

滞り無く審査するには、紙ベースの提出の他に、少なくとも電子媒体での SLP 提出は必須であると結論づけた。また、1 ロットの審査には約 4 時間必要であるとした。現在の人員で審査するには効率化が課題であると考えられた。

#### D. 考察

本年度より、血液製剤への SLP 審査導入に向けた検討を開始した。BRN のアセスメントクライテリアでは、血液製剤のロットリリースにおいて SLP 審査が求められている点、ワクチン製剤については既に SLP 審査が導入されている点、および、本年度報告された薬機法違反を鑑みた感染研による毎ロットの製造確認の必要性の 3 点により、SLP の導入は必須であるとの結論に至った。

ワクチン製剤との最大の違いは、すべての血液製剤の SLP 審査が血液・安全性研究部に集中する点、およびすべての原料が献血血液および、海外の場合は一部非献血(売血)など、異なる疫学環境下で採血された血液を原料としている点などが上げられた。これらを考慮しつつ、今後は、血液製剤協会の協力を得て SLP 導入に向けて活動する予定である。

血液製剤への SLP 審査が導入されれば日本の特定生物製剤全般についての SLP の審査の実施が可能となり、我が国のロットリリースで、安全性や有効性に関する国家検定に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認するシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

#### E. 結論

本研究により、血液製剤への SLP 導入は必須であると考えられ、まずはグロブリン製剤から導入を開始し順次対象製剤を拡大し、最終的には全血液製剤について SLP 審査を実施に向け準備を進めることとなった。

#### 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に関する研究

分担研究報告書

インフルエンザワクチンの国家検定試験に関する調査・研究

研究分担者	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
研究協力者	原田 勇一	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
	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
	佐藤佳代子	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：ワクチンの品質は製造販売承認、GMP 調査、国家検定などの制度によって維持されている。近年、製造・試験記録等要約書（SLP）の審査が国家検定の一部として運用され始めた。また、ワクチン製造技術の向上や GMP に基づく品質管理能力の向上などから国家検定試験の試験項目や国家検定として二重に品質管理試験を実施していく必要性についての見直しが必要となっている。本研究では、インフルエンザ HA ワクチンの検定基準に定められた試験項目について、製剤の特性、製造方法、試験成績の再現性の観点から国家検定として品質管理試験を実施する有益性について分析した。その結果、ワクチン株が毎年のように変更になるワクチンの特性を考慮すると、力価試験である SRD 試験においては十分な試験条件や測定基準などの事前検討が必要であることから検定試験として実施する意義は高いと考えられた。現在、検定試験として実施されているその他のエーテル否定試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試験については、必ずしも検定試験として実施する意義は高いとは言えず試験項目として見直しの対象になると考えられる。しかしながら、新規に同種製剤を製造する製造所がある場合に備えた対応は必要と考えられる。また、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると思われる。

#### A. 研究目的

ワクチンの国家レベルでの品質管理は、製造販売承認、GMP 調査、国家検定などの制度によって維持されている。2012 年には製造・試験記録等要約書（SLP）に対する審査が国家検定の一部として本格的に運用されるようになった。国家検定ではこれまで全ロットに対して検定試験を実施してきた。しかしながら、ワクチン製造技術の発展による品質の向上、また GMP に基づく品質管

理能力の向上があり、一方で人的、経済的資源の合理化が求められている状況を考慮すると、国家検定の試験項目や国家検定として二重に品質管理試験を実施していく必要性についても見直す時期ではないかと考えられる。

本研究では、インフルエンザワクチンの国家検定試験を実施していく上で、全ロットに対して試験を実施する必要性や試験項目の見直しを検討するのに資することを目

的として、インフルエンザワクチンの品質管理試験及び国家検定試験の現状について分析を行った。

## B. 研究方法

インフルエンザ HA ワクチンの検定基準に定められた試験項目について、製剤の特性、製造方法、試験成績の再現性の観点から品質管理試験として二重に独立して試験を実施する有益性について分析を行った。

## C. 研究結果

1) インフルエンザ HA ワクチンの検定基準に定められた試験によって管理しようとする品質についての検討

現在、検定としては SLP 審査及び小分製品に対して力価試験、エーテル否定試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試験の5つの試験が実施されている。

力価試験はワクチンの有効性に関連する力価を測定する試験である。力価試験としては生物学的製剤基準に「一元放射免疫拡散試験又は卵中和試験を行う」とされている。しかしながら、2000年に一元放射免疫拡散 (SRD) 試験が導入されてからは、卵中和試験は標準抗原等が準備できない場合に備えた試験方法として危機対応的な位置付けになっている。SRD 試験はワクチンの主要な有効成分であるヘマグルチニン (HA) たん白質の含有量を、アガロースゲル内に一定量の HA 特異的な抗血清を添加して、抗原抗体反応によって形成される沈降輪の面積を HA 含量既知の標準抗原と同時に測定

することによって定量する試験法である。これによって人での免疫原性と相関する抗原活性を有する HA たん白質含量を測定している。

インフルエンザ HA ワクチンは、精製全粒子ウイルスからウイルス膜成分である脂質成分をエーテル及び界面活性剤で処理して除去した、いわゆるスプリットワクチンである。エーテル否定試験は、ワクチン製造のエーテル添加工程後に、小分製品にエーテルが残存していないか確認する試験である。

