

**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**

**平成26年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 渡邊 治雄**

**平成27(2015)年 3月**

# 目 次

頁

I . 総括研究報告	
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 .....	1
II . 分担研究報告	
1 . 日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に關与する炎症性サイトカインの解析	
倉根 一郎 .....	13
2 . 国家検定の意義 - B型肝炎ワクチンの <i>in vivo</i> 試験から <i>in vitro</i> 試験への移行について -	
脇田 隆字 .....	17
3 . 欧州におけるワクチンの品質管理と国家検定について	
浜口 功 .....	21
4 . 国家検定と製造販売後調査の連携	
西條 政幸 .....	27
5 . 国家検定の見直し - ウイルス製剤の観点から	
竹田 誠 .....	33
6 . 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	
柴山 恵吾 .....	37
7 . 国家検定のあり方に関する研究	
加藤 篤 .....	41
8 . 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	
多屋 馨子 .....	121
9 . 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	
柘元 巖 .....	125
10 . 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 -	
内藤 誠之郎 .....	131
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	197
IV . 研究成果の刊行物・別刷	

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

総括研究報告書

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 国立感染症研究所 所長

**研究要旨：**医薬品医療機器等法（旧薬事法）第 43 条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。国家検定制度については、平成 24 年 10 月施行の薬事法施行規則（現、医薬品医療機器等法施行規則）の改正により、製造・試験記録等要約書（SLP）を審査する制度が導入された。これを機に、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、将来の国家検定制度のあるべき姿について調査研究を行った。国家検定の試験項目は随時見直されており、将来的には SLP 審査のみでロットリリースされる製剤種が出現することもありうる。しかしそれが許容されるかどうかについては科学的な議論だけでは不十分であり、制度的並びに政策的な観点も加えた総合的な議論が必要と考えられた。現行の検定基準においては、製剤種（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製品に対して一律に検定試験が課されている。一方、同じ製剤種に属する製品であっても、試験結果の再現性・安定性は製品ごとに異なっている。また、一度確認された試験の再現性・安定性が、その後も恒久的に維持されるとは限らない。このような製品によるリスクの違いや変化に対応するためには、検定基準を製剤種ごとではなく、製品ごとに設定することが必要になる。国家検定制度を、製品ごとリスクごとによりきめ細かく柔軟に対応できる制度に改正することは検討に値する。しかしその一方で、すべてのロットに一律に試験が課されていることがもたらす「安心感」についても無視すべきではないと考えられる。ワクチンの品質を確保して国民に「安心、安全」を提供するために、限られたリソースをどのように活用するのが最善か、という視点も重要である。最新の科学技術を取り入れて試験法の開発・改良を行うことは国立感染症研究所（感染研）の重要な責務である。新規製剤について、承認申請前の段階から感染研が試験法の開発と評価に関与することは品質管理の向上に有効かもしれない。数万人に一人といった頻度で発生する副反応が問題となるワクチンについては製造販売後監視がとりわけ重要である。接種される人の健康状況などの情報／背景を蓄積し、予防接種後副反応との関係を解析できるようなシステムを確立することや、副反応発症患者の臨床検体を保管するようなバンク機能を整備することも考慮に値する。以上のように、本研究では国家検定制度の将来像に係わる多くの論点を明らかにした。これらはいずれも、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も必要な複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

**研究分担者**

倉根一郎 国立感染症研究所  
副所長

脇田隆宇 国立感染症研究所  
ウイルス第二部 部長  
浜口 功 国立感染症研究所

	血液・安全性研究部 部長
西條政幸	国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長
竹田 誠	国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長
柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部 部長
加藤 篤	国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長
板村繁之	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 室長
多屋馨子	国立感染症研究所 感染症疫学センター 室長
柊元 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
内藤誠之郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部 主任研究官

## A. 研究目的

医薬品医療機器等法（旧薬事法）第 43 条に基づき実施されている国家検定は、我が国のワクチンの品質を確保する上で根幹を成す制度の一つである。国家検定制度については、平成 24 年 10 月 1 日施行の薬事法施行規則（現、医薬品医療機器等法施行規則）の改正により、製造・試験記録等要約書（Summary Lot Protocol; SLP）を審査する制度が導入された。戦後の薬事法制は、医薬品承認制度の導入、GMP制度の構築、市販後監視の拡充など、しばしば改正が行われてきたが、SLP審査制度の導入は国家検定にとって大きな改正であったと言える。

SLP審査制度が導入されたことにより、ワクチンの国家検定を担当している国立感染症研究所（感染研）には、これまでい

上に、ワクチンのロットごとの製造情報並びに試験情報が集積されることになった。これらの情報を適切に評価して、ワクチンの品質向上に生かすためには、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視からの関連情報が感染研に提供されることが重要である。また、逆に、感染研に集積された情報は、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視に対しても、有用な情報になり得ると思われる。世界保健機関（WHO）のガイドラインにおいても、国家検定を担当する部門と、承認審査、GMP調査並びに製造販売後監視を担当する部門との間の協調と情報共有の重要性が指摘されている。これらの部門間の情報共有と連携を強化することは、我が国のワクチンのさらなる「安心、安全」の向上にとって有用と考える。

さらに実際的な問題として、SLP審査制度が導入されたことにより、感染研においては、従来実施してきたワクチンの全ロットに対する試験業務に加えてSLP審査業務が加わることになった。また近年、新規ワクチンの承認が相次いでおり、定期接種対象のワクチンも拡充されて、検定として提出されるロット件数の増加が見られる。このような状況を鑑み、感染研のリソースの最適配分という観点からの検定業務の抜本的な見直しも急務となっている。

以上のような背景のもと、さらなるワクチンの「安心、安全」の向上に資することを目的に、「GMP調査との連携のあり方」「製造販売後監視との連携のあり方」「製造販売承認制度との整合的運用」などの観点を含めて、将来の国家検定制度のあるべき姿について調査研究を行った。

## B . 研究方法

我が国の国家検定制度に関して、研究代表者を中心に研究分担者全員で取り組むことを基本に、必要に応じて厚生労働省本省の政策担当者及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の専門家等からの意見を伺いながら、調査研究を進めた。

### 1 . 海外の国家検定制度（ロットリリース制度）の調査

平成 25 年度に実施した欧州のロットリリース関連機関に対する海外訪問調査（浜口、水上）、及び欧米及びアジアの各国/地域に対するメールベースでのアンケート調査（内藤）から得られた情報について、さらに分析を進めた。

### 2 . 国際シンポジウムの開催

国家検定にSLP審査が導入されてから 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開催した（加藤）。

### 3 . WHO専門家会議への参加

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専門家会議に参加し、WHO及び各国の専門家と意見交換して有用な情報を入手した（柗元）。

### 4 . 国家検定試験項目の見直し

限られたヒューマンリソース下においてSLP審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法

の開発など合理的且つ抜本的な試験項目の見直しが必要であると考えられる。そこで、麻しん・風しん・ムンプス含有ワクチンの同定試験及び動物接種試験（竹田）、並びに血液製剤のエンドトキシン試験（柴山）について、国家検定として実施することの必要性を検討した。

### 5 . 試験法に関する検討

国家検定をワクチンの「安心」「安全」の確保に真に役立つものとするためには、科学技術の進歩、国際調和、動物福祉など科学的並びに社会的な情勢に応じて不断の見直しを図ってゆくことが重要である。このような観点から、平成 26 年度は、B 型肝炎ワクチンの*in vivo* 試験から*in vitro* 試験への移行について検討した（脇田）。また、日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定機構について検討した（倉根）。

### 6 . 予防接種後副反応（有害事象）サーベイランスの構築に関する研究

厚生労働省（平成 26 年 11 月 25 日から PMDA）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、感染研の業務委員会で報告するとともに、厚生労働省やPMDA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（多屋）。また、米国のワクチン安全性サーベイランス事業について調査した（西條）。（倫理面への配慮）

動物実験は、国立感染症研究所動物実験実施規程にしたがって、国立感染症研究所動物実験委員会の承認のもと、動物福祉に配慮して行った。

## C . 結果及び考察

GMPを含む規制・制度の拡充、SLP審査の導入、ワクチンの流通の国際化の進展、新規ワクチンの導入、ワクチンの定期接種化など、ワクチンを取り巻く状況は大きく変化してきている。それに合わせて国家検定制度を見直してゆくことは重要である。

感染研ではこれまでも国家検定の試験項目について、所内でコンセンサスが得られている考え方に基づいて必要性を見直しており、メーカーが行っている試験のうち科学的に評価して再度感染研で行う必要がないと判断した試験項目については検定項目からの削除を提言してきた。これらの活動により、平成 27 年 1 月の検定告示（昭和 38 年厚生省告示第 279 号）改正によっても、いくつかの試験項目が削除されたところである。今後もこのような見直しを続けてゆくことは必要なことと考えるが、その延長上には、試験を実施せずにSLP審査のみでロットリリースされる製剤種の出現がありうる。十分な検討を経て試験を削除する以上、SLP審査のみでロットリリースされる製剤種が存在することは科学的に許容されるものとする。しかし、制度的なこととして、現行法令がSLP審査のみで検定の合否を決定することを許容しているのかどうかについては、必ずしも明確ではない。例えば、医薬品医療機器等法施行令第 60 条「検定機関は、前条の規定により送付された試験品について、厚生労働大臣の定める基準によって検定を行い・・・」は、「検定 = 試験」と規定しているようにも読み取れる。また、ワクチンの「安心、安全」の特に「安心」という側面において、SLP審査のみでロットリリースすることが許容されるかについては、科学的な議論だ

けでは不十分であり、制度的並びに政策的な観点も加えた総合的な議論が必要と考える。

感染研において試験が実施されなくなることについては、そのような試験技術を、製造業者から独立した公的機関においてどのように維持してゆくかという問題も生じさせる。もとより技術を維持するために検定を実施するというのは本末転倒であるが、現実的な問題として、考慮されなければならないことである。

現行の検定基準においては、製剤種（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製品に対して一律に検定試験が課されている（ただし、近年はワクチンの多様化により、一製剤種につき一製品のケースも増加している）。一方、同じ製剤種に属する製品であっても、試験結果の再現性・安定性は製品ごとに異なっている。新規に承認された製品については、試験結果の再現性・安定性は不明であるが、同じ製剤種の既存の製品により試験結果の再現性・安定性が確認されて試験項目が検定基準から削除されていけば、初めからその試験は実施されないことになる。このような製品によるリスクの違いに対応するためには、検定基準を製剤種ごとではなく、製品ごとに設定することが必要になる。また、一度確認された試験の再現性・安定性が、その後も恒久的に維持されるとは限らない。製造工程や試験方法の変更等による状況の変化が起き得るからである。しかしながら現行制度では、一度削除された試験項目を復活させることは容易ではない。試験の実施に関して、製品ごとリスクごとによりきめ細かく柔軟

に対応できる国家検定制度を検討する余地があると考え。

カナダにおいては、製品ごとにリスクを定期的に評価して試験の実施頻度を変える制度が導入されている。低リスクと評価されればSLP審査のみでロットリリースされることがあるが、定期的なリスク評価の結果によっては、試験を実施するグループに戻されることもある。製品ごとのリスクは、試験結果やSLPから得られる情報に加えて、GMP査察結果、市販後監視の状況、製造業者から毎年提出される製品ごとの年次報告などによって総合的に評価されている。このような制度を導入するにあたっては、リスク評価の基準をあらかじめ定め、しっかりとした評価組織を構築することが重要だろう。

欧州においては、製剤種ごとに決められた基準にしたがって、すべてのロットに対して一律に試験が実施されている。この点では、本邦の制度と類似している。さらに、品質に懸念がある製品に対しては、phase 2 testとして基準にはない試験を付加する制度がある。このしくみは、製品ごとのリスクに対応する部分と言えるかもしれない。全ロットに試験を実施することについて、研究班の中では、市販されるすべてのロットが一律に試験されていることがもたらす「安心感」についても無視することはできないとの意見もあった。

ワクチンの品質を確保して国民に「安心、安全」を提供するために、限られたリソースをどのように活用するのが感染研として最善か、という視点も重要である。最新の科学技術を取り入れて試験法の開発・改良を行うことも感染研の重要な業務である。

新規製剤について、承認申請前の段階から試験法の開発と評価に関与することは品質管理の向上に有効かもしれない。ただし、その場合には利益相反の管理をしっかりと行う必要がある。ワクチンは、数万人に一人といった頻度で発生する副反応が問題となる製剤である。このような稀な副反応を承認前の臨床試験によって検出することには限界がある。したがって、ワクチンにおいては製造販売後監視がとりわけ重要である。接種される人の健康状況などの情報/背景を蓄積し、予防接種後副反応との関係を解析できるようなシステムを確立することも必要かもしれない。現在、副反応発症患者の臨床検体を保管するシステムは存在しない。このようなバンク機能を整備することも考慮に値する。

国家検定制度の将来像は、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も考慮すべき複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

以下に各研究分担者が実施した研究の結果及び考察の概要を示す。

**倉根研究分担者：**高い神経侵襲性を有する日本脳炎ウイルス JaTH160 株感染群のマウスは、感染 5 日後より脳内でウイルス増殖が確認され、ウイルス増殖が確認された脳では、MMP-3 およびその上流の IL-6 の mRNA 発現レベルが上昇していた。この発現上昇は脳内に限られており、血液中では見られなかった。日本脳炎発症には脳内で

の MMP-3 発現が重要であり、神経侵襲性決定には脳内での IL-6 発現が関与する可能性が示唆された。

**脇田研究分担者**：本邦では、B型肝炎ワクチンの力価測定法として *in vivo* 試験（マウス免疫原性試験）が実施されているが、海外では *in vitro* 試験（ELISA法等）も承認されている。*in vivo* 試験は多数のマウスを必要とし、動物の馴化期間・免疫期間を含めて6週間以上かかるが、全メーカー共通の参照ワクチンを用いて一律に力価を測定・評価できる。一方の *in vitro* 試験はワクチンに含まれる抗原量を測定する方法で、短期間で実施できる反面、抗原の特性（遺伝子型、製造法等）の影響が大きく、メーカー別の参照ワクチンを制定する必要がある。そこで、異なる製造業者の *in vitro* 試験用参照ワクチン候補のそれぞれ保存年数（1年～8年）が異なるロットについて、その力価を *in vitro* 試験法（Binding ELISA法）により測定し、保存による力価の安定性を検討した。その結果、製造業者によって参照ワクチン候補の力価の安定性が異なっている可能性が示唆された。ロット更新等の参照ワクチンの管理については、製造業者ごとに個別に対応する必要があると考えられた。

**浜口研究分担者**：平成25年11月にドイツの Paul-Ehrlich-Institut を訪問し、欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLPや検査施設の見学を行った。ドイツでは原料血漿に関し、すべてのロットについて核酸増幅試験（NAT）や抗体検査を実施していた。ロットリリースに関わる品質試験に関しては、OCABR (Official Control

Authority Batch Release)のGuidelineに従って全ての試験が実施されており、これについては一切の省略は無い。欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク内の一機関が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。本邦では、SLP審査を導入してから2年余りがたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつある。また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。欧州でも同様にSLP審査が実施されているが、OCABRで指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

**西條研究分担者**：米国ではCenters for Disease Control and Prevention (CDC) の Immunization Safety Office が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) , Vaccine Safety Datalink (VSD) , Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) という複数のプロジェクトを連携させてワクチンの市販後安全性サーベイランスを行っている。VAERSの欠点である報告漏れやコントロール群の欠如等を補う上でVSDが大きく貢献している。また、CISAは、有害事象が起こった場合の臨床的かつ科学的な原因究明において大き

な役割を担っている。CISAでは、通常臨床試験に参加しないようなハイリスクグループの副反応についての研究も行っており、さらに患者検体を保管し副反応の科学的な原因究明のために利用している。日本では有害事象が起こった場合の患者検体のバンクは存在しないが、この様な検体のバンクが構築されれば、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析も可能となると期待される。市販後調査によってワクチンの安全性について監視、対応していくためには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国CDCのようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

**竹田研究分担者：**麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験に関して、(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) 動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)について、国家検定の試験項目から削除できるかどうか検討した。製剤の性質(有効成分、未知の成分の混入の可能性等)過去の状況(成績の安定性、長期間の試験成績等)試験結果の再現性(自家試験と国家検定試験との相関性、合格率等)結果の安定性(試験間のばらつき、シード更新の影響等)海外の状況や他製剤との整合性等について検討し、どちらの試験も検定項目から削除することが妥当と考えられた。両試験項目は、平成27年1月の検定告示の改正により、国家検定の試験項目から削除された。今後も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験ならびに

SLPの精査で十分に品質が保証されると考えられ、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目については、削減を検討すべきである。そうすることは、十分な時間をかけて慎重且つ徹底的に検討しなければならない重要度の特に高い検討事項の評価の向上につながり、結果として、品質管理の質を一層高めると考えられた。

**柴山研究分担者：**血液製剤(人ハプトグロビン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン、乾燥濃縮人血液凝固第 因子、乾燥人フィブリノゲン)に対するエンドトキシン試験について、今後も国家検定として実施すべきかどうか検討した。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。さらに感染研の国家検定における試験項目の廃止に関する考え方にも合致していたことから、血液製剤に対するエンドトキシン試験は、国家検定の試験項目から削除することが妥当と結論され、平成27年1月の検定告示改正により削除された。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試験項目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医薬品医療機器等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。

**加藤研究分担者：**国家検定にSLP審査が導入されてから 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。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が参加され、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、研究班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の実現性化させるかが今後の課題として残った。

**柘元研究分担者：**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。ガイドラインには承認審査に係わる内容も多く含まれており、実際のワクチン承認審査に携わるPMDAの担当者が出席して、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た。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は、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。

**多屋研究分担者：**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、平成 26 年 11 月からは、報告先が厚生労働省から PMDA に変更された。PMDA に集積した予防接種後副反応（有害事象）の情報は、厚生労働省及び感染研と共有されている。感染研では、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。

**内藤分担研究者：**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ために、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。アンケート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、全体的には多様性が認められた。試験実施頻度に関しては、カナダにおいては、製品のリスクを評価して試験実施頻度を変更しており、低リスクと評価された製品については SLP 審査のみでロットリリースされるものもあった。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が、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と考えられた。

#### D . 結論

国家検定制度のあるべき将来像を検討し、SLP 審査のみにより合否判定することは許容されるか、製剤種ごとではなく製品ごとに検定試験項目を設定するような制度を導入するか、従来からの全ロットに対する試験を維持するか、それとも製品のリスクに応じて試験の頻度を変更するような制度を導入するか、国家検定以外の活動も含めてリソースをどのようにして活用するのがワクチンの「安心、安全」にとって最善か、など、多くの論点を明らかにした。これら

は、科学的、技術的側面だけではなく、法制度としての側面や政策的な観点からの検討も必要な複雑な問題である。拙速を避け、明らかになった論点・課題を整理し、取りうる選択肢を十分に吟味したうえで決定する必要がある。

## E . 健康危害情報

なし

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

- 1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, Kurane I, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-7, 2014
- 2) Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1. *J Clin Microbiol.* 2015; 53: 587-596.
- 3) Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhata K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and

batch release test. *PLoS One.* 2014; 9: e101835.

- 4) Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuochi T, Tsukiyama-Kohara K. B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- $\kappa$ B signalling. *PLoS One.* 2014; 9: e91373.
- 5) 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

- 1) 山口幸恵，林昌宏，伊藤（高山）睦代，垣内五月，堀谷まどか，田島茂，高崎智彦，倉根一郎，渡邊治雄，西條政幸．日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に關与する炎症性サイトカインの解析．第62回日本ウイルス学会学術集会．横浜，2014年11月10-12日．
- 2) Moi ML,白石健二，網康至，宮田幸長，林昌宏，須崎百合子，北浦孝一，西條政幸，鈴木隆二，倉根一郎，高崎智彦．Demonstration of common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for dengue vaccine development.第62回日本ウイルス学会学術集会．横浜，2014年11月10-12日．
- 3) 齋藤悠香，Moi ML，竹下望，林昌宏，司馬肇，細野邦明，西條政幸，倉根一郎，高崎智彦．Fc R 発現細胞を用いた新規中和アッセイにて日本脳炎ワクチン被接種者におけるデングウイルスに対する中和・感染増強能の検討．第62回

日本ウイルス学会学術集会．横浜，  
2014年11月

- 4) 水上拓郎, 百瀬暖佳, 倉光球, 滝澤和也, 斎藤益満, 古畑啓子, 荒木久美子, 石井健, 浜口功. トキシコゲノミクスを応用した新規ワクチンアジュバント添加・インフルエンザワクチンの安全性試験法の開発. 第41回日本毒性学会 2014年7月2日 神戸
- 5) Takuo Mizukami. System Vaccinology Enables to Evaluate the Safety of the Influenza Vaccine and the Adjuvant with a Multiplex Gene Detection System of Novel Biomarkers in the Pre-Clinical Study and Lot Release Test. *Keystone symposia*, The Modes of Action of Vaccine Adjuvants (S1), Workshop 4: Adjuvant Profiling. October 8-13, 2014, Seattle.

#### **G . 知的財産権の出願・登録状況**

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

日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に関与する炎症性サイトカインの解析

研究分担者	倉根 一郎	国立感染症研究所	副所長
研究協力者	林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部第三室長
	山口 幸恵	国立感染症研究所	ウイルス第一部第三室
	伊藤(高山)睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部主任研究官
	垣内 五月	国立感染症研究所	ウイルス第一部第三室
	堀谷まどか	国立感染症研究所	ウイルス第一部第三室
	田島 茂	国立感染症研究所	ウイルス第一部主任研究官
	高崎 智彦	国立感染症研究所	ウイルス第一部第二室長
	渡邊 治雄	国立感染症研究所	所長
	西條 政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部長

研究要旨：高い神経侵襲性を有する日本脳炎ウイルス JaTH160 株感染群のマウスは、感染 5 日後より脳内でウイルス増殖が確認され、ウイルス増殖が確認された脳では、MMP-3 およびその上流の IL-6 の mRNA 発現レベルが上昇していた。この発現上昇は脳内に限られており、血液中では見られなかった。日本脳炎発症には脳内での MMP-3 発現が重要であり、神経侵襲性決定には脳内での IL-6 発現が関与する可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

日本脳炎ウイルス(JEV)は致死的な日本脳炎の原因ウイルスである。その多くは不顕性感染であるが、ひとたび発症すると未だ治療法はない。蚊によって媒介される JEV は末梢で増殖し、血流に乗って移動、血液脳関門 (BBB) を介して脳へと侵入することで、脳炎を発症すると考えられている。しかしながら、BBB を介した脳への侵入機構は明らかになっていない。そこで本研究の目的は、日本脳炎の発症機構の解明を行

うため、日本脳炎ウイルスの脳への侵入機構を解明することである。

本研究において我々が特に注目しているのがマトリックス・メタロプロテアーゼ (MMP) -3 及び MMP-9 である。MMP-3 は線維芽細胞や血管内皮細胞から分泌されるマトロプロテアーゼである。MMP-3 は血液脳関門の一部である基底膜を構成するコラーゲンを含む多くの基質を分解することで注目されている。MMP-9 は活性化された T 細胞から産生され、gap 結合などを構成

するコラーゲンを分解するメタロプロテアーゼである。BBBはこのgap結合とtight結合からなりMMP-9はこの結合を壊すことで、近縁のウエストナイルウイルス(WNV)のBBB侵入に関与することが報告されている。そこで我々はJEVの脳への侵入機構におけるMMP-3及びMMP-9の役割を解析するため、ウイルスが脳へ侵入するとき、MMP-3及びMMP-9がどのタイミングで発現し、BBBに損傷を与えるのかをJEV JaTH160株およびNakayama株を用いて検討した。

## B. 研究方法

**ウイルス：**JEV JaTH160株およびNakayama株をアフリカミドリザル腎臓細胞由来Vero細胞を用いて増殖し、力価測定を行い、使用するまで-80℃に保存した。

**マウス：**FVB/NJ系統の4週齢のマウス( )を用いてJEV攻撃試験を行った。

**感染実験：**マウスに $3.3 \times 10^3$ PFU (JaTH160株の1LD50相当)のJaTH160とNakayama株をそれぞれ腹腔内接種した。感染0, 1, 3, 5, 7, 10日後に血液と脳を採取し、RNAを抽出した。RT-PCRで各サンプルにおけるウイルス動態および、MMP-3, MMP-9および炎症性サイトカインIL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ のmRNA発現レベルを測定、比較した。

## C. 研究結果

**マウスにおけるウイルス動態：**JEV JaTH160株およびNakayama株を $3.3 \times 10^3$ PFUマウス腹腔内接種し、0, 1, 3, 5,

7, 10日後に血液および脳組織を採取した。JaTH160株摂取群では接種9日後にJEVの発症が認められたが、Nakayama株接種群では特異的症状は認められなかった。得られた血液および脳からそれぞれRNAを抽出し、マウスの体内におけるウイルス動態を調べた。その結果、ウイルス血症がJaTH160株接種1日後に観察された。接種5日後には脳内でのウイルス増殖が観察された。しかしながら、Nakayama株感染群ではウイルス血症が観察されず、脳においては、接種7日後にウイルスRNAが観察された。

### マウス脳内におけるMMP-3およびMMP-9の発現量:

次にマウス脳内におけるMMP3およびMMP9のmRNA量の動態を定量リアルタイムRT-PCR(qRT-PCR)法を用いて観察した。このときインターナルコントロールとしてGAPDHのmRNA量を測定した。その結果、JaTH160株感染マウスにおいてはMMP-3のmRNA量の上昇がJEV感染5日後から観察された。またMMP-9の発現量に変化は認められなかった。Nakayama株接種群においてはMMP-3およびMMP-9の発現量に変化は認められなかった。以上の結果より、JEVの脳への侵入および脳炎発症においてMMP-3が関与する可能性が示唆された。

### マウス脳内における炎症性サイトカインの発現量:

MMP-3の発現に関与することが報告されている炎症性サイトカインの内、IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ のmRNA発現量をqRT-PCR法を用いて検討した。その結果JEV JaTH160株感染3日後にIL-6の上昇

が観察された。また、TNF- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の mRNA 量の上昇が感染 5 日後から観察された JaTH160 株接種群において IL-6 の発現上昇は MMP-3 の発現上昇より前に認められたが、TNF- $\alpha$  と IL-1 $\beta$  の発現上昇は MMP-3 の発現上昇とほぼ同時であった。したがって、JaTH160 株接種群においては IL-6 の発現上昇が MMP-3 の発現上昇に関与する可能性が考えられた。ところで Nakayama 株接種群では脳における炎症性サイトカインの発現量の有意な上昇は認められなかった。

#### D. 考察

JEV JaTH160 株は 1959 年に死亡患者から分離され、成熟マウスで継代された分離株であり、脳内接種および腹腔内接種のいずれの場合も強毒性を示すウイルス株である。また、Nakayama 株は 1935 年に死亡患者から分離され、乳のみマウス脳で継代されたウイルス株であり、ワクチン株である。Nakayama 株は神経毒性は高いが、神経侵襲性が野生株と比較して低下していることが知られている。本研究において我々は JEV の脳内への侵入過程を解明するために異なる神経侵襲性を有す 2 つの株を用いてそれぞれのウイルスのマウス腹腔内接種時の MMP-3 及び MMP-9 の発現と BBB の損傷および病原性を比較検討することにより JEV の脳への侵入機構における MMP-3 及び MMP-9 の役割を検討した。その結果 JaTH160 株感染群のマウスでは、脳内のウイルス増殖、MMP-3 の mRNA の発現上昇、および MMP-3 に関連する炎症性サイ

