

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

ワクチン等の品質確保を目的とした新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

国家検定制度及びワクチンのリスク評価に関する研究

研究分担者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
研究協力者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	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
	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
	板村 繁之	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官
	木所 稔	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

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により国家検定試験による不適合がほとんど見られなくなった。この一方で定期接種ワクチン品目の増加、多価ワクチンの導入、品質管理試験の高度化等に伴い、国家検定に必要なリソースが増大する傾向にある。また、ワクチンの国家検定においては、製造・試験記録等要約書（SLP）の審査制度が導入されてから8年以上経過し、各ワクチンの品質の恒常性等に関する知見が蓄積してきている。国家検定を取り巻くこういった状況に鑑みると、すべてのワクチンの国家検定に対して均等にリソースを配分するのではなく、ワクチンの品質リスクに応じて国家検定で実施する試験頻度を設定するなど、国家検定に係るリソース配分を最適化する仕組みの構築を検討する必要がある。今年度は、ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価（試行）に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の導入を行い、各製剤のリスク区分の区分けを試みた。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。さらに、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方（リスク評価の実施頻度、レベル分類、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行する際の必須要件、試験実施頻度の下限の考え方、試験品の提出について等）を検討した。

また、「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」（昭和41年6月30日付け薬菌第34号）の規定により、乾燥製剤のロットが同じであっても添付溶解液のロットが異なる場合は国家検定の申請を分ける必要があるが、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえながらこれを見直すことにより、品質確認の質的な低下等を招くことなく検定試験の不必要な重複を避けて、国家検定の効率化を図ることが可能となることから、早急に検討すべき課題であると考えられた。

A. 研究目的

ワクチンや血液製剤、抗毒素製剤等の生物学的製剤（以下、ワクチン等）は、保健衛生上特別に注意を要する医薬品であり、製造販売承認を受けた後も製造ロットごとに検定機関である国立感染症研究所（以下、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。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。一方で、国家検定の実施には、時間、経費、人員、施設（以下、リソース）が必要であり、ワクチン等の市場に流通できる期間の減少、価格上昇、迅速供給の阻害等につながっているとの指摘もある。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すべてのロットに対して実施しているが、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国においては、製品ごとの品質、安全性、有効性等（品質等）に係るリスク評価を一定期間ごとに行い、リスクが低いと認められた製品に対しては、国の試験検査機関で実施する試験頻度をすべてのロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式や一部の試験項目を免除する方式を導入し、検定に必要なリソースを品質リスクに応じて配分するシステムを構築している。ワクチンにおいては製造・試験記録等要約書（以下、SLP）の審査が平成 24 年 10 月から導入されており、ワクチンの品質を確保する上で、書面から得られる情報の有用性が明らかになってきた。このような状況に鑑み、既に多くの国々で実施されている例を参考にワクチン製品ごとに品質等に係

るリスクを評価し、リスクに応じ国家検定における試験実施頻度あるいは試験項目を定めていくことが、科学的な合理性が高く、限られたリソースを効果的に活用できる仕組みと考えられた。昨年度までに実施した研究に引き続き、ワクチンの品質等のリスク評価及び導入に向けた検討を行った。また、国家検定に係る通知について、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえて見直しの必要性等を検討した。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

1.1. これまでに実施してきた品質リスク評価（試行）に対するアンケート調査を昨年度に行ったが、その際に多かった意見を反映させて評価項目の重要度について共通重要度の設定を試みた。共通重要度と評価者別の重要度による差異について、製剤固有の特性に関する評価項目でのリスクスコアを比較して、その妥当性を検討した。また、リスクスコアに基づいたリスク区分の方法について検討した。

1.2. WHO ワクチンロットリリースガイドライン（WHO TRS 978 Annex 2）¹、諸外国における状況等を参考にしながら、リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方を検討した。

1.1.及び 1.2.のワクチンに対するリスク評価の検討状況は、令和 2 年度研究班会議、検定検査関係者が参加する所内委員会及びワクチンのリスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて発足したワーキンググループ（WG）会議で報告し、WG メンバー（ワクチン検定の担当室長等）から意見等

を収集した。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²で定められている取り扱いについて見直しの必要性等について検討した。

(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

1. ワクチンのリスク評価について

1.1. これまで、各評価項目の重要度及び単純リスクをリスクに応じて1(低い)から5(高い)の値で評価して、重要度と単純リスクの積を重み付きリスクとし、各製剤のリスクスコアは、各評価項目の重み付きリスクの総和として評価してきた(表1)。今年度の研究では、品質リスク評価における重要度を評価者別から共通重要度へ変更を試みた。国家検定での不活化ワクチンの製剤担当経験者Aと生ワクチン製剤担当経験者B各1名によって、独立して重要度の値付けを行った。その後両者で重要度の調整を実施し、共通重要度を設定した(表2)。従前の製剤担当者による評価者別の重要度を共通重要度と比較する目的で、リスク評価シートの評価項目を製剤固有部分(試験実績や製造実績以外の評価項目)に限定してリスクスコアを求めて比較した。評価項目を製剤固有部分に限定したのは、各製剤の品質リスクを試験・製造実績とは独立して比較する方が、各製剤の特性を反映した比較が容易と考えたからである。その結果、全体的な傾向として、評価者別重要度の値

は共通重要度の値よりも低い値が付けられていることが分かった(図1)。しかしながら、両者の間には比較的強い相関が認められたことから、共通重要度を導入することで、各評価者が評価した重要度に基づいたリスクスコアの傾向が全体として大きく変わることはないと考えられた。一方、一部製剤においては順位の変更も認められた(表3)。