たん白質含量試験は、文字通りワクチンに含まれるたん白質を定量する試験である。これによってワクチンの最大含有量を規定している。

異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試験はともに安全性に関連する動物試験である。異常毒性否定試験は、モルモットを用いて異常毒性を示さないか観察する試験ではあるが、インフルエンザ HA ワクチンにおいては通常、肉眼で観察できる異常毒性は示さず、ワクチン接種による体重減少について同種製剤を接種した動物母集団と比較することによって、ワクチンの品質の均質性を管理する試験内容になっている。一方、ワクチン接種によるマウス白血球数減少と临床上の安全性との関連性については必ずしも明確ではないが、これまでの研究で自然免疫と関連するインターフェロン $\alpha$ の誘導によって惹起されることが明らかになっている。従ってこの試験についても、ワクチンの品質の均質性を管理する試験内容になっている。

2) 検定基準に定められた試験の検定として実施する有益性の検討

インフルエンザワクチンは毎年ワクチン製造株の見直しが行われワクチン株が変更になる特異的なワクチンである。そのため力価試験である SRD 試験に使用する標準抗原や参照抗血清についても毎年製造される。試験精度や再現性の確保のために毎年、検定開始までに試験条件や標準抗原の HA 含量値付けの作業のために、ワクチン製造所とも共同で試験検討する必要がある。これまでに、検定において標準抗原の取扱い方法による力価測定の違いによって不合格になった事例がある。また、2014 年度まではインフルエンザ HA ワクチンは A/H1N1pdm09、A/H3N2 及び B 型ウイルスの 3 種類のウイルス株で製造された 3 価ワクチンであった。しかしながら、B 型ウイルスについては抗原性の大きく異なる 2 系統のウイルスの混合流行が常態化してきたために、2015 年度からは B 型 2 系統のウイルス株を含有する 4 価ワクチンに変更になった。そのため、SRD 試験で B 型 2 系統のウイルスの HA 含量を区別して測定する必要が出てきたが、SRD 試験のレベルでは両者に交差反応性が認められ、試験実施には十分な事前検討が必要であることが判った。このように SRD 試験では試験精度、再現性の確保には十分な検討が必要であることから、検定によって独立して二重に確認することはワクチンの品質を確保するために有益と考えられる。一方で、一度試験条件や測定基準を確立すると、かなり再現性の良い試験法であることも検定を通じて確認されている。

たん白質含量は、3 価ワクチンでは規格値の設定が通常のワクチンを製造した場合でも上限の近傍に近かったために、検定において不合格となるリスクが高かった、しかしながら、4 価ワクチンへの以降の際に、平均的なワクチンを製造した場合に充分規格値内に収まるように生物学的製剤基準を改訂したために、規格値を逸脱する可能性は極めて低くなった。また、試験それ自体は物理化学試験であるため、試験成績の精度、再現性は高い。そのため、検定試験として実施する意義は低くなっていると考えられる。また、エーテル否定試験も、製造工程の管理で十分に制御できる試験であると考えられる。

異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試験は現状では、ワクチンの品質の均質性を管理する試験内容になっている。いずれも、動物試験であるため変動要因はあるが、これまでの検定成績などを考慮すると、必ずしも検定試験として実施する必要が高いとは言えない。

現在、年間 80 ロット程度が国家検定に提出されているが、変動要因の多い SRD 試験においても最初の数ロットについて試験をすれば試験成績の傾向について評価できるため、全ロットについて試験を実施しなくてもワクチンの品質を確保できる可能性は高く、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられる。

#### D. 結論

インフルエンザ HA ワクチンの検定基準に定められた試験項目について、製剤の特

性、製造方法、試験成績の再現性の観点から国家検定として二重に独立して品質管理試験を実施する有益性について分析した。その結果、ワクチン株が毎年のように変更になるワクチンの特性を考慮すると、力価試験である SRD 試験においては十分な試験条件や測定基準などの事前検討が必要であることから検定試験として実施する意義は高いと考えられる。現在、検定試験として実施されているその他のエーテル否定試験、たん白質含量試験、異常毒性否定試験、マウス白血球数減少試験については、必ずしも検定試験として実施する意義は高いとは言えず試験項目として見直しの対象になると考えられる。しかしながら、新規に同種製剤を製造する製造所がある場合に備えた対応は必要と考えられる。また、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると考えられる。

#### **E. 研究発表**

1. 論文発表 なし

#### 2. 学会発表

- 1) 嶋崎典子、原田勇一、板村繁之、小田切孝人. 4 価インフルエンザ HA ワクチンの一元放射免疫拡散試験における B 型 2 系統ワクチン株 HA 蛋白の交差反応性の解析. 第 63 回日本ウイルス学会学術集会 2015 年 11 月 福岡
- 2) 嶋崎典子、原田勇一、落合雅樹、板村繁之、小田切孝人. 4 価インフルエンザ HA ワクチン B 型 2 系統株 HA 抗原量を適正に測定するための一元放射免疫拡散試験法の評価及び実施手順の確立. 第 19 回日本ワクチン学会学術集会 2015 年 11 月 犬山

#### **F. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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 VLP 力価試験のトレンド解析

研究分担者 終元 巖 国立感染症研究所 病原体ゲノム解析研究センター 室長

研究要旨：ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンの規格試験および検定試験として実施されている VLP 力価試験のトレンド解析を行った。本邦で承認・販売されている二つの HPV ワクチンの検定試験および製造所試験のデータ解析の結果、両者の試験成績が承認規格に対して余裕をもって安定に適合していることが分かった。また検定試験と製造所試験の一致度も高いことが示された。今後、トレンド解析のデータをもとに、検定試験として VLP 力価試験を行うことの必要性や、検定試験の実施頻度などを検討することが求められる。