トカインの mRNA の発現上昇が観察されたが、神経侵襲性が低い Nakayama 株感染群のマウスでは脳内でのウイルス増殖に加えて MMP-3 および炎症性サイトカインの mRNA の発現上昇は観察されなかった。また、Nakayama 株接種群においては抹消血中のウイルス量も低く、炎症性サイトカインの mRNA の発現上昇も見られなかった。

以上の結果より、日本脳炎の発症には脳内での MMP-3 の発現上昇が関与し、神経侵襲性決定にはその上流にある炎症性サイトカイン IL-6 が関与する可能性が示唆された。

#### E. 結論

本研究において JEV JaTH160 株の腹腔内接種におけるウイルスの神経侵襲性過程においては脳内での MMP-3 の発現上昇が関与し、神経侵襲性決定にはその上流にある炎症性サイトカイン IL-6 が関与する可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, **Kurane I**, Saijo M, Lim CK. A sensitive in vitro assay for the detection of residual viable rabies virus in inactivated rabies vaccines. *Biologicals* 42:42-7, 2014

##### 2. 学会発表

1) 山口幸恵, 林昌宏, 伊藤(高山)睦代,

- 垣内五月,堀谷まどか,田島茂,高崎智彦, **倉根一郎**,渡邊治雄,西條政幸.日本脳炎ウイルスの神経侵襲性決定に關与する炎症性サイトカインの解析.第62回日本ウイルス学会学術集会.横浜,2014年11月10-12日.
- 2) Moi ML,白石健二,網康至,宮田幸長,林昌宏,須崎百合子,北浦孝一,西條政幸,鈴木隆二, **倉根一郎**,高崎智彦. Demonstration of common marmosets (*Callithrix jacchus*) as a non-human primate model for dengue vaccine development.第62回日本ウイルス学会学術集会.横浜,2014年11月10-12日.
- 3) 齋藤悠香, Moi ML,竹下望,林昌宏,司馬肇,細野邦明,西條政幸, **倉根一郎**,高崎智彦. Fc R 発現細胞を用いた新規中和アッセイにて日本脳炎ワクチン被接種者におけるデングウイルスに対する中和・感染増強能の検討.第62回日本ウイルス学会学術集会.横浜,2014年11月10-12日.
3. 知的財産権の出願・登録状況  
特記事項なし

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

分担研究課題：国家検定の意義「B型肝炎ワクチンの *in vivo* 試験から *in vitro* 試験への移行について」

研究分担者 脇田 隆字 国立感染症研究所 ウイルス第二部  
研究協力者 清原 知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室  
石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部第五室

研究要旨：日本の国家検定及びワクチンメーカーの自社検定はB型肝炎ワクチンの力価測定として *in vivo* 試験を実施しているが、海外では *in vitro* 試験も承認されている。*in vivo* 試験は多数のマウスを必要とし、動物の馴化期間・免疫期間を含めて6週間以上かかるが、全メーカー共通の参照ワクチンを用いて一律に力価を測定・評価できる。一方の *in vitro* 試験はワクチンに含まれる抗原量を測定する方法で、短期間で実施できる反面、抗原の特性（遺伝子型、製造法等）の影響が大きく、メーカー別の参照ワクチンを制定する必要がある。B型肝炎ワクチンの力価検定は、検定対象ワクチンと、臨床的に有効と評価された承認ワクチン（または参照ワクチン）との Consistency を保証するものである。参照ワクチンは Consistency の基準となるため、力価の指標となるパラメータ（*in vivo* 試験であれば抗体誘導能、*in vitro* 試験であれば抗原量）について前ロットからの値付けをされるとともに、そのパラメータに頑健性が有り長期使用できるものが望ましい。本研究では、*in vitro* 試験用参照ワクチン候補の頑健性を検討し、メーカー特異的な参照ワクチンの制定基準が必要であることを示した。

A. 研究目的

現在、我が国ではB型肝炎ワクチンの国家検定として力価試験とサマリーロットプロトコール(SLP)審査が定められている。このうち力価試験は動物(*in vivo*)試験を行っている。これはマウスにワクチンを接種し、誘導された抗HBs抗体をELISA法などで測定する方法である。一方、欧米では*in vivo*試験に替わって試験管内(*in vitro*)試験が採用、または併用されている。*in vitro*試験はワクチンに含まれるHBs抗原量をELISA法等で測定するものである。B

型肝炎ワクチンの需要増加に対応した検定の効率化、動物愛護の観点からも可及的速やかな*in vitro*試験の導入が臨まれる。これまで国内流通ワクチンに適した*in vitro*試験法について検討を重ね、in-house試験法を確立した。*in vitro*試験においては抗原や製造の特性が強く反映されるため、各メーカー固有の参照ワクチンの制定が必要である。具体的には現行の*in vivo*試験で保証された製造ワクチンをそれぞれの参照ワクチンとして制定することになる。本研究では各メーカーのワクチンについて頑健性と

*in vitro* 試験用参照ワクチンとしての取扱いを検討した。*in vitro* 試験は各検体複数回繰り返し、その平均を最終的な相対力価とした。

## B. 研究方法

メーカー別に保存年数（保存温度 4℃）の異なるロットの *in vitro* 相対力価を比較した。相対力価の測定方法は Binding ELISA（H24 年度既出）を採用した。

材料：

メーカーA

暫定参照ワクチン（保存期間 1 年以内）、保存ワクチン（保存期間 1 年、3 年、5 年、各 1 ロット、6 年、2 ロット）。

メーカーB

暫定参照ワクチン（保存期間 1 年以内）、保存ワクチン（保存期間 1 年、3 年、8 年、各 1 ロット、7 年、2 ロット）。

## C. 研究結果（図 1）

メーカーA のワクチンは保存 6 年でも *in vitro* 相対力価の変化は無かった。一方、メーカーB のワクチンは同じ保存期間 1 年のロット間で力価の巾があり、また、保存期間と力価が負の相関を示した。近似式から推定した 2 年後の力価はメーカーA、メーカーB の順に 0.98、0.79、8 年後はそれぞれ 0.92、0.35 であった。

## D. 考察

*in vitro* 試験の導入にあたり、参照ワクチンの制定は重要である。今年度の研究結果からメーカーA に関しては参照ワクチンを一度制定すると長期間使用可能であることが推察された。メーカーB については同じ

保存期間 1 年のロット間（暫定参照ワクチンと試験ワクチン）で *in vitro* 相対力価の差が認められた。各ロットの繰り返し測定における差は無いことから測定誤差ではなくロット間差と考えられた。メーカーB のワクチンは有効期間の 2 年で相対力価が 0.79 に変化するが、これが正常値の許容範囲かどうかは今後さらに検討が必要である。以上の結果から、*in vitro* 試験の参照ワクチンのロット切り替えについて、メーカー別に規定するか、ワクチンの有効期間に合わせるか実用化において検討が求められる。

*in vitro* 試験への移行について、各メーカーの準備状況等のアンケートを採ったが、企業秘密にかかる案件もあり、公開しないことを条件とするメーカーもあった。力価試験のような重要な試験の変更において複数メーカーが関与する場合の実用化の進め方について課題が残った。

## E. 結論

1) *in vitro* 試験（Binding ELISA）を力価試験法として採用する場合、参照ワクチンの制定に関する規定について慎重に検討する必要がある。

2) Recommendation to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Hepatitis B Vaccines. (WHO, 2010)ではモニタリングパラメータとして *in vivo* 試験による力価試験が認められており、同時に、新しいB型肝炎ワクチンが承認された場合や製造工程の変更があった場合は *in vivo* 試験によるバリデーション実施が明記されている。*in vivo* 試験から *in vitro* 試験への移行に併せて両試験の併用条件、技術維持等も検討が必要であ

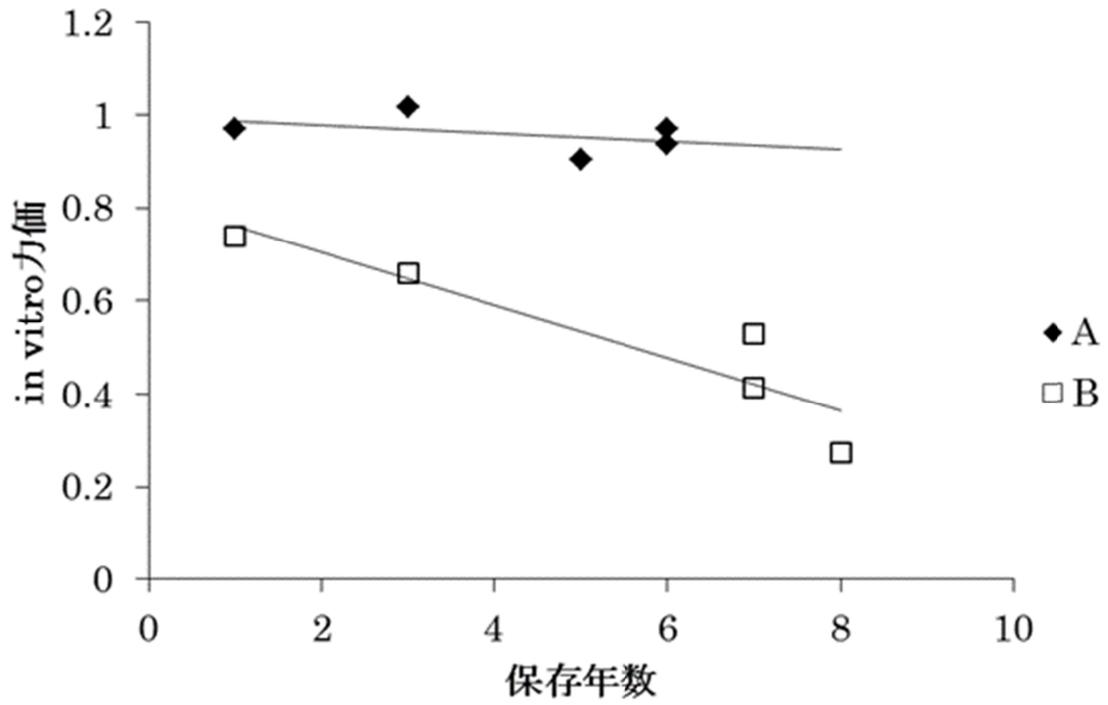
る。

F. 研究発表

1.なし

2.なし

図1. 力価と保存期間の相関



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

欧州におけるワクチンの品質管理と国家検定について

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究協力者 水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長

研究要旨：WHO の Guideline によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA による製造・試験記録等要約書の確認（通称 SLP 審査）に加え NCL による国家検定試験によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI) に訪問し、欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。ドイツではロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについては一切の省略は無い。欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク内の一機関が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。

SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

## A. 研究目的

WHO の Guideline (Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities, 2010)によるとワクチンなど生物学的製剤の品質管理において、すべてのロットは NRA (National Regulatory Agency) による製造・試験記録等要約書の確認 (通称: Summary Lot Protocol (SLP 審査)) に加え NCL (National Control Laboratory) による国家検定試験 (Testing) によって品質・有効性及び安全性が担保されるべきであるとされている。SLP 審査と国家検定の実施状態とその範囲は、それぞれの国の歴史や生物学的製剤に対する国民理解なども影響を受け、全く同一ではなく、それぞれの国のポリシーに依存しているのが現状である。一般的に欧州のように SLP と国家検定試験の実施範囲を明確にし、例外を認めない国々がある一方、米国の様に基準等はある一般的な公開されているものの、実際にどのように運用されているかは、製剤毎に異なり、公開されていない場合も少なくない。

本邦では薬事法第 42 条に準じて生物学的製剤基準が設けられ、製剤毎に品質管理基準が決められているが、その中から薬事法第 43 条及び薬事法施行令(政令第 11 号, 昭和 36 年 1 月 26 日)に基づいて国家検定試験が厚生労働省の指定する検定機関、即ち国立感染症研究所において実施されている。平成 23 年に製造・試験記録等要約書の審査を導入した薬事法施行規則の改正が行われ、平成 24 年 10 月 1 日より施行され、より厳密なワクチンの品質管理が可能となった。これにより、国家検定「試験」に重心をおいていた現状の制度から、SLP 審査から得

られた情報や知見をフィードバックしより相互補完するシステムに作り替えていく必要がある。

そこで、本研究課題では欧州における国家検定制度のシステムを理解し、今後の新しい国家検定制度像についてのありかたについて検討する事を目的とした。

## B. 研究方法

2013 年 11 月 20 日にドイツ、フランクフルト州ランゲンにある Paul-Ehrlich-Institut (PEI) に訪問し、血液製剤の担当部署である Division of Hematology/Transfusion, Batch release blood products, logistics の Dr. Uwe Unkelbach 博士をはじめ、Dr. Ingo Spreitzer, Dr. Volker Oppling と Dr. Andreas Merkle, そして Dr. Michael Pflieger と欧州とドイツにおける生物学的製剤のロットリリースについて聞き取り調査を行うと共に、SLP や検査施設の見学を行った。その時の調査記録を元に、今後の国家検定のあり方について提言する。

(倫理面への配慮)

特になし

## C. 研究結果

### 1. PEI における血液製剤ロットリリース

ドイツでは原料血漿に関し、すべてのロットについて核酸増幅試験 (NAT) や抗体検査を実施しており、感染症対策に関し、一切の省略は無い。これはドイツが過去に発生した血液製剤による HIV 感染の問題を最重要視し、PEI が血液製剤のロットリリースとりわけ、血液製剤による感染症対策

について大きな責任を担う事としたからである。本邦では国家検定機関である国立感染症研究所研究所では生物学的製剤基準に基づいた試験は行っているが、原料血漿の抗体検査・NATは一切行っていない。

一方、ロットリリースに関わる品質試験に関しては、日本と同様に OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure) の Guideline に従って全ての試験が実施されており、これについても以下に示す様に一切の省略は無い。

## **2. OCABR (Official Control Authority Batch Release Procedure)の遵守**

欧州では生物学的製剤のロットリリースに関し、欧州加盟国内で認定されている試験機関ネットワーク (OMCL: network of official medicines control laboratories) 内の一機関(例えばドイツであれば PEI) が実施すれば欧州圏内での製造・販売が可能となるシステムを適用している。OMCL で実施する試験項目や SLP の書式については、OCABR の Guideline ([www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html](http://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html)) に示されており、OCABR の Guideline はどこの国でも遵守されている。よって欧州内で流通している生物学的製剤は全て同じ基準で製造され、審査・試験されているという事が言える。それゆえに、一定の基準を満たした製剤のみが流通しているという安心感と共に、製剤のブランド力を維持している。欧州においては個別の製剤の歴史的背景や使用実績を元にした試験の省略等の特例を認めておらず、常に OMCL ネットワークによる情報交換と EDQM による指導に基づいて OCABR の Guideline が遵守

されている。基準の変更等は必ず EDQM での承認等が必要で、また同時に公開されている。このように欧州では SLP 審査に加え、OCABR の Guideline に従い、全ての国家検定試験が実施されている。

## **D.考察**

欧州での生物学的製剤のロットリリースは OCABR の Guideline に従い OMCL ネットワークの試験機関で審査・試験が実施されている。仮に SLP 審査によって製造工程の内容が明らかになったとしても、試験機関によるダブルチェックは必ず行うという強い規制意志が感じられる。しかしだからといって欧州が保守的であるとは言えない。OCABR の Guideline は OMCL のメンバーによって常に議論され、変更されている。Web ページ(<https://www.edqm.eu/en/Human-OCABR-Guidelines-1530.html>)を見れば一目瞭然の様に、常に更新され、最新の科学的知見に基づいたフィードバックがなされていると言える。その議論の過程で廃止された試験項目も少なくないが、それらの議論と科学的妥当性についての合意が公開され、一般の人でもみる事が出来ることは傾聴に値する。

一方で EDQM における Interview で興味を持ったのは、OMCL が出来た背景を聞いたときである。その最も大きな目的が Human resources の有効利用という事にあったという。欧州には世界をリードする先導的な NRA/NCL がある一方で、欧州内の多くの小国では、同様の規模の NRA/NCL を維持することは人材的・予算的にも難しい。OMCL ネットワークと EDQM の指導によってその認定機関は増

加傾向にあるが、このようなシステムを利用する事で、科学的知見の共有、人材の共有がなされ、効率的・合理的な審査が可能となっている。

翻って本邦において国立感染症研究所(NIID)は PEI と同様に世界をリードする NRA/NCL の一機関であるといっても過言ではない。しかし一方で欧州の様に多様な人材の流動性や最先端の科学技術力を維持し、機関のレベルを世界の先端レベルで維持する事は簡単ではない。また、欧州の様に生物学的製剤を海外に輸入することも大きな国家戦略に入れている国とは違い、国内規模での品質・有効性・安全性を担保する事に重点をおいている事を鑑みると、国際標準に囚われずに独自のロットリリースの方向性を作り出していく事も可能である。SLP 審査導入してから数年がたち、製造工程に関し、様々な知見が明らかになりつつあり、また、ワクチンについては副反応の調査がなされるようになり、品質と副反応の関係も解析できる状況になりつつある。それらの情報を総合的に鑑み、国家検定試験の実施を再検討していくことは妥当であると考えられる。

欧州でも同様に SLP 審査が実施されているが、OCABR で指定されている試験が現在も一切の省略無しに実施されている。このような生物学的製剤の品質管理に関する姿勢には学ぶものが有ると考えられる。

## E. 結論

SLP 審査が導入され、製造工程に関する詳細な知見が集まりつつ有るが、今後はこれらの情報と国家検定試験結果を相互補完的に位置づけ、品質・有効性及び安全性を

担保するロットリリースシステムの構築がなされる事が望ましい。その中で、将来的に国家検定試験の実施を再検討する事も可能であるが、どのような製剤に関しても国家検定試験による結果を以て解析する方向性は必要であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1. *J Clin Microbiol*. 2015; 53: 587-596.
2. Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhashi K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K. System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test. *PLoS One*. 2014; 9: e101835.
3. Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuuchi T, Tsukiyama-Kohara K. B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomagenesis and induction of NF- $\kappa$ B signalling. *PLoS One*. 2014; 9: e91373.

### 2. 学会発表

1. 水上拓郎, 百瀬暖佳, 倉光球, 滝澤和也,

齋藤益満, 古畑啓子, 荒木久美子, 石井健,  
浜口功. トキシコゲノミクスを応用した新  
規ワクチンアジュバント添加・インフルエ  
ンザワクチンの 安全性試験法の開発. 第  
41 回 日本毒性学会 2014 年 7 月 2 日 神  
戸

2. Takuo Mizukami. System Vaccinology  
Enables to Evaluate the Safety of the  
Influenza Vaccine and the Adjuvant with a  
Multiplex Gene Detection System of Novel  
Biomarkers in the Pre-Clinical Study and  
Lot Release Test. **Keystone symposia**, The  
Modes of Action of Vaccine Adjuvants (S1),  
Workshop 4: Adjuvant Profiling. October  
8—13, 2014, Seattle.

**G.知的所有権の出願・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

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

国家検定と製造販売後調査の連携

研究分担者	西條 政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部	部長
研究協力者	伊藤（高山）睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部	主任研究官
	林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部	室長

研究要旨：平成 15 年に「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」として、医療品による副作用、感染症及び医療機器の不具合の情報を医療関係者等が直接厚生労働大臣に報告する制度が法制化された。これにより、ワクチンによる有害事象の報告は一元化して厚生労働省に行うこととなった。これに伴い感染症研究所疫学センターでは副反応サーベイランスが始まっている。一方、米国では CDC の Immunization Safety Office が Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)、Vaccine Safety Datalink (VSD)、Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) という複数のプロジェクトを連携させて安全性サーベイランスを行っている。市販後調査によってワクチンの安全性について監視、対応していくためには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

#### A. 研究目的

2013 年 4 月より予防接種法の一部改正によって「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」が始まった。これにより、副反応報告が医療関係者に義務づけられ、また、これまで予防接種法および薬事法の 2 つあった報告ルートは厚生労働省あてに一元化されることとなった。この改正に伴い、感染症研究所(感染研)は必要に応じて PMDA とともに副反応報告の解析や調査に関与する事となり、感染症疫学センターにて副反応サーベイランスが行われている。

感染研では、サマリーロットプロトコル (SLP) 審査制度の実施に伴い、ワクチン

の製造に関する詳細が蓄積されている。また、感染研には感染症研究に関する知識や技術があることから、ワクチンの製造販売後調査において感染研としての特性を生かした協力・連携が出来る可能性がある。

米国では疾病管理予防センター (CDC) が食品医薬品局 (FDA) と共同でワクチン有害事象報告システム (VAERS) を運営しており、これまでに多くの成果を上げている。VAERS をはじめとした市販後安全性モニタリングにおける FDA と CDC の連携の方法は参考となると思われる。そこで、今後我が国のシステム構築の参考とするために、米国 CDC のワクチンの安全性モニタリ

ングのシステムについての文献研究を行った。

## B. 研究方法

CDC ウェブサイトおよび関連文献を通じて CDC の行っているワクチン安全性サーベイランス事業について調査した。

## C. 研究結果

### (1) CDC の安全性サーベイランス事業

安全性サーベイランスおよび研究は CDC の Immunization Safety Office (ISO) が主導して行っている(ウェブサイト：[http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About\\_ISO.html](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/Activities/About_ISO.html))。ISO の行うプロジェクトには次の 3 つがある。A. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) B. Vaccine Safety Datalink (VSD) Project C. Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network である。また、これら 3 つに加え、ISO は Epidemiologic and statistical methods for vaccine safety として統計解析手法の研究や Genomics and vaccine safety として副反応と遺伝学的背景の解析等も行っている。主要な 3 つのプロジェクトについて以下に詳しく説明する。

#### (A) Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

市販後安全性監視プログラムとして、CDC と FDA により運営されているワクチン有害事象報告システム。年間約 30,000 件の報告が医療関係者、企業および個人から寄せられている。報告はオンライン、郵送、ファックスにより行われる。このうち

ファックスを含む紙による報告は 80% を占めている。報告元は販売会社 36%、製造者 34%、患者 15%、その他 15% となっている。VAERS はワクチンに関連した問題を早期に警告するシステムである。これらの報告はワクチン接種後に起こった有害事象についての情報を収集しており、これら事象が真にワクチンによるものかそうでないかについては不明である。このシステムは非常にまれな副反応、例えば Guillain-Barré Syndrome (GBS) などの検出に優れている。

#### (B) Vaccine Safety Datalink (VSD)

VSD は ISO と 9 つの健康管理機構が共同で行っているプログラムで、1990 年に始まり現在も続いている。このプログラムは VAERS のパッシブサーベイランスを補うために始まったもので、目的は主に 4 つある。1. 大規模集団におけるワクチン安全性に対する疑義の研究。2. 医学文献や VAERS 等の安全性監視システムからの懸念事項についての解析。3. 新規ワクチン導入や接種推奨方針の変更が行われた際の副反応についてのモニタリング。4. ワクチン接種の推奨を行う委員会への情報提供。である。

VDR は当初 4 つの健康管理機構の管理下にある約 6 万人の小児（6 歳以下）のデータから始まり、その後 18 歳以下の子供および 18 歳上の大人に対象が拡大された。2001 年には 4 つが新たに加わり、現在は 9 つの健康管理機構が参加している。

VSD では 1,000 万人近く（米国の人口の約 3%）の患者データが毎年登録されている。これらのデータは年齢、性別、ワクチン接種歴、外来などの医療データを含んでいる。

ただし、名前、社会保障番号等の情報は含まれていない。

2006年には毎年データの更新に加え毎週のデータ更新のシステムが始まった。このデータに基づいて Rapid Cycle Analysis (RCA) と呼ばれるアクティブサーベイランスが行われている。これは、新規ワクチンの認可の際などにいち早く安全性について確認を行いたい場合などに実施されている。

### **(C) Clinical Immunization Safety Assessment (CISA)**

2001年に確立された未解決のワクチン安全性に関する問題を調査するためのプログラムである。ISO と7つの臨床研究センターおよび協力機関からなるネットワークである。ジョンズホプキンス大学、コロンビア大学等の研究機関が参加している。コロンビア大学は CISA の資源バンクを備えており、ここに患者のサンプル（血液、血清、PBMC、尿、組織サンプル、口腔スワブ、脳脊髄液など）が貯蔵されている。ISO には実験室はないため、実験研究が必要な事案については、CISA ネットワークを利用して CDC、NIH、および CISA 参加臨床研究センターと共同して実験研究を行っている。現在優先的に研究している分野はインフルエンザワクチンの安全性、自己免疫疾患患者におけるワクチンの安全性および妊婦におけるワクチンの安全性である。CISA プロジェクトではこれまでに約 50 報の学術論文および多くのテクニカルレポートを発表している。

#### **(2) 副作用情報検討の例**

ISO において行われた市販後安全性調

査の例として髄膜炎菌コンジュゲートワクチンと GBS 発生の関連性に関する事例について述べる。髄膜炎菌は流行性髄膜炎の起原菌であり、菌血症や髄膜炎をおこし、抗菌薬の投与など適切な治療を施さない場合には死亡率はほぼ 100%に達する。日本では発生率は低く、ワクチンは認可されていないが、米国では 1981 年より 4 群混合の精製莢膜多糖体ワクチン(MPSV4)がハイリスク群およびアウトブレイク時に限定的に使用されてきた。そして、2005 年には MPSV4 に比べ効果が高く、免疫の持続性も良い 4 種混合結合型ワクチン(MCV4)が認可され、10～18 歳のティーンエイジャーに接種が推奨されてきた。ところが、2005 年に VAERS により GBS と MCV4 の関連性についてのアラートが出された。そこで、ISO は髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後に GBS が確認された 18 の症例について詳細な検討を行い MMWR に報告をしている(文献 1-2)。これらの報告では、各症例について年齢、性別、ワクチン接種後発症までの日数、症状の経過、各種検査の結果、治療の経過、予後等について調査するとともに、GBS の自然発生数との比較や GBS 発症の引き金となるカンピロバクターの発生数の増減等も考慮している。さらに、VAERS データベースによる解析と合わせて、患者のより詳細なプロファイルが入手可能である VSD データベースによる解析が行われた(文献 3)。そして、髄膜炎菌コンジュゲートワクチン接種後の GBS 発症数にはわずかな増加がみられるものの、ワクチン接種との関連性については確定的ではなく、ワクチン接種中止によるリスク等を考え併せ、接種は継続されるべきとの見解

を出し、接種は継続されている。この問題については現在も VAERS および VSD による解析が継続されるとともに、CISA によって発症と遺伝学的背景の関連を調べるために患者のホールゲノム解析が行われている(文献 4)。

#### D. 考察

近年、副反応報告制度の見直し等により、副作用報告の一元化や総合機構による情報の整理・調査が行われることになった。また、今後患者からの報告制度も導入され、米国の VAERS に似たシステムになりつつある。しかし、米国の市販後安全性サーベイランスは VAERS の欠点である報告漏れやコントロール群の欠如等を補うシステムである VSD が大きく貢献している。

