

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	主任研究官
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	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、抗毒素製剤等の生物学的製剤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向上による品質の安定化や輸入ワクチンの増加による流通の国際化等にあわせて国家検定に係るリソースの有効活用、ロットリリース制度の国際的な調和を見据えた制度の見直しが必要な時期に来ている。そこで、既に SLP 審査を開始しているワクチンについて諸外国のリスク評価項目を参考に製品毎に品質、安全性、有効性等に係るリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度を軽減する仕組みを導入するための前段階として、ワクチンに対するリスク評価項目及びリスク評価基準試案を作成し、製品毎のリスク評価を実施した。本研究で実施したリスク評価において、全体的にはワクチン製品の性状等と総合的リスクスコアの間には、品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められた。各評価項目のリスクの和により製品の総合的リスクスコアを算出する方法は科学的に妥当な透明性の高い評価方法になり得ると考えられた。

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、抗毒素製剤等の生物学的製剤（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である国立感染症研究所（感染研）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。我が国の国家検定では、検定機関において検定基準に定められたすべての試験を全ロットに対して実施しているが、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、有効性等（品質等）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てきたが、製造技術の進歩、医薬品 GMP の導入による製造管理、品質管理の向上がなされ、国家検定における不合格率も低い状況が続いている。一方、新規ワクチンの開発や輸入ワクチンの増加による流通の国際化等が進み、年々国家検定で扱うワクチンの品目数が増加している。このような状況に鑑みると、国家検定に係るリソースの有効活用、ロットリリース制度の国際的な調和を図るべく、国家検定制度の見直しが必要であり、製品毎に品質等に係るリスクを評価し、その結果に基づいて国家検定で実施する試験頻度あるいは試験項目を定めることが科学的な合理性及び透明性の高い効果的かつ効率的な仕組みと考えられた。そのためには、ワクチン等の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ことから、我が国に適した製品の品質等のリスクを評価するための具体的なリスク評価項目及びリスク評価基準案を作成し、より効果的かつ効率的な国家検定制度の確立に資することを目的とする。

B. 研究方法

製品の品質等に係る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。

そこで、ロットリリースにおいて実施する試験頻度あるいは試験項目等を定めるために、製品のリスク評価を行っているカナダ¹⁾、オーストラリア²⁾の公開資料、及び韓国の非公開資料の提供を受け、それらに書かれているリスク評価項目を参考にワクチンに対するリスク評価項目及びリスク評価基準試案をリスク評価シート（Excel ファイル）として作成した。米国にも聞き取りを行ったが、非公開原則のため回答が得られなかった。

作成したリスク評価シートを用いて、SLP 審査導入（平成 24 年 10 月）以降に感染研に国家検定の申請が行われているワクチン製品（表 1）について、各製剤担当部署にリスク評価を実施していただき、その結果を取りまとめた。リスク評価の実施の際、各リスク評価項目の重要度についての調査をあわせて行った。ただし、本リスク評価では、現時点において感染研で評価可能と考えられる項目に限定して評価及び調査を行った。また、検定実績が 3 ロット以下の新規ワクチンは製品リスク評価の対象外とした（表 1）。

本リスク評価及び調査結果を平成 28 年度第 2 回研究会議（平成 29 年 1 月 19 日開催）において報告し、班員からの意見、コメントを収集した。

（倫理面への配慮）

本研究では、倫理面への配慮が必要となる事項はない。

C. 研究結果

研究方法に記載した諸外国のリスク評価項目を参考にワクチンに対するリスク評価

項目及びリスク評価基準試案をリスク評価シート（別紙1）として作成した。リスク評価項目は、ワクチンの「適用」、「本質」、「製造実績」、「試験実績」、「その他の状況」の5つの大項目から構成され、各大項目には以下の評価項目を盛り込んだ。

1. 適用

対象年齢、対象者数、接種回数、接種経路

2. 本質

生ワクチンのタイプ、不活化ワクチンのタイプ、アジュバント、添加物、生物由来原料・不純物等、製造株の変更、細胞基質等のタイプ、製造工程の複雑さ、製品の生物学的安定性、製品の物理化学的安定性