**A. 研究目的**

ヒトパピローマウイルスの感染を予防して、子宮頸癌の発生を予防するワクチン（HPV ワクチン）が全世界で導入されている。HPV ワクチンは遺伝子組換え技術を用いて HPV のキャプシド蛋白質 L1 を酵母細胞や昆虫細胞で産生させ、ウイルス様粒子（Virus-like particle: VLP）の形に再構成したものをワクチン抗原に用いている。その製造工程および出荷時の品質管理試験として、酵素免疫測定法（ELISA 法）を用いた VLP 力価試験（In vitro relative potency test）が実施されている。

VLP 力価試験は、VLP の立体構造を認識する HPV 型特異的モノクローナル抗体を用いて、立体構造を維持した VLP 含量をインビトロで測定する試験であり、HPV ワクチン開発とともに導入された新しい試験である。特にモノクローナル抗体が認識する L1 エ

ピトープは、HPV 感染を妨げる主要な中和抗体を誘導するエピトープであることから、ワクチン抗原として有効な VLP 含量を測定することが可能である。一方、本試験には WHO 等が制定する VLP 国際標準品が存在せず、各製造所が設定する VLP 標準物質や参照ロットを物差しにして、VLP 力価を測定している。我が国での国家検定においても、製造所から標準物質や参照ロット、抗体等の提供を受け、製造所と全く同じ手法にて VLP 力価試験を実施している。

本研究では、VLP 力価試験の実施状況および特性をレビューするために、製造所と感染研における試験成績のトレンド解析を実施した。また両者での試験成績の一致度について、検討を加えた。

**B. 材料と方法**

本邦で販売されている二つの HPV ワクチ

ンの VLP 力価試験について、製造所での出荷試験と感染研での検定試験の VLP 力価データ (A 社 : 55 ロット、B 社 : 23 ロット) を利用した。統計解析には R version 2. 11. 1 を用いた。

### C. 研究結果

A 社製品の製造所試験と検定試験のデータ推移を図 1 に示した。HPV16 について、両者の成績は安定した値を示し、規格値に対して余裕を持って適合していた。一方、HPV18 については中盤ロット以降、検定試験において、製造所成績より低い値を示す期間が認められた。また規格の上限・下限値は、検定試験での平均値  $\pm 2SD$  の外にあり、試験成績は規格値に対して十分な余裕を示していた。

B 社製品の製造所試験と検定試験のデータ推移を図 2 に示した。HPV16 および HPV18 について、両者の成績は安定した値を示し、規格値に対して余裕を持って適合していた。また規格の上限・下限値は、検定試験での平均値  $\pm 3SD$  の外にあり、試験成績は規格値に対して十分な余裕を示していた。

製造所と感染研での試験成績の一致度のトレンドを図 3 に示す。感染研成績を製造所成績で割った値は 1 近辺を中心に推移していた。その値のヒストグラムを図 4 に示す。平均値は A 社製品で HPV16: 0. 9745、HPV18: 0. 9275、B 社製品で HPV16: 0. 9608、HPV18: 0. 9617 であった。分布の正規性を Shapiro-Wilk 検定によって検討したところ、A 社製品で HPV16:  $p = 0. 63$ 、HPV18:  $p = 0. 2139$ 、B 社製品で HPV16:  $p = 0. 3074$ 、

HPV18:  $p = 0. 8826$  となり、有意水準 5% でこれらの分布が正規分布に従っているという帰無仮説は棄却されなかった。

### D. 考察

VLP 力価試験では、製造所が作成した参照ロット (最終小分製品) を同時に試験して、参照ロットに対する試験品の相対力価を算出する。従って、参照ロットの力価が変化しないことが重要となる。A 社の製品で、HPV18 の検定試験での力価が製造所の成績より低めに推移した時期が生じた原因は現時点では不明であるが、参照ロットの管理には十分な注意が必要と考えられる。なお現時点で参照ロットの有効期限は、4°C で 3 年間で設定されている。また参照ロットの切替え時には、その力価の validation data を製造所から得て、承認時からの一貫性のある VLP 力価が試験で測定されるよう留意する必要がある。

規格の上限・下限値は、B 社製品では平均値  $\pm 3SD$  の外にあったが、A 社製品では平均値  $\pm 3SD$  の内となった。これは A 社製品での承認規格幅が、B 社製品よりも狭く設定されていることによるものと考えられた。

検定試験と製造所試験の間では、良好なデータの一貫性が確認された。両者で全く同じ標準物質、参照ロット、抗体を用いていることによるものと考えられ、試験の施設間ばらつきが十分小さいことが示唆された。