VAERS によるアラートが真の副反応であるのか、感染症のリスクと副反応のリスクはそれぞれどの程度なのか等については VSD による解析が不可欠であろう。VSD では有害事象が起こった場合にその頻度について、適当な非接種群との比較が可能である。また、VSD のアクティブサーベイランスである RCA は、新規ワクチンの導入時に非常に有効な手段となる。VSD のシステムの運営には米国最大の Health maintenance organization (HMO) であるカイザーパーマネンテが大きく貢献をしている。9 つの健康管理機構のうち 4 か所はカイザーパーマネンテに属する機関である。HMO は国民皆保険のない米国で発達した健康保険制度であり、HMO と契約した人は提携の医療機関でしか保険が使えないなどの制約があるため、患者情報を一元管理しやすい状況にあるのであろう。日本で行

う場合にはカルテの統一等のシステムの大規模変更が必要であり、実現は難しいと考えられる。

さらに、CDC では有害事象が起こった場合の臨床的かつ科学的な原因究明のためのネットワーク CISA が大きな役割を担っている。このプログラムでは通常臨床試験に参加しないようなハイリスクグループの副反応についての研究も行っている。また、CISA では患者検体の保管を行っており、これを用いた副反応の科学的な原因究明のための実験が行われている。日本では有害事象が起こった場合の患者検体のバンクは存在しないが、このような検体のバンクが構築されれば、過去の事例について新しい手法や知見を用いた再解析も可能となると期待される。

今後、総合機構および厚生労働省と協議しながら、感染研のワクチン安全性サーベイランスにおける適当な連携のありかたを検討していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

ワクチンの安全性サーベイランスには有害事象報告制度だけでは限界があり、米国 CDC のようにいくつかの異なる手法によるデータベースの構築と科学的手法による原因究明が行われることが望ましい。

#### 参考文献：

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, October 2005-February 2006. *MMWR*

- Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Apr 7; 55(13):364-6.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine—United States, June 2005–September 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Oct 20; 55(41):1120-4.
  3. Yih WK, Weintraub E, Kulldorff M. No risk of Guillain-Barré syndrome found after meningococcal conjugate vaccination in two large cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(12):1359-1360.
  4. Centers for Disease Control and Prevention’s Immunization Safety Office Scientific Agenda Immunization Safety Office, Division of Healthcare Quality Promotion National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases , February 2011
- F . 研究発表**
- 1) 論文発表  
なし
  - 2) 学会発表  
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

国家検定の見直し – ウイルス製剤の観点から

研究分担者	竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部
研究協力者	駒瀬 勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部
	木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部

研究要旨：平成 24 年 10 月 1 日から SLP を審査する制度が、わが国のワクチン製剤の国家検定制度に導入された。従来の全ロットに対する国家検定試験に加えて、本 SLP 審査制度が導入されたことによって、ワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、近年、新規ワクチンの承認が進んでおり、限られたヒューマンリソース下において SLP 審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の開発など合理的且つ抜本的な試験項目の見直しが必要であると考えられた。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。本分担研究では、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験に関して全ロット試験制度の見直しや、必須試験項目などについて検討した。(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)については、国家検定の試験項目からの削除が妥当と考えられた。平成 27 年 1 月、医薬品、医療機器などの品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 43 条第 1 項の規定に基づき検定を要するものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等(昭和 28 年厚生省告示第 279 号)が改正され、(1) 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間原液)の同定試験、(2) ならびに動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)が、国家検定の試験項目から削除された。今後も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義等を十分に検討し、自家試験ならびに SLP の精査で十分に品質が保証されと考えられ、国家検定によるダブルチェックの意義が高くないと考えられる試験項目を削減することは、十分な時間をかけて慎重且つ徹底的に検討しなければならない重要度の特に高い検討事項の評価の向上につながり、結果として、品質管理の質を一層高めると考えられた。

## A．研究目的

国家検定は、薬事法第43条に基づき実施され、わが国のワクチン製剤の品質を管理する上で、極めて重要な制度のひとつである。平成23年7月4日薬事法施行規則改正等が公布され（平成24年10月1日施行）、国際的には広く実施されている Summary Lot Protocol（以下、SLP）（製造・試験記録等要約書）を審査する制度が、わが国のワクチン製剤の国家検定制度に導入された。各ワクチン製剤の製造販売承認書とともに、各ロットの原材料や製造工程に関する詳細な情報、ならびに製造試験記録の情報が、National Control Laboratory（医薬品の規制に関わる試験等を行う国立の又はそれに相当する機関）としての機能を持つ国立感染症研究所（以下、感染研）に集積されることになった。従来全ロットに対する国家検定試験の実施に加えて、SLP審査制度が導入されることによって、わが国のワクチン製剤の品質がより一層保証されるものと考えられる。また、わが国は現在、欧米先進国と比べて、定期接種とされたワクチンが少ないというワクチンギャップを抱えていたが、近年、このギャップの解消に向けて、新規ワクチンの承認が進んでいる。それとともに、National Control Laboratoryとしての感染研の業務が大幅に増大している。限られたヒューマンリソース下において、SLP審査の導入を、確実に品質管理の向上につなげるためには、SLP審査導入下における、国家検定の各試験の意義、重要性、必要性を再検証し、一部試験項目の廃止やより信頼性の高い試験方法の

開発など合理的且つ抜本的な見直しが必要であると考えられる。また、市販後調査と国家検定の試験成績とを繋げた解析が重要である。本分担研究では、生ワクチン製剤である、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤の国家検定試験の現状を分析し、これらワクチン製剤が開発された数十年前より画一的に実施されてきた全製剤・全ロット試験の制度の見直しや、必須試験項目等について検討を行った。

## B．研究方法

（1）製剤の性質（有効成分、未知の成分の混入の可能性等）、（2）過去の状況（成績の安定性、長期間の試験成績等）、（3）試験結果の再現性（自家試験と国家検定試験との相関性、合格率等）、（4）結果の安定性（試験間のばらつき、シード更新の影響等）、（5）海外の状況や他製剤との整合性などを検討事項として、現在、麻しん含有ワクチン製剤、風しん含有ワクチン製剤、ムンプス含有ワクチン製剤に実施されている試験項目の削除の妥当性について検討する。特に動物を用いる試験においては、自家試験で充分であると考えられる場合には、国家検定の試験項目から削減することが、国際的な動物愛護の観点からも重要であると考えられる。

## C．研究結果

1. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（中間段階）の同定試験の国家検定からの削除につ

## いての検討

「同定試験」は「試料を適当な培養細胞を用いて増殖させたとき、その増殖は、抗麻しんウイルス免疫血清によって中和されなければならない」等と生物学的製剤基準に記載され、原液に含まれるワクチン成分が、名称と同一のウイルスであることを確認するために行われる。

下記の事項を検討した結果、「同定試験」を国家検定で2重チェックしなくともその製品の品質を担保することができる考えた。

- (1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験で不合格になったことがない。
  - (2) ワクチンを中和して実施する試験項目（外来性ウイルス否定試験：ヒト培養細胞接種試験、ニワトリ胚初代培養細胞接種試験、ニワトリ腎初代培養細胞接種試験、卵接種試験等）が複数の製造工程ならびに国家検定（中間段階）にある。
  - (3) 製品のラベル表示とワクチン成分が同一のウイルスであることを示す表示確認試験が最終製品で行われる。
  - (4) 安定した試験結果が得られている。
  - (5) 近年、製造所におけるGMPの向上から、ワクチン製造用株を他のワクチン製造用株と取り違える可能性は極めて考えにくい。
2. 乾燥弱毒生麻しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(中間段階)の動物接種試験(成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験)の国家検定

## からの削除についての検討

「動物接種試験」は「主にワクチン原液中の不特定のウイルスを検出する」ことを目的として実施されているが、下記の事項を検討した結果、国家検定項目から「動物接種試験、成熟マウス、乳飲みマウス、モルモット接種試験」を削除しても製品の品質への影響はないと考えた。

(1) 記録が残るすべてのワクチンにおいて当該試験の自家試験並びに国家検定で不合格になったことがない。

(2) 海外の状況

1. WHOでは1987年TRS No.760 Requirements for mumps vaccine (Live) において、原液での当該試験を削除（製造用種ウイルスの試験として残す）し、1994年のWHO TRS No.840 Requirements for measles, mumps and rubella vaccine and combined vaccine (live) からは製造用種ウイルスの試験からも削除している。
2. 欧州局方では製造用種ウイルスの試験として実施を求めているが、製造工程の試験としては求めていない。また検定項目にない。

(3) 日本の製造の環境

1. 製造所が使用する製造用種ウイルスは当該試験に適合している。
2. 原液の試験として当該試験が実施されている。
3. 製造用細胞はSPF動物から作製されている。
4. げっ歯類由来の生物由来原料は使用されていない。

5. GMPの導入によりこれらが開発された  
1970-90年と比べ製造環境が改善されて  
いる。

加えて、動物愛護の観点から動物を用いた  
試験を減少させることが国際的に求めら  
れている。

#### D、E . 考察と結論

平成 27 年 1 月、医薬品、医療機器など  
の品質、有効性及び安全性の確保等に関す  
る法律第 43 条第 1 項の規定に基づき検定  
を要するものとして厚生労働大臣の指定  
する医薬品等（昭和 28 年厚生省告示第  
279 号）が改正され、（ 1 ）乾燥弱毒生麻  
しん、乾燥弱毒生風しん、乾燥弱毒生おた  
ふくかぜワクチン（中間原液）の同定試験、  
（ 2 ）ならびに動物接種試験（成熟マウス、  
乳飲みマウス、モルモット接種試験）が、  
国家検定の試験項目から削除された。今後  
も、それぞれの製剤の性質や各試験の意義  
等を十分に検討し、自家試験ならびに  
SLP の精査で十分に品質が保証されると  
考えられ、国家検定によるダブルチェック  
の意義が高くないと考えられる試験項目  
を削減することは、十分な時間をかけて慎  
重且つ徹底的に検討しなければならない  
重要度の特に高い検討事項の評価の向上  
につながり、結果として、品質管理の質を  
一層高めると考えられた。

#### F . 研究発表

論文発表

1. なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

（ 予定を含む。 ）

特許取得

特記事項なし

実用新案登録

特記事項なし

その他

特記事項なし

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

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 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Ⅲ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よって検討を行った。

・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ことが考えられる。

#### 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を進めることにした。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が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依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、けっ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が参加され、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、研究班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（をクリックすると一図となります。<縦横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SOP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と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の開催形式による「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「SOP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

参加したいと答えるのが：（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良かった。 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 件を超える副反応(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・効率化に繋が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	発症までの 特 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 u~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	—	
麻しん 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か月	
	5 化膿性リンパ節炎	4か月	
	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	—	
ヒトパピローマウイルス 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 <small>(心拍数55%)</small>	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	—	

報告基準(該当するものの番号に「○」を記入)

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 柘元 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が出席して、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 Livia 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.



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.

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にしていた。

### 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はあるようである

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. 結論**

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.)

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:

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:

Q8. What items are tested when independent testing of human papillomavirus (r-DNA) vaccine is performed?

Appearance

Sterility

Endotoxin

General safety test (Abnormal toxicity test, Innocuity)

Protein content

Adjuvant content (adjuvant: )

Degree of absorption of each type

Degree of absorption of Monophosphoryl Lipid A (if applicable)

Potency (in vitro relative potency assay)

Potency (in vivo assay)

pH

Extractable volume

Identity of each type

L1 purity (for intermediate stages)

Degree of intact L1 monomer (for intermediate stages)

Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q9. For a new product, at what stage do you usually start a collaboration/discussion with a manufacturer regarding development and/or transfer of testing methodology and capability?

Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage

Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage

Immediately before application

Post-application stage

Post-approval stage

No collaboration/discussion

Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q10. What specifications/standards are used to judge the test results of independent testing?

Specifications approved in the marketing authorization dossier

Standards prescribed by the official compendium such as pharmacopoeia

Standards described in the international guidelines such as WHO recommendations

Other (Please specify in the column below.)

Comment:

Q11. Do you have any routine system to disclose the data obtained by lot release testing to the relevant manufacturer?

Yes

No

Comment:

Q12. Do you have any legal or formal system to disclose the data obtained by lot release testing to a third party if detailed data are requested?

Yes

No

Comment:

Q13. Have you stored samples for future reference?

Yes

No

Comment:

Q14. If you have some useful Websites offering information about the lot release system of your country, e.g. information about vaccines and their corresponding testing items, please indicate the URLs in the column below.

Comment:

**[Information sharing about this questionnaire]**

Q15. Do you permit your answers to this questionnaire to be shared with relevant persons of other countries' NCL/NRA or WHO?

Yes

Yes, however, conceal the name of the country

No

Comment:

Q16. Do you wish to receive the compiled results of this questionnaire? If “yes”, we will send it to you later.

Yes

No

Comment:

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q1. What kinds of drugs are subject to independent lot release?	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Varicella antigen, BCG for intravesical injection)	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Biotherapeutics	Vaccines Plasma derivatives	Vaccines Plasma derivatives Other (IVD for blood screening)	Vaccines Anti-sera (Antivenom(Equine)) Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Botulinum toxin, )	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Tuberculin(PPD), Botulinum toxin)	Vaccines Plasma derivatives Others <Comment #31>	Vaccines	Vaccines Anti-sera Plasma derivatives Others(Diagnostic agents, Allergens) <Comment #44>
Q2. What procedures are required for the lot release of vaccines?	Protocol review + testing	Protocol review only Protocol review + testing <Comment #5>	Protocol review + testing Recognition/acceptance of EU OCABR Certificates	Protocol review + testing	Protocol review + testing	Protocol review + testing Recognition/acceptance of lot release certificates Others <Comment #26>	Protocol review + testing	Protocol review + testing Recognition/acceptance of lot release certificates Others <Comment #37>	Protocol review + testing
Q3. Which classes of lots are subject to lot release?	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically <Comment #1>	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically <Comment #6>	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically <Comment #17>	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Produced domestically for export only Imported or procured and marketed domestically	Produced and marketed domestically Imported or procured and marketed domestically

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q4. What percentage of lots is tested?	100%	Less than 100%	100%	100%	Less than 100% <Comment #21>	100% Other <Comment #27>	Less than 100% <Comment #32>	Less than 100% Other <Comment #38>	100% <Comment #45>
Q5. Test items; measles	Potency (Virus concentration) Residual moisture Test for freedom from extraneous viruses (For bulk product) Test for neurovirulence (First 5 consecutive lots)	Potency (Virus concentration)	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability Identity	Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Identity <Comment #18>	Appearance Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Residual moisture Identity <Comment #22>	Appearance Potency (Virus concentration) Sterility General safety test Residual moisture Identity	Potency (Virus concentration) Thermal stability	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability Sterility General safety test Identity pH <Comment #39>	Appearance Potency (Virus concentration) Thermal stability General safety test Residual moisture Identity pH <Comment #46>
Q6. Test items; split influenza	Haemagglutinin content (Potency) Protein content General safety test Test for leukopenic toxicity Test for Freedom from ether	Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin <Comment #7>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Purity (On the first 5 lots of monovalent bulks) Endotoxin	Haemagglutinin content (Potency) Sterility General safety test Identity <Comment #19>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin Sterility General safety test Test for Freedom from ether Identity <Comment #23>	Appearance Haemagglutinin content (Potency, SRID) Purity Protein content Endotoxin Sterility General safety test Identity	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Protein content Endotoxin	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Endotoxin Sterility General safety test <Comment #40>	Appearance Haemagglutinin content (Potency) Protein content Endotoxin General safety test Identity pH Formaldehyde content <Comment #47>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q7. Test items; acellular pertussis	Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Endotoxin General safety test Content of residual detoxifying agent	Potency (Mouse immunogenicity test) <Comment #8>	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test) (On every new final bulk) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) (On every new final bulk) Endotoxin (On every new final bulk) Identity	Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Sterility Identity	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test) Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Endotoxin Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content Content of residual detoxifying agent pH Identity <Comment #24>	Appearance Potency (Modified intracerebral challenge assay) Residual activity of pertussis toxin (eg. HIST) Accelerated reversion test Protein content Endotoxin ( SanofiAventis product preformed pyrogen test) Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content Content of residual detoxifying agent (detoxification test for 42 days) pH Identity <Comment #28>	Appearance Potency (Mouse immunogenicity test) Appearance Potency (Mouse immunogenicity test)	Appearance Potency (Modified intracerebral challenge assay) Endotoxin Sterility General safety test Adjuvant content Preservative content pH Identity <Comment #41>	Appearance <Comment #48>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q8. Test items; human papillomavirus (r-DNA)	General safety test Adjuvant content (MPL, if applicable) Potency (in vitro relative potency assay)		Appearance Adjuvant content (MPL contents, if applicable) Potency (in vitro relative potency assay) Potency (in vivo assay) Identity of each type L1 purity (for intermediate stages) Degree of intact L1 monomer (for intermediate stages) <Comment #13>	<Comment #20>	Appearance Sterility Endotoxin General safety test Protein content Degree of absorption of each type Potency (in vitro relative potency assay) pH Extractable volume Identity of each type	Appearance Sterility Endotoxin Adjuvant content Degree of absorption of each type Potency (in vitro relative potency assay) pH Identity of each type	Appearance Potency (in vitro relative potency assay)	Appearance <Comment #42>	Appearance <Comment #49>
Q9. For a new product, at what stage do you usually start a collaboration/discussion with a manufacturer regarding development and/or transfer of testing methodology and capability?	Post-application stage	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage <Comment #9>	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application <Comment #14>	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage <Comment #25>	Immediately before application Post-application stage	Post-application stage Post-approval stage <Comment #33>	Early pre-application stage, e.g. non-clinical trial stage Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage Post-approval stage	Late pre-application stage, e.g. clinical trial stage Immediately before application Post-application stage <Comment #50>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q10. What specifications/standards are used to judge the test results of independent testing?	Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium International guidelines <Comment #10>	Marketing authorization dossier Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium	Official compendium	Marketing authorization dossier Official compendium <Comment #34>	Marketing authorization dossier Official compendium International guidelines	Marketing authorization dossier
Q11. Do you have any routine system to disclose the data obtained by lot release testing to the relevant manufacturer?	No	Yes <Comment #11>	No <Comment #15>	No	No	No	No	Yes <Comment #43>	Yes <Comment #51>
Q12. Do you have any legal or formal system to disclose the data obtained by lot release testing to a third party if detailed data are requested?	No	Yes <Comment #12>	No <Comment #16>	No	No	No	Yes <Comment #35>	No	Yes <Comment #52>
Q13. Have you stored samples for future reference?	No <Comment #2>	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes <Comment #36>	No	Yes <Comment #53>

	Japan	Canada	EU	China	Korea	Taiwan	A	B	C
Q14. Useful Websites	<a href="http://www.nih.gov/jp/niid/en/mrbp-e.html">http://www.nih.gov/jp/niid/en/mrbp-e.html</a> <Comment #3> <a href="http://www.jpma.or.jp/english/parj/">http://www.jpma.or.jp/english/parj/</a> <Comment #4>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf</a>	<a href="http://www.edqm.eu">www.edqm.eu</a>	<a href="http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/">http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/</a> (Chinese Version )	<a href="http://drug.mfds.gov.kr">http://drug.mfds.gov.kr</a> (no English version)	<a href="http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114">http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114</a> <Comment #29> <a href="http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008">http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008</a> <Comment #30>			

#	Comments
1	Lot release will be done for lots which are produced domestically but are for export only, if it is required by the manufacturer.
2	Samples are not stored systemically. They may be stored by the person who handles them.
3	This site offers the Minimum Requirements for Biological Products (English version), though it is not the latest edition.
4	This site offers the English information about pharmaceutical administration and regulations in Japan.
5	BGTD Lot Release Program is a risk-based approach. The release of specific lots may be based on: a) protocol review and testing, b) protocol review only c) receiving notification only Activities conducted are rationalized based on the available evidence (product history, use, evidence for consistent manufacture & testing) and documented under our Quality system. Activities are reviewed on an ongoing basis, and the level of product oversight changed as appropriate based on review of consistency of product quality or in response to emerging issues. More information in Health Canada Lot Release Guideline <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf</a> .
6	BGTD releases FluLaval lots for the Southern Hemisphere. This product is not marketed in Canada but is subject to the same regulatory oversight as domestic product.
7	Endotoxin testing has been discontinued for seasonal vaccines at this time due to interference in the LAL assay. We are developing an alternative test based on monocyte activation to be used for pandemic lot release and for TF vaccines.
8	Vaccines are tested for potency according to pre-determined criteria included in the product test plan.
9	The discussions occur at different stages depending on the product. Many times discussions on product testing and specifications take place at an early stage (during clinical trials) or during the review of the New Drug Submission (NDS). It is important to note that not all products are tested in clinical trials in Canada, but manufacturers can request pre-submission meeting with BGTD. In addition, discussions regarding product testing including new assays and qualification of new reference standards are part of the review of post-approval changes (see Health Canada Guideline <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf</a> )
10	The specifications are product-specific and are approved as part of the Marketing Authorization. The Marketing Authorization review and the lot release activities are integrated in BGTD. Product specifications may be based on Pharmacopoeia (e.g. European and US), WHO recommendations or the test results which could be product-specific. Please note that Canada does not have a National Pharmacopoeia.
11	BGTD has direct communication with all relevant manufacturers to discuss any issues regarding testing methodologies, product quality issues, new assays etc. Some manufacturers request regular meetings (e.g. once or twice a year) to discuss Lot Release activities with BGTD, even if no issues are identified.
12	BGTD has Memorandum of Understanding agreements with several regulatory agencies. Under these agreements the disclosure of confidential information including testing results is permitted. It is important to note that for some of these agreements (e.g. European Official Medicines Control Laboratory network) manufacturers have agreed to allow BGTD to discuss this information. In addition, under special situations BGTD can request the permission of manufacturers to exchange confidential information with a third party.
13	For potency, if an in vitro assay is used to determine the antigen content, it must be done on the final lot. If an in vivo assay is used, it should be done on the final bulk or on a lot of finished product derived it.
14	Early pre-application stage; exchange this early is possible but less common. Late pre-application stage; most often it is in the late clinical trial stages ie: once it is clear there will be an intention to submit for licensing.
15	On the request of relevant manufacturer, the testing data may be disclosed.
16	On the request of third parties to the releasing OMCL data may be shared, this will depend on who the third party is (eg confidential exchange with another NCL or authority will be treated differently than a request from the general public) and on the freedom of information policies in the different member states.
17	Lot release will be done for lots which are produced domestically but are for export only, if it is required by NRA of users.
18	The Content residual of bovine serum albumin and Content residual of antibiotic is also tested for partial lots.
19	The Content of ovalbumin is also tested for partial lots.
20	There is no licensed HPV vaccine available in China now (Dec. 2013).
21	Some preparations are released by summary protocol review only.
22	Korea has only trivalent vaccine (MMR). Other test item, uniformity of dosage units test(mass variation test) is done.
23	Additionally, thimerosal content (if applicable), pH, extractable volume test are done.

#	Comments
24	Korea has only trivalent vaccine (DTaP, TdaP for adult). Additionally, thimerosal content (if applicable), extractable volume test are done.
25	Case by case.
26	Vaccine for lot release application must be provide documents like list for reviews, including Packing list, Certificate of Analysis, National Authority release certificate, Approval License and Instruction of direction copy, Standard operating procedures for the control of animal sources of raw materials (SOP) and the Certificate guarantee source of raw materials materials are BSE free, Release protocol for Raw material, Mono bulk , Final bulk, and Final contain product, raw data of some testing items(i.e. potency,safety test,pyrogen etc). Letter for announce in process control of manufacture, sealing label, box appearance, instruction of direction same as License application and guarantee no any change.
27	Same final container lot will be document reviewed only, but if the shipping cold chain temperature is excursion, it will be need check efficacy and safety test again. In domestic product, same final bulk will be filling to different lots ( like filling to 10 lots from same final bulk) , just pick up 2 or 3 lots to performance efficacy test, other lots will not need to testing this test.
28	Taiwan doesn't have single pertussis vaccine, here performed test item including all of kind acellular base combined vaccine like DTaP, DTaP-IPV, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV-Hib-HB.
29	This site offers the lot release information (Chinese version). Its information will be update monthly , all of NQC pass product (including vaccine, blood product, Antitoxin). It will be provide brand name, lot number, Packing form, expiry date, sealing dosage , release date, and so on.
30	This site offers the application information about pharmaceutical administration and regulations in Taiwan.
31	Plasma derivatives (Ig and fractionated), Insulins, Hormones (proteins greater than 100 peptides), some (but not all) recombinant therapeutic proteins, but only for a limited number of batches (generally first 3 – 5).
32	Risk-based assessment, based on target population, number of doses, and protocol information.
33	Depends on the nature of the product and the nature of the test.
34	Pharmacopoeial Standards have priority; specifications as approved in dossier for products where there is no monograph at the time of registration.
35	Section xx of the Act for disclosure of any information to another NRA.
36	Usually only until expiry.
37	Label review, appearance test, and perform trend analysis.
38	At least 10% of vaccine lots produced every year especially potency and stability tests; 100% of bulk monovalent polio for second reading of NVT; and appearance test for all types of vaccines.
39	For sterility and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
40	For endotoxin, sterility and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
41	For endotoxin, sterility, adjuvant content, preservative content and general safety tests are performed at least 3 lots per year.
42	Human papillomavirus (rDNA) are imported vaccines and have certificate of release from origin country.
43	By using trend analysis; comparability study between NCL and manufacturer.
44	Diagnostic agents and allergens which used directly to human body, eg. Tuberculin test kit is included in our lot release system.
45	100% for appearance test, the other tests are performed according to the current situation of each vaccine.
46	For imported products, only test for appearance is performed. For local product, all tests marked above including test for pH are applied. Testing lists may be changed depending on the current situation of each product.
47	For imported products, only test for appearance is performed. For local product, all tests marked above including test for pH and formaldehyde content is applied. Testing lists may be changed depending on the current situation of each product.
48	There is no local produced aP vaccine at this moment.
49	There is no local produced HPV vaccine at this moment.
50	For local produced new products we usually start the discussion/collaboration with the manufacturer at the pre- application stage whereas for import products, we usually start before application or post application stage.
51	We require the official request letter from the manufacturer and reason of the request for our testing data.
52	According to our QMS, we need to get the permission from the relevant manufacturer before disclose the data to the third party.
53	The tested samples are kept in a proper cold chain condition until the end of shelf life. The responsible unit has to get the approval for sample destruction from the Director of the Institute.

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q1. どのよう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？	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、膀胱内用 BCG）	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	ワクチン 血漿分画製剤 その他（血液スクリーニング用の体外診断薬）	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）	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他（精製ツベルクリン、ボツリヌス毒素）	ワクチン 血漿分画製剤 その他 <コメント #31>	ワクチン	ワクチン 血漿分画製剤 抗血清 その他（診断薬、アレルゲン） <コメント #44>
Q2. ワクチンのロットリリースには、どのような手順が必要ですか？	SLP 審査 + 試験	SLP 審査のみ SLP 審査 + 試験 <コメント #5>	SLP 審査 + 試験 EU の OCABR 証明書 の認証	SLP 審査 + 試験	SLP 審査 + 試験	SLP 審査 + 試験 ロットリリース 証明書の認証 その他 <コメント #26>	SLP 審査 + 試験	SLP 審査 + 試験 ロットリリース 証明書の認証 その他 <コメント #37>	SLP 審査 + 試験
Q3. どのような種類のロットがロットリリースの対象になっていますか？	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて自国内で流通するワクチン <コメント #1>	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン <コメント #6>	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン <コメント #17>	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 国内で生産され輸出のみされるワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン	国内で生産され流通するワクチン 輸入 / 調達されて国内で流通するワクチン

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q4. 何パーセントのロットに対して試験を実施していますか？	100%	100%未満	100%	100%	100%未満 <コメント #21>	100% その他 <コメント #27>	100%未満 <コメント #32>	100%未満 その他 <コメント #38>	100% <コメント #45>
Q5. 麻しんワクチンの試験項目は何ですか？	力価(ウイルス含量) 含湿度 外来性ウイルス 否定(原液) 弱毒確認(初めの連続した5ロットのみ)	力価(ウイルス含量)	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 同定	力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 同定 <コメント #18>	外観 力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 含湿度 同定 <コメント #22>	外観 力価(ウイルス含量) 無菌性 異常毒性否定 含湿度 同定	力価(ウイルス含量) 熱安定性	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 無菌性 異常毒性否定 同定 pH <コメント #39>	外観 力価(ウイルス含量) 熱安定性 異常毒性否定 含湿度 同定 pH <コメント #46>
Q6. インフルエンザワクチン(スプリット)の試験項目は何ですか？	ヘマグルチニン含量(力価) たん白質含量 異常毒性否定 白血球減少 エーテル否定	ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン <コメント #7>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) 純度(単価バルクの初めの5ロット) エンドトキシン	ヘマグルチニン含量(力価) 無菌性 異常毒性否定 同定 <コメント #19>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 エーテル否定 同定 <コメント #23>	外観 ヘマグルチニン含量(力価, SRID) 純度 たん白質含量 エンドトキシン 無菌性 同定	外観 ヘマグルチニン含量(力価) 白血球減少 エンドトキシン	外観 ヘマグルチニン含量(力価) エンドトキシン 無菌性 異常毒性否定 <コメント #40>	外観 ヘマグルチニン含量(力価) たん白質含量 エンドトキシン 異常毒性否定 同定 pH ホルムアルデヒド含量 <コメント #47>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q7. 精製百日せきワクチンの試験項目は何ですか？	力価（脳内攻撃法）百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）毒性復帰エンドトキシン異常毒性否定不活化剤残留量	力価（マウス免疫原性試験） <コメント #8>	外観 力価（マウス免疫原性試験）（新しい最終バルクごと）百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）新しい最終バルクごと）エンドトキシン（新しい最終バルクごと）同定	力価（脳内攻撃法）百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）無菌性同定	外観 力価（マウス免疫原性試験）（新しい最終バルクごと）力価（脳内接種法）百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）毒性復帰エンドトキシン無菌性異常毒性否定アジュバント含量不活化剤残留量 pH 同定 <コメント #24>	外観 力価（脳内接種法）百日咳毒素の残存活性（マウスヒスタミン増感試験等）毒性復帰たん白質含量エンドトキシン（製品によっては発熱試験）無菌性異常毒性否定アジュバント含量不活化剤残留量（42日の不活化試験）pH 同定 <コメント #28>	外観 力価（マウス免疫原性試験）	外観 力価（脳内接種法）エンドトキシン無菌性異常毒性否定アジュバント含量保存剤含量 pH 同定 <コメント #41>	外観 <コメント #48>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q8. 組換えヒトパピローマウイルスワクチンの試験項目は何ですか？	異常毒性否定 アジュバント含量 (該当する場合 MPL 含量) 力価 (in vitro 相対力価法)		外観 アジュバント含量 (該当する場合、MPL 含量) 力価 (in vitro 相対力価法) 力価試験 (in vivo 法) 各型の確認 L1 純度 (中間段階) L1 モノマー含量 (中間段階) <コメント #13>	<コメント #20>	外観 無菌性 エンドトキシン 異常毒性否定 たん白質含量 各型の吸着率 力価 (in vitro 相対力価法) pH 採取容量 各型の確認	外観 無菌性 エア量 力相 エンドトキシン 異常毒性否定 たん白質含量 各型の吸着率 力価 (in vitro 相対力価法) pH 各型の確認	外観 力価 (in vitro 相対力価法)	外観 <コメント #42>	外観 <コメント #49>
Q9. 新規製品について、通常、どの段階から試験法と試験実施能力の開発及び / 又は移転について、製造業者との協力 / 協議を開始していますか？	承認申請後	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 <コメント #9>	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 <コメント #14>	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等)	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等) 承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 承認後 <コメント #25>	承認申請直前 承認申請後	承認申請後 承認後 <コメント #33>	承認申請前の早期 (非臨床試験の段階等) 承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 <コメント #50>	承認申請前の後期 (臨床試験の段階等) 承認申請直前 承認申請後 <コメント #50>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q10. 当局による試験の判定にはどのような規格/基準を用いますか？	公定書	製造販売承認書 公定書 国際的ガイドライン <コメント #10>	製造販売承認書 公定書	製造販売承認書 公定書	製造販売承認書 公定書	公定書	製造販売承認書 公定書 <コメント #34>	製造販売承認書 公定書 国際的ガイドライン	製造販売承認書
Q11. 試験で得られたデータを当該製造業者に開示する定まったしくみがありますか？	いいえ	はい <コメント #11>	いいえ <コメント #15>	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	はい <コメント #43>	はい <コメント #51>
Q12. 試験で得られたデータを請求に応じて第三者に開示する法的/公式なしくみがありますか？	いいえ	はい <コメント #12>	いいえ <コメント #16>	いいえ	いいえ	いいえ	はい <コメント #35>	いいえ	はい <コメント #52>
Q13. 将来の参考品として検体を保存していますか？	いいえ <コメント #2>	はい	はい	はい	はい	いいえ	はい <コメント #36>	いいえ	はい <コメント #53>

	日本	カナダ	欧州	中国	韓国	台湾	A国	B国	C国
Q14. 参考になるウェブサイトがあったら教えてください。	<a href="http://www.nih.go.jp/niid/en/mrbp-e.html">http://www.nih.go.jp/niid/en/mrbp-e.html</a> <コメント #3> <a href="http://www.jpma.or.jp/english/parj/">http://www.jpma.or.jp/english/parj/</a> <コメント #4>	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf</a>	<a href="http://www.edqm.eu">www.edqm.eu</a>	<a href="http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/">http://www.nicpbp.org.cn/directory/web/WS02/CL0108/ (Chinese Version )</a>	<a href="http://drug.mfds.go.kr">http://drug.mfds.go.kr</a> (no English version)	<a href="http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114">http://www.fda.gov.tw/TC/download.aspx?cid=114</a> <コメント #29> <a href="http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008">http://www.fda.gov.tw/TC/site.aspx?sid=2008</a> <コメント #30>			

#	コメント
1	製造業者から要求された場合、国内で製造されて輸出のみされるロットについてロットリリースが実施される。
2	検体は、体系的には保存されない。取り扱う担当者によっては、保存される場合がある。
3	最新版ではないが、このサイトでは生物学的製剤基準(英語版)を提供している。
4	このサイトでは、日本の薬事行政と規制に関する英語での情報を提供している。
5	<p>BGTDのロットリリースプログラムはリスクベースの方法である。特定のロットのリリースは以下のいずれかの方法で実施される。</p> <p>a) プロトコル審査と試験 b) プロトコル審査のみ c) 届出の受付のみ</p> <p>実施される活動は、利用できる証拠(製造履歴、使用履歴、一貫性のある製造と試験結果の証拠)によって正当化され、私たちの品質システムの中で文書化される。活動は同時進行で評価され、製品監視のレベルは製品品質の一貫性の評価に基づき、又は生じた問題に応じて適切に変更される。より多くの情報がカナダ保健省のロットリリースガイドラインのページで入手できる( <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors_dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf</a> )。</p>
6	BGTDは、南半球へのFluLavalのロットリリースを行っている。この製品はカナダ国内では市販されないが、国内製品と同じ規制監視が適用される。
7	エンドキシン試験は、LALへの干渉のために、現時点では季節性ワクチンに対して実施していない。パンデミックワクチン及びTFワクチンに対する、モノサイト活性化反応に基づく代替法を開発中である。
8	製品試験計画に含まれるあらかじめ定められた基準にしたがって、ワクチンの力価が試験されている。
9	この協議は、製品によって異なる時期に開始される。早期(臨床試験の段階)又は承認審査の段階で、製品の試験法及び規格に関して多くの回数の協議が実施される。カナダにおいては、臨床試験ですべての製品が試験されるわけではないことに留意することが重要である。しかし、製造業者は、承認申請前にBGTDに協議を申し込むことができる。加えて、新しい試験法や新しい標準品の品質評価を含む製品の試験法に関する協議は、承認後の変更審査の一部になっている。(Health Canada ガイドラインを参照: <a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applie-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applie-demande/guide-ld/postnoc_change_apresac/noc_pn_quality_ac_sa_qualite-eng.pdf</a> )
10	規格は製品特異的であり、製造販売承認の一部として承認される。製造販売承認審査とロットリリース業務は、BGTDのなかで統合されている。製品規格は薬局方(ヨーロッパ薬局方、米国薬局方等)、WHO勧告、又は製品特異的な試験結果に基づいているかもしれない。カナダは国として独自の薬局方を持っていないことに留意する必要がある。
11	試験法や製品の品質問題、新しい試験法などに関して協議するために、BGTDは関係のある製造業者のすべてと直接のコミュニケーションを行っている。特に問題がなくても、BGTDのロットリリース業務に関する定期(年に1回~2回など)の会議を要望する製造業者もある。
12	BGTDは、いくつかの規制機関と同意事項に関する覚書を交わしている。このような協定のもとで、試験結果を含む機密情報の開示が許される。これら協定のいくつかについては(例:欧州OMCLネットワーク)、このような情報をBGTDが協議することについて製造業者が許可していることに留意することが重要である。加えて、特別な状況では、BGTDは、第三者と機密情報を交換することについて、製造業者に許可を求めることができる。
13	力価に関して、抗原含量を決定するためにin vitro試験が利用されている場合には、その試験は最終ロットに対して実施されなければならない。in vivo試験が利用されている場合には、最終バッチ又はそれに由来する一つのロットに対して実施されなければならない。
14	承認申請前の早期:このような早期に協議を開始することも可能ではあるがまれである。承認申請前の後期:承認申請する意思が明確になった時点など、臨床試験の後期であることが多い。
15	関係のある製造業者に要求に応じて、試験結果が開示されることがある。
16	ロットリリースしたOMCLへの第三者から要求に応じてデータが共有されることがあるが、これは誰が第三者かによる(例えば、他国のNCLや当局との間で機密性を保持しながら情報交換することは、一般公衆からの要求とは区別して扱われるだろう。)。また、EUメンバー国の中でも情報ポリシーの自由度によって変わってくる。
17	使用国のNRAから要求された場合には、国内で製造され輸出のみされるロットに対するロットリリースが実施される。
18	一部ロットについては、ウシ血清アルブミン残留量及び抗生物質残留量も試験される。
19	一部のロットについては、卵白アルブミン含量も試験される。
20	現在(2013年12月)、中国には承認されているHPVワクチンがない。
21	いくつかの製剤については、サマリープロトコル審査のみによってリリースされる。
22	韓国では、三種混合(MMR)ワクチンのみが使われている。その他の試験項目として、用量の均一性の試験が実施されている。
23	加えて、チメロサル含量試験(該当する場合)、pH試験、採取容量試験が実施されている。

#	コメント
24	韓国では、三種混合 (DTaP、成人用 TdaP) ワクチンのみが使われている。加えて、チメロサル含量試験 (該当する場合)、採取容量試験が実施されている。
25	ケースバイケース。
26	ワクチンのロットリリースの申請時には、梱包内容リスト、分析証明書、ロットリリース証明書、承認書及び指導書の写し、原料の由来する動物の管理に関する SOP、原料が BSE フリーであることの保証書、原料、単価バルク、最終バルク及び最終製品のリリースプロトコル、いくつかの試験 (力価、安全性、発熱性等) の生データといった、審査対象となる書類が提出されなければならない。製造工程管理の告知書、封印ラベル、箱の外観、承認書と一致している指図書、変更がないことの保証書。
27	同じ最終容器のロットは、書類審査のみが実施される。しかし、輸送時のコールドチェーンの温度が逸脱していた場合には、再度、有効性と安全性に関する試験を実施する必要がある。国内製造の製品について、一つの最終バルクが複数のロットに分注される場合 (例えば、同じ最終バルクが 10 ロットに分注されるなど) には、力価試験を実施するために 2~3 ロットを採取し、他のロットについては試験を実施する必要はない。
28	台湾には単価の百日せきワクチンはない。ここでは、すべての種類の精製百日せきワクチン含有ワクチン (DTaP、DTaP-IPV、DTaP-IPV-Hib、DTaP-IPV-Hib-HB 等) を対象にした試験項目を示した。
29	このサイトはロットリリースに関する情報 (中国語版) を提供している。その情報は毎月更新され、すべての NQC 合格製品 (ワクチン、血液製剤、抗毒素を含む) の情報が含まれる。情報として、商品名、ロット番号、包装形態、有効期限、用量、合格年月日などが提供される。
30	このサイトは、申請に関する薬事行政と規制に関する情報が提供している。
31	血漿分画製剤 (免疫グロブリンとその分画)、インスリン、ホルモン (100 ペプチド以上のたん白質)、いくつかの種類の (すべてではない) 組換え治療用たん白質。ただし、ロットリリースの対象になるのは、限られた数のロット (通常、初期の 3~5 ロット) に限られる。
32	投与の対象となる集団、投与回数、プロトコル情報に基づいて、リスクベースの評価を実施する。
33	製品の性質と試験の性質による。
34	薬局方の基準が優先する。申請時にモノグラフがない場合には、承認書の規格を使用する。
35	他国の NRA への情報開示について規定している法律の第 XX 条。
36	通常、有効期限まで。
37	ラベル審査、外観試験、及びトレンド分析を実施。
38	特に力価試験と安定性試験に関しては、毎年製造されるロットの少なくとも 10%。単価のポリオのバルクについては 100%。外観試験についてはすべてのワクチンで実施。
39	無菌試験と異常毒性否定試験は、少なくとも年に 3 ロットは実施する。
40	エンドキシン試験、無菌試験及び異常毒性否定試験は、少なくとも年に 3 ロットは実施する。
41	エンドキシン試験、無菌試験、アジュバント含量試験及び異常毒性否定試験は、少なくとも年に 3 ロットは実施する。
42	ヒトパピローマウイルスワクチン (組換え DNA) は輸入ワクチンであり、製造国のロットリリース証明書を入手する。
43	トレンド分析による NCL と製造業者の比較研究
44	人体に直接使用する体外診断薬及びアレルギー。例えば、ツベルクリン試験キットは、ロットリリース制度の対象に含まれる。
45	外観試験は 100% 実施。その他の試験は、各ワクチンのその時の状況に応じて実施する。
46	輸入製品については、外観試験のみを実施する。国内製造の製品については、pH 試験を含む上記のすべての試験が適用される。実施する試験項目のリストは、各ワクチンのその時の状況に応じて変わる場合がある。
47	輸入製品については、外観試験のみを実施する。国内製造の製品については、pH 試験及びホルムアルデヒド含量試験を含む上記のすべての試験が適用される。実施する試験項目のリストは、各ワクチンのその時の状況に応じて変わる場合がある。
48	現時点では、国内製造の精製百日せきワクチンはない。
49	現時点では、国内製造の HPV ワクチンはない。
50	国内製造の新規製品については、通常、製造業者との協議 / 協力を承認申請前に開始する。一方、輸入製品については、承認申請前又は承認申請後に開始する。
51	製造業者からの公式の要求書と試験データを要求する理由の提示を求める。
52	QMS にしたがって、第三者にデータを開示する前に、当該製造業者から許可を得る必要がある。
53	試験検体は、使用期間の終わりまで適切なコールドチェーンの条件で保管される。担当部署は、検体の廃棄について機関の長の承認を得なければならない。

## Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities

### 規制当局によるワクチンのロットリリースに関するガイドライン

Abbreviations	略語
1. Introduction	1. 緒言
1.1 Scope	1.1 適用範囲
2. Glossary	2. 用語集
3. General consideration	3. 一般的な留意事項
3.1 Considerations for establishing lot release procedures by the NRA/NCL	3.1 NRA/NCL によるロットリリースの手順制定のための留意事項
3.2. Encouragement of networking and work-sharing	3.2. ネットワーク形成と業務分担の奨励
4. Responsibilities of the NRA/NCL and manufacturer in lot release	4. ロットリリースにおける NRA/NCL 及び製造業者の責任
4.1 Responsibility of the NRA/NCL in lot release	4.1 ロットリリースにおける NRA/NCL の責任
4.2 Responsibility of the Manufacturer in NRA/NCL Lot Release	4.2 NRA/NCL によるロットリリースにおける製造業者の責任
4.3 Establishment of quality management systems for the NRA/NCL	4.3 NRA/NCL における品質マネジメントシステムの構築
5. Conducting lot release	5. ロットリリースの実施
5.1 Protocol review	5.1 プロトコール審査
5.1.1 Principles	5.1.1 原則
5.1.2 Summary protocol template	5.1.2 サマリープロトコール様式
5.1.3 Checklist for protocol review	5.1.3 プロトコール審査のチェックリスト
5.1.4 Protocol review process	5.1.4 プロトコール審査のプロセス
5.1.5 Handling discrepancies and OOS results in summary protocols	5.1.5 サマリープロトコールにおける矛盾や規格外（OOS）の結果の取り扱い
5.2 Independent testing	5.2 当局による試験
5.2.1 Purpose of independent testing	5.2.1 当局による試験を実施する目的
5.2.2 Prerequisites for setting up independent testing for lot release	5.2.2 ロットリリースのための当局による試験をセットアップする前提条件
5.2.3 Establishment of a testing policy	5.2.3 試験実施ポリシーの制定
5.2.4 Criteria for selection of tests for lot release and percentage of lots to be tested	5.2.4 ロットリリース試験の選択及び試験すべきロットの割合に関する基準

<p>5.2.5 Importance of reference preparations for lot release</p> <p>5.2.6 Standards</p> <p>5.2.7 Practical considerations</p> <p>5.2.8 Release specification</p> <p>5.2.9 Evaluation of NCL results</p> <p>6. Data monitoring</p> <p>6.1 Trend analysis including the data from the NCL</p> <p>6.2 Comparison of results of the manufacturer with those of the NCL</p> <p>7. Evaluation of the lot and the decision-making process</p> <p>7.1 Establishment of decision-making procedures</p> <p>7.2 Recognition of, and confidence in, lot release by other NRAs/NCLs</p> <p>7.3 Release certificate issued by the NRA/NCL of a producing/releasing country for United Nations procurement</p> <p>8. Lot release certificate</p> <p>Authors and acknowledgements</p> <p>References</p> <p>Appendix 1</p> <p>A model procedure to document the decision-making process in lot release</p>	<p>5.2.5 ロットリリースのための参照品類の重要性</p> <p>5.2.6 標準品</p> <p>5.2.7 実際的な留意事項</p> <p>5.2.8 合否判定の基準</p> <p>5.2.9 NCL の試験結果の評価</p> <p>6. データモニタリング</p> <p>6.1 NCL によって得られたデータを含むトレンド分析</p> <p>6.2 製造業者と NCL の結果の比較</p> <p>7. ロットの評価と意思決定プロセス</p> <p>7.1 意思決定手順の確立</p> <p>7.2 他の NRA/NCL によって実施されたロットリリースの承認及び信頼</p> <p>7.3 国連調達品を製造 / リリースしている国の NRA/NCL によって交付されるリリース証明書</p> <p>8. ロットリリース証明書</p> <p>著者及び謝辞</p> <p>参考文献</p> <p>付属文書 1</p> <p>ロットリリースにおける意思決定過程を文書化する手順のモデル</p>
<b>Abbreviation</b>	<b>略語</b>
<p>AEFI adverse events following immunization</p> <p>BCG bacilli Calmette-Guérin</p> <p>DTP diphtheria–tetanus–pertussis vaccine</p> <p>GMP good manufacturing practice</p> <p>HPV human papilloma virus</p>	

<p>MMR measles, mumps and rubella vaccine</p> <p>NCL national control laboratory</p> <p>NRA national regulatory authority</p> <p>OOS out of specification</p> <p>OPV oral poliomyelitis vaccine</p> <p>PMS post-marketing surveillance</p> <p>QMS quality management system</p> <p>SOP standard operating procedure</p> <p>USA United States of America</p>	
<b>1. Introduction</b>	<b>1. 緒言</b>
<p>The lot release of vaccines by regulatory authorities is part of the regulation of vaccines and involves the independent assessment of each individual lot of a licensed vaccine before it is released onto the market. This assessment is based, as a minimum, on the review of manufacturers' summary protocols. It may be supplemented by other documents such as the release certificate from the responsible National Regulatory Authority (NRA)/National Control Laboratory (NCL) and in some circumstances, by independent testing which is independent of the manufacturers' quality control (QC) testing.</p>	<p>規制当局によるワクチンのロットリリースは、ワクチンのレギュレーション（規制）の一部であり、承認を受けたワクチンが市場に出荷される前に、（製造販売業者から）独立して規制当局がロットごとに（その品質を）審査する制度である。この審査は、最小限、製造業者の作成したサマリープロトコール（製造・試験記録等要約書）の照査に基づき実施される。さらに、責任を有する国家規制当局（National Regulatory Authority ;NRA）/国立試験検査機関（National Control Laboratory ;NCL）により発行されるロットリリース証明書や、状況によっては、製造業者の品質管理試験から独立して実施される当局による試験によって補完され得る。</p>
<p>WHO provides support for lot release programs through provision of written and measurement standards, strengthening lot release function of the NRAs and providing training (1-4). However, a need for further guidance was identified at WHO consultation held in Ottawa in 2007.</p>	<p>WHO は文書（ガイドライン等）及び標準品の提供、NRA のロットリリース機能の強化並びに教育訓練の提供を通して、各国のロットリリースプログラムを支援している(1-4)。しかし、2007年にオタワで開催された WHO 専門家会議において、更なるガイダンスの必要性が認識された。</p>
<p>This document provides recommendations and strategies for lot release of vaccines by the NRAs/NCLs of producing and procuring countries. It should be read in conjunction with the</p>	<p>本文書は、ワクチンの生産国及び調達国における NRA/NCL によるワクチンのロットリリースについての勧告と方策を提供している。本文書は、個別の製剤（例：BCG、OPV、MMR、</p>

<p>recommendations/guidelines for specific products (e. g., recommendations for bacilli Calmette-Guérin (BCG), oral poliomyelitis (OPV), measles, mumps and rubella (MMR), diphtheria–tetanus–pertussis (DTP), human papilloma virus (HPV), and rotavirus vaccines (5-10).</p>	<p>DTP、HPV、ロタウイルスワクチン) についての勧告 / 指針とあわせて読む必要がある (5-10)。</p>
<p>Although it is difficult to provide a set of guidelines that apply to all national situations, an attempt has been made to cover a range of acceptable possibilities. Independent lot release involves the confirmation that each lot meets the specifications in the approved marketing authorization for the product. Under defined circumstances, laboratory testing by an NCL can provide added value to this confirmation. The need for testing should, however, be justified according to criteria as specified in this document and the laboratory should operate under an appropriate quality assurance system. When independent laboratory testing is undertaken, NCLs should ensure that it is conducted according to the principles defined in this document. Testing under inappropriate conditions may generate inaccurate data and lead to misleading decisions. This Guideline also highlights the importance of networking and work sharing among NRAs/NCLs.</p>	<p>全ての国の状況にあてはまるガイドラインを提供するのは困難であるが、許容可能な事項の範囲をカバーするよう試みた。ロットリリースにおいては、ロット毎に承認書の規格への適合性が確認される。また、一定の条件のもとでは、NCLによる試験によってさらに信頼性が加えられ得る。しかしNCLによる試験が必要かどうかは、本文書に記された判断基準に照らし合わせて判断されるべきである。また、試験は適切な品質保証システムのもとで行なわれるべきである。独立に試験を実施する場合は、NCLは本文書に示された原則に従って行なわれていることを確認する必要がある。不適切な条件下で行われた試験は不正確なデータを生み、誤った判定を招く恐れがある。本文書はこれに加えて、NRA/NCL間でのネットワークの構築や業務分担の重要性についても言及している。</p>
<p>The Guidelines are intended to serve as a guide for national requirements of lot release. If an NRA wishes, the Guidelines may be adopted as definitive national requirements, or modifications may be justified and made by the NRA. It is recommended that modifications to the principles and technical specifications of the Guidelines should be made only if the modifications ensure that the risks of introducing vaccines for use in public health programmes are no greater than as outlined in the Guidelines.</p>	<p>本ガイドラインは、ロットリリースに関する各国の基準を作成する際のガイドを提供することを意図している。NRAが望む場合は、本ガイドラインをそのまま国内基準として採用してもよい。あるいはNRAが正当性を確認したうえで改変してもよい。本ガイドラインの原則及び技術的な規格における改変は、(改変した基準に従って)ワクチンを公衆衛生プログラムに導入することにより引き起こされるリスクが、本ガイドラインに従った場合のリスクを超えないことが保証された場合に限ることが奨められる。</p>
<p><b>1.1 Scope</b></p>	<p><b>1.1 適用範囲</b></p>
<p>This document is focused on vaccines for human use. However, the main principles can also be applied to other biologicals.</p>	<p>この文書はヒトに対して使われるワクチンを対象にする。しかし、主要な原則はその他の生物学的製剤に対しても適用され得る。</p>
<p>The document is intended to provide guidance to the NRAs/NCLs and to vaccine manufacturers. It may also be relevant to public health authorities such as a national immunization programme.</p>	<p>この文書は、NRA/NCL及びワクチン製造業者に対するガイダンスを提供することを意図している。また、この文書は、国の予防接種プログラムを管轄するような公衆衛生当局にも</p>