次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討した。まず、基準となるワクチンのリスクスコアを求めることにした。そこで、各ワクチンのリスクスコアを、試験・製造実績部分の全評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、製剤固有部分との和によって求めた(表4)。このリスクスコアの中央値を与えるワクチンを仮に基準となるワクチンとした。そのリスクスコア343から試験・製造実績部分の単純リスクが1ずつ異なる値を、ひとつの区分とした。図2に各ワクチンのリスクスコアとその試験・製造実績部分の単純リスクを3としたときのリスクスコアをプロットした。そこに、上記の区分に基づいて直線を引き、区分の設定を行った。また、評価項目の試験・製造実績部分に重み付けをすることを目的として、基準となるワクチンのリスクスコアを同様に求めた。試験・製造実績部分の全評価項目の単純リスクを中間であるスコア3とし、その重み付きリスクのスコアを2倍して、全体のリスクスコアを製剤固有部分との和によって求め、それらの中央値を基準ワクチンのリスクスコアとした(表4)。そのリスクスコアは526となり、各区分を試験・製造実績部分の単純リスクが1ずつ異

なる値を、ひとつの区分とした（図 3）。評価項目の試験・製造実績部分への重み付けの有無によって区分に分けたカテゴリについて比較したところ、重み付けの効果（重み付けによるカテゴリの移動）が 7 製剤について認められた（表 5）。

次に、評価項目の製剤固有部分と試験・製造実績部分に分けてリスク区分を試みた。各製剤の製剤固有部分と試験・製造実績部分のリスクスコアをプロットすると、図 4 (A) のようになり、全てのワクチンは製剤固有部分のリスクスコアの最大値 310 と、試験・製造実績部分の最大値 305 の範囲に収まる。製剤固有部分のリスクスコアの中央値 160（表 4）と、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクを中間であるスコア 3 としたときのリスクスコア 183 を通るように引いた図 4 (A) に示す直線と同じ傾きの直線を引いて基準線とした（図 4 (B)）。同じ傾きで、製剤固有部分のリスクスコアの中央値 160 と、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクが 1 ずつ異なるリスクスコアを通る直線を引いて、リスク区分を行った（図 4 (B)）。この方法によりリスク区分を行った結果は、通常のリスクスコア（重み付けなし）で区分を行った結果と一致した（表 5）。

1.2. リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として作成した「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）」の骨子を以下に示す。

①リスク評価に基づいて SLP 審査（全ロット）+ 試験（全ロット）、SLP 審査（全ロット）+ 試験（10～50%の一部ロット）、SLP 審査のみ（全ロット）のレベル分類を

行う。

②試験頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件を定める。

③リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年 1 回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合（前述の必須要件を満たさなくなった場合）は、直ちにレベル変更を行う。

④出検頻度を考慮し、試験実施頻度（SLP 審査+一部ロット試験の場合）の下限を設定する。

⑤試験品は、検定申請されるすべてのロットについて提出させる。

また、リスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、リスクのスコアリング、リスク評価の実施、試験頻度設定（見直し）及び承認等のプロセス（案）を作成した。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」（昭和 41 年 6 月 30 日付け薬菌第 34 号）²の「3 生物学的製剤（乾燥品）の溶解液について（2）」において、「乾燥製剤に添付されるか、または副えられる溶解液は、対応する乾燥製剤のロットごとに同一ロットでなければならない。」とされているため、溶解液のロットが異なる場合、原則として別ロットとして検定申請が必要になっている。現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえて見直しの必要性等を検討し、製造所において溶解液の製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的に溶解液の品質が均一であることが保証されている場合には、溶解液のロットが異なる事由により、別ロットとして検定申請する必要はないと考えられた。ただし、「生

物学的製剤基準」(平成 16 年厚生労働省告示第 155 号)³の医薬品各条において溶解液等の試験が設定されている場合は、「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 年厚生省告示第 279 号)⁴との整合性等を考慮し製剤に応じた取り扱いが必要である。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

1.1. これまでに実施した品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査を昨年度に実施したが、その結果、各評価項目に設定する重要度は「共通」(全ワクチン用に設定した共通の重要度)のものを用いるのがよいとの回答が圧倒的に多かった。そこで、本年度は共通の重要度を導入したリスク評価方法を検討した。その結果、共通の重要度を導入しても全体像に極端な変更は認められなかった。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できる。一方、個別の順位については変動が認められた。基準が共通化されたことにより、客観的な評価に繋がっているのかは、個別に検討を進める必要がある。アンケート調査では、共通重要度を用いることによって評価者ごとのバラつきや偏りを避けることが可能となるとの意見が多かった一方で、製剤ごとの特性を反映するためには「生ワクチン」、「不活化ワクチン」といったグループ分類ごとに共通の重要度を設定するのがよいのではないかとの意見が複数寄せられていた。しかしながら、本研究で不活化ワクチンの製剤担当経験者と

生ワクチン製剤担当経験者各 1 名によって、独立して重要度の値付けを行った結果、評価項目の 2. 本質の「生ワクチンのタイプ」、「不活化ワクチンのタイプ」以外は、「生ワクチン」や「不活化ワクチン」といったグループ分類ごとの共通の重要度ではなく、全ワクチンに共通の重要度を設定し、一括して解析を行うことが可能と考えられた。設定した共通の重要度及び「生ワクチン」と「不活化ワクチン」に分けて解析する必要性の要否については、WG のコンセンサスを得る必要がある。