### E. 結論

HPV ワクチンの VLP 力価試験のトレンド

解析を行い、これまでの試験成績が安定しており、検定試験と製造所試験の一致度も高いことが示された。

**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



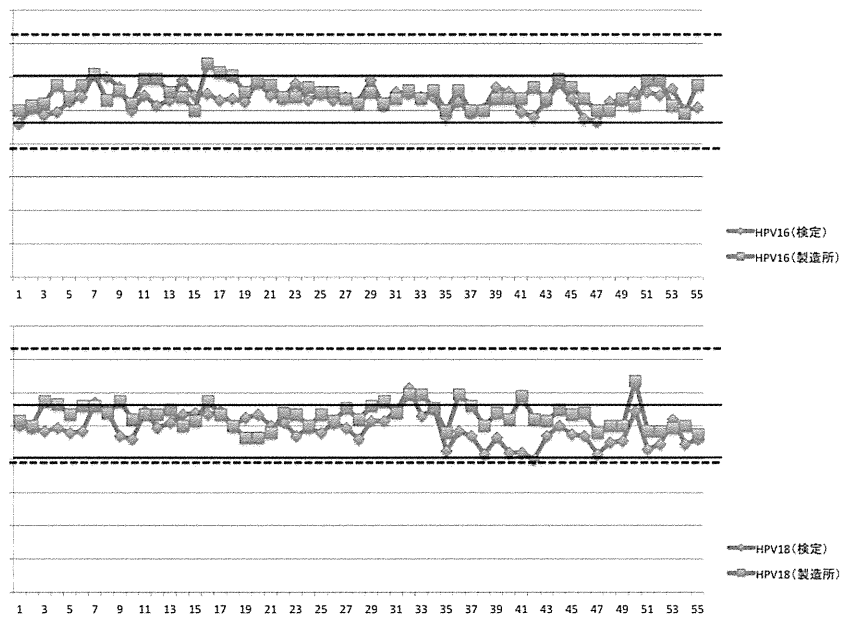


図1 VLP力価試験（A社製品）のトレンド推移

点線は規格の上限・下限値、実線は検定成績の平均値±2SD値を示す。

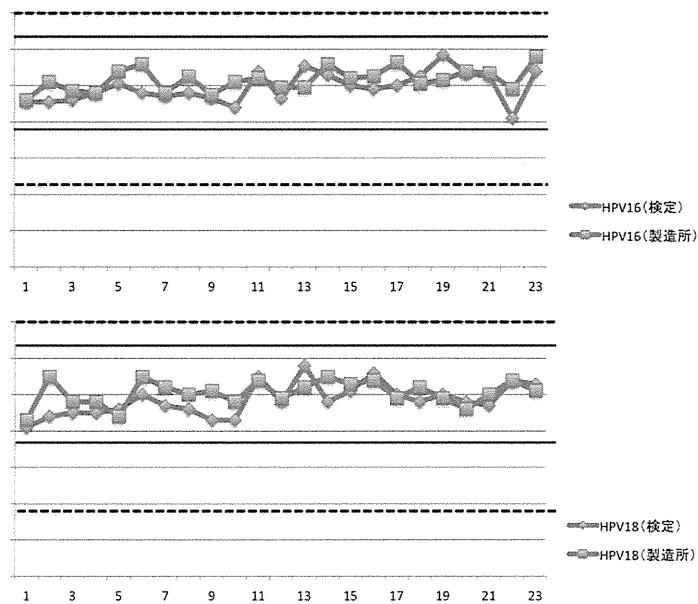


図2 VLP力価試験（B社製品）のトレンド推移

点線は規格の上限・下限値、実線は検定成績の平均値±3SD値を示す。

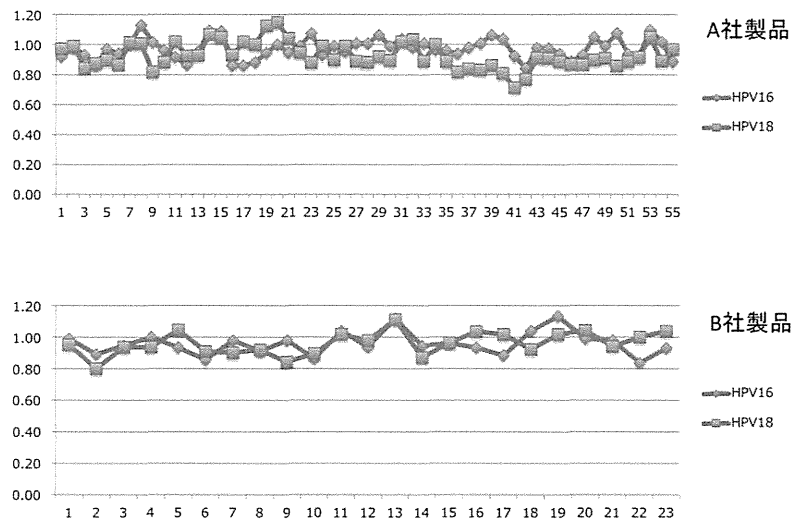


図3 検定成績/製造所成績の一致度のトレンド推移  
感染研成績/製造所成績の値を示す。

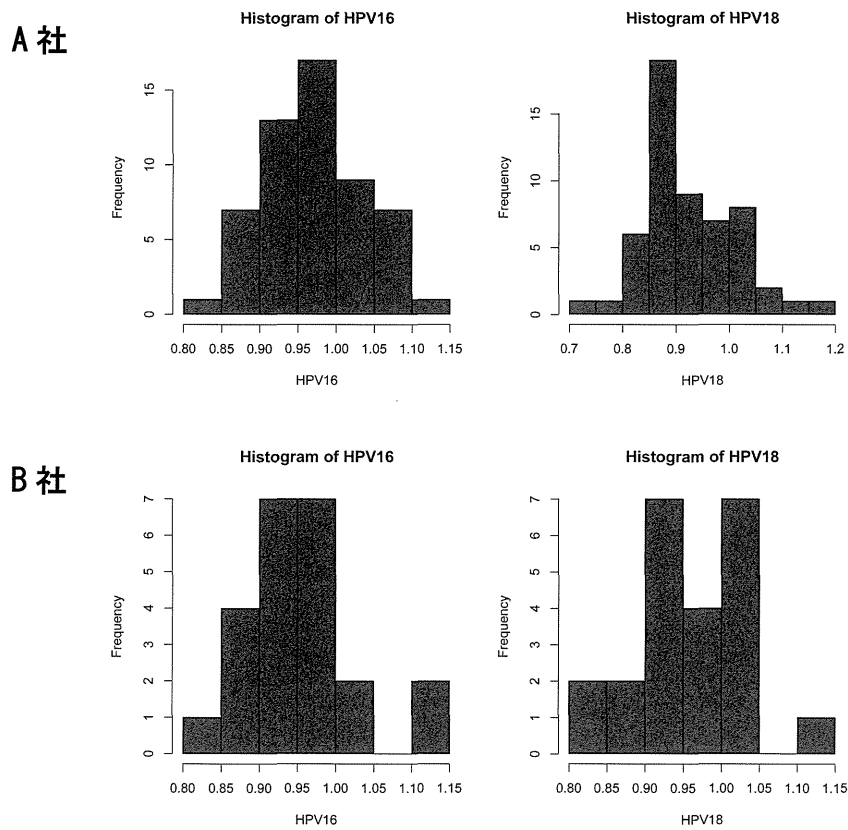


図4 検定成績/製造所成績のヒストグラム

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に関する研究

分担研究報告書

肝炎ワクチン検定の試験法及びリスク評価法に関する研究

研究分担者 石井 孝司 国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長  
研究協力者 清原 知子 国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官  
脇田 隆字 国立感染症研究所 副所長

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 *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設定する必要がある。本研究では、*in vitro* 試験の確立と *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の関連の検討を行った。

**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異常毒性否定試験が定められており、力価試験は小動物を用いた *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、産生された抗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法などで測定するものである。

B型肝炎ワクチンは2016年10月からの定期接種化が決定し、需要の大幅な増加が確実となっている。そのため、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。

本研究では *in vivo* 試験と *in vitro* 試験の関連の検討を目的として検討を行った。

**B. 研究方法**

材料：メーカー別に無処理の市販ワクチン、60℃10日間加温処理した低力価ワクチンを作成した。

<検体>

P3：参照沈降B型肝炎ワクチン。*in vivo* 試験のリファレンスワクチン。