	関係する部分がある。
<b>2. Glossary</b>	<b>2. 用語集</b>
The definitions given below apply to the terms as used in these guidelines. The terms may have different meanings in other contexts.	以下の定義は本ガイドラインで使われている専門用語において適用される。他の文脈においては別の意味を持つこともある。
<b>Deviation:</b> departure from a standard or norm or from set of limits.	<b>逸脱:</b> 標準、基準、設定範囲からの離脱。
<b>Lot/sub-lot:</b> a defined quantity of starting material, packaging material, or product, processed in a single process or series of processes so that the quantity is expected to be homogeneous. It may sometimes be necessary to divide a lot into a number of sub-lots, which are later brought together to form a final homogeneous lot. In continuous manufacture, the lot must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. The lot size can be defined either as a fixed quantity or as the amount produced in a fixed time period.	<b>ロット/サブロット:</b> ある一定量の出発物質、包装資材又は製品であって、均質性が期待できるような、単一あるいは一連の工程で製造されたもの。一つのロットをいくつかのサブロットに分けることが必要な場合もあり、後の工程で混合し最終的な均一ロットを形成することとなる。連続生産の場合には「ロット」は所定の均質性を示す特定の製造単位（分画）がこれに相当する。ロットサイズは一定の量又は一定の期間に製造された量として定義することができる。
<b>Lot release:</b> the process of NRA/NCL evaluation of an individual lot of a licensed vaccine before giving approval for its releasing on to the market.	<b>ロットリリース:</b> 市場への出荷を承認する前に、認可されたワクチンの個別のロットごとに NRA/NCL が実施する評価手続きのこと。
<b>Marketing authorization:</b> an official document issued by the competent NRA for the purpose of marketing or free distribution of a product after evaluation for safety, efficacy and quality.	<b>製造販売承認:</b> 安全性、有効性及び品質を評価した後に、製品の販売又は無償供与を目的として、権限を有する NRA から発行される公式文書。
<b>Non-compliance:</b> failure or refusal to comply with a standard or a set of limits.	<b>不適合:</b> 基準又は許容限界値の遵守に対する失敗又は拒絶
<b>Out of specification (OOS):</b> an OOS result is generated when a vaccine is tested and fails to meet a predefined specification.	<b>規格外(OOS):</b> 規格外の結果は、ワクチンに対して試験を実施し、その結果があらかじめ定められた規格に適合しなかった場合に生じる。
<b>Responsible NRA/NCL:</b> the NRA/NCL taking the responsibility for regulatory oversight of a product with regard to the critical regulatory functions defined by WHO, including independent lot release. The responsible NRA/NCL is usually that of the country of manufacture, unless specific agreements exist within defined territories, such as in the European Union, where the 'country' of manufacture is the European Union and the activity of the responsible NRA/NCL is designated from among the Member States.	<b>責任を有する NRA/NCL:</b> 製造販売業者から独立したロットリリースを含め、WHO によって極めて重要な規制機能と定義された機能を果たすために、製品に対して規制上の監督を行う責任を有する NRA/NCL。製造した「国」を EU とし、責任を有する NRA/NCL としての活動を行う国を加盟国の中から選定しているような、特定の地域内で特異的な合意がなされている場合を除き、通常、製造した国の NRA/NCL が該当する。

<p><b>Self-procured vaccine:</b> a vaccine that is procured directly from a source outside the country without intervention of WHO/United Nations procurement programmes.</p>	<p><b>自己調達ワクチン:</b> WHO / 国連の調達プログラムを介さず、他国の供給元から直接調達しているワクチン</p>
<p><b>Source material/starting material:</b> any substance of a defined quality used in the production of a vaccine product, but excluding packaging materials.</p>	<p><b>原材料 / 出発物質:</b> 所定の品質を有し、ワクチンの製造に使用されるあらゆる物質。ただし、包装資材は除く。</p>
<p><b>Summary protocol:</b> (also called ‘lot summary protocol’) a document summarizing all manufacturing steps and test results for a lot of vaccine, which is certified and signed by the responsible person of the manufacturing company.</p>	<p><b>サマリープロトコール:</b> (ロットサマリープロトコールとも呼ばれる。) あるワクチンのロットに関するすべての製造工程と試験結果を要約した文書で、製造業者の責任者によって認証及び署名されるもの。 注) 本邦においてはサマリーロットプロトコール (SLP) と呼ばれることが多い。</p>
<p><b>Yearly biological product report:</b> a report submitted annually by manufacturers to the NRA/NCL, containing production information on both bulk and final lots, including test methods and results and reasons for any recalls and corrective action taken, as well as other pertinent postmarket information.</p>	<p><b>生物学的製剤年次報告:</b> 毎年、製造業者から NRA/NCL に提出される報告書。試験の方法と結果、製品回収の理由、是正処置、その他関係する市販後の情報を含め、原液及び最終製品の製造に関する情報が記載される。</p>
<p><b>3. General Considerations</b></p>	<p><b>3. 一般的な留意事項</b></p>
<p>Vaccines are biological products used in healthy populations. The impact of using substandard lots may not be known for a very long time (years). Similarly, safety issues with a particular lot may not be known immediately (within a few hours) after administration, and there could be a drastic impact if a large number of healthy persons receive vaccines before a problem is recognized. For these reasons, a careful independent review of manufacturing and quality-control data on every lot is necessary before it is marketed. Problems regarding vaccine quality have a direct impact on the public acceptance of immunization programmes, thus potentially compromising public health strategies. Consequently, it is essential to assure the consistent quality of each lot before it is released onto the market.</p>	<p>ワクチンは健康な人々に対して使われる生物学的製剤である。規格外のロットを使用することによる影響は、非常に長い間 (年単位) 顕在化しない可能性がある。同様に、特定ロットによる安全上の問題は、投与後すぐ (数時間以内) にはあらわれない可能性があり、その問題が認識される前に多数の健康人に投与されるならば大きな影響をもたらす可能性がある。これらの理由から、全てのロットに関して、製造及び品質管理のデータを市販前に注意深く、独自に審査することが必須である。ワクチンの品質に関する問題は、予防接種プログラムが一般に受容されるかどうかに関与する直接的影響をおよぼし、そのため公衆衛生政策の混乱につながる可能性がある。従って、市販前に各ロットの品質の一貫性を保証することが必須である。</p>
<p>Furthermore vaccines and many of the tests applied to them are of a biological and complex nature, and have an inherent potential for variability. Therefore, an independent review of critical data from each lot of vaccines is essential to assure the consistent quality of each manufactured lot.</p>	<p>さらにワクチン、及びワクチンに適用される試験の多くは生物学的で複雑な性質を持っており、本質的にばらつきやすい。従って、生産された各ロットの品質の一貫性を保証するためには、各ロットについて重要な情報を独自に審査することが必須である。</p>

<p>Reference standards used in the testing of vaccines are also biological in nature and prone to the same issues of complexity and stability as the vaccines themselves. For new products, national or international standards or reference preparations are not always available and there may be limited data on the stability of in-house or working standards used. Independent review of data is necessary in order to gain confidence in results of tests using these standards.</p>	<p>ワクチンの試験に用いられる標準物質もまた生物学的な性質のものであり、複雑さと安定性においてワクチンそのものと同様の問題を抱える傾向がある。新規の製剤に関しては、国内及び国際標準品等が常に入手可能とは限らず、また、自家あるいは常用標準品の安定性に関するデータが限られている可能性がある。これらの標準物質を用いた試験結果の信頼性を増すためにも独自の審査が必要である。</p>
<p>It is strongly recommended that NRAs/NCLs ensure that there is independent testing and lot release for vaccines used in their country, either based on their own evaluation, using as minimum a thorough review and approval of the manufacturer's summary protocol (for details see section 5.1) or through recognition of the decision of another regulatory authority.</p>	<p>自国で用いられるワクチンについて NRA/NCL が独自の試験とロットリリースを実施することが強く勧められる。これは、最低でも製造業者のサマリープロトコルを綿密に審査して承認すること（詳細についてはセクション 5.1）、又は、他の規制当局の決定を認証することによってなされる。</p>
<p>All vaccine lots should be released by an NRA/NCL; however, in defined exceptional circumstances such as a public health emergency, exemption could be allowed. The permitted circumstances and the procedures to be followed to ensure quality in the absence of lot release should be covered by legal provisions.</p>	<p>すべてのワクチンのロットは NRA/NCL によってリリースされるべきであるが、特定の例外的な状況、たとえば公衆衛生上の緊急事態などにおいて例外措置を許すことはありうる。その場合には、適用が許される例外的状況の定義とロットリリースを省略した場合の品質保証手続きについて、法的な規定によりカバーされるべきである。</p>
<p>Lot release is part of the whole regulatory framework, which includes marketing authorization, good manufacturing practices (GMP) inspection and post marketing surveillance (PMS). The relationship between the NRA and NCL varies from country to country, but in all cases it is essential that the different branches of the regulatory structure interact and exchange information effectively.</p>	<p>ロットリリースは、製造販売承認、GMP 査察、市販後調査等を含む全体的な規制の枠組の一部である。NRA と NCL の関係は国によって異なるが、どのような場合においても必要なことは、規制体系を構成する部門同士が効果的に連携し情報を交換することである。</p>
<p>Each country should establish the national guidelines for lot release that define all procedures, from the submission of the lot for release to the issue of lot release certificate. The principles found in this document may assist in the development of these national guidelines.</p>	<p>いずれの国も、ロットリリースの申請からロットリリース証明書発行までの全過程を定めた国内ガイドラインを制定すべきである。本文書に記された原則は、国内ガイドラインの作成に役立つであろう。</p>
<p><b>3.1 Considerations for establishing lot release procedures by the NRA/NCL</b></p>	<p><b>3.1 NRA/NCL によるロットリリースの手順制定のための留意事項</b></p>
<p>Current approaches to conducting lot release of vaccines include review of the summary protocol only, review of the summary protocol with independent testing (full or selected testing), and recognition/acceptance of lot release certificates from the responsible NRA/NCL. These approaches</p>	<p>現在ところ、ワクチンのロットリリースの実施方法には、サマリープロトコルの審査のみを実施、サマリープロトコルの審査及び当局による試験（全項目又は一部の項目）を実施、責任を有する NRA/NCL が発行したロットリリース証明書の認証/受諾、がある。－</p>

<p>are not mutually exclusive and different approaches may be used for different products in the same country.</p>	<p>つの国内で方法を限定せず、製剤によって異なる方法を採用しても差し支えない。</p>
<p>It is the responsibility of the NRA/NCL to decide on an appropriate strategy for each vaccine, taking into consideration the nature of the vaccine, the post-market experience (including production history and safety profile), and the availability of other independent evidence of product quality (See section 5.2). In some cases the same lot may be used to supply multiple countries. Multiple testing can be costly and time consuming. In addition many biological assays are highly variable, and repetitive testing can result in ‘false’ OOS results, which then require extensive investigation and delay vaccine supply. The decision to repeat tests on a lot that has already been tested by another competent authority should be carefully considered in light of all available information</p>	<p>NRA/NCL は、ワクチンの性質や、市販後の経験（製造実績や安全性プロファイルを含む）、その他製品の品質に関して独自に得られる証拠の利用可能性を考慮した上で、個々のワクチンに対して適切な手法を選択する責任を有する（セクション 5.2 参照）。同一のロットが複数の国に供給されることもあり得る。試験の重複によって、経費及び時間を浪費する可能性がある。さらには、多くのバイオアッセイは結果が非常にばらつくため、試験を繰り返すことによって偶発的に過誤の規格外（OOS）の結果を生じ、それにより大規模な調査が必要になり、ワクチンの供給が遅延する恐れがある。他の規制当局が既に試験を実施したロットに対して再度試験を実施することについては、入手可能なあらゆる情報に鑑みて慎重に検討した上で決定することが適切である。</p>
<p>For vaccines produced and authorized in a country, either for domestic use or for export, the NRA of the country should take the responsibility for regulatory oversight of vaccine quality. The NRA/NCL should initially test the vaccine, in addition to carrying out a 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. In the case a vaccine not licensed in the country of manufacture, the NRA that granted the marketing authorization should take full responsibility for regulatory oversight. However, cooperation with the NRA of the producing country is recommended.</p>	<p>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べきである。NRA/NCL は、慎重にサマリープロトコルを審査することに加えて、当初はワクチンに対する試験も実施することが適切である。選択されたパラメータに対する試験を通じて品質の一貫性が確認された場合、以降のロットのリリースについては、製品の性質やそれまでに蓄積された経験に応じて、全試験若しくは一部の選ばれた試験を実施する、又は全く試験を実施しないという選択肢がある。製造国において承認されていないワクチンについては、承認を与える国の NRA に規制上の監視を行う責任がある。しかしながら、製造国の NRA との協調が推奨される。</p>
<p>For self-procured vaccines, the procuring NRA/NCL may consider alternative approaches to be acceptable for assuring the safety and quality of these products. As a minimum, review of the summary protocol is essential. Independent tests may be useful, depending on the history of production, the nature of the product (see section 5.2.3) and the capacity of the NCL.</p>	<p>国連機関を介さずに他国からワクチンを調達している国の NRA/NCL は、その製品の安全性及び品質を保証するための方法として、別の方法を許容することを考慮してもよい。最低限、サマリープロトコル審査は必須である。製造実績、製品の性質（セクション 5.2.3 参照）及び NCL のキャパシティーによっては、当局による試験を行うことが有用かもしれ</p>

<p>Recognition/acceptance of lot release certificates from the NRA/NCL of the country where the vaccine is manufactured, or from another competent NRA/NCL, should also be considered as an alternative (see section 7.1).</p>	<p>ない。ワクチン製造国の NRA/NCL 又は他の権限を有する NRA/NCL が発行したロットリリース証明書を認証 / 受諾することも、代替手段として考慮されるべきである (セクション 7.1 参照)。</p> <p>(注: 参照先はセクション 7.2 が正しいと思われる。)</p>
<p>For vaccines supplied through United Nations agencies, further release by the NRA/NCL of receiving countries is not recommended (see section 7.2), because such products are prequalified by WHO and released by the responsible NRA/NCL.</p>	<p>国連機関を介して供給されているワクチンについては、WHO による事前認定を受けており、責任を有する NRA/NCL によりリリースされているため、受給国の NRA/NCL が更にリリースを行うことは推奨されない (セクション 7.2 参照)。</p> <p>(注: 参照先はセクション 7.3 が正しいと思われる。)</p>
<p><b>3.2. Encouragement of networking and work-sharing</b></p>	<p><b>3.2. ネットワーク形成と業務分担の奨励</b></p>
<p>Regional laboratory networks can serve as a forum for sharing information, exchanging experience on technical issues and facilitating assistance between NRAs/NCLs. It is recommended that WHO regional offices take the lead in establishing regional laboratory networks in areas where these have not yet been developed. It would be useful to have a forum in the regional network for sharing information on lots that were found to be OOS, and this would also be beneficial on a global level.</p>	<p>地域内実験室ネットワークは、情報共有、技術的な問題に関する経験の交換 (相互活用)、NRA/NCL 間の支援の促進等のための意見交換の場として役に立つ。地域内実験室ネットワークが確立していない地域においては、WHO 地域事務局がネットワークの確立を主導することが望ましい。規格外 (OOS) の結果が得られたロットに関する情報共有を行うための場を地域内ネットワークに設けることは有用であり、それは世界規模においても有益である。</p>
<p>Development of a network expands the capacity of individual NRAs/NCLs beyond their own limits, through work-sharing, and ideally, by building confidence in the evaluation performed by other network members, avoids the same lot being tested unnecessarily and repeatedly by different NCLs. The sharing of test results can contribute to reducing the number of animals used for testing and can prevent samples being tested in laboratories that perform certain assays only infrequently, and so may have problems in maintaining technical competence. Work-sharing also enables the development of more complex and specialized methods through repartition of tasks and it provides a support network for problem solving.</p>	<p>ネットワークを確立すれば、業務分担を行うことによって、それぞれの NRA/NCL のキャパシティが自身の限界を超えるまでに増大し、また、理想的には他のネットワークメンバーが行った評価を信頼できるような体制を構築することによって、1つのロットに対して複数の NCL が必要以上に何度も試験を実施しなくて済むようになる。試験結果の共有は試験に使用される動物匹数の削減に貢献し得るし、また、稀にしかその試験を実施せず、それゆえ技術面において能力の維持に問題を抱えるような試験所において試験が実施されるのを防ぐことができるかもしれない。業務分担によって業務が再分割されることにより、より複雑で専門性の高い方法を確立することも可能となり、問題解決を支援するネットワークが生まれる。</p>

<p>Establishing networks would be part of the capacity-building activities for the countries in a region. A fully functional regional laboratory network is a long-term goal, but cooperation can begin in the short term, with sharing of scientific information and experiences with methodologies regarding the evaluation and release of different products. Meetings should be organized periodically to promote transparency and mutual confidence between the NRAs/NCLs.</p>	<p>ネットワークの確立は、その地域内の国々にとって能力開発に係る活動の一環となるだろう。十分に機能的な地域内実験室ネットワークが長期的な目標ではあるが、まずは、科学的な情報や、様々な製品の評価・リリースの手法に関する経験を共有することで、協力を短期的に開始することは可能である。各 NRA/NCL 間での透明性や相互信頼を促進するために、会合を定期的に持つことが適切である。</p>
<p>Although full mutual recognition of lot release certificates among NRAs/NCLs would be ideal, this is a complex issue, with a number of difficulties in practice. Nevertheless an effective regional network can help build the foundations for achieving such a goal.</p>	<p>NRAs/NCLs 間のロットリリース証明書の完全な相互認証が理想的ではあるものの、実行するとなると多くの困難を伴う複雑な問題であると考えられている。それでもなお、効果的な地域内ネットワークは、最終目標を達成するために必要な礎を構築する一助となるだろう。</p>
<p><b>4. Responsibilities of the NRA/NCL and manufacturer in lot release</b></p>	<p><b>4. ロットリリースにおける NRA/NCL 及び製造業者の責任</b></p>
<p>The quality, safety and efficacy of a medicinal product such as a vaccine are the responsibility of the manufacturer. The regulatory authority of the country is responsible for establishing procedures to ensure that this responsibility is met.</p>	<p>製造業者は、ワクチン等の医薬品の品質、安全性及び有効性について責任を有する。その国の規制当局はその責任が確実に果たされるよう、手順を確立する責任を有する。</p>
<p>The same requirements of regulatory oversight should apply to the production of vaccines, whether they are intended for domestic use or for export.</p>	<p>ワクチンが国内向けであるか輸出向けであるかに関わらず、ワクチンの製造に対して同じ規制監視上の要件が適用されることが適切である。</p>
<p><b>4.1 Responsibility of the NRA/NCL in lot release</b></p>	<p><b>4.1 ロットリリースにおける NRA/NCL の責任</b></p>
<p>Marketing authorization for a vaccine should be granted by an NRA, which should also be responsible for continued post authorization monitoring. In carrying out these activities, the NRA should have access to expert advice and laboratory facilities. The activities of the NRA should be backed by legislation, which should include provisions for lot release.</p>	<p>ワクチンの製造販売承認は、NRA によってなされる。NRA は承認後の継続的なモニタリングについても責任を持つべきである。これらの活動を実施する際、NRA は専門家による助言や実験室設備を利用できることが適切である。NRA の活動は、ロットリリースに関する規則が含まれる法令によって裏打ちされるべきである。</p>
<p>An NRA/NCL that undertakes a lot release programme should have sufficient capacity and expertise to evaluate lot release protocols effectively. Timelines and responsibilities of the NRA/NCL for issuing the lot release certificate should be defined as part of the legal provisions. The manufacturer and relevant health authorities should be informed in the event of a delay.</p>	<p>ロットリリースプログラムを実行する NRA/NCL は、効果的にロットリリースプロトコルを評価するために十分なキャパシティーと専門知識を有するべきである。ロットリリース証明書発行のタイムライン及び証明書発行に係る NRA/NCL の責任は、法的な規定の一部として定められるべきである。遅延が発生した場合は、製造業者や関連する保健関連当</p>

	局に通達すべきである。
The NRA/NCL should have the authority to request appropriate samples from manufacturers when required. The samples should be properly identified and portions may be kept for future reference.	NRA/NCL は、必要に応じて製造業者に適切な検体の提出を要求する権限を有するべきである。検体は適切に識別すべきであり、その一部は後で参照できるように保管してもよい。
Where independent testing is required, the NRA/NCL should have the capacity to perform the appropriate tests on all relevant samples (which may include critical upstream components, bulk and finished products) or have access to a laboratory that is competent in the tests. This would require that the NRA/NCL has access to specialized facilities, equipment and expertise. The NCL should be independent of the manufacturer, and staff should not be shared. In particular, there should be a clear separation of lot release activities in cases where the NCL and manufacturer share a site.	当局による試験が必要な場合、NRA/NCL は、すべての関連する検体（重要な上流工程の成分、原液、最終製品を含むかもしれない）に対して適切な試験を実施することができるだけの能力を有するか、あるいはそれらの試験を実施する能力がある試験所を利用可能であることが適切である。すなわち、NRA/NCL は特別な施設、機器、専門技術を利用可能である必要がある。NCL は製造業者から独立していることが適切であり、職員は共有されるべきではない。とりわけ、NCL と製造業者が場所を共有する場合には、ロットリリース活動が明確に区別されることが適切である。
The NRA/NCL should ensure that the mechanism for the independent lot release procedure is made public in a clear and transparent way regarding requirements and timelines, so that the process is completed smoothly and in a timely manner.	当局によるロットリリースのプロセスが円滑かつ適時に完了するために、NRA/NCL は、要件及びタイムラインに関するロットリリース手順の仕組みが、明確かつ透明性のある方法によって公開されるような措置を確実に講じるべきである。
NRA/NCLs of producing/releasing countries have the responsibility to provide information concerning the quality of the lot of a product to the NRA/NCL of an importing country, upon request. Rules and procedures regarding confidentiality of information should be established and the data submitted by manufacturers and other NCLs/NRAs should be kept confidential unless agreed otherwise.	製造国 / 出荷国の NRA/NCL は、輸入国の NRA/NCL の求めに応じて、ロットの品質に関する情報を提供する責任を有する。情報の機密保持に関する規則及び手順を確立し、製造業者や他の NRA/NCL から提出されたデータは、同意がある場合を除き、機密を保持することが適切である。
The NRA/NCL of a producing/releasing country has the responsibility to ensure the production and release of vaccines of assured quality whether they are used within the country or exported. Vaccines for local use and those for export should have the same level of quality.	製造国 / 出荷国の NRA/NCL は、そのワクチンが国内向けであるか輸出向けであるかに関わらず、品質が保証されたワクチンが製造されリリースされるような措置を確実に講じる責任を有する。国内で使用されるワクチンと輸出されるワクチンの品質は同等レベルであることが適切である。
<b>4.2 Responsibility of the Manufacturer in NRA/NCL Lot Release</b>	<b>4.2 NRA/NCL によるロットリリースにおける製造業者の責任</b>
The manufacturer has a number of responsibilities in terms of NRA/NCL lot release. In this regards,	製造業者は NRA/NCL によるロットリリースにおいて下記の責任を負う。

<p>the manufacturer should:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ collaborate with the responsible NRA/NCL to develop the product summary protocol template when requested (the WHO summary protocol of each product could be used as the template);</li> <li>▪ submit each manufacturing and control summary protocol;</li> <li>▪ if requested, submit samples in an appropriate condition, including packaging, leaflet and label;</li> <li>▪ assist the responsible NRA/NCL in technical transfer of testing methods;</li> <li>▪ submit the lot release certificate of the responsible NRA in the case of export products;</li> <li>▪ provide product-specific reagents and working reference materials, as needed;</li> <li>▪ participate in collaborative studies in establishment of a national standard;</li> <li>▪ work with NRA/NCL to resolve any discrepancy in test result;</li> <li>▪ take appropriate action on any issues related to error or non-compliance;</li> <li>▪ take appropriate action on any rejected lots according to GMP requirements (11);</li> <li>▪ provide any documents or other information regarding the quality of the vaccine, as required by the NRA/NCL.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 責任を有する NRA/NCL に要請された場合、製品のサマリープロトコル様式の作成に協力する（WHO の各製剤のサマリープロトコルは雛形として使用可能である）。</li> <li>▪ 個々の製造及び品質管理のサマリープロトコルを提出する。</li> <li>▪ 要請があった場合、適切な状態の検体を提出する。検体には、包装、添付文書、ラベルも含まれる。</li> <li>▪ 試験法の技術移転に関して、責任を有する NRA/NCL を支援する。</li> <li>▪ 製品を輸出する場合には、責任を有する NRA によるロットリリース証明書を提出する。</li> <li>▪ 必要に応じて、製品に特異的な試薬及び常用参照物質を提供する。</li> <li>▪ 国内標準品制定のための共同研究に参加する。</li> <li>▪ 試験結果のいかなる乖離があった場合にも、解決のために NRA/NCL に協力する。</li> <li>▪ 過誤や不適合に関係するいかなる問題にも、適切な対応をとる。</li> <li>▪ いかなる不適合ロットについても、GMP 要求事項に基づいた適切な対応をとる(11)。</li> <li>▪ ワクチンの品質に関するいかなる書類又はその他の情報も、NRA/NCL の求めに応じて提供する。</li> </ul>
<p><b>4.3 Establishment of quality management systems for the NRA/NCL</b></p>	<p><b>4.3 NRA/NCL における品質マネジメントシステムの構築</b></p>
<p>A quality management system (QMS) should be in place to support lot release activities. The QMS system should include the following key elements: trained and qualified personnel, management of records and documentation, identification and retention of samples (when applicable), use of validated test procedures, written procedures, internal and external audit systems, and oversight procedures. The recommendations in the WHO Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products should be applied (1).</p>	<p>ロットリリース業務をサポートするために、品質マネジメントシステム(QMS)が存在しなければならない。QMS に含まれるべき鍵となる要素は、・従事者が訓練を受け適格とされていること、・記録と文書の管理がなされていること、・(該当する場合には)検体が鑑別され保管されていること、・試験手順がバリデーションされていること、・手順書があること、・内部及び外部監査のシステムがあること、・監督の手順があること、である。当局のための生物学的製剤の品質保証に関する WHO ガイドラインにある推奨事項は、適用されるべきである。</p>
<p><b>5. Conducting lot release</b></p>	<p><b>5. ロットリリースの実施</b></p>
<p>The manufacturers' summary protocol should be reviewed by an NRA/NCL, to ensure that</p>	<p>NRA/NCL は、ロットが市場にリリースされるのに先立って、製造業者のサマリープロトコ</p>

<p>specifications defined in the marketing authorization dossier are met before release of a lot onto the market. Product consistency should be assessed through trend analysis on successive lots (see section 6). Where NCLs do not receive consecutive lots, or receive only a small number of the production lots, interpretation of trend may require addition information (e.g. yearly biological product report). Where appropriate, review of the summary protocol can be complemented by independent testing. In case of imported vaccines, any available lot release certificate issued by the responsible NRA/NCL, particularly the one from the producing country, should be considered in the overall assessment of a vaccine lot. If the lot release certificate is not provided together with the summary protocol, the NRA/NCL should have the authority to request it.</p>	<p>ールを照査して、その内容が製造販売承認書に適合していることを確認しなければならない。また連続したロットのトレンド分析によって、製品の一貫性が評価されていない（セクション 6 参照）。NCL が連続したロットを受け取っていない、あるいはごく限られたロットのみを受け取っているような場合には、トレンドを解釈するために追加情報（例：生物学的製剤年次報告）が必要になることもあるだろう。また、適切な環境が整っている場合には、サマリープロトコルの審査を、当局が独自に試験を行うことにより補うことができる。輸入ワクチンの場合には、責任を有する NRA/NCL によって発行されたロットリリース証明書（特に製造国からのもの）があるのであれば、それを、そのワクチンロットの全体的評価の中で考慮に入れるべきである。もしそのようなロットリリース証明書がサマリープロトコルに添付されていなかった場合にはその提出を要求する権限を、NRA/NCL は有しているべきである。</p>
<p>A need for independent testing should be carefully considered in the establishment of the lot release procedures. Assessment of vaccine lots by an NCL can add value to the information provided in the summary protocol, if the testing is performed by experienced, competent and skilled laboratory staff supported by a QMS and appropriate laboratory facilities.</p>	<p>ロットリリース手順を決定する際には、当局による試験の必要性をよく検討するべきである。NCL による試験が、QMS にサポートされた優秀で技量の高い経験豊富なスタッフによって適切な試験設備のもとで行なわれるならば、サマリープロトコルによって提供される情報に価値が付加されることになる。</p>
<p><b>5.1 Protocol review</b></p>	<p><b>5.1 プロトコル審査</b></p>
<p>The manufacturers' summary protocols summarize information taken from the production and test records, according to GMP requirements, to ensure that the lot meets the specifications in the market authorization. In addition, summary protocols submitted to the NRA/NCL should be approved by the person designated as responsible for quality assurance or quality control of the manufacturer. In General, the format and content of the protocol is finalized and approved by the NRA/NCL during the review of the license application. The format of the protocol should be amended in response to changes in the approved production process and should be approved by the NRA/NCL.</p>	<p>製造業者のサマリープロトコルは、GMP 要求事項に従って記録された製造と試験の情報を要約したもので、当該ロットが製造販売承認書の規格を満たしていることを保証するものである。さらに、NRA/NCL に提出されるサマリープロトコルは、製造業者の品質保証又は品質管理の責任者によって承認されていないといけない。サマリープロトコルの様式と内容は、製造販売承認の審査過程で、NRA/NCL によって完成され承認されるのが一般的である。また、承認されている製造工程の変更に応じて、サマリープロトコルの様式も変更され、NRA/NCL によって承認される必要がある。</p>
<p><b>5.1.1 Principles</b></p>	<p><b>5.1.1 原則</b></p>

<p>Protocol review is conducted by qualified NRA/NCL staff. As far as possible, the format of the summary protocol of a specific product should be the same in different markets. However, the format of a summary protocol can vary with respect to additional information required by the NRA of an importing country.</p>	<p>プロトコル審査は、適格性の確認された NRA/NCL の職員によって実施される。流通する市場が異なっても、可能な限り、一つの製品のサマリープロトコル様式は同一であるべきである。しかし、製品を輸入する国の NRA によって要求される付加情報に関しては、サマリープロトコルの様式に多様性はあり得る。</p>
<p>An independent review of critical data from each lot of vaccines is essential, in order to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ assure the consistency of quality of each manufactured lot;</li> <li>▪ obtain confidence in the claimed strength of active components;</li> <li>▪ assess the validity and accuracy of the tests performed.</li> </ul>	<p>下記の目的のために、ワクチンの各ロットの重要データを、当局が独自に照査することが必須である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 品質の製造ロット間での一貫性を保証する。</li> <li>▪ 表示されている有効成分の濃度について、信頼性を確保する。</li> <li>▪ 行われた試験の妥当性と精度を評価する。</li> </ul>
<p>This review encompasses the traceability of critical source materials, active and critical components used in the manufacture of the product, and the results from tests performed by the manufacturer at various stages of production, including tests performed on critical components, intermediates, final bulk and final product.</p>	<p>この照査には、製造工程における重要な原材料や活性のある重要成分についてのトレーサビリティの照査や、重要成分、中間体、最終バルク及び最終製品を含む様々な段階で製造業者が実施した試験結果の照査が含まれる。</p>
<p><b>5.1.2 Summary protocol template</b></p>	<p><b>5.1.2 サマリープロトコル様式</b></p>
<p>Since protocol review is an essential component of the lot release process, it is crucial that the template of the summary protocol is developed carefully on the basis of the approved marketing authorization dossier, and approved by the NRA/NCL. WHO templates are available for some vaccines, but the agreed protocol should also take into account specific requirements in the marketing authorization approved for the product. Any changes to the template due to changes in the manufacturing process or testing should be traceable. The template should be a controlled document and the manufacturer should not change it without the approval of the regulatory authorities. It is important that NRA/NCL staff responsible for reviewing these documents ensure that the latest version of the license is reflected in the summary protocol submitted by the manufacturer.</p>	<p>サマリープロトコル審査は、ロットリリースにおいて欠くことのできない要素である。したがって、サマリープロトコルの様式が製造販売承認書に基づいて注意深く作成され、NRA/NCL によって承認されることは、きわめて重要である。いくつかのワクチンについては WHO のひな形が入手可能であるが、合意にいたるプロトコル様式については、対象となる製品の製造販売承認書に特有の要求事項も考慮に入れるべきである。製造工程や試験の変更に対応した様式の変更は、すべてトレース可能になっていなければならない。様式は管理されるべき文書であり、製造業者が規制当局の承認を得ることなく様式を変更するべきではない。これらの文書の審査に責任を持つ NRA/NCL の職員は、最新の製造販売承認書の内容が製造業者から提出されたサマリープロトコルに反映されていることを確認することが重要である。</p>

Each summary protocol is product-specific, but there are a number of general items (see Table A2.1) that a summary protocol should cover.			サマリープロトコールはそれぞれの製品について個別のものではあるが、記載されるべき多数の一般的項目がある（表 A2.1 参照）		
Table A2.1 Information to be included in the summary protocol for review			表 .		
Items	Essential information to cover	Critical parameters to review	項目	記載されるべき必須の情報	照査すべき重要パラメータ
Identity of manufacturer	Name of the manufacturer	Traceability and identity	製造業者の特定	製造業者の名称	トレーサビリティ、特定可能性
Licence number	Unique license number	Traceability and identity	承認番号	固有の承認番号	トレーサビリティ、特定可能性
Site(s) of manufacturing	Site of manufacturing for each bulk, final bulk and final product	Traceability and identity	製造場所	各原液、最終バルク及び最終製品が製造された場所	トレーサビリティ、特定可能性
Name and lot number	Name and lot numbers of the final products, bulk, final bulk and the diluents if applicable.	Unique, systematic, traceability and identity	名称とロット番号	最終製品、原液、最終バルク及び該当する場合は溶剤の名称とロット番号	ロットごとに独自の番号であるかどうか、系統的であるか、 トレーサビリティ、特定可能性
Lot size	Volume, number of doses and type of container	Listed information should fit within allowed parameters	ロットサイズ	量、用量数、容器の種類	許容されるパラメータ内におさまること
Expiry dates	For each starting material (if applicable), intermediates, final bulk and final product.	Expiry date of each component fits the shelf life of the final product	有効期限	それぞれの中間体、最終バルク、最終製品およびもし可能であれば出発物質の有効期限	すべての要素の有効期限が最終製品の有効期限と矛盾しないこと
Dates of manufacturing	For each critical starting material(e.g. seed lots, cell banks, starting materials of animal origin etc.), intermediate, final bulk and final product	Compared against noted expiry dates etc; to calculate and confirm values	製造年月日	重要な原材料（例えば、シードロット、セルバンク、生物由来原料等） 中間体、最終バルク及び最終製品、それぞれの製造年月日	記載された有効期限等との比較；計算して確認する
Flowchart	Flowchart for the traceability of the manufacturing process for major components including lot numbers	Identity and logic flow for starting materials, intermediates, final bulk and			

		final product confirmed	フローチャート	主な成分の製造工程におけるトレーサビリティを示すフローチャート（各成分の製造番号を含む）	出発物質、中間体、最終バルク、小分製品のロット体系と識別を確認する
Strains and cell substrates	Name, seed lot number, passage number	Strain of production seed and type of cell substrate, lot/bank number, passage number of master and/or working lot/bank are the same as the one approved by NRA on the marketing authorization and/or recommended by WHO (e.g. OPV)(6);	製造用株・細胞基材	名称、シードロット番号、継代数	製造用株の系統及び細胞基材の種類、シードロット/セルバンク番号及びマスター及び/又はワーキングシードロット/セルバンクの継代数が、製造販売承認書によるNRAの承認事項（及び/又はWHOの推奨事項）と一致していること（例・OPV）(6)
Manufacturing process	Each production processes (such as cultivation, purification, inactivation), the methods of quality-control tests as well as their release specifications and the results obtained; the lot number of intermediates and their size/volume, storage conditions.	Confirm they are the same as the approved ones; yields of critical production processes are within the acceptable range	製造工程	製造工程（培養、精製、不活化等）の情報、品質管理試験の方法とその判定基準及び得られた結果 中間体の製造番号とそのサイズ/量、保存条件	承認事項に適合していることを確認する； 重要工程における収量が許容範囲内にあること
Formulation	Amount of active components in the final formulations, with the lot numbers and volumes of bulk concentrates; storage conditions.	Verify calculated and actual values based on information provided	製剤処方	最終処方における有効成分の量（使用された濃縮バルクの製造番号と量の記載を含む） 保存条件	提供された情報に基づき、計算値と実現値を照合する
Quality control tests	Actual results of tests on critical starting materials, intermediates, final bulk and final product and the specification; include the individual tests and the mean value; provide	Demonstrate that the identity, purity, safety, potency (strength) and thermostability of the product are in	品質管理試験	重要な出発物質、中間体、最終バルク、最終製品に対する試験結果と判定基	製品の同定/確認、純度、安全性、力価、熱安

	<p>the starting date of test, method, and a list of reference preparations, standards, critical reagents and their qualification status, plus the performance of relevant reference preparations, standards and internal controls, such as results of assay validity criteria (e.g. slope, intercept, linearity, 50% end points, results of internal controls, challenge doses); provide statistical results, such as mean, geometric mean, standard deviation, 95% confidence intervals, etc, if applicable; include results of failed tests or note invalid tests if a test has been repeated</p>	<p>compliance with the approved specifications; monitor the performance of reference material/test</p>		<p>準（個々の試験成績とその平均値を含む） 試験開始日、方法、使用した参照品類・標準品・重要試薬の一覧及びその適格性、並びに試験成立条件の評価結果（例えば、傾き、切片、直線性、50%エンドポイント、内部標準の結果、攻撃量）等、当該参照品類・標準品・内部標準の性能に関する情報 平均、幾何平均、標準偏差、95%信頼区間などの統計的な結果（該当する場合） 再試験を実施した場合、不適合であった試験の結果又は試験不成立であった旨の記述</p>	<p>定性等が、承認規格に適合していることを証拠に基づいて確認する 参照物質 / 試験の性能を監視する</p>
<p><b>5.1.3 Checklist for protocol review</b></p>			<p><b>5.1.3 プロトコル審査のチェックリスト</b></p>		
<p>Use of checklists in the review of protocols is highly recommended to ensure a complete and thorough review. A checklist should be developed for each section of the protocol, to ensure a complete review of the information. Checklists are usually developed according to the critical parameters in the production and control processes - such as strain and acceptable passage level of seed, acceptable passage level of cell substrate, purification method, methods and release specifications of quality-control tests, and shelf life of intermediates. Checklists are specific to a registered product and/or a test, in accordance with both the marketing authorization dossier and WHO recommendations, and may be a copy of the protocol template with the specific required</p>			<p>プロトコル審査においては、審査を完全かつ徹底的に行うため、チェックリストを使用することが強く推奨される。記載情報の審査を完全なものにするために、プロトコルの各項目に対するチェックリストを作成すべきである。通常、チェックリストは、製造及び品質管理における重要パラメータ（製造用株、シード及び細胞基材の許容継代数、精製方法、品質管理試験の方法と判定基準、中間体の有効期限等）について作成する。チェックリストは、製造販売承認書及び WHO 勧告の両方に従い、承認された製品及び / 又は試験ごとに作成されるものである。審査の際に参照するために必要な製造に係る製品特異的な情報（例えば、細胞株の名称、出発物質、中間体、最終バルク、最終製品の由来、試験方</p>		

<p>manufacturing information included for reference (e.g. name of the cell line, origin, testing methods and specifications for starting materials, intermediates, final bulk and final product).</p>	<p>法及び規格等)を付加したプロトコル様式のコピーがチェックリストとなり得るかもしれない。</p>
<p><b>5.1.4 Protocol review process</b></p>	<p><b>5.1.4 プロトコル審査のプロセス</b></p>
<p>The value of the protocol review process depends on the quality of the information provided by the manufacturer in the summary protocols. Reviewing summary protocols requires a good understanding of the product and of laboratory control methods. A summary protocol for a product can be reviewed by one person, or by a team of experts, depending on the complexity of the product and the structure of the NRA/NCL. Validated software, with adequate access controls and traceability for trending and tracking of the data submitted, may be useful for performing a meaningful review of protocols.</p>	<p>プロトコル審査の有用性は、製造業者から提供されるサマリープロトコル中の情報の質に依存する。サマリープロトコルの審査を行うためには、製品と品質管理試験に対する十分な理解が必要である。1つの製品に対するサマリープロトコルは、当該製品の複雑さや NRA/NCL の組織体制によって、1名で審査される場合もあるし専門家チームにより審査される場合もありうる。トレンド分析や提出されたデータの追跡を行うため、適切なアクセスコントロールとトレーサビリティを有し、適格性が確認されたソフトウェアは、意義深いプロトコル審査を実施するために有用かもしれない。</p>
<p>The lot release process starts with receipt of manufacturers' protocol and test samples, if required, and/or examples of the final label. After initial verification of the label information for the test sample and on the protocol, the protocols are logged into a database or otherwise recorded. At receipt, the first step in protocol review should be to confirm that the manufacturer has used the approved template for the given vaccine. Then the protocols are routed to individuals within the NRAs/NCLs who have already been identified on the basis of their expertise. This should be traceable according to QA management procedures.</p>	<p>ロットリリースのプロセスは、製造業者の作成したプロトコルの受理に加えて、必要であれば試験品及び/又は最終製品のラベル見本の受領により開始される。試験品やプロトコルのラベル情報を最初に確認した後、プロトコルはデータベースに登録あるいは他の方法により記録される。受領の際、プロトコル審査の最初のステップとして、当該ワクチン用に承認された様式を製造業者が使用していることを確認する必要がある。その後、プロトコルは、専門性に応じてあらかじめ決められた NRA/NCL の担当者間で回覧される。この過程は、品質保証の管理手順に従って追跡可能であることが適切である。</p>
<p>If databases are used to capture information for a particular test or section of the protocol, these should already be in place before starting the review process. Databases on lot size, results of tests, performance of reference standards and controls, and so on are useful for tracking and trending of information. The results of tests and performance characteristics of reference standards and controls and specification limits, including appropriate confidence intervals of typical results for a period of time, should be shown. In all cases, databases should be secured to avoid unauthorized addition, revision or deletion of information, and a back-up system should be provided. A separate</p>	<p>特定の試験あるいはプロトコルの項目に関する情報を取り込むためにデータベースを使用する場合は、そのデータベースは、審査を開始する前にセットアップされている必要がある。ロットサイズ、試験結果、標準品やコントロールの性能等に関するデータベースは、情報の追跡やトレンド分析に有用である。試験の結果、標準品やコントロールの性能特性、判定基準(しばらくの間は、代表的な結果における適切な信頼区間を含む)が示される必要がある。どのような場合であっても、データベースは、不正な情報の追加、変更あるいは削除を防ぐためのセキュリティ管理が必要であり、またバックアップシステムも必要と</p>

<p>procedure should be developed for tracking and trending of manufacturers' results and the parameters to be tracked and trended, frequency of periodic reviews, actions to be taken in case of out-of-normal trends, etc.</p>	<p>される。製造業者の結果の追跡とトレンド分析の方法及び対象とするパラメータの種類、定期的な評価の頻度、通常のトレンドからの逸脱が起こった際の対応等について、個別の手順を作成する必要がある。</p>
<p>In general, a particular lot of the product is satisfactory if the protocol review shows that all of the elements described in Table A2.1 have been compared against the characteristics approved in the marketing authorization and have been found to be compliant.</p>	<p>一般的には、プロトコル審査により、表 A2.1 に記載したすべての項目について製造販売承認の承認事項と比較し、準拠していることが確認されれば、そのロットは適合である。</p>
<p>In some countries, for freeze-dried vaccines, the protocol or certificate of analysis of the particular lot of diluent is reviewed. However, this is not done in other countries, since diluents are not considered on their own to be biologicals.</p>	<p>凍結乾燥ワクチンに対し、特定ロットの溶剤に対してプロトコルあるいは分析証明書を審査する国と、溶剤自体は生物学的製剤とは考えられないため、審査しない国がある。</p>
<p><b>5.1.5 Handling discrepancies and OOS results in summary protocols</b></p>	<p><b>5.1.5 サマリープロトコルにおける矛盾や規格外 (OOS) の結果の取り扱い</b></p>
<p>Any discrepancies, errors or OOS found in the summary protocol submitted should be documented and verified before they are communicated to the manufacturer. A procedure to communicate these issues should be developed by the NRA/NCL. This may include formal notification by memo or letter, an email or minutes of telephone discussions. Manufacturers' responses should be reviewed and documented in making the decision on the lot. This can include submission by manufacturer of the corrected page/version of the summary protocol, which then should be traced by the NRA/NCL. Depending upon the nature and severity of the discrepancies or errors, the manufacturer may be asked to perform an investigation to determine the root cause of the issues, including steps for the corrective and preventive actions to avoid similar problems in the future. For imported lots, communication with the NRA of the producing/releasing country may be required. For producing/releasing countries, communication with the country inspectorate may be required. Such information exchange can help to judge the corrective and preventive actions introduced by the manufacturer.</p>	<p>提出されたサマリープロトコルで見つかった矛盾、誤りあるいは規格外 (OOS) は、製造業者に連絡する前に文書として記録し、確認する必要がある。このような事案について照会する際の手順が、NRA/NCL によって作成される必要がある。照会の手順には、正式な文書等による通知、Eメールあるいは電話での議論を含むかもしれない。当該ロットについて決定を下すにあたっては、製造業者からの回答を吟味し文書化する必要がある。このことには、製造業者からサマリープロトコルの訂正されたページあるいは訂正された版が提出され、NRA/NCL において確認するケースが含まれる。矛盾あるいは誤りの本質と重大性に応じて、製造業者は、矛盾の根本的な原因を究明するための調査を実施し、同様の問題の再発を防ぐための是正処置や予防処置を講ずることが求められるかもしれない。輸入口ットについては、製造国 / 出荷国の NRA と情報交換することが必要かもしれない。製造国 / 出荷国の場合は、その国の査察当局と連絡を取り合う必要が在るかもしれない。このような情報交換は、製造業者が実施した是正処置や予防処置の是非を判断する助けになり得る。</p>
<p><b>5.2 Independent testing</b></p>	<p><b>5.2 当局による試験</b></p>

<p>Independent testing enables the NCL to monitor key product parameters and consistency of production on the basis of its own data. The development of NCL technical expertise also enables other issues regarding quality control of products to be independently assessed when they arise.</p>	<p>独自に試験を実施することにより、NCL は、製品の重要パラメータや製造の一貫性を、自らのデータに基づいてモニターすることが可能になる。NCL における技術的専門性の形成は、製品の品質管理に係る問題等が起こったときに、その問題等について NCL が独立にアセスメントすることを可能にする。</p>
<p>If quality testing is performed by a laboratory other than the NCL, the laboratory should be contracted, information exchange should be handled in a confidential manner, and there should be a system to ensure that there is no conflict of interest. The qualification of the laboratory should be assessed, and the performance of the laboratory testing should be evaluated by the NRA/NCL according to WHO recommendations (2). The final decision on the test results lies with the responsible NRA/NCL.</p>	<p>NCL 以外の試験所で品質試験を行う場合には、当該試験所とは契約を結び、情報交換は機密性を確保して取扱い、利益相反がないことを保証するためのシステムが必要である。試験所の適格性、試験技能は、WHO 勧告 (2) に従って、NRA/NCL により評価される必要がある。試験結果に基づき最終的な判定を行うのは、責任を有する NRA/NCL の役目である。</p>
<p><b>5.2.1 Purpose of independent testing</b></p>	<p><b>5.2.1 当局による試験を実施する目的</b></p>
<p>A lot release testing programme allows NCLs to verify the test results of manufacturers. When testing is performed in a systematic way by a qualified NCL, it can help to monitor the continuing suitability of the methods and reference materials and allow detection of possible drifts in these parameters that are unaccounted-for. This can serve as feedback to the marketing authorization, in case a need is identified to revise the specification in the marketing authorization dossier, and the expertise can be used to aid GMP inspectors in a coordinated approach. Testing by NCLs also maintains independent expertise in the test methods. This is important for the overall competence of an NCL in effectively monitoring the product.</p>	<p>ロットリリース試験の実施により、NCL が製造業者の試験結果を確認することが可能になる。試験が、認定された NCL により体系的に実施されるのであれば、試験法や参照物質の適切性が維持されていることを監視することや、これらのパラメータの原因不明な変動の疑いを検出可能にするための助けになる。こうしたことは、製造販売承認書の規格を変更する必要性を見出した場合には、承認事項にフィードバックする助けになり得るし、NCL の専門性は、GMP 査察部門と協力することにより、GMP 査察官を補佐することに生かし得る。NCL が試験を実施することによって、NCL 独自の試験方法に係る専門性も維持される。これは、製品を効果的に監視するという NCL の総合的な適格性において重要である。</p>
<p><b>5.2.2 Prerequisites for setting up independent testing for lot release</b></p>	<p><b>5.2.2 ロットリリースのための当局による試験をセットアップする前提条件</b></p>
<p>A defined strategy for testing needs to be established as part of the overall policy on lot release. Knowledge of the marketing authorization dossier is essential for identifying and assessing the critical parameters for testing. Ideally, the NCL staff should be involved in the marketing authorization evaluation process (at least so far as concerns information on pharmaceutical quality).</p>	<p>試験実施に係る明確な方針は、ロットリリースポリシー全体の一部として確立される必要がある。製造販売承認書を熟知することは、試験を行う上で重要なパラメータを見極め、評価するために必須である。理想的には、NCL 職員は、製造販売承認の審査の過程（少なくとも品質に係る関連情報までについて）に関与することが適切である。</p>

<p>A good QMS is essential when setting up a testing policy. The QMS should include a quality assurance system that is appropriate for testing laboratories, that is based on internationally recognized quality standards, and that undergoes regular internal and external review (see WHO Guidelines (1)).</p>	<p>試験実施ポリシーをセットアップするためには、適切な QMS が必須である。QMS には、国際的に認知された品質標準に基づく試験所のための品質保証システムが必要であり、定期的に内部評価や外部評価が行われている必要がある（WHO ガイドライン (1) 参照）。</p>
<p>This would include aspects of technical staff training, maintenance of equipment, standard operating procedures (SOPs) for techniques, daily running of the system, and dealing with OOS results. The NCL should have sufficient skilled, trained and qualified personnel with the appropriate technical and scientific expertise, and appropriate equipment and infrastructure should be available.</p>	<p>QMS には、技術職員のトレーニング、設備機器の維持管理、技術的な事項に関する標準作業手順書（SOP）、システムの日常的な運用、そして規格外（OOS）の結果の取扱いなどに関する事項が含まれる。NCL は、適切な技術的及び科学的専門性を有し、技能があり、訓練されて資格認定を受けた十分な数の職員を有し、適切な設備機器 / 施設を利用できる必要がある。</p>
<p>Relevant test methods should be validated following quality assurance standards (including equipment qualification) if independent testing has to be performed. It is also necessary to establish documented and approved procedures and guidelines, both for internal use and for transparency with regard to partners, including other NCLs and the manufacturer of the product.</p>	<p>当局による試験を実施する必要がある場合には、当該試験法に対して（機器の適格性を含め）QA 標準に従ったバリデーションが必要である。また、内部的な使用及び他国の NCL や当該製品の製造業者を含め関係者に対する透明性を確保するため、文書化し承認を受けた手順やガイドラインを制定する必要がある。</p>
<p>While not necessarily a prerequisite, good communication with the manufacturer of the product is an important element in developing an effective system. NCLs should discuss with the manufacturer the transfer of assays, if required. This should begin as early as possible in the marketing authorization process, to allow for transfer and qualification/validation of the methodology prior to application to the first lot for lot release testing. Since specifications for some biological assays (e.g. potency, purity) are dependent on the analytical technique used, comparison of testing results between the NCL and the manufacturer is important to avoid potential discrepancies that may be related to the methodology used and not to the quality of the product.</p>	<p>前提条件として必須ではないが、製造業者との良好なコミュニケーションは効果的なシステムを築くために重要な要素である。NCL は、必要に応じて試験法の移転について製造業者と協議する必要がある。このプロセスは、最初のロットリリース試験の申請前に試験法の移転と適格性評価 / バリデーションが可能となるように、製造販売承認の審査のできるだけ早い段階で開始する必要がある。ある種の生物学的試験法（例えば、力価、純度等）に対する規格は、使用する分析法に依存するため、NCL と製造業者間の試験結果の比較は、製品の品質ではなく試験法に関連して起こる可能性がある潜在的な不一致を避けるために重要である。</p>
<p><b>5.2.3 Establishment of a testing policy</b></p>	<p><b>5.2.3 試験実施ポリシーの制定</b></p>
<p>Implementation of a lot release testing policy should be considered by the NCL only if the prerequisites noted in section 5.2.2 have been addressed. Testing under inappropriate conditions may</p>	<p>5.2.2 に挙げた前提条件を満たす場合に限り、NCL によりロットリリース試験実施ポリシーの導入を考えるべきである。不適切な条件下での試験実施は、不正確あるいは誤解を招く</p>

<p>generate inaccurate or misleading data and cause unnecessary delay or rejection of lots that meet specifications.</p>	<p>データを生じさせ、不必要な遅延を生じたり規格に適合しているロットを不合格にする可能性がある。</p>
<p>The decision whether to conduct independent testing at the NCL should take into account the capacity of the NCL and the information available from other NRAs/NCLs that may also release the same product.</p>	<p>NCL で独自に試験を実施するかどうかの判断をする際には、その NCL の能力、及び同じ製品のロットリリースをしている他国の NRA/NCL から得られる情報を考慮に入れる必要がある。</p>
<p>A testing policy should be established for each product and should consider four main questions:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Should the vaccine be tested by an independent authority?</li> <li>2. If testing is required, what critical parameters should be tested by the NCL?</li> <li>3. Should testing be done on every lot or on a reduced percentage of lots?</li> <li>4. Are testing results available from another NCL?</li> </ol>	<p>試験実施ポリシーは、個別の製品毎に別々に制定すべきであり、以下の4主要項目について考慮する必要がある：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 当該ワクチンは、規制当局において試験すべきか？</li> <li>2. 試験実施が必要な場合、NCLにより試験を実施すべき重要なパラメータは何か？</li> <li>3. 試験を全ロットに対して実施すべきか？それとも一部ロットに対して実施すべきか？</li> <li>4. 他国NCLからの試験結果が利用可能か？</li> </ol>
<p>Information influencing the decisions includes the nature of the final product (live or inactivated), the biological nature and complexity of source material, the complexity, robustness and level of control of the manufacturing process, and the nature and complexity of the quality control methods. An important factor is the manufacturer's production history, which can be obtained from summary protocol and/or yearly biologic product reports, which, in some circumstances (see below) contain production and testing information. Other information to be considered includes the GMP inspection report, adverse event following immunization (AEFI) report, product complaint and other PMS safety and quality information. The testing policy for the same product at other NCLs may also be taken into consideration in establishing the testing policy.</p>	<p>決定に影響を及ぼす情報としては、最終製品の性質（生ワクチン、不活化ワクチン）、原材料の生物学的な性質や複雑さ、製造工程の複雑さ、頑健性、管理レベル、品質管理方法の性質や複雑さなどがある。サマリープロトコール及び/又は製造と試験に関する情報を含む生物学的製剤年次報告（場合によっては；下記参照）から得られる当該製造業者の製造実績は、重要な要素である。考慮すべき他の情報として、GMP 査察報告、予防接種後有害事象（AEFI）報告、製品への苦情、その他市販後の安全性・品質情報などがある。同じ製品に対する他国 NCL の試験実施ポリシーも、ポリシー制定における参考となり得る。</p>
<p>A risk based analysis for a particular product can help to determine if testing is required and, if so, at what frequency. A model procedure for such a risk analysis is given in Appendix 1.</p>	<p>特定の製品に対するリスクに基づく分析は、試験が必要かどうかや、どれくらいの頻度で試験すべきかを決定するのに役立つ。このようなリスク分析の実施モデルが付録 1 に収載されている。</p>
<p>An annual review of the important parameters, based on data provided in the lot release protocol to</p>	<p>ロットリリースプロトコールの中で NRA/ NCL へ提供されるデータに基づいて、重要なパ</p>