3. 製造実績

重大な逸脱の発生状況、原材料・中間体等の管理レベル、製造工程の管理レベル、承認からの使用実績、国内での製造実績

4. 試験実績

再試験の発生状況（自家試験／国家検定）
試験不成立の発生状況（自家試験／国家検定）
不合格の発生状況（国家検定）
規格／基準値に対する余裕度（自家試験／国家検定）
試験結果の安定性（自家試験／国家検定）
自家試験と検定試験の一致度

5. その他の状況

SLP 審査での不合格の発生状況

上記の各評価項目に対する評価基準案（指標及び配点を含む）を作成し、リスク評価シートに反映した。現在のところ、感染研で評価が困難と考えられた「製造実績」の再加工／再処理／不良ロット等の発生状況、是正処置／予防処置の状況、承認後の一部変更の状況、海外での製造実績、「試験実績」の不適合の発生状況（自家試験）、「その他の状況」の承認審査で見出された課題

等への対応状況、GMP 調査の状況、GMP 調査における改善指示事項等への対応状況、市販後の安全性状況、回収／取下の状況、海外の状況等の評価項目は、リスク評価シートには含めず、本研究で行ったリスク評価及び調査の対象外とした。

上記のとおり作成したリスク評価項目及びリスク評価基準試案を用いて、SLP 審査導入以降に感染研に国家検定の申請が行われているワクチン（表1）の製品リスク評価を行った。また、各リスク評価項目に対する重要度の調査をあわせて行った。各評価項目に対するリスク（単純リスク）は、製品品質等に与えるリスクが最も高いと考える場合に5とし、1~5の5段階で評価した。ただし、評価項目が当該製品に該当しない場合は、当該項目のリスクを0とすることにした。各評価項目の製品品質等に対する重み付けをするために「重要度」を評価に加えた。重要度は、重要度が最も高いと考える評価項目を5とし、1~5の5段階で調査した。評価不要と考える評価項目は、重要度を0とすることにした。単純リスクに重要度を乗じた積により各評価項目のリスクスコアを算出することで、キーになる評価項目の単純リスクが重み付けされる（重み付リスク）よう配慮した。

リスク評価シートでは、単純リスク及び重要度をプルダウンメニューから選択する方式とし、選択された単純リスクと重要度に基づき重み付リスクが自動計算されるよう作成した。さらにリスク評価シートは、大項目毎の重み付リスクの小計とすべてのリスク評価項目の重み付リスクを合計した総合的リスクスコアを自動計算し表示するファイルとして作成した。また、各リスク

評価項目及び総合的リスクスコア等を表示するシートには、自由記載欄を設け、選択した単純リスクあるいは重要度の理由、評価項目に対するコメント等の記入を可能にした。評価者からの意見・コメント等は、別紙2にまとめた。

各評価項目に対する重要度の調査結果を表2に示した。各評価者(16名)の評価項目に対する重要度の平均値は、1.5~4.5と評価者により最大で3倍の違いがあった。一方、各評価項目の重要度の平均値は、2.3~3.5と評価項目間で大きな違いが見られなかった。また、大項目毎の評価項目の重要度(平均値)は、適用(3.0)、本質(3.0)、製造実績(2.7)、試験実績(2.8)、その他の状況(3.4)であり、大項目間で大きな違いが見られなかった。調査において、複数の評価者が不要と考えた評価項目は、細胞基質等のタイプのみであり(2名)、作成した各評価項目は概ね妥当であったと考えられたが、この一方で数名の評価者から評価項目の指標、配点に関するコメント(表3)が寄せられ、これらは今後の検討課題と考えられた。

図1-1に各評価者が作成したリスク評価シートの重要度(評価者別)に基づくワクチン製品の総合的リスクスコアの度数分布を示した(最小0~最大725になり得る)。製品毎の総合的リスクスコアは、107~404と製品により最大で約4倍の違いが見られ、製品毎にリスクの違いがあることが初めて客観的指標により示された。しかしながら、前述のとおり、重要度の平均値は、評価者により最大で3倍の違いがあり、重要度の平均値と総合的リスクスコアの間には強い正の相関($r=0.853$, $P<0.0001$)が認めら

れたことから、製品毎の特性による差よりも評価者による評価基準差が大きく反映されることが危惧された。そこで、各評価項目の重要度の評価平均値(表3)を算出し、製品間で共通の重要度平均値を用いることにより、評価者間の評価基準差による各評価項目の重要度の違いを標準化して、各製品の総合的リスクスコアを求めた(図1-2:最小81~最大421になり得る)。製品毎の総合的リスクスコアは、151~269と製品間の違いは最大で約1.8倍と小さな差になった。総合的リスクスコアの最小~最大の範囲は、各評価項目(リスク1~5)と重要度平均値の積の総和として算出した。

D. 考察

昨年度の研究班による検討では、製剤・製品の品質等に係るリスクを評価し、国家検定で実施する試験頻度を軽減する仕組みを導入することにより、検定に要する期間の短縮、リソースの有効活用に資することが期待でき、医薬品の製造技術の高度化による製品品質の向上や輸入ワクチンの増加による流通の国際化に適応した制度になり得ると考えられた。製剤・製品のリスク評価に際しては、リスク評価項目をスコア化し、そのスコアに基づきリスク分類することが、客観的かつ透明性の確保が可能な評価手法の一つと考えられた。国際的にも国の試験検査機関がロットリリースにおいて実施する試験頻度や試験項目を各製品のリスクに基づき、減免する制度を導入している国は多く、WHOが制定した規制当局によるワクチンロットリリースに関するガイドライン³⁾においても、品質の恒常性が確認された製品については、国の試験検査機関

が実施する試験項目の減免等について検討することが推奨されている。したがって、国家検定へのリスク評価の導入は、国際的な調和にも資するものと考えられた。

そこで今年度は、ワクチンに対する評価項目及び評価基準試案を作成し、リスク評価シートとしてツール化した。本リスク評価シートには、評価項目及び各評価項目に対する評価基準の指標とその配点を明記し、リスクスコアをプルダウンメニューから選択する方式にした。また、入力漏れがあった場合は、視覚的にそのことがわかるようにした。製品毎のリスク評価を行うにあたり、評価項目及びその評価基準並びに配点（リスクスコア）を明確化すること、エラーチェック機能を有するツールを用いることは、各ワクチンの国家検定を担当する部署（評価者）間の評価の偏りを最小化し標準化されたリスク評価の実施、また得られるリスクスコアの信頼性等の確保に有用と考えられた。

各評価項目に対する重要度の調査（表 2）において、各評価者の評価項目に対する重要度の平均値が評価者により最大で 3 倍の違いがあったことについて製品毎の重要度の違いを反映したものであるかの聞き取りを行ったところ、重要度評価に対する認識が評価者毎に異なり、1 を基準に重み付けをした評価者と、中間の 3 を基準に上げたり下げたりした評価者がおり、上げ下げの幅も一定ではなかったために評価者間の重要度をばらつかせる一つの原因となったことが明らかとなった。重要度については評価者の主観が入りやすいことから、重要度の設定に対する指針（例えば、3 を基準とする等）を設ける等の必要性が指摘された。

各評価項目の重要度に注目すると、評価者間で各評価項目の重要度に違いが見られ、評価者により重要と考える評価項目が異なっていた。一方で、評価項目毎に重要度を平均した場合、項目間で大きな違いが見られず、大項目間の重要度にも大きな違いが見られなかった。

製品のリスク評価は、多面的な視点から総合的に評価することが重要である。国家検定における試験実施頻度の軽減あるいは試験項目の免除に関する検討、検証を行うには、製造所と感染研における品質管理試験のダブルチェックの必要性の有無を製品リスクとして客観的に判断することが重要である。この観点から大項目「試験実績」にある不合格や再試験の発生状況等のリスクをより重視すべきと考えられる。大項目のリスクを単純に足して和を求めるのではなく、大項目の重要度別に更に重み付けする等、品質上の安心、安全を検定試験並びに SLP 審査で得られるデータとして適切に評価に反映するためのスコアリング方法について、引き続き検討が必要と考えられた。

評価者間で重要度の平均に最大で 3 倍の違いがあったことから、評価者間の重要度を平準化するために各評価項目の重要度の平均値を算出し、製品間で共通の重要度（平均値）を用いて、各製品の総合的リスクスコアを求めたところ（図 1 - 2）製品毎の総合的リスクスコアの範囲は、151 ~ 269 と小さくなったが、160-180（相対的に低リスクグループ）及び 220-240（相対的に高リスクグループ）の二峰性のピークを示すスコア分布となった。このピークに意味があるのか否かを知るため、その中身について調べたところ、概ね製造実績、使用実績が

長い歴史のある単味ワクチンや組換え技術により安定的な製造が見込まれるようなワクチン製品は低リスクピークに位置し、新規ワクチン、混合ワクチンや生ワクチンといったタイプのワクチン製品は相対的に高リスクピークに位置する傾向が認められ、ワクチン製品のタイプと総合的リスクスコアの間には、リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められた。

現在の国家検定においては、検定基準が生物学的製剤基準の医薬品各条毎に定められており、同一の医薬品各条が適用される製品（同じ一般的名称を持つ製品）については、製造販売業者、製品が異なる場合であっても、基本的に検定基準に定められたすべての試験が全ロットに対して一律に実施されている。そこで、同一の医薬品各条で複数の製造販売業者により製造販売されている製品の総合的リスクスコアを比較したところ、一部は複数製品で同じ総合的リスクスコアとして評価されたが、多くの製剤では同一の医薬品各条であっても総合的リスクスコアが製品毎に異なっていた。このリスクスコアは、同一評価者の結果であるため、この差は評価者間差ではなく、実際の製品間のリスクを反映した差であると判断された。企業努力等により同一医薬品各条の製品であっても製品リスクが小さくなっているのであれば、そのリスクに応じて国家検定で実施する試験頻度や試験項目を変更することは、企業側の更なる製品品質の向上努力を誘導し、国側のリソースをリスクに応じてメリハリをつけて活用することが可能になるため、合理性の高い制度と考えられた。

本研究で実施したリスク評価では、現時

点において感染研で評価可能と考えられる項目に限定した評価及び調査を行ったが、リスク評価において重要な項目である製剤の市場情報（特に安全性に係る情報）、GMP調査状況については、現在のところ検定機関である感染研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（PMDA）の間で連携し、情報を共有する仕組みが十分に整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。予防接種後副反応疑い報告等については、厚生労働省、PMDA及び感染研間で副反応疑い報告等サーベランス目的のため情報が共有されていることから、目的外のワクチン製品のリスク評価への活用が可能か否かについて、調整及び検討が必要と考えられた。また、海外向けロットの実績（有効性、安全性、GMP等の状況を含む）をリスク評価に反映するためには、検定機関がこうした情報を製造販売業者等から入手できる仕組みが必要であるが、現状では存在しない。加えて、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り、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、連続したロットに対して、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。こうした情報は、国家検定の際に提出されるSLPから得ることになるが、海外から輸入される製品に関しては、海外の情報を入手する手段が無い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SLPにより確認することは不可能である。更に加えて、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等に関する情報は、

製造及び品質の恒常性を評価する上で非常に重要な情報であるが、国家検定には製造所等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、検定機関がこうしたロット落ちした情報を得ることはできない。このように SLP から得ることが困難な情報である製造及び品質の恒常性に係る情報、国内外での実績等については、GMP 調査担当機関との連携、あるいは製造販売業者に年間報告書として提出させるなど、リスク評価に必要な情報を検定機関に集約し、そのうえで定期的にリスクを評価していく仕組みが必要と考えられた。

E. 結論

ワクチンに対する品質等に係るリスク評価項目及びリスク評価基準試案を作成し、ワクチンに対する製品毎のリスク評価を実施した。スコアリング方法については引き続き検討の余地を残しているが、本研究で実施したリスク評価では、製品の性状と総合的リスクスコアの間には品質リスクを反映したと考えられる一定の関連性が認められ、科学的に妥当な透明性の高い評価方法になり得ると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考資料

1. Minister of Health, Guidance for Sponsors, Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs, Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgtherap/applic-demande/guides/lot/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.php)
2. Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration, Testing of biological medicines, etc., Australia (<https://www.tga.gov.au/book/export/html/12512>)
3. World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Technical Report Series 978, Annex 2 (http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release_of_vaccines/en/)

謝辞

本研究で実施したワクチン製品のリスク評価及び各評価項目に対する重要度の調査にご協力いただいた感染研製剤担当部署に厚く御礼申し上げます。また、リスク評価シートの作成、リスク評価及び調査の集計にご協力いただいた感染研の内田孝子氏に感謝申し上げます。