次に、共通重要度を用いた各製剤のリスクスコアに基づくリスク区分について検討を行った。本研究で検討した方法は、いずれも標準的なワクチンを仮定して、試験・製造実績部分のリスクスコアによって区分を行った。試験・製造実績部分に重み付けをせずに検討したいずれの方法も、同じ順位付けで、区分としては同じカテゴリーに分類された。一方、アンケート調査で、リスク評価の試行で得られた各製品のリスクスコアについて、イメージに近いとの意見が多かった試験・製造実績部分のスコアを 2 倍にして加算したものをを用いて区分分けを行うと、7 製剤について区分されたカテゴリーに違いが認められた。これが、実際の区分分けのイメージに近いかについては、より詳細な解析が必要である。また、アンケート結果から、評価者の大部分はリスク評価では試験・製造実績と SLP 審査での不合格の発生状況は重要な項目と考えていることが推察され、試験・製造実績や SLP 審査に関連する評価項目を多くするなどにより、これらの配点を相対的に大きくすることで重み付けをすることも検討に値すると

考えられた。以上の解析結果を踏まえて、今後、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めたWGにおいて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。

1.2. リスク評価に基づいて国家検定における試験の実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、以下の「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)」を作成した。リスク評価の実施頻度は、新規承認時、その後は原則として年1回行う。ただし、全ロット試験に該当する事由が生じた場合(後述の必須要件を満たさなくなった場合)は、直ちにレベル変更を行う。一部ロット試験に移行できる前提として、新規承認後、連続した一定のロット数以上で検定に合格している製品を対象とする。製品ごとの評価を原則とするが、製造方法や成分組成(濃度)が同じ容量違い、剤形違い等の製品は、同一製品として評価することができる。試験の実施頻度は、製品のリスク評価及び各試験項目に対する「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」(感染研内で国家検定における試験項目の廃止を検討する際に使用されるガイダンス文書)に基づき、全ロット(100%)、一部ロット(10~50%)、試験なし(0%)のレベル分類を行い、試験実施頻度を低くする場合、原則として1段階ずつ低くする(100%→50%→25%→10%→0%等)。ただし、「国家検定における試験項目の廃止に関する考え方」に基づき国家検定の試験項目を廃止する場合は、対象としない。試験実施頻度の下限は、「試験実施頻度の下限の考え方」を原則とする。試験実施頻度の下限の考え方として、試験なしと分類された場

合を除き、年1ロット以上の試験を実施する(例えば、試験実施頻度50%、25%、10%では、それぞれ出検頻度が年2ロット、4ロット、10ロット以上の製品が対象となる)ことにより、メーカーが実施する自家試験成績と検定機関である感染研が実施する検定試験成績の一致度に変化がないか定期的にモニタリングすることができ、メーカーの自家試験成績の信頼性が担保されていることの確認に有用と考えられた。また、試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行するための必須要件として、国家検定での不合格状況、国家検定の対象となる試験項目の本質的な変更、GMP調査の状況等に係る要件を定める。GMP調査の状況は、PMDAで行われている調査結果を原則として年1回評価に反映(ただし、不適合、重大な指摘事項等があった場合は速やかに反映)することを計画しているが、関係組織間のGMP調査結果の共有については、更なる調整が必要である。試験実施頻度を全ロットから一部ロットに移行する必須要件として極めて重大な評価項目を定めることにより、該当する評価項目のリスクを直接レベル分類に反映することが可能になる。試験品の提出については、検定申請されるすべてのロットについて提出させ、感染研が設定した試験実施頻度に基づき試験を実施するロットを決定することが妥当と考えられた。WHOワクチンロットリリースガイドライン¹においても、同様の方法が推奨されている。

リスク評価に基づき一部ロット試験を導入する国家検定制度への落とし込み方等については、感染研(研究班)として想定している提案を踏まえ厚労省監麻課との調整

が必要になるが、国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用し、リスクが低い製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を現在の全ロットから任意の頻度に減らす一部ロット試験方式等を導入することにより、試験の実施が免除されたロットの国家検定においてはその実施期間の短縮が可能になり、ワクチン等の安定供給に資することが期待される。国際的にもリスク評価結果等に応じて国家検定の試験頻度や試験項目を見直す仕組みを導入する流れがあり、国際的な整合性の確保を図りながら、我が国の国家検定をより効果的かつ効率的な制度に向上させる見直しと考えられる。

2. 通知の見直しについて

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²の「3 生物学的製剤(乾燥品)の溶解液について(2)」の取り扱いについては、製造所において溶解液の製造工程のバリデーション及び適切な工程管理と品質管理の試験検査に関する記録により、恒常的に溶解液の品質が均一であることが保証されている場合には、溶解液のロットが異なる事由により、別ロットとして検定申請する必要はないと考えられた。しかしながら、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)³の通則25において「溶剤が添付されている各条医薬品の試験は、含湿度試験及び別に規定する場合を除き、その溶剤を用いて直接の容器等に記載された方法に従って溶液又は浮遊液としたものについて行う」とされていることから、生物学的製剤基準との整合性、製造所における試験実施状況等を考慮した見直しが必要と考えられた。また、生物学的製剤基準

の医薬品各条において溶解液等の試験が設定されている場合は、製剤に応じた取り扱いが必要である。

E. 結論

ワクチンに対する品質リスク評価手法の改善を図るため、これまでに実施した品質リスク評価(試行)に対するアンケート調査に基づいて、共通重要度の設定を行い、リスク評価の区分の基準設定を試みた。共通重要度の導入によって、リスク評価により高い客観性を持たせることが期待できるが、実際の運用を行うためには、各製剤担当者を含めて幅広くコンセンサスが得られるリスク評価の手法を確立する必要がある。また、リスク評価に基づいて国家検定における試験実施頻度を設定する際の基本的な方針及び考え方として、「リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)」を作成した。

「生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて」(昭和41年6月30日付け薬菌第34号)²で定められている取り扱い等の見直しは、現在の製造管理及び品質管理の状況を踏まえると品質確認の質的な低下等を招くことなく不必要な検定試験の重複を避けて、国家検定の効率化を図ることができるため、早急に検討すべき課題である。

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 なし

関連資料

1. World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Technical Report Series 978, Annex 2
https://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release_of_vaccines/en/
2. 生物学的製剤の検定実施等に伴う取り扱いについて（昭和41年6月30日付け薬
3. 菌第34号）
生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）
4. 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年厚生省告示第279号）

大項目	小項目	重要度	単純リスク	重み付リスク
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（該当する場合）			
	製造工程の複雑さ			
	製品の生物学的安定性（製造過程における病原性復帰、抗原性変化等）			
	製品の物理化学的安定性（熱安定性、保存安定性等）			
	3. 製造実績	重大な逸脱等の発生状況		
原材料、中間体等の管理レベル（原材料、中間体、小分製品、不純物等に対する管理条件が厳しいか）				
製造工程の管理レベル（操作条件、プロセスパラメータ等が厳しく管理され、それらの変動が少ないか）				
承認からの使用実績				
国内での製造実績（出検数）（ロット数、ドーズ）				
4. 試験実績	再試験の発生状況（自家試験）			
	試験不成立の発生状況（自家試験）			
	不合格の発生状況（検定試験）			
	再試験の発生状況（検定試験）			
	試験不成立の発生状況（検定試験）			
	規格／基準値に対する余裕度（自家試験）			
	規格／基準値に対する余裕度（検定試験）			
	試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（自家試験）			
	試験結果の安定性（恒常性：トレンドを含む）（検定試験）			
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			

表1 リスク評価シート

各評価項目の重要度及び単純リスクを、リスクに応じて1(低い)から5(高い)の値で評価して、重要度と単純リスクの積を重み付リスクとした。各評価項目の重み付リスクの総和を各製剤のリスクスコアとした。黄色の項目は、製剤固有部分になり、無色の項目は試験及び製造実績部分になる。

大項目	小項目	A		B		調整		評価者別平均重要度 (平均重要度)
		変更重要度	比(変更重要度/平均重要度)	変更重要度	比(変更重要度/平均重要度)	共通重要度	比(共通重要度/平均重要度)	
1. 適用	対象年齢	5	1.46	3	0.88	4	1.17	3.42
	対象者数	5	1.56	3	0.94	4	1.25	3.20
	接種回数	3	0.99	3	0.99	3	0.99	3.04
	接種経路	3	1.03	3	1.03	3	1.03	2.92
2. 本質	生ワクチンのタイプ	1	0.34	1	0.34	1	0.34	2.92
	不活化ワクチンのタイプ	5	1.67	5	1.67	5	1.67	3.00
	アジュバント	5	1.79	5	1.79	5	1.79	2.79
	添加物	3	1.07	3	1.07	3	1.07	2.80
	生物由来原料、不純物等	4	1.33	4	1.33	4	1.33	3.00
	製造株の変更	4	1.47	5	1.84	5	1.84	2.72
	細胞基質等のタイプ(該当する場合)	3	0.98	5	1.64	4	1.31	3.05
	製造工程の複雑さ	4	1.27	2	0.63	3	0.95	3.16
	製品の生物学的安定性(製造過程における病原性復帰、抗原性変化等)	5	1.62	5	1.62	5	1.62	3.08
	製品の物理化学的安定性(熱安定性、保存安定性等)	5	1.67	3	1.00	4	1.33	3.00
3. 製造実績	重大な逸脱等の発生状況	5	1.39	5	1.39	5	1.39	3.60
	原材料、中間体等の管理レベル(原材料、中間体、小分製品、不純物等に対する管理条件が厳しいか)	4	1.26	3	0.95	4	1.26	3.17
	製造工程の管理レベル(操作条件、プロセスパラメータ等が厳しく管理され、それらの変動が少ないか)	4	1.28	5	1.60	5	1.60	3.13
	承認からの使用実績	3	1.14	3	1.14	3	1.14	2.64
	国内での製造実績(出検数)(ロット数、ドーズ)	5	1.69	3	1.01	4	1.35	2.96
4. 試験実績	再試験の発生状況(自家試験)	4	1.19	5	1.49	4	1.19	3.36
	試験不成立の発生状況(自家試験)	4	1.23	3	0.93	4	1.23	3.24
	不合格の発生状況(検定試験)	5	1.21	5	1.21	5	1.21	4.12
	再試験の発生状況(検定試験)	4	1.28	3	0.96	4	1.28	3.12
	試験不成立の発生状況(検定試験)	3	1.08	3	1.08	4	1.44	2.78
	規格/基準値に対する余裕度(自家試験)	3	0.97	4	1.30	4	1.30	3.08
	規格/基準値に対する余裕度(検定試験)	3	1.00	4	1.33	4	1.33	3.00
	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(自家試験)	5	1.62	5	1.62	5	1.62	3.08
	試験結果の安定性(恒常性:トレンドを含む)(検定試験)	5	1.69	5	1.69	5	1.69	2.96
自家試験と検定試験の一致度	4	1.20	5	1.51	5	1.51	3.32	
5. その他の状況	SLP審査での不合格の発生状況	5	1.33	5	1.33	5	1.33	3.76
	平均値	4.03		3.87		4.10		3.11

表2 リスク評価シートへの共通重要度の導入

製剤	製剤固有部分 (共通重要度)	製剤	製剤固有部分 (評価者別重要度)
A	66	A	48
B	102	B	90
C	126	C	90
D	128	D	91
E	129	E	92
F	129	H	94
G	131	I	96
H	132	K	97
I	132	L	97
J	134	M	97
K	136	O	100
L	136	F	101
M	136	Q	109
N	137	J	111
O	142	U	112
P	144	V	112
Q	154	R	114
R	155	G	115
S	157	S	117
T	157	W	119
U	158	P	120
V	158	X	120
W	159	Y	120
X	160	Z	120
Y	160	a	120
Z	160	b	120
a	160	c	120
b	160	d	120
c	160	e	120
d	160	f	120
e	160	g	120
f	160	v	120
g	160	k	121
h	163	N	127
i	166	T	127
j	166	w	133
k	167	z	139
l	169	i	141
m	169	j	141
n	169	x	142
o	169	y	142
p	169	h	144
q	169	Aa	145
r	169	l	161
s	169	m	161
t	169	n	161
u	170	o	161
v	171	p	161
w	185	q	161
x	191	r	161
y	191	s	161
z	195	t	161
Aa	195	u	174
Ave.	155	Ave.	124
Median	160	Median	120

表3 評価者別重要度と共通重要度を用いたときの製剤固有部分のリスクスコアの比較

製剤	リスクスコア (製剤固有部分)	リスクスコア 製剤固有部分 + 実績部分(標準ワクチン)	リスクスコア 製剤固有部分 + 2倍実績部分(標準ワクチン)
A	66	249	432
B	102	285	468
C	126	309	492
D	128	311	494
E	129	312	495
F	129	312	495
G	131	314	497
H	132	315	498
I	132	315	498
J	134	317	500
K	136	319	502
L	136	319	502
M	136	319	502
N	137	320	503
O	142	325	508
P	144	327	510
Q	154	337	520
R	155	338	521
S	157	340	523
T	157	340	523
U	158	341	524
V	158	341	524
W	159	342	525
X	160	343	526
Y	160	343	526
Z	160	343	526
a	160	343	526
b	160	343	526
c	160	343	526
d	160	343	526
e	160	343	526
f	160	343	526
g	160	343	526
h	163	346	529
i	166	349	532
j	166	349	532
k	167	350	533
l	169	352	535
m	169	352	535
n	169	352	535
o	169	352	535
p	169	352	535
q	169	352	535
r	169	352	535
s	169	352	535
t	169	352	535
u	170	353	536
v	171	354	537
w	185	368	551
x	191	374	557
y	191	374	557
z	195	378	561
Aa	195	378	561
Ave.	155	338	521
Median	160	343	526



表4 ワクチンのリスクスコアの中央値

製剤	リスクスコア	カテゴリー	リスクスコア (試験・製造実績を2倍)	カテゴリー	製剤固有部分	実績部分	カテゴリー
A	139	1	188	2	66	73	1
B	211	2	298	3	102	109	2
F	216	2	291	3	129	87	2
N	220	2	269	2	137	83	2
G	222	3	301	3	131	91	3
E	227	3	292	3	129	98	3
S	240	3	305	3	157	83	3
u	241	3	290	3	170	71	3
h	246	3	295	3	163	83	3
R	251	3	316	3	155	96	3
D	252	3	347	3	128	124	3
H	255	3	350	3	132	123	3
T	255	3	320	3	157	98	3
J	255	3	350	3	134	121	3
C	265	3	376	3	126	139	3
v	278	3	373	3	171	107	3
W	278	3	373	3	159	119	3
M	283	4	410	4	136	147	4
K	291	4	418	4	136	155	4
k	292	4	387	3	167	125	4
L	297	4	424	4	136	161	4
r	303	4	420	4	169	134	4
s	303	4	420	4	169	134	4
V	313	4	440	4	158	155	4
i	314	4	441	4	166	148	4
j	314	4	441	4	166	148	4
U	318	4	458	4	158	160	4
P	319	4	462	4	144	175	4
o	323	4	460	4	169	154	4
p	323	4	460	4	169	154	4
X	323	4	474	4	160	163	4
a	323	4	474	4	160	163	4
b	327	4	478	4	160	167	4
z	328	4	439	4	195	133	4
Q	329	4	466	4	154	175	4
q	329	4	466	4	169	160	4
l	331	4	468	4	169	162	4
m	331	4	468	4	169	162	4
n	331	4	468	4	169	162	4
Y	331	4	482	4	160	171	4
Z	331	4	482	4	160	171	4
d	331	4	482	4	160	171	4
t	332	4	474	4	169	163	4
g	335	4	486	4	160	175	4
c	339	4	490	4	160	179	4
e	339	4	490	4	160	179	4
O	340	4	510	4	142	198	4
y	348	5	483	4	191	157	5
f	353	5	534	5	160	193	5
w	358	5	513	4	185	173	5
x	362	5	511	4	191	171	5
Aa	382	5	547	5	195	187	5
I	413	6	658	6	132	281	6
Ave.	300		421		155	145	
Median	318		441		160	155	

表5 リスクスコアによるリスク区分

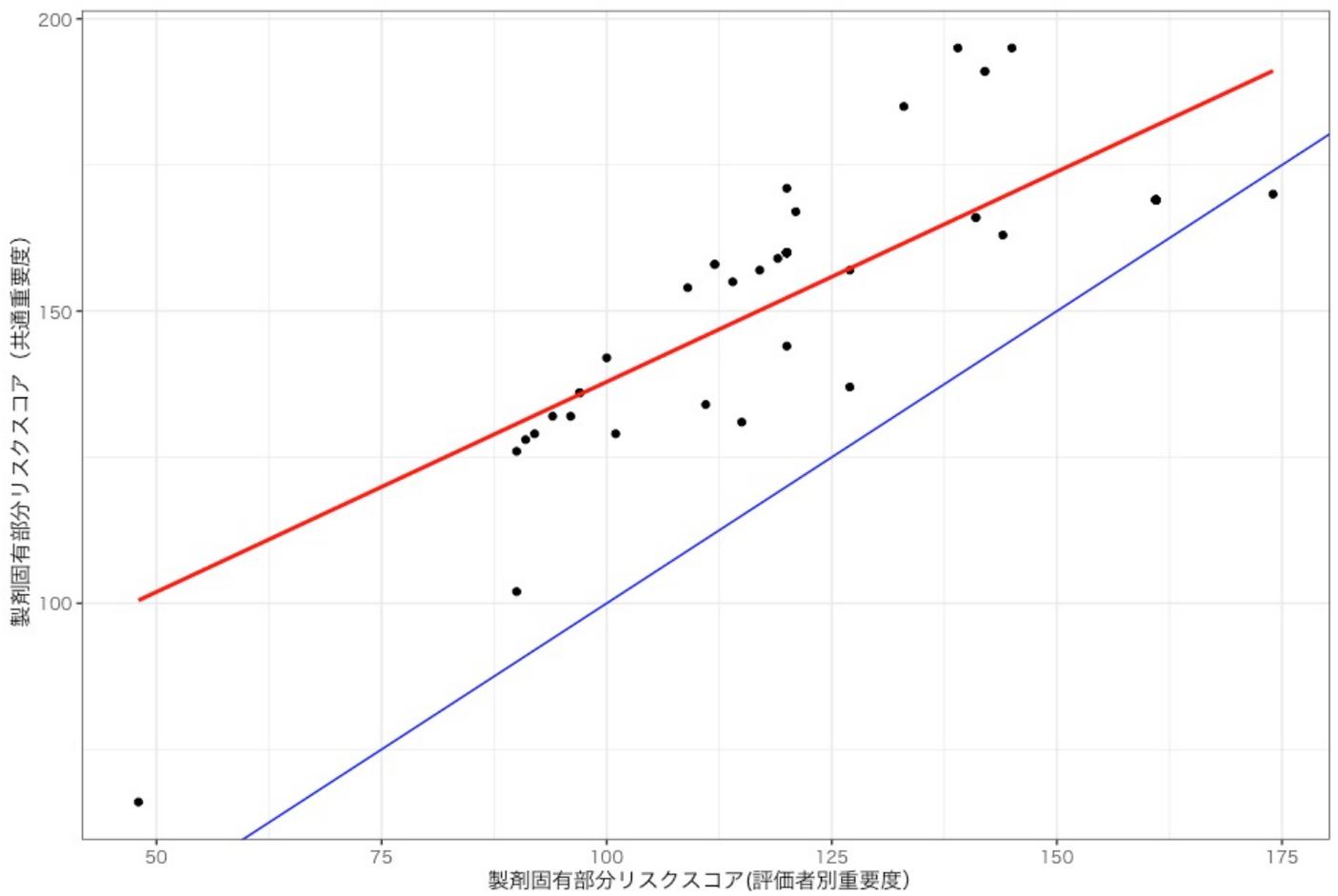


図 1 製剤固有部分の評価項目について評価者別重要度及び共通重要度によるリスクスコアの相関性

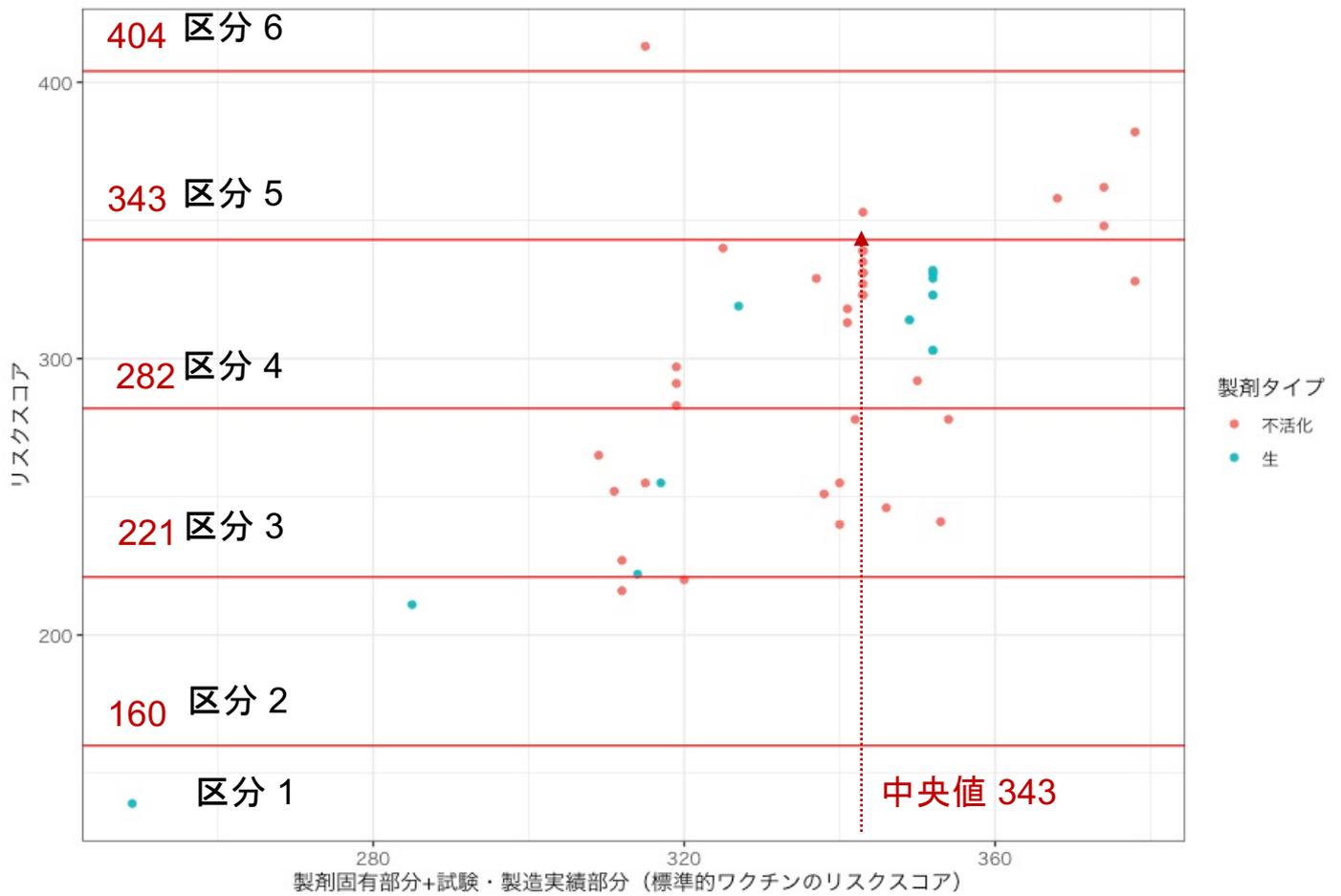


図2 各ワクチンの製剤固有部分の評価項目の重み付リスクスコアに、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクに標準的なスコア3としたときの重み付リスクスコアを加えたリスクスコアの中央値を用いたリスク区分

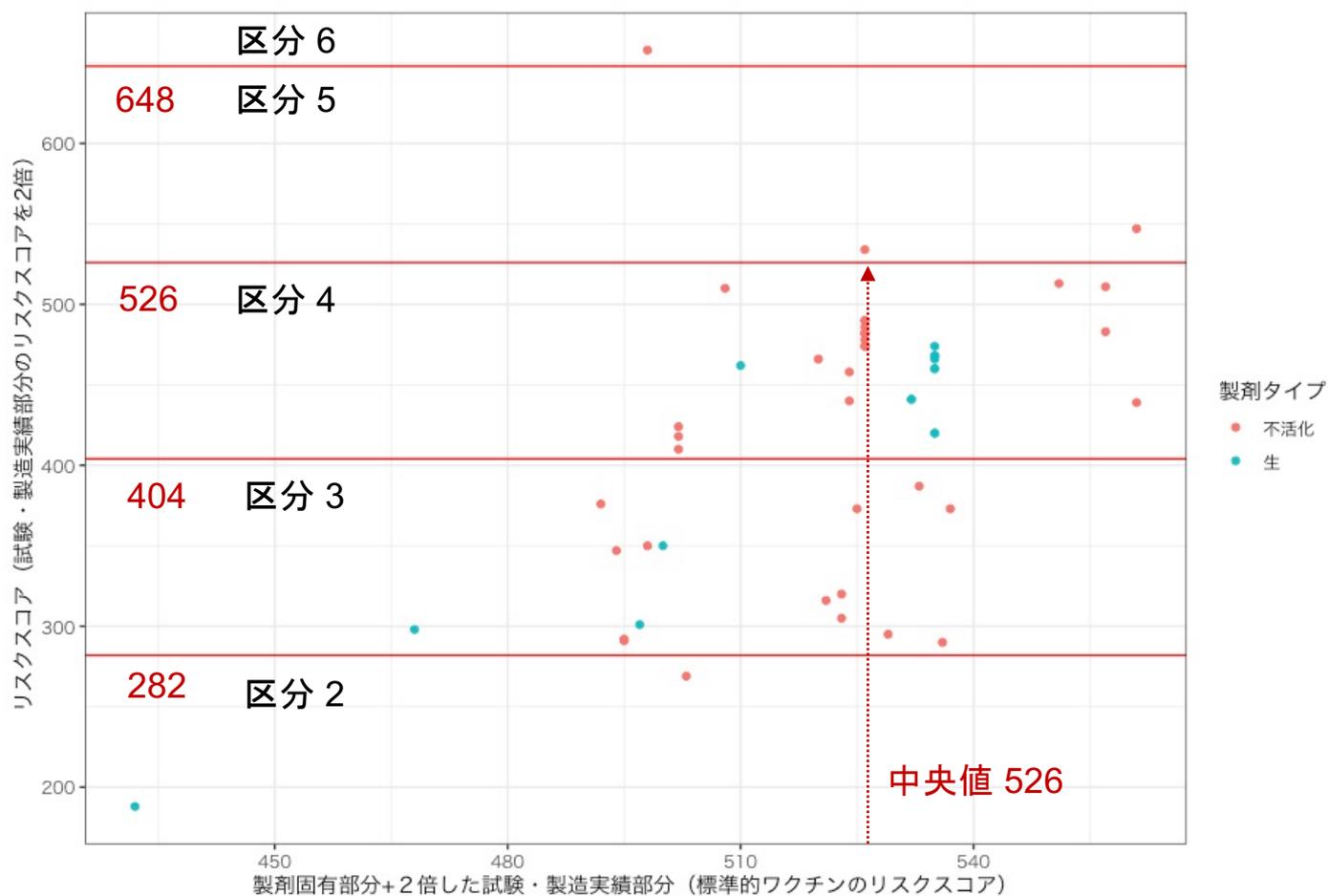


図3 各ワクチンの製剤固有部分の評価項目の重み付リスクスコアに、試験・製造実績部分の評価項目の単純リスクに標準的なスコア3としたときの重み付リスクスコアを2倍して加えたリスクスコアの中央値を用いたリスク区分

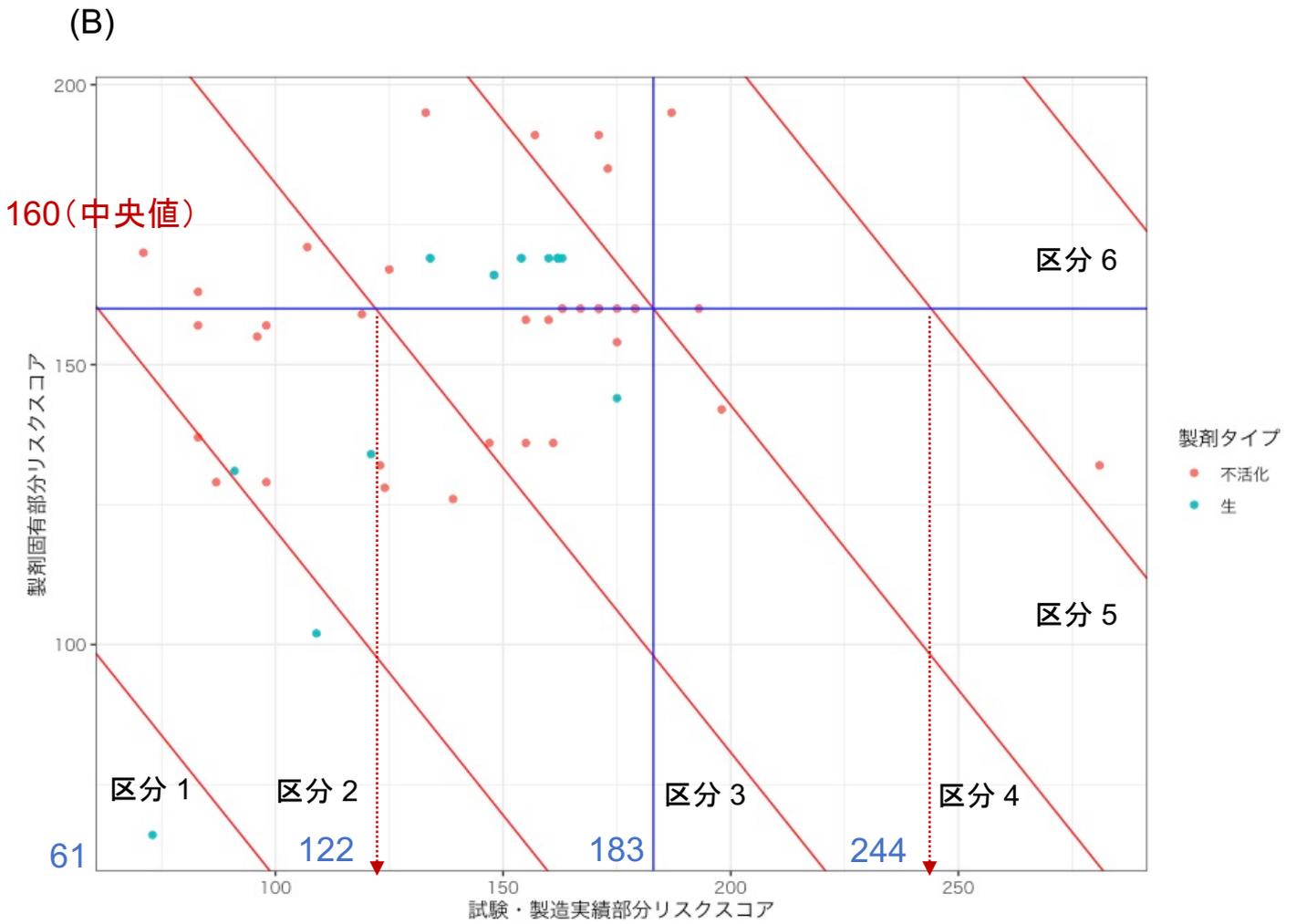
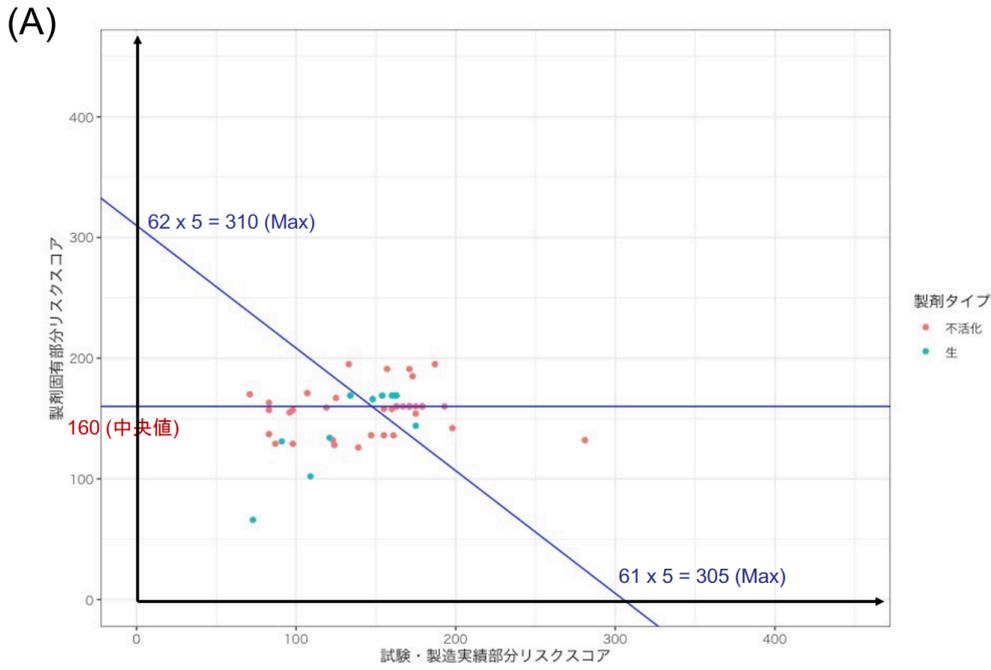


図4 製剤固有部分と試験実績部分の分布に基づいたワクチンのリスク区分