AR：メーカーAの市販ワクチン。*in vitro* 試験のリファレンスワクチン。

AS：メーカーAの市販ワクチン。ARとは別ロット。

AL：ASを加温処理した低力価ワクチン。

BR：メーカーBの市販ワクチン。*in vitro* 試験のリファレンスワクチン。

BS：メーカーBの市販ワクチン。BRとは別ロット。

BL：BSを加温処理した低力価ワクチン。

方法：各検体について *in vivo* 試験、*in vitro* 試験を実施し、リファレンスワクチンに対する相対力価を算出した。

#### < *in vivo* 試験 >

国家検定法と同様に行った。2倍階段希釈した検体を5週令のBalb/cマウスに接種した。マウスは一群16匹で各検体4希釈群を用いた。5週間後採血し、抗体陽性数をプロビット法で処理してP3に対するAS、AL、BS、BLの*in vivo*相対力価を算出した。

#### < *in vitro* 試験 >

検体にアジュバント除去処理を加え遊離したHBs抗原を回収した。これを階段希釈して抗HBsポリクローナル抗体を固相化したプレートに吸着させ、抗HBsモノクローナル抗体(2種類混和)、抗マウスIgG標識抗体で検出した。OD値をもとに、平行線定量法でARに対するAS、AL、BRに対するBS、BLのELISA相対力価を算出した。

### C. 研究結果

Aシリーズの相対力価減少率は*in vivo*、*in vitro*それぞれ7.6%と58.3%であった。Bシリーズは52.9%と74.8%であった(図)。

### D. 考察

*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関はメーカーによる違いが見られた。ALはELISA

による相対力価減少率は約60%で抗原量の半減が示唆されたが、*in vivo*試験では7.6%で、ほぼ失活が認められなかった。*in vivo*相対力価が高いにも関わらず*in vitro*試験では低く評価されるおそれがある。一方のBLは*in vivo*相対力価減少率は52.9%、ELISAによる相対力価減少率が74.8%とやや解離が見られた。今後それぞれのメーカーについて複数ロットで試験を行い、メーカーの特性に応じた試験法の選択、*in vivo*試験の合格範囲の設定、*in vitro*試験ではカバーできない免疫原性の検証を補う試験の追加(アジュバント結合量の測定など)、リファレンスの条件設定につなげていきたい。

### E. 結論

2) メーカーによって*in vivo*試験と*in vitro*試験の相関に違いが認められた。

4) B型肝炎ワクチンはアジュバント製剤である。*in vivo*試験は力価とともにアジュバントによる免疫賦活化効果も見ることができたが、*in vitro*試験は抗原量の確認のみなので、この点をカバーする試験方法についても考慮する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kiyohara T, Ishii K, Mizokami M, Sugiyama M, Wakita T. Seroepidemiological study of hepatitis B virus markers in Japan. *Vaccine*. 2015; 33(45): 6037-42.

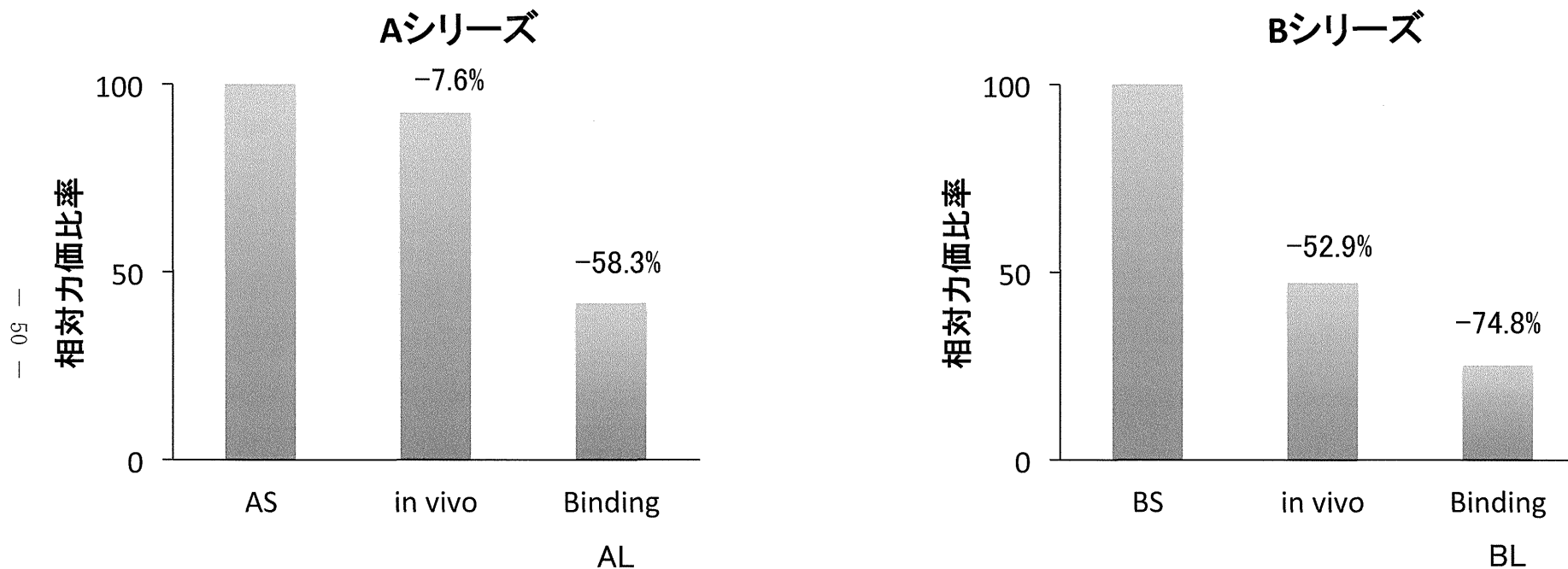
#### 2. 学会発表

清原知子, 石井孝司, 脇田隆字. 本邦  
におけるB型肝炎流行状況の調査. 第  
5 1回日本肝臓学会総会, 熊本,  
2015. 5/21, 22.

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**  
(予定を含む。)

## In vivo試験とin vitro試験の比較



AS, BSを100%としたAL, BLの相対力価比率を示した。グラフ中の数字はASに対する減少率。

試験法	Reference	測定キット
in vivo	P3	Kit 1
in vitro	AR, BR	Kit 4

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に関する研究

分担研究報告書

ワクチンの品質に係るリスク評価に関する研究

研究分担者 落合 雅樹 国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長  
研究協力者 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  
加藤 篤 国立感染症研究所 品質保証・管理部 部長

研究要旨：国家検定は、我が国に流通するワクチン、血液製剤、抗毒素製剤等の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つであるが、医薬品の製造技術の高度化や流通の国際化等にあわせ、製剤・製品毎のリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度等を定める仕組みの導入について検討した。具体的な評価項目、評価基準等は引き続き検討を要するが、カナダから得られた資料を参考に、各リスク評価項目をスコア化し製剤・製品のスコアに基づきリスク分類を行うことが、科学的な合理性及び透明性の高い評価法の1つと考えられた。また、これまでの海外調査から製造販売業者に年間報告書を提出させている国もあることから、その有用性等について検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

国家検定は、製造販売承認、GMP 調査及び製造販売後調査等とともに、我が国に流通するワクチンや血液製剤、抗毒素製剤等（ワクチン等）の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つであり、ワクチン等の生物学的製剤は、保健衛生上特別に注意を要する医薬品として、製造販売承認を受けた後も製造ロット毎に検定機関（国立感染症研究所）が実施する国家検定に合格しなければ市場に出荷することができない。一方で、国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設が必要であり、ワクチン等の迅速な供給を妨げる要因になり得る。

また、医薬品の製造技術の高度化や流通の国際化等にあわせた国家検定制度の見直しも必要である。我が国の国家検定では、すべてのロットに対して検定基準に定められた試験を実施しているが、これまでの海外調査では、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国において、製品毎の品質、安全性、有効性に係るリスク評価に基づき国の試験検査機関（NCL: National Control Laboratory）で実施する試験頻度を毎ロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式、一部の試験項目を免除する方式が導入されていた。ワクチン等の生物学的製剤は、特別に注意を要する医薬品として国家

検定が設けられたが、医薬品 GMP の導入、製造技術の進歩等により製剤化工程の管理が行き届くようになったことにより、すべての製剤に対して必ずしも特別な注意のレベルを最大限維持する必要性が無くなりつつある。一方で、最大限の注意を払う必要がある製剤も存続している。したがって、国家検定の実施に見合う理由をステークホルダーに明確にするためにも、生物学的製剤の品質リスクを科学的な合理性を確保した形で評価していく必要があると思われる。そこで我が国に適した製剤・製品のリスク評価に基づき、国家検定で行う試験頻度等を分類する仕組みの導入について検討した。

## B. 研究方法

製剤・製品のリスクを科学的合理性に基づき適切に評価するためには、国家検定の際に提出される製造・試験記録等要約書 (SLP) で得られる情報、たとえば原材料、製造工程、品質試験、製造実績等を詳細に検討し、客観的かつ科学的な視点からそれぞれのリスクを評価する必要がある。本研究班に先行して進められた厚生労働科学研究 医薬品・医療機器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 (渡邊治雄 代表)」平成 24 年度～平成 26 年度で行った海外調査時の訪問国の一つであったカナダでは、ロットリリース (我が国の国家検定に相当する) において、製品毎のリスクに基づきグループ化し、グループ毎に NCL で実施する試験頻度等を変更する制度が導入されていた。カナダでは

ロットリリースに係る手引きが公開され (資料 1)、当該手引きには製品のリスク評価項目が示されていることから、カナダのリスク評価項目を参考に、我が国に適したリスク評価項目並びに評価基準を検討した。また、我が国の国家検定に一部ロット試験を導入する場合の試験品の取り扱いについて、これまでの海外調査結果等を参考に検討した。

## C. 研究結果

カナダのロットリリースに係る手引きに示されるリスク評価項目は、以下のとおりであった。

### 1. Product Indication (適応)

- ・ 対象年齢 (幼児、高齢者等)
- ・ 対象者数 (限定的、大規模)
- ・ 病態 (重篤、急性、慢性等)
- ・ 使用期間 (短期間、長期間等)
- ・ 健康状態 (不治、健常等)
- ・ 目的 (治療、予防、代替、診断等)

### 2. Nature of the Product (本質)

- ・ 原料等の由来及び管理レベル
- ・ 製造工程の複雑さ、頑健性及び管理レベル
- ・ 原薬の化学的複雑性
- ・ 製剤の化学的複雑性
- ・ 原薬・製剤の同定、純度、力価の評価に用いられる方法の信頼性及び複雑性

### 3. Production History (製造実績)

- ・ 製造の一貫性、再処理\*1 なしで恒常的に製造する能力

不良廃棄ロット (Lot Failures)、製造中止ロット (Aborted Lots)、再加工\*2 ロット



の有無

\*1 承認書に記載がないもの、\*2 承認書に記載があるもの

#### 4. Inspection History (査察実績)

・実地調査や他の査察でみられた品質及び安全性に係る事項

#### 5. Testing History (試験実績)

・製造所の自家試験結果及び国家検定の試験結果

・その他データ： SLP 審査から得られる情報、相互承認協定や他の情報源から得られる査察報告書、試験不適合や試験不成立による再試験率

#### 6. Post-market Experience (市販後の状況)

・副作用等報告、苦情、リコール、取り下げ等の市販後安全性プロフィール

上記のリスク評価に基づき、カナダでは市販後のロットリリース対象医薬品を Group 2-4 に分類している。Group 2 では、SLP 審査+試験（販売に公的なリリースレターが必要）が実施され、通常、新規ワクチンはこのグループに分類される。多くのワクチンはこのグループに属している。Group 3 では、SLP 審査+定期的な（Periodic）試験（販売に公的なリリースレターが必要）が実施され、試験を実施する場合のみ試験品を提出する（試験実施の有無はロットリリース実施機関が決める）。Group 4 では、届出+定期的な（Periodic）試験（販売に公的なリリースレターは不要）が実施され、このグループ分類されるワクチンはなかった。カナダでは、上記に記載したとおり、NCL において試験を実施する場合のみ試験品を提出することになってい

るが、一部ロット試験を導入している他国では、試験を実施しないロットについても試験品の提出を求めている場合が多かった。

また、カナダでは、製造販売業者に年間報告書（Yearly Biologic Product Report）を提出させ、定期的実施するリスク評価の参考資料としている。年間報告書に記載が求められている内容は、以下のとおりであった。

#### 1 原薬及び製剤の製造に係る情報

・カナダ国内で製造又はカナダ国内の市場で販売されたロット数

・海外向けに製造又は販売されたロット数（カナダ向けのロットを製造する許認可を受けている製造施設で製造されたもの）

・カナダ向けのロットを製造する許認可を受けている製造施設で再加工されたロット数

・規格外、製造不良により製造を中止したすべてのロットのレビュー（カナダ向け及び海外向け）、製造所等により実施された調査・研究、試験により不適と判定したものを含む

・製造工程及び品質管理試験に対して実施されたすべての変更に対するレビュー

・重大な逸脱や不適合、関連する調査、解決/是正処置のレビュー

・原料供給者の変更及び公定規格以外への変更リスト

#### 2 原薬や製剤の試験法に係る情報

・不適合による再試験の頻度（理由を含む）

・安定性を示す試験における試験不成立の頻度

#### 3 原薬及び製剤の試験結果に係る情報

- ・ 重要な工程内管理試験及び規格試験結果のレビュー
  - ・ 安定性を示す試験のトレンド解析
  - ・ 実施中の安定性試験結果のレビュー
- 4 施設に係る情報
- ・ GMP に影響する当局からの規制措置のレビュー
- 5 有害事象報告の解析
- 製造所が報告を受けた製品品質に関連する有害事象報告の解析（カナダ向け及び海外向け）
- 6 全製品のリコール（理由を含む）及び是正処置の要約
- 7 Certified Product Information Document（CPID）に影響する変更があれば、更新した CPID を年間報告書に添付し提出すること

#### D. 考察

今年度は、カナダのロットリリースに係る手引きに示されるリスク評価項目を参考に評価項目及び評価基準を検討し、リスク評価項目の草案として、1. 製剤の適応対象、2. 製剤の本質、3. 製剤の製造工程、4. 製剤の製造実績、5. 製剤の品質試験、6. 製剤の市場情報、7. 製剤製造施設の GMP 調査評価等が大項目として考えられた。また、リスク評価を行う際には、評価基準を設けてスコア化するシステムが客観的かつ透明性の確保が可能な評価手法の 1 つと考えられた。リスク評価スコアの合計を基に、リスクの高い製品は、現在と同様「SLP 審査＋全ロット試験」、リスクが低い製品は「SLP 審査＋一部ロット試験」、極めて品質が安定

しておりリスクが非常に低い製品は「SLP 審査のみ」等、国家検定で実施する試験頻度を変更することが考えられた。ただし、国家検定で実施する試験頻度を低くする際には、必須要件とすべき評価項目等がないか検討する。来年度以降、中項目、小項目並びに各項目の具体的な評価基準等を検討する。リスク評価において、重要な項目である製剤の市場情報、GMP 調査状況については、現在のところ検定機関である国立感染症研究所と厚生労働省及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構の間で連携し、情報を共有する仕組みにはなっていないことから、厚生労働省を中心とした情報連携の必要性及び仕組みの検討が必要と考えられた。

また、カナダでは製造販売業者から提出される年間報告書を定期的なリスク評価の参考資料としていたが、我が国の国家検定では製造販売業者から年間報告書を提出させる仕組みは存在しない。リスク評価を行う上で、製品の製造及び品質の恒常性は重要な評価要素であることから、製造における重要パラメータや製品の品質特性については、連続したロットにおいて、そのトレンドをモニタリングし、恒常性が確保されていることを確認する必要がある。こうしたデータは、国家検定の際に提出される SLP から得ることになるが、例えば海外から輸入される製品に関しては、日本向けに製造したロットのみが検定申請され、当該ロットに対する SLP のみが提出されることから、日本向け以外に製造されたロットを含む連続したロットの恒常性を国家検定で得られ

る情報から確認することは不可能である。また、国家検定には製造販売業者の責任で実施する自家試験等に適合したロットのみが申請されることから、規格外あるいは製造不良等により製造を中止したロットに関する情報を検定機関が得ることはできない。したがって、製品のリスク評価における製造及び品質の恒常性の確認等、国家検定で得ることが困難な情報については、製造販売業者に年間報告書として提出させることが、必要な情報を入手する方法の1つと考えられた。今後、年間報告書の導入メリット等を検討し、製造販売業者に提出を求めることが望ましいとの結論が得られた場合は、具体的な記載内容等の検討を継続することが適切と考えられた。

国家検定に一部ロット試験方式を導入する際の試験品の取り扱いについては、カナダではNCLにおいて試験を実施する場合のみ試験品を提出することになっていたが、国により状況は異なっていた。近年、世界保健機関（WHO）が制定した「規制当局によるワクチンのロットリリースガイドライン” Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities”」（資料2）では、「5.2.4 ロットリリースでの試験項目の選定基準と試験頻度」の項目に試験頻度を減じて試験を実施する場合は、NCLが試験を実施するロットを選択し、製造所が試験の対象となるロットを事前に知るべきではないとしている。医薬品の品質確保の観点からは、試験実施の有無によらず試験品を提出させ、検定機関がリスク評価に基づき、試験を実施

するロットを選択することが望ましいが、我が国の国家検定制度では実際の試験等に必要な試験品の本数（数量）及び経費に基づき国家検定の試験品数量及び手数料が告示\*により定められていることから、国家検定に一部ロット試験方式を導入するためには、法令上の整理等が必要と考えられた。また、国家検定で実施する試験項目は、同告示に検定基準として規定されているが、検定基準は、基本的に生物学的製剤基準の医薬品各条に規定された試験項目の項番号のみを引用する表記になっているため、一部ロット試験方式を導入する場合は、検定基準の表記方法の変更が必要になると考えられた。インフルエンザHAワクチンの検定基準では、今年度導入された4価ワクチンに対応するため、検定基準にただし書きが加えられ、特定の状況下において一部の試験を省略することができる旨が規定された。一部ロット試験方式を導入する際は、こうした事例が参考になり得ると考えられた。

\* 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第四十三条第一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38年6月24日厚生省告示第279号）

## E. 結論

製剤・製品のリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度等を定める仕組みの導入について検討した。具体的な評価項目、評価基準等は引き続き検討を要するが、各リスク評価項目をスコア化し製剤・製品のスコアに基づきリスク分類をすることが、

科学的な合理性及び透明性の高い評価法の1つと考えられた。

**F. 研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

(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

**G. 知的財産権の出願・登録状況**