<p>the NRA/NCL, can be used to support the evaluation of consistency for each product. Other information based on marketing authorization or inspection issues is also relevant but is not always available to the NCL, particularly when the NCL and the NRA are separate institutions or when intergovernmental mutual recognition agreements for GMP inspections are not in place for imported products.</p>	<p>ラメータを年次レビューすることは、各製品の一貫性の評価に役立てることができる。製造販売承認又は査察に関連する事項に基づく他の情報も関連性はあるが、特に NCL と NRA が別々の機関である場合、あるいは、GMP 査察のための政府間の相互承認協定が輸入品に適用されていない場合には、必ずしも NCL がこれらの情報を利用できる訳ではない。</p>
<p>In some countries, yearly biologic product reports are requested from the manufacturer for each vaccine (12). This information is used to assess product consistency. It is particularly helpful in markets where a limited number of lots is released, as it provides more comprehensive information on which to base the decision on whether to test, or the testing frequency and the type of testing required for each vaccine.</p>	<p>いくつかの国では、ワクチンごとに製造業者から生物学的製品年次報告を提出することが要求されている(12)。この情報は、製品の一貫性を評価するために使用される。生物学的製品年次報告は、試験するかどうかの決定の根拠とする上で、また、各ワクチンに求められる試験の実施頻度及び必要な試験項目を決定する上で、より包括的な情報を提供する上で、限定的な数のロットがリリースされる市場では、特に有用である。</p>
<p><b>5.2.4 Criteria for selection of tests for lot release and percentage of lots to be tested</b></p>	<p><b>5.2.4 ロットリリース試験の選択及び試験すべきロットの割合に関する基準</b></p>
<p>Once the decision to perform testing is taken, the NCL should concentrate on the selection of critical elements from the marketing authorization requirements to be tested, and the percentage of lots to be tested.</p>	<p>試験を実施する決定がなされたら、NCL は、製造販売承認事項から試験すべき重要要素と試験すべきロットの割合を決めることに集中すべきである。</p>
<p>Key elements of focus where tests may be considered necessary include appearance, identity, potency, specific safety and, for some products, thermostability (e.g. OPV). Systematic testing of simple physical-chemical parameters may not be the highest priority when considering the best use of resources. Some parameters are better monitored through other tools, such as GMP compliance (e.g. sterility testing by aseptic process validation and environmental monitoring by the manufacturer). In all cases, the added value of the independent results for the tests chosen should be carefully considered in the context of the overall evaluation of the lot.</p>	<p>試験が必要と見なされる鍵となる要素には、外観、同定 / 確認、力価、特定の安全性といくつかの製品については熱安定性（例えば OPV）が含まれる。リソースを最大限に活用することを考慮した場合、単純な物理化学的パラメータの系統的な検査を最優先しなくてもよい。いくつかのパラメータは、GMP 適合性調査（例：無菌試験に対する製造業者による無菌性プロセスバリデーション及び環境モニタリング）などの他の手段で、より良く監視されている。全ての場合において、選択された試験で得られる当局の結果が、当該ロットの総合評価にどのような付加価値をもたらすかを慎重に考慮すべきである。</p>
<p>Testing is generally focused on the final product. The formulated final bulk may be tested in some cases (e.g. in the case of combination vaccines). Nevertheless, a complete evaluation of the properties in question may require assessment of upstream components (e.g. monovalent bulks). This may also</p>	<p>試験は、通常、最終製品に焦点が当てられる。いくつかのケースでは、製剤化の最終バルク（混合ワクチンの場合など）を試験してもよい。しかしながら、問題としている特性を完全に評価するには、上流の構成要素（例えば、単価バルク）の評価が必要な場合がある。</p>

<p>be necessary if test procedures cannot be applied to final products (e.g. if the presence of adjuvant in the final product prevents immunochemical analyses).</p>	<p>これは、試験手順が最終製品に適用することができない場合（例えば、最終製品中のアジュバントが免疫化学的分析を妨げる場合）においても、必要な場合がある。</p>
<p>Specific attention should be paid to new vaccines (as well as new manufacturers) for which there is little accumulated experience, and to sophisticated combined vaccines for which testing and interpretation of results may be complicated.</p>	<p>新規ワクチン（新たな製造業者もだが）は蓄積された経験がほとんどなく、また、高度な技術が用いられている混合ワクチンは試験や試験結果の解釈が複雑になり得る。したがって、これらには特別な注意を払うべきである。</p>
<p>The development and adoption of more effective test methods should be encouraged and should be approved by the NRA. If a different test method is used by the NCL, then - in case of data discrepancies between the manufacturer and the NCL - the approved test method defined in the marketing authorization should be used to solve the test issue.</p>	<p>より効果的な試験方法を開発し採用することは、奨励されるべきであり、NRAによって承認されるべきである。もし、異なる試験方法がNCLで使用されており、製造業者及びNCL間でデータが乖離する場合には、試験の問題点を解決するために、製造販売承認で定められた承認済みの試験方法を使用すべきである。</p>
<p>There should be a regular review of the testing policy in order to re-evaluate the need and appropriateness in the current situation. Additional tests may be included, or existing tests deleted, as required. Informal testing outside a planned programme without sufficient preparation should be avoided, as this can generate non-relevant or misleading test results.</p>	<p>現在の状況における必要性や妥当性を再評価するために、試験実施ポリシーの定期的な見直しが必要である。必要に応じて、試験を追加したり、既存の試験を削除してもよい。十分な準備もせず、計画プログラム外の非公式試験を行うことは、無関係もしくは誤解を招くような試験結果を生じさせ得るので、避けるべきである。</p>
<p>The percentage of lots of a given product to be covered by the testing programme should be clearly defined in advance. If a reduced percentage of lots is tested, the lots should be representative of the total production (e.g. selected number of bulks covering a maximum of final lots, or selection of filled lots issued from the same bulk). If less than 100% of lots are tested, the choice of lots to be tested should be in the hands of the NCL, and the manufacturer should not be aware in advance of which lots will undergo testing.</p>	<p>試験プログラムによりカバーされる製品のロット数の割合は、事前に明確に定められるべきである。一部のロットが試験される場合は、そのロットは総生産を代表しているべきである（例えば、最終ロットの最大数を包括するバルク数を選択する、同じバルクに由来する充填ロットを選ぶなど）。試験を行うロットが100%未満の場合、試験対象となるロットの選択はNCLの手でなされるべきであり、どのロットが試験されるかについて、製造業者は、事前に知るべきでない。</p>
<p>The percentage of lots tested should be monitored and revised, if necessary, on the basis of experience with the product and data from the yearly biological product report (e.g. good consistency over a significant period may lead to reduction of the percentage of lots covered, while observance of an undue number of failing results and/or specific testing issues may result in an increase in the percentage of lots to be tested).</p>	<p>製品に関する経験と生物学的製剤年次報告からのデータに基づき、必要に応じて、試験するロットの割合をチェックして見直すべきである。（例：かなりの期間にわたって良い一貫性があれば、カバーするロットの割合を減らすことにつながり得る。一方で、失敗の結果及び/又は固有の試験に関する問題が過度に多く見受けられた場合は、ロットの割合の増加をもたらす得る）</p>

<p>Development of testing methodology and capability should begin as soon as possible for both the responsible NRA/NCL and the manufacturer, possibly at the stage of clinical trials. However, while testing of samples by an NCL for clinical trial approval is recommended in WHO guidelines (13), this is not considered lot release per se. Although additional guidance in this area is needed, this document focuses only on the lot release procedure for licensed products.</p>	<p>試験方法とその実施能力の開発は、責任を有する NRA/ NCL と製造業者の両方において、できるだけ早く（可能であれば臨床試験段階で）開始する必要がある。しかし、臨床試験の承認段階での NCL によるサンプルの試験は、WHO のガイドラインで推奨されているものの（11）、これはロットリリースそのものとはみなされない。この分野での追加的なガイダンスは必要であるが、本文書では、承認を受けた製品のロットリリース手順にのみ焦点を当てている。</p>
<p><b>5.2.5 Importance of reference preparations for lot release</b></p>	<p><b>5.2.5 ロットリリースのための参照品類の重要性</b></p>
<p>Appropriate use of reference preparations in independent testing is of critical importance for the interpretation of the results. This has a particular impact on the ability to make relevant comparisons between test results from different laboratories (e.g. manufacturer and NCL) and on the decision-making process.</p>	<p>当局による試験において参照品類を適切に使用することは、結果を解釈する上で極めて重要である。これは、異なる試験所（例えば製造業者と NCL）における試験結果を関連づけて比較することを可能にし、意思決定過程に、特に影響を与える。</p>
<p>Control charts of critical parameters of reference preparations should be kept, to monitor performance over time. This allows overview of the performance of both the reference preparation and the method. For example, it could show if there has been a trend or a shift in the reference standard attributes - such as slope, intercept or 50% end point - that may indicate problems with the stability of the reference standard or changes in other assay systems (e.g. animals, cells, critical reagents). Other examples of the utility of trend analysis are assay validity criteria based on 95% confidence intervals. If the assay validity criteria on any attribute of reference standard, slope, intercept, etc or potency of control are based on 95% confidence intervals, and the actual data does not show approximately 95% acceptance of the assay based on that particular attribute, there may be problems with setting the limits or performance of that attribute.</p>	<p>参照品類の重要なパラメータの管理図は、時間経過にともなう性能の変化を監視するために維持されるべきである。これにより、参照品類及び（その参照品類を使用する）試験の両方の性能を概観することが可能になる。例えば、参照標準品の安定性の問題又は他のアッセイ系（動物、細胞、重要試薬など）の変化を指し示す、参照標準品の特性（傾き、切片、50%エンドポイントなど）における一定の変動傾向やずれがあるかどうかについて、この管理図は表すことができる。トレンド分析の有用性を示すもう一つの例としては、95%信頼区間に基づいて定められた試験成立条件がある。もし、参照標準品の特性やコントロールの傾き、切片、力価に関する試験成立条件が95%信頼区間に基づいて設定されていて、実際のデータが、特定の特性に基づいて設定されたアッセイのおおよそ95%の許容範囲に収まらないような場合、その特性に関する範囲や性能の設定に何か問題があるかもしれない。</p>
<p>The observations from this exercise can be important for feedback to marketing authorization authorities and/or bodies involved in biological standardization activities and can also be used to</p>	<p>これらの活動を通じて観察されることは、製造販売承認当局及び/又は生物学的標準化活動に関与する団体へのフィードバックとして重要なものとなりうるし、また、使用中の参照</p>

evaluate the appropriateness of the reference materials used and/or the need for new ones.	物質の妥当性及び/又は新規の参照物質の必要性を評価するためにも利用されうる。
Reference Reagents are developed to improve standardisation of assays. They are becoming increasingly important in the context of new vaccines, such as multicomponent vaccines. In many cases, the Reference Reagents are established and prepared by the manufacturer as they are often product specific. These Reference Reagents should be calibrated in International Units, against an International Standard when one exists.	参照試薬は、アッセイの標準化を改善するために開発される。これらは、多成分ワクチンなどの新しいワクチンにおいて、ますます重要になってきている。参照試薬はしばしば製品固有のものであることから、多くの場合、製造業者により参照試薬が確立され調製される。国際標準品が存在する場合は、これらの参照試薬は、国際単位を付与するように国際標準品に対して校正されるべきである。
<b>5.2.6 Standards</b>	<b>5.2.6 標準品</b>
The intention of the WHO International Standards is to serve as a basis for calibration of secondary standards (e.g. regional and national standards) (14). Generally, the International Standards are not used directly in the assays as a working standard. The regional or national standard is calibrated against International Standard, to make a common working standard available to NCLs and manufacturers.	WHO 国際標準品の目的は、二次標準品（例えば、地域標準品や国内標準品）の校正のための基準として機能することである（14）。一般的に国際標準品は、常用標準品としてアッセイに直接使用されることはない。地域標準品又は国内標準品は、NCL や製造業者が共通の常用標準品を利用できるように、国際標準品に対して校正されている。
The regional or national standards should be established by a collaborative study, which should include the manufacturers. Practical aspects of secondary standard preparation need to be considered at regional level, and a suitable concept for development, establishment, distribution and use of regional reference preparations should be put in place.	地域標準品又は国内標準品は、製造業者を含む共同研究によって制定することが適切である。二次標準品の実用面における事項は、地域において考慮し、地域標準品の開発、制定、配布及び使用に関する考え方を定めておくことが適切である。
<b>5.2.7 Practical considerations</b>	<b>5.2.7 実務的な留意事項</b>
The number of samples of the final lot or upstream components requested by NCLs should be appropriate for the testing required, and the sampling procedures should ensure the representativeness of the lot in question. A system should be in place for recording, tracking and appropriate storage of all samples upon receipt from the manufacturer.	最終ロット又はそれより上流の成分について、NCL から（製造業者に対して提出することを）要求するサンプルの数は、必要とされている試験に見合ったものでなければならない。また、サンプリングの手順は、サンプルが当該ロットを代表するものとなることを担保する方法でなければならない。製造業者から受領して以降、すべてのサンプルについて記録し、追跡し、適切に保管するためのシステムが整備されていなければならない。
It may be necessary to obtain product-specific reference materials or reagents from the manufacturer. The amount requested should be relevant to the amount of testing to be performed and	製品特異的な参照物質や試薬を、製造業者から入手することが必要な場合がある。（そうした場合に NCL から製造業者に提出することを）要求する物質の量は、実施する試験の分量

<p>not place undue stress on the supply of the material, as stocks of these are often limited.</p>	<p>に見合ったものであるべきである。そうした物質のストックはしばしば限られているので、供給することについて過度の負担をかけるべきではない。</p>
<p>The time required for testing is an important issue, as it can greatly influence the supply chain and can have a significant impact when products have short shelf-lives. This can be of particular concern when <i>in vivo</i> tests, which can take several weeks to complete, are involved. Under certain circumstances, the NRA/NCL may agree to receive samples from manufacturers before they have completed their own test procedures, so that testing by the NCL is done in parallel. In such cases, the lot cannot be released by the NCL until all the test results from the manufacturer have been received (including the completed and signed final summary protocol with their test results). The NCL should evaluate the risk and benefit of parallel testing, taking into account the frequency of rejection of lots by either the manufacturer or the NCL.</p>	<p>製品の供給体制に大きな影響を及ぼし、有効期間の短い製品については無視のできない影響をあたえることがあり得るので、試験の実施に要する時間は重要な問題である。このことは、完了するまでに数週間を要するような <i>in vivo</i> 試験が関係している場合には、特に懸念される。特定の状況下においては、NCL が（製造業者と）併行して試験を実施できるよう、製造業者が試験を完了する前にサンプルを受領することについて、NRA/NCL が同意することもあり得る。そのような場合には、製造業者が行ったすべての試験結果（それらの試験結果について記載され、完成し署名された最終版のサマリープロトコルを含む）を受領するまで、NCL はそのロットをリリースすることはできない。NCL は、製造業者と NCL のいずれかで不適となるロットの頻度を考慮に入れて、併行試験のリスクとベネフィットを評価すべきである。</p>
<p>When animals are used for testing, the NCL should be aware of the potential variability of the source, housing and handling of animals. It is desirable to apply the “3R” principles (reduction, replacement, refinement) to minimize the use of animals, for ethical reasons. Validated <i>in vitro</i> alternatives should be favoured wherever possible. However, the type of testing should be driven by the scientific need for valid relevant data. Moreover, in the spirit of minimizing animal testing worldwide, agreements should be sought with the NCL of the exporting country or with other NCLs, in a mutual recognition or collaborative agreement, in order to utilize the results of animal testing already performed by another NCL.</p>	<p>試験に動物が使用される場合には、動物の供給元、飼育環境及び取扱いにばらつきのある可能性があることについて、NCL は注意を払う必要がある。3R の原則 (reduction, replacement, refinement ; 削減、代替、改善) を適用して、倫理的な理由から動物の使用を最小限にとどめることが望ましい。適格性が確認された <i>in vitro</i> 代替試験法が利用できるのであれば、それを選択することが好ましい。しかしながら、根拠の確実なデータを得るための科学的な必要性に応じて、試験のタイプを選択すべきである。さらに、全世界で実施される動物試験を最少化するという精神に則って、輸出国の NCL 又はその他の NCL と相互認証又は協力に関する協定を結んで、他国の NCL において先行して実施された動物試験の結果を利用するように努力すべきである。</p>
<p><b>5.2.8 Release specifications</b></p>	<p><b>5.2.8 合否判定の基準</b></p>
<p>NRA/NCL lot release should pertain only to products that have a valid marketing authorization in which specifications have been approved by the competent NRA of the country using the vaccine.</p>	<p>NRA/NCL によるロットリリースは、ワクチン使用国の権限を有する NRA によって承認規格が規定された製造販売承認が、その時点で有効である製品に対してのみ適用されること</p>

	が適切である。
Since these specifications are used to judge the test results, it is important to have a mechanism in place to allow the testing NCL to be aware of the latest version of the approved license specifications. Ideally, the responsible NCL staff should be involved in assessing the test methods, validity criteria and the product specifications in the decision-making process for authorization.	試験結果を判定するためにこれらの規格が使われるので、試験を実施する NCL が最新の承認規格を知ることができるしくみがあることが重要である。理想的には、担当する NCL 職員が、承認審査の意思決定プロセスにおいて、試験方法、試験成立条件及び製品規格の評価に関与することが適切である。
<b>5.2.9 Evaluation of NCL results</b>	<b>5.2.9 NCL の試験結果の評価</b>
The NCL test results should be assessed against the specifications approved in the marketing authorization dossier. It is understood that the variability expected in the results for a given test method for a given product should already be taken into account in the specifications. To be in compliance with the marketing authorization, the test result should fall within the defined acceptance criteria, which are based on the validated methodology used by the NCL, and the specifications approved in the marketing authorization (15).	NCL の試験結果は、製造販売承認書の承認規格に対して評価されなければならない。ある製品にある試験法を適用した場合に予期される試験結果のばらつきについては、あらかじめそれを考慮に入れた上で規格を設定すべきものとして理解されている。製造販売承認事項に適合するためには、その試験結果は、適格性が確認された NCL の試験法に基づいて定められた許容基準と製造販売承認書の承認規格の範囲内にななければならない (15)。
The NCL should clearly define its retest policy and determine how, if applicable, the combination of results is carried out and how these results are evaluated. The acceptance criteria should also be predefined and laid down in relevant SOPs.	NCL は、再試験に関する方針を明確に定めて、該当する場合には、結果をどのように組み合わせ、どのように評価するかについて決めておく必要がある。また、その際の許容基準をあらかじめ定めて、該当する SOP の中に規定しておくべきである。
The NCL should have a predefined standard procedure for dealing with results that do not comply with the specifications. This should include confirmation that the results reflect the actual quality of the lot tested and are not due to analytical error by the NCL, or to the influence of variables unrelated to the product.	NCL は、規格に不適合の結果の取り扱いに関する標準的な手順をあらかじめ定めておくべきである。この手順には、その試験結果が当該ロットの実際の品質を反映したものであり、NCL による分析の失敗や当該製品には無関係の要因の影響ではないことの確認を含めることが適切である。
The manufacturer should be notified when an OOS result is confirmed and exchanges should ensue to try to identify the cause of the discrepancy.	規格外 (OOS) の結果が確認された場合には、そのことを製造業者に通知し、情報交換することにより、製造業者と NCL の結果の不一致の原因を明らかにするよう努めなければならない。
A test report, including the results and outcome of all of the testing, should be prepared for final evaluation of the lot and the decision-making process.	当該ロットの最終的な評価と意思決定を行うに当たり、実施したすべての試験の結果とその判定を含む試験報告書が作成されなければならない。

<p>A feedback mechanism from the NCL to the NRA and/or the GMP inspectorate is highly advisable, in order to coordinate and optimize regulatory actions (e.g. urging license variation or refinement of product specification based on trend analysis).</p>	<p>規制行為（例えば、緊急の承認事項一部変更、トレンド分析に基づく製品規格の改善等）を調整し最適化するために、NCL から NRA 及び / 又は GMP 査察当局へのフィードバックのしくみを持つことが強く勧められる。</p>
<p><b>6. Data monitoring</b></p>	<p><b>6. データモニタリング</b></p>
<p>All critical quantitative data from quality-control results, and especially potency, from the manufacturer or other sources, should be used for trend analysis as an essential part of lot release. Statistical analysis should be conducted once sufficient data has been accumulated. The alert or warning limits and action limits of consistency trends should be defined on statistical grounds. In general, when data are distributed normally, <math>\pm 2</math> and <math>\pm 3</math> standard deviations of the mean are set for the alert or warning limits and action limits respectively. The variability and precision of the test should be considered when defining the limits. Care should be taken in interpreting such limits when they are based on small datasets. Trend analysis of key parameters may be requested from manufacturers or from the responsible NRA/NCL. More complex specific trend analysis statistical methods can be used when sufficient data and expertise are available, particularly when data are not normally distributed. In addition, a set of data from a certain period (e.g. 6 months or 1 year) should be analyzed statistically, compared to data of the previous period, in order to detect any significant differences or shift in trends.</p>	<p>製造業者や他の情報源から得られる品質管理の結果におけるすべての重要な定量的なデータ（とりわけ力価）については、ロットリリースの必須要件の一つとしてトレンド分析に供されるべきである。十分なデータが蓄積されたら、統計的な解析が実施されなければならない。一貫性のトレンドに関する警報 / 警戒限界及び処置限界を、統計学的な根拠に基づいて定めておく必要がある。一般的には、データが正規分布している場合には、平均値の <math>\pm 2SD</math>、<math>\pm 3SD</math> をそれぞれ警報 / 警戒限界、処置限界に設定している。限界値を定める場合には、試験法のばらつきと精度を考慮に入れる必要がある。少数のデータに基づいて限界値を定めた場合には、解釈に注意を要する。鍵となるパラメータのトレンド分析が、製造業者又は責任を有する NRA/NCL において必要になる場合がある。十分なデータと専門性が利用できる場合、特にデータが正規分布していない場合には、より複雑で特別なトレンド分析の統計学的方法を適用してもよい。加えて、ある期間内（例えば、6 か月又は 1 年）に得られたデータについて、トレンドにおける有意な差異や変動を検出するために、前の期間に得られたデータと比較して統計学的に分析することが適切である。</p>
<p>An SOP should be developed to describe this tracking and trending of manufacturers' and, where available, the NCL's results. This procedure will describe parameters to be tracked and trended, the frequency of periodic reviews, criteria for judgment, and actions to be taken in the case of outlier results, etc.</p>	<p>製造業者の結果及び、利用可能な場合には NCL の結果について、追跡とトレンド分析に関する手順を記載した SOP を作成する必要がある。この手順には、追跡とトレンド分析の対象とするパラメータ、定期的な評価の頻度、判断の基準、逸脱したトレンドが検出された場合に取られる処置等が含まれる。</p>
<p><b>6.1 Trend analysis including the data from the NCL</b></p>	<p><b>6.1 NCL によって得られたデータを含むトレンド分析</b></p>
<p>In cases where independent testing of lots is performed at the NCL, all data from these tests, including performance of reference standards and controls, should also be trended and analyzed. It should</p>	<p>NCL によってロットごとの試験が独自に実施される場合には、標準品や対照品の性能を含めて、NCL が実施した試験のすべてのデータについても、トレンドを追跡して分析しなけ</p>

<p>be kept in mind that not all countries test all consecutive lots from a manufacturer. In such cases, the trends should be interpreted with caution and additional information from the manufacturer may be required, either directly or through contact with the relevant national inspectorate.</p>	<p>ればならない。その際に、必ずしもすべての国が製造業者におけるすべての連続的なロットを対象に試験を実施しているわけではないことに留意すべきである。そうした場合には、トレンドの解釈には注意を要し、直接あるいは関係する国家査察当局を介して、製造業者に追加情報を求めることがあるかもしれない。</p>
<p><b>6.2 Comparison of results of the manufacturer with those of the NCL</b></p>	<p><b>6.2 製造業者と NCL の結果の比較</b></p>
<p>Results from the NCL should be compared with those of the manufacturer. Any systematic differences should be documented. Any differences in trends should be investigated and resolved, in collaboration with the manufacturer. Testing by the NCL may, however, occur months after the manufacturers' release, so this should be taken into consideration when the NCL makes the comparison.</p>	<p>NCL において得られた結果は、製造業者において得られた結果と比較されるべきである。あらゆる系統だった差異は、文書化されなければならない。あらゆるトレンドにおける差異は、製造業者の協力のもとに調査され、解決されることが適切である。しかしながら、NCL における試験は、製造業者の数か月後に実施される場合もあるので、比較を行う際にはこのことに留意する必要がある。</p>
<p><b>7. Evaluation of the lot and the decision-making process</b></p>	<p><b>7. ロットの評価と意思決定プロセス</b></p>
<p><b>7.1 Establishment of decision-making procedures</b></p>	<p><b>7.1 意思決定手順の確立</b></p>
<p>The authority responsible for issuing a release certificate may differ between countries. Therefore, it is critical that the roles and responsibilities of both the NRA and the NCL are clearly defined, particularly when they are separate entities. When all elements are available for final evaluation, a formal decision-making process should be in place to decide whether the lot can be released. An SOP should be in place to describe clearly the process and required elements for the final decision. Good coordination and communication are needed, especially when different bodies are involved in this process.</p>	<p>ロットリリース証明書の発行に責任をもつ当局は、国によって異なっているかもしれない。それゆえ、とりわけ NRA と NCL が別々の実体である場合には、NRA と NCL 両者の役割と責任を明確に規定しておくことが重要である。最終審査に必要なすべての要素が整った段階で、当該ロットをリリースすることができるかどうかを決定する正式な意思決定プロセスが作動することが適切である。最終決定のプロセスとそれに必要な要素を明確に規定した SOP が作成されていないと、とりわけ異なる組織がこのプロセスに係わっている場合には、良好な協力関係と意思疎通が必要である。</p>
<p>In order to provide continuity and to develop expertise on each product, it is desirable that product specialists are assigned with the responsibility for managing the relevant information for particular products. A general lot release process chart should be in place, outlining the lot approval process and the persons responsible for each activity.</p>	<p>おのこの製品に関して、連続性を維持し専門性を深めるために、その特定の製品に関する関連情報を管理する専任の責任者を任命することが望ましい。ロットの承認プロセスと各段階の責任者についての概略を記載した全体的なロットリリースの流れ図を作成しておくことが適切である。</p>
<p>The competent authority's approach to independent lot release should be appropriately described in</p>	<p>権限を有する当局によるロットリリースの実施方法については、NRA/NCL の業務流れ図の</p>

<p>the NRA/NCL process charts. Procedures should cover the options used: release upon review of summary protocol only and/or release upon review of summary protocol plus independent testing by the NCL. They should also define how and by whom the final decision is taken on the basis of the formal written conclusions of the defined options used. SOPs or documents are necessary to cover the essential elements presented below.</p>	<p>中に適切に記載されるべきである。手順には、用いられる選択肢（サマリープロトコールの審査のみによるリリース；サマリープロトコールの審査と NCL による独自の試験によるリリース）が網羅されるべきである。また、手順には、用いた選択肢の正式な結果文書に基づいて、誰がどのように最終決定を下すかについても規定されるべきである。SOP 又は他の文書は、下記の必須要件をカバーしている必要がある。</p>
<p>1. An SOP for summary protocol review should describe acceptance criteria for the completeness of the summary protocol, and all reviewing steps up to and including the final conclusion on the summary protocol (e.g. need for manufactures' correction, review of corrected pages, investigation, conclusion).</p>	<p>1. サマリープロトコールの審査に関する SOP には、サマリープロトコールの完全性に関する許容基準、及びサマリープロトコールに関する最終決定を含む審査のすべての段階（例えば、製造業者による修正の必要性、修正されたページの審査、調査、結論）について記載されているべきである。</p>
<p>The NRA/NCL should produce a formal written conclusion regarding the summary protocol review. A summary decision form should be filled out to ensure compliance with approved specifications and should be signed by the responsible staff.</p>	<p>NRA/NCL は、サマリープロトコールの審査に関して、正式な文書による結論を下すべきである。決定事項要約書の様式に記入して、承認規格に適合していることを確実に確認し、責任者による署名がなされるべきである。</p>
<p>2. An SOP should describe the acceptance criteria for NCL test results and record all the individual test results in certificate(s) of analysis.</p>	<p>2. NCL の試験結果に対する許容基準、及びすべての個別の試験結果を分析証明書に記録することについて SOP に記載すべきである。</p>
<p>For the lot release following independent testing by the NRA/NCL, a formal written conclusion form containing the outcome of test results should be developed. A summary decision form should be used to capture the test results and ensure compliance with approved specifications, and should be signed by the responsible staff.</p>	<p>NRA/NCL による試験実施後にロットリリースされる場合、試験結果に基づく判定を含む正式な決定文書の様式を作成する必要がある。決定事項要約書の様式は、試験結果を把握し、承認規格に適合していることを確認するために用いられ、責任者による署名がなされるべきである。</p>
<p>A retest policy should be developed in accordance with general quality assurance principles, in order to define the policy for retesting and handling of OOS results. In addition, an SOP should be in place to give guidance on retest policy according to product-specific recommendations (e.g. combination of results, calculation method). In the event of non compliance, a full traceability investigation should be conducted on test reports, and the manufacturer should be contacted for further investigation. As part of the quality assurance, in the event of derogation, an SOP should outline the decision-making</p>	<p>再試験を実施する際のポリシーや規格外（OOS）の結果の取扱いについて明確にするために、一般的な品質保証の原則にしたがって再試験ポリシーを制定すべきである。加えて、製品ごとの勧告（例えば、結果の組み合わせ方、計算法）にしたがった、再試験ポリシーに関するガイダンスを提供する SOP を用意する必要がある。不適合事例については、試験報告書について全体を通してのトレーサビリティの精査を行い、さらなる調査のために製造業者に連絡をとることが適切である。品質保証の一環として、逸脱事例については、文</p>

<p>process, including documentation and written criteria to support the decision made.</p>	<p>書化と意思決定の助けになる基準を含む意思決定プロセスの概略が、SOP に記載されていることが適切である。</p>
<p>3. An SOP should be available that describes the acceptance criteria for release of vaccines in exceptional cases, which deviate from the normal procedure. Examples include release for an emergency/crisis situation, urgent need due to a critical supply shortage, when information is pending regarding correction of the summary protocol, or in the event of discrepancies between the test results of the NCL and the manufacturer. The procedure should be developed on the basis of a risk-benefit analysis that takes into account all available information. This should be applied only by the staff officially responsible for signing the release certificate. Documentation supporting compliance with approved specifications (summary protocol review and test reports, if applicable) should be included.</p>	<p>3. 通常の手順からの逸脱が必要な例外的なケースにおける、ワクチンのロットリリース許容基準を記載した SOP を利用できることが適切である。例外的なケースには、緊急/危機的状況におけるロットリリース、重大な供給不足による緊急需要、サマリープロトコルの訂正に関する情報が未確定な場合、NCL と製造業者の試験結果に不一致がある場合などが含まれる。すべての利用可能な情報を考慮に入れたリスク/ベネフィット解析に基づいて、手順が制定されるべきである。この手順は、ロットリリース証明書に署名する公式の責任を有する職員によってのみ実施されるべきである。承認規格への適合性を支持する文書（可能であれば、サマリープロトコル審査と試験の報告書）が含まれることが適切である。</p>
<p>All the steps in the decision-making process should be documented.</p>	<p>意思決定プロセスのすべての段階が文書化される必要がある。</p>
<p><b>7.2 Recognition of, and confidence in, lot release by other NRAs/NCLs</b></p>	<p><b>7.2 他の NRA/NCL によって実施されたロットリリースの承認/信頼</b></p>
<p>In cases where a lot has already been released by another NRA/NCL, it may be possible to accept that lot for release on the basis of the existing release certificate. Processes for doing this may range from a list of countries that are acceptable to the importing country, through to mutual recognition agreements. Examples are described below.</p>	<p>他の NRA/NCL によってすでにリリースされているロットの場合には、すでにあるロットリリース証明書に基づいて、当該ロットのリリースを受け入れることも可能かも知れない。このことを実施するプロセスには、輸入国にとって受け入れ可能な国のリストを保有することから相互承認協定を締結することまで、幅があるだろう。以下に例を示す。</p>
<p>Establishment of mutual recognition agreements is a legal approach. Many NRAs/NCLs use such agreements to: enhance international regulatory cooperation in order to maintain high standards of product safety and quality; reduce the regulatory burden for NRAs/NCLs and manufacturers; and improve the free flow of goods and increase the accessibility of medicinal products globally. Reciprocal mutual recognition of release certificates involves a number of legal aspects that should be addressed; however, the key to successful mutual recognition is the building of mutual confidence between the interested parties. This requires strong collaboration and communication between the</p>	<p>相互承認協定の締結は、法的なアプローチである。多くの NRA/NCL がそのような協定を、高いレベルでの製品の安全性と品質を維持する目的で規制に関する国際的な協力を促進するため；NRA/NCL 及び製造業者における規制に係わる負担を軽減するため；物品の自由な流通を改善し世界的に医薬品を入手しやすくするために利用している。ロットリリース証明書の互恵的な相互承認には、取り組むべき多くの法的問題を伴う。しかしながら、相互承認の成功にとって鍵となることは、当事者間の相互信頼を構築することである。これには、異なる NRA/NCL 間の強い協力とコミュニケーション及び高いレベルの透明性が求めら</p>

different NRAs/NCLs and a good level of transparency.	れる。
Examples of agreements range from accepting the test results provided by another NCL, thus avoiding repeat testing and facilitating harmonization without compromising the safety and quality of the product, to full mutual recognition of the lot release certificate. The test results provided by another NCL can thus be used in addition to the protocol review by the local NRA/NCL, when they lot release the product.	協定の事例には、他国の NCL から提供される試験結果を受け入れることにより試験の繰り返しを避け、製品の安全性と品質を損なうことなく国際調和を促進することから、ロットリリース証明書の完全な相互承認までである。ロットリリースを実施するにあたり、現地の NRA/NCL によるサマリープロトコルの審査に加えて、このように他国の NCL から提供される試験結果を利用することができる。
Situations may exist where a two-way recognition of certificates or test results is not possible, owing to technical or other limitations. However, even in cases where reciprocity is not attainable, an NRA/NCL may still wish to recognise a release certificate from another NRA/NCL. This should be possible, provided the releasing NRA/NCL has clearly established procedures that are transparent and relevant to the NRA/NCL wishing to recognize the certificate or test results.	技術的又はその他の制約のために、証明書や試験結果の双方向の承認が不可能な状況があるかも知れない。しかしながら、双方向性が達成できない場合であっても、ある NRA/NCL が、他国の NRA/NCL が発行したロットリリース証明書の受け入れを希望することはできる。このことは、ロットリリースを実施した NRA/NCL が明確な手順を確立しており、それが証明書や試験結果の受け入れを希望している NRA/NCL にとって透明性があり妥当な場合に、可能となるに違いない。
These types of approaches provide the advantage of limiting repeated evaluation and testing, and serve to streamline the release procedure.	こうしたアプローチには、評価や試験の繰り返しを避けることができる利点があり、ロットリリースの手順を能率的にする。
It is important to note that the product manufacturers should be involved in the establishment of an agreement to share product information, since there are issues of confidentiality that need to be addressed.	守秘義務を要する問題があるので、製品情報を共有する合意の成立には製造業者が関与していなければならない点に留意することが重要である。
When these types of arrangements are foreseen, specific SOPs should be developed to establish clearly what information is necessary and how it should be received and processed before final release on to the local market is accepted.	この種の調整が予想されるとき、対象地域での最終的なロットリリースが承認される前にどのような情報が必要で、それらをどのようにして受け取り、どう取り扱うべきかを明確にするための SOP も作成されるべきである。
<b>7.3 Release certificate issued by the NRA/NCL of a producing/releasing country for United Nations procurement</b>	<b>7.3 国連調達のための製品を製造/リリースしている国の NRA/NCL によって交付されるリリース証明書</b>
The responsible NRAs/NCLs are required to issue a certificate of release for vaccines that are distributed through United Nations agencies (16). Vaccines distributed through United Nations	国連機関（16）を介して供与されるワクチンに責任を有する NRA/NCL は、そのワクチンのロットリリース証明書を発行することが求められる。国連機関を介して供与されるワク

<p>agencies are prequalified by WHO, to ensure that the products comply with the quality and safety standards established by the Organization. This release certificate is issued on the basis of, as a minimum, a review of the lot summary protocol for the relevant lot.</p>	<p>チンは、WHO が定めた品質及び安全性基準に適合していることを保証するために、WHO により事前認定を受けている。このリリース証明書は少なくとも当該ロットのサマリープロトコールの審査を受けた上で発行される。</p>
<p>The responsible NRA/NCL plays a key role in ensuring that products meet the specifications outlined in the marketing authorization and WHO recommendations. This is achieved by maintaining regulatory oversight, assessing and approving changes to manufacturing processes - including testing and specifications, compliance with GMP - and PMS of AEFI. The release certificate issued by the responsible NRA/NCL should be forwarded by the United Nations agencies to the NRA/NCL of the receiving country, and the summary protocol will be provided upon request.</p>	<p>責任を有する NRA/NCL は、その製品が製造販売承認書や WHO の勧告に示されている規格に合致していることを確かめる重要な役割を果たす。これは、規制監督機能の維持、試験法と規格及び GMP の遵守も含めた製造プロセスに関する変更の評価と承認、予防接種後有害事象の市販後調査によって達成される。責任を有する NRA/NCL が発行するリリース証明書は、国連機関から受取国の NRA/NCL に転送され、要求に応じてサマリープロトコールも提供される。</p>
<p>The receiving country may wish to review the summary protocol to develop its competency and have an overview of the vaccine quality.</p>	<p>受取国はその能力を高めることとワクチン品質の把握を目的として、サマリープロトコールを審査することを希望してもよい。</p>
<p>In some countries, testing is undertaken on the product received by a competent laboratory, in order to strengthen the NCLs' capacity and obtain information on the quality of the product at the receiving site. If a deficient result is detected, the responsible NRA/NCL should be consulted.</p>	<p>いくつかの国では、NCL の能力強化と受入れ場所での製品の品質に関する情報の取得を目的として、受け取った製品に対する試験が資格のある試験所によって実施されている。もし品質に関して不適格な結果が生じた場合には、責任を有する NRA/NCL に相談すべきである。</p>
<p><b>8. Lot release certificate</b></p>	<p><b>8. ロットリリース証明書</b></p>
<p>A release certificate for each vaccine lot should be issued by the NRA/NCL and sent to the manufacturer, confirming that the particular lot meets the approved specifications and related provisions. The release certificate is the official document authorizing the manufacturer to release the lot on to the market. The certificate may include the following information:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● name and address of manufacturer;</li> <li>● site(s) of manufacturing;</li> <li>● trade name and/or common name of product</li> <li>● marketing authorization number</li> </ul>	<p>各ワクチンロットのリリース証明書は NRA/NCL から発行され、個々のロットが承認された規格や関連のある規定に合致していることを裏付けるものとして、製造業者に送られるべきである。このリリース証明書は、製造業者が個々のワクチンロットを市場に出荷することを許可する公式文書である。証明書は以下の情報を含むことが望ましい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製造業者の名称と所在地</li> <li>● 製造された場所</li> <li>● 製品の商品名 及び / 又は 一般的名称</li> <li>● 製造販売承認番号</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● lot number(s) (including sub-lot numbers and packaging lot numbers if necessary)</li> <li>● type of container</li> <li>● number of doses per container</li> <li>● number of containers/lot size</li> <li>● date of start of period of validity (e.g. manufacturing date) and/or expiry date</li> <li>● storage condition</li> <li>● signature and function of the authorized person and the agent authorized to issue the certificate</li> <li>● the date of issue of the certificate</li> <li>● the certificate number</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ロット番号（必要であればサブロット番号、包装ロット番号を含む）</li> <li>● 容器の種類</li> <li>● 容器あたりの用量数</li> <li>● 容器の数/ロットサイズ</li> <li>● 有効期間の開始の日付（例：製造日）及び/又は 使用期限の日付</li> <li>● 保存条件</li> <li>● 承認者の署名と役職及び証明書の発行機関の名称</li> <li>● 証明書発行日</li> <li>● 証明書番号</li> </ul>
<p>Other details - such as dosage form, strength of the product, registration code (NRA/NCL code for lot release) - may also be included in the certificate, according to the requirements of different countries.</p>	<p>それぞれの国の要求事項にしたがって、証明書には、剤型、製品の効力、登録コード（ロットリリースのための NRA/NCL コード）など、上記以外の詳細情報が含まれる場合もある。</p>
<p>The conclusion should be included clearly in the certificate, stating, for example: "The lot mentioned above complies with the relevant specification in the marketing authorization and provisions for the release of biological products and has been approved for release". The statement should also give an indication of the basis for the release decision (e.g. evaluation of summary protocol, independent laboratory testing, specific procedures laid down in defined document <del>etc.</del> as appropriate).</p>	<p>結論は証明書の中に明確に記載されるべきである。例「上記のロットは、製造販売承認書の規格と生物学的製剤のリリースに関する規定を満たし、その販売が承認されました。」声明はリリース決定の根拠（例：サマリープロトコルの評価、独立した試験所による試験結果、明確に定められた文書の中で規定されている特定の手順など）も明示するべきである。</p>
<p>For lots that fail to comply with the provisions, a different form should be issued, ideally with a different color from the approval certificate, which clearly states that the lot is non-compliant.</p>	<p>規定に合致しなかったロットについては、そのロットが不適合であることを明示する異なる様式の書類（理想的にはリリース証明書とは異なる色の用紙を使用）を発行すべきである。</p>
<p>It is advisable that the language on the lot release certificate is the national language, with an English translation of the information.</p>	<p>ロットリリース証明書で使用される言語は、現地の言葉に加えて英訳文を掲載することを推奨する。</p>
<p><b>Authors and acknowledgements</b></p>	<p><b>著者及び謝辞</b></p>
<p>&lt; 略 &gt;</p>	<p>&lt; 略 &gt;</p>

Reference	参考文献
<p>1. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-second report</i>. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO Technical Report Series, No. 822), Annex 2.</p> <p>2. <i>Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities</i>. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/V&amp;B/99.01).</p> <p>3. <i>WHO NRA assessment tools/indicators</i>. Geneva, World Health Organization, 2008 (<a href="http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_regulation/nra_rp_info/en/index.html">http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_regulation/nra_rp_info/en/index.html</a>, accessed 28 February 2013).</p> <p>4. <i>Training manual: licensing, lot release, laboratory access</i>. Geneva, World Health Organization, 2001 (Document WHO/V&amp;B/01.16).</p> <p>5. Requirements for dried BCG vaccines. In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-sixth report</i>. Geneva, World Health Organization, 1987 (WHO Technical Report Series, No. 745), Annex 2.</p> <p>6. Recommendations for the production and control of poliomyelitis vaccine (oral). In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fiftieth report</i>. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO Technical Report Series, No. 904), Annex 1.</p> <p>7. Requirements for measles, mumps and rubella vaccines and combined vaccines (live). In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-third report</i>. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO Technical Report Series, No. 840), Annex 3.</p> <p>8. Requirements for diphtheria, tetanus, pertussis and combined vaccines. In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth report</i>. Geneva, World Health Organization, 1990 (WHO Technical Report Series, No. 800), Annex 2.</p> <p>9. Guidelines for assuring the quality, safety, and efficacy of human papillomavirus vaccines. In:</p>	

<p><i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-seventh report.</i> Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO Technical Report Series, No. 962), Annex 1.</p> <p>10. Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report.</i> Geneva, World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report Series, No. 941), Annex 3.</p> <p>11. Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. In: <i>WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report.</i> Geneva, World Health Organization 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.</p> <p>12. <i>Yearly biologic product reports for lot release.</i> Ottawa, Health Canada, 2008 (<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/index-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/index-eng.php</a>, accessed 23 February 2013).</p> <p>13. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fifth report.</i> Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 932), Annex 1.</p> <p>14. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards. In: <i>WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-fifth report.</i> Geneva, World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, No. 932), Annex 2.</p> <p>15. Cuervo M, Yanes A. Comparison between in vitro potency tests for Cuban Hepatitis B vaccine: contribution to the standardization process. <i>Biologicals</i>, 2004, 32:171–176. 16. <i>Procedure for assessing the acceptability, in principle, of vaccines for purchase by United Nations agencies.</i> Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/VSQ/97.06).</p>	
<b>Appendix 1</b>	<b>付属文書 1</b>
<b>A model procedure to document the decision-making process in lot release</b>	<b>ロットリリースにおける意思決定過程を文書化する手順のモデル</b>

<p>This Appendix is intended to assist NCLs in documentation of the information and the process used in the evaluation of specific issues in vaccine lot release. Examples include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ release of vaccine lots in emergency situations such as a vaccine shortage due to a disease outbreak, natural disaster, manufacturing problems (e.g. OOS) <del>etc.</del> or other unforeseen circumstances;</li> <li>■ periodic evaluation of the frequency of independent testing (to consider modification, suspension or continuation of the current strategy);</li> <li>■ periodic evaluation of tests performed for lot release of a particular product (to consider deletion, inclusion or modification of given tests).</li> </ul>	<p>この付属文書は、ワクチンのロットリリースに特有の問題を評価する際に使用される情報とプロセスについて、NCL による文書化を手助けすることを意図している。特有の問題の例を以下に挙げる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ 疾病の大流行、自然災害、製造上の問題（例：OOS）その他の予見できない状況に起因するワクチン不足などの緊急事態下でのワクチンロットリリース</li> <li>■ 当局による試験の頻度の定期的評価（現在の戦略の変更、停止又は継続を検討するために）</li> <li>■ 特定の製品のロットリリースで実施される試験の定期的評価（所定の試験の削除、追加又は修正を検討するために）</li> </ul>
<p>Since each situation is specific, it is expected that modifications to the structure and content of this template may be required in order for it to be applicable to different issues.</p>	<p>状況はそれぞれに特異的なものなので、雛形を異なる問題に適用するために、その構成と内容を修正することが必要になるとと思われる。</p>
<p><b>1. Issue</b> Define the problem/issue to be analysed.</p> <p><b>2. Purpose/objective</b> Outline the purpose and/or objectives of this analysis (for instance, to evaluate the consistency of production of a vaccine) and explore whether changes to the frequency of independent testing or elimination of a specific test are justified on the basis of the consistency of production.</p> <p><b>3. Background</b> Give a brief history of the problem/issue and identify critical information.</p> <p><b>4. Issue analysis</b> List all key components of the issue to be analysed, taking into account relevant information from the</p>	<p><b>1. 問題点</b> 分析すべき問題/課題を明確にする。</p> <p><b>2. 目的/目標</b> この分析の目的及び/又は目標を簡略に記載する（例：ワクチン製造の一貫性を評価し、製造の一貫性に基づいて当局による試験の頻度の変更や特定の試験の削除が正当化できるかどうかを探究する。） (注：原文の括弧の位置に誤りがあると判断した)</p> <p><b>3. 背景</b> 問題点 / 論点の経緯の概略を記載し、重要な情報を同定する。</p> <p><b>4. 問題の分析</b></p>

NCL/NRA and manufacturers. Justify the results/conclusions with regulatory and scientific data, including published and unpublished information.

### 5. Options analysis

- List all the options considered to address the issue/problem, including the status quo.
- List and discuss the positive and negative aspects of each option.
- Outline the proposed solution or accepted alternative and why it was selected.
- If relevant, discuss the benefits and costs of the proposed solution compared to the benefits and costs of the other solutions.

### 6. Considerations

Identify any additional relevant information. For instance, discuss with other NCLs that are responsible for releasing this vaccine in other countries, in order to share information regarding production and quality control of this vaccine.

### 7. Recommendations

Indicate what the recommendation is and who is responsible for its approval.

### 8. Implementation and evaluation plan

Show how the proposed changes will be implemented in terms of timing, organizational and personnel changes and resource allocation.

Indicate when and how the proposed changes will be evaluated and against what benchmarks.

### 9. References and attachments

Include any references, reports and relevant information used in the risk analysis, such as GMP

NCL/NRA 及び製造業者からの関連情報を考慮に入れて、分析すべき問題の全ての重要な構成要素をリスト化する。結果 / 結論を規制及び科学的なデータ (公表 / 未公表情報を含む) に照らし合わせて整合性を取る (正当化する)。

### 5. 選択肢の分析

- 課題 / 問題に対処する全ての選択肢を、現状維持も含めてリスト化する。
- それぞれの選択肢の利点と欠点をリスト化し、検討する。
- 提案された解決策、又は受け入れられた選択肢とそれが選ばれた理由を簡略に記す。
- 該当する場合には、提案された解決策とその他の選択肢の費用対効果を比較検討する。

### 6. 留意事項

あらゆる付加的な関連情報を同定する (例: あるワクチンのリリースに関して責任を持つ他国の NCL との間で当該ワクチンの製造と品質管理に関する情報を共有するために議論の場を持つ)。

### 7. 推奨

推奨内容とそれを承認する責任者を示す。

### 8. 実施と評価計画

提案された変更が、タイミング、組織上及び人事上の変更及び資源分配に関してどのように実行されるかを示す。

提案された変更がいつ、どのようにして評価され、何をベンチマークにするのかを示す。

### 9. 参照文献と添付資料

リスク分析において使用されたあらゆる参照文献、報告書、関連情報を含む。(例: GMP 査

<p>inspection report, regulatory post-marketing unit report, quality-control product report from the NCL, and/or a summary of decisions regarding variations submitted for regulatory approval.</p> <p>I approve the recommendation proposed in this analysis,</p> <p>Dr [insert name] Director of National Control Laboratory</p>	<p>察報告、当局の市販後調査部門の報告、NCLの品質管理製品報告書、及び/又は一部変更承認に関する決定の概要)。</p> <p>私は本分析において提案された推奨事項を承認します。</p> <p>氏名を記入 NCL 所長</p>
--	--

### III . 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌 以下の論文別刷りは総合研究報告書に3か年分をまとめて掲載した

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takayama-Ito M, Nakamichi K, Kinoshita H, Kakiuchi S, <u>Kurane I</u> , Saijo M, Lim CK.	A sensitive <i>in vitro</i> assay for the de tection of residual viable rabies virus in inactivated rab ies vaccines.	Biologicals	42	42-47	2014
Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I.	Identification of TL-Om1, an Adult T-Cell Leukemia (ATL) Cell Line, as Reference Material for Quantitative PCR for Human T-Lymphotropic Virus 1.	J Clin Microbiol.	53	587 - 596	2015
Mizukami T, Momose H, Kuramitsu M, Takizawa K, Araki K, Furuhata K, Ishii KJ, Hamaguchi I, Yamaguchi K.	System vaccinology for the evaluation of influenza vaccine safety by multiplex gene detection of novel biomarkers in a preclinical study and batch release test.	PLoS One.	9	e1018 35.	2014
Kasama Y, Mizukami T, Kusunoki H, Peveling-Oberhag J, Nishito Y, Ozawa M, Kohara M, Mizuochi T, Tsukiyama-Kohara K.	B-cell-intrinsic hepatitis C virus expression leads to B-cell-lymphomage nesis and induction of NF- $\kappa$ B signalling.	PLoS One	9	e9137 3	2014
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	Vol.17 No.9	611 - 614	2014

# 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

### 平成26年度 研究組織

#### 研究代表者

渡邊治雄 国立感染症研究所 所長

#### 研究分担者

倉根一郎	国立感染症研究所	副所長
脇田隆字	国立感染症研究所	ウイルス第二部 部長
浜口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 部長
西條政幸	国立感染症研究所	ウイルス第一部 部長
竹田 誠	国立感染症研究所	ウイルス第三部 部長
柴山恵吾	国立感染症研究所	細菌第二部 部長
加藤 篤	国立感染症研究所	品質保証・管理部 部長
板村繁之	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 室長
多屋馨子	国立感染症研究所	感染症疫学センター 室長
柊元 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
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

林 昌宏	国立感染症研究所	ウイルス第一部 室長
伊藤(高山)睦代	国立感染症研究所	ウイルス第一部
高崎智彦	国立感染症研究所	ウイルス第一部 室長
田島 茂	国立感染症研究所	ウイルス第一部
山口幸恵	国立感染症研究所	ウイルス第一部
垣内五月	国立感染症研究所	ウイルス第一部
堀谷まどか	国立感染症研究所	ウイルス第一部
石井孝司	国立感染症研究所	ウイルス第二部 室長

清原知子	国立感染症研究所	ウイルス第二部
駒瀬勝啓	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
森 嘉生	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
木所 稔	国立感染症研究所	ウイルス第三部 室長
蒲地一成	国立感染症研究所	細菌第二部 室長
持田恵子	国立感染症研究所	細菌第二部
岩城正昭	国立感染症研究所	細菌第二部
水上拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部 室長
落合雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部 室長
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
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