHOのガイドライン等も参考にしながら、本邦の状況に即したよりよい国家検定制度を検討してゆくことが重要である。

## F. 研究発表

### 1) 誌上発表

なし

### 2) 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Questionnaire about vaccine lot release system

The WHO ECBS adopted “Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities” in 2010, and we have recognized anew the importance of having a well-established and globally harmonized lot release system. We are now discussing how our vaccine lot release system can be improved. The information about the lot release system of your country obtained through this questionnaire will make a useful contribution to our discussion. We would like to express our sincere appreciation for your cooperation in advance.

Please answer the following questions by placing a check next to the response(s) that apply to your country’s lot release system. For some questions, depending on the particular product, lot and so on, several different responses might apply to the same question. In that case, please indicate all the responses which apply in the various cases.

[Question about biological products in general]

Q1. What kinds of drugs are subject to independent lot release?

- Vaccines
- Anti-sera
- Plasma derivatives
- Biotherapeutics
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

[Questions about lot release system for vaccines]

Q2. What procedures are required for the lot release of vaccines?

- Review of manufacturers’ summary protocol only
- Independent testing only
- Review of summary protocol plus independent testing
- Recognition/acceptance of lot release certificates from the NRA/NCL of another country
- Other (Please specify in the column below.)

別紙1 アンケート調査票

Comment:

Q3. Which classes of lots are subject to lot release?

- Lots which are produced domestically and marketed domestically
- Lots which are produced domestically but are for export only
- Lots which are imported or procured and marketed domestically
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

[Questions about independent testing for lot release of vaccines]

Q4. What percentage of lots is tested?

- Every lot (100% of lots)
- Less than 100% of lots
- Zero % of lots
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q5. What items are tested when independent testing of measles vaccine is performed?

- Appearance
- Potency (Virus concentration)
- Thermal stability
- Sterility
- General safety test (Abnormal toxicity test, Innocuity)
- Residual moisture
- Test for freedom from extraneous viruses
- Test for neurovirulence
- Identity
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

別紙1 アンケート調査票

Q6. What items are tested when independent testing of split influenza vaccine is performed?

- Appearance
- Haemagglutinin content (Potency)
- Purity
- Fractionation test
- Protein content
- Endotoxin
- Sterility
- General safety test (Abnormal toxicity test, Innocuity)
- Test for leukopenic toxicity
- Test for Freedom from ether
- Identity
- Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q7. What items are tested when independent testing of acellular pertussis vaccine is performed?

- Appearance
- Potency (Mouse immunogenicity test)
- Potency (Modified intracerebral challenge assay)
- Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST)
- Accelerated reversion test
- Protein content
- Endotoxin
- Sterility
- General safety test (Abnormal toxicity test, Innocuity)
- Adjuvant content
- Preservative content
- Content of residual detoxifying agent
- pH
- Identity
- Other (Please specify in the column below.)

Comment: