

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国家検定の最適化と国際整合化のための研究

分担研究報告書

国家検定の試験頻度の見直し等に関する研究

研究分担者

落合 雅樹 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

研究協力者

石井 孝司 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

藤田賢太郎 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

湯浅 磨里 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

加藤 文博 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

内藤誠之郎 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

佐々木裕子 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 品質管理研究センター

研究要旨：ワクチン等の国家検定へのリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に向けて、過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和7年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を実施し、国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、ワクチン等のリスク評価に用いるリスク評価シートの見直し及び検討を行った。ワクチン等の国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入することにより、国家検定の実績、製造技術や品質管理手法の向上、新規モダリティの製品の導入等に応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

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、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健康危機管理研究機構（以下、JIHS）又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）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、我が国に流通するワクチン等の品質確保において重要な医薬品規制制度の一つである一方、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、ワクチン等の迅速・安定供給の障壁にな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一律にすべての製造ロットごとに実施しているが、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（以下、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

除する方式が導入されており、こうした方式は科学的な合理性が高く、WHO の「Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities」(WHO TRS 978, Annex 2, 2013)でも推奨されている。製造・試験記録等要約書(以下、SLP)の審査は、ワクチンでは平成24年10月、血液製剤、抗毒素製剤等では令和3年7月から国家検定に導入され、ワクチン等の品質に係る情報が十分に蓄積されてきたこと、新規モダリティのワクチンが次々と開発されていることなど、昨今の状況の変化に鑑みて、検定機関のリソース配分の最適化を含めた国家検定の合理化を早急に進める必要があると考えられた。これまでの国家検定制度に関する研究(「ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究」等)において検討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(図1)を踏まえて、本研究においては、国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用したワクチン等のリスク評価に基づく一部ロット試験導入の実運用開始に向けた検討を行う。

B. 研究方法

国家検定の試験成績、SLPの情報等を活用したワクチン等のリスク評価に基づく一部ロット試験制度の実運用開始に向けて、各ワクチン等の製剤担当部署に令和7年9月末までを評価対象期間としてリスク評価シート(適用、本質、製造実績、試験実績、SLP審査に対する評価項目(図2)をスコアリングするために用いる)への記入を依頼し、提出されたリスク評価シートの確認、リスクスコアの集計・解析を行い、試験頻度を

減じることができる製剤の選定とリスク区分(試験頻度の設定)について検討した。今年度は、令和3年7月にSLP審査が導入された医薬品(血液製剤、乾燥BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤)のうち、乾燥BCG膀胱内用(日本株)をリスク評価の対象に加えた(検討状況は、令和6年度の分担研究報告書を参照のこと)。

また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。

(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) リスク評価シートの見直し及び検討

リスク評価の信頼性を高めるため、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。今年度のリスク評価前に見直しを実施した主な内容を以下に示す。

【カバーシート】

「評価に用いた出検数」の記載欄を追加

【適用】(大項目)

「対象年齢」に「妊婦」(妊婦に対して積極的に使用されるもの)を追加

「対象者数」に「治療用」を追加

【本質】(大項目)

「アジュバント」の指標の記載を一部変更(実質的な変更なし)

「添加物」の配点(単純リスク)及び指標を変更

【製造実績】(大項目)

「国内での製造実績(出検数)」の対象期間を標準対象期間に変更し、カバーシートの「標準対象期間の出検数」に基づき単純リス

クを自動入力する形式に変更

【試験実績】(大項目)

「再試験の発生状況」、「試験不成立の発生状況」、「不合格の発生状況」に「件数(総数)」を入力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

【SLP 審査】(大項目)

「記載内容の正確度」、「照会の頻度」、「SLP 審査での不合格の発生状況」に「件数」を入力するとカバーシートの出検数の情報に基づき単純リスクを自動入力する形式に変更

また、今年度のリスク評価の実施状況を踏まえて、リスク評価シートの見直しを検討し、次のリスク評価では、以下の改訂を行ったリスク評価シートを用いることにした。

【本質】(大項目)

「対象年齢」に「ハイリスク者」を追加

【SLP 審査】(大項目)

リスクの過小評価や過大評価を避けるため、直近1年間の出検数が少ない場合、標準対象期間で評価(直近1年間の出検数が0ロットの場合と同じ扱いに変更する)

「逸脱の発生状況」に複数のロットで同じ内容の逸脱が発生した場合の注記を追加
指標の記載を一部変更(実質的な変更なし)

【全般】

既存の指標に該当せず任意のスコアを選択した場合、理由を自由記載欄に記入する注記を追加

2) リスクスコアの集計・解析及び評価

リスク評価に基づく一部ロット試験導入に向けて、各ワクチン等(乾燥BCG膀胱内用(日本株)を含む)の製剤担当部署に令和

7年9月末までの実績(標準対象期間:令和4年4月~令和7年9月)に基づきリスク評価シートへの単純リスクスコア等の記入を依頼し、リスクスコアの集計・解析結果を基に国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を検討した。

今回のリスク評価では、過去5回分のリスク評価結果等を比較検討に加え評価を実施した。リスク評価項目の単純リスクスコア及び重要度に基づいて、各製剤の全体リスクスコア(各評価項目の単純リスクスコアを重要度に基づき重み付けしたリスクスコアを合計したスコア)を計算した。また評価項目を「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアに分け、各製剤の特性を考慮してリスク評価を実施した。

評価対象期間における各製剤のリスクスコアの集計結果を評価し、試験頻度を減じる対象として全体リスクスコアの低いものから22製剤を選定候補とした。ただし、販売終了になる1製剤、新規承認後の経過年数が3年未満又は出検ロット数が20ロット未満であり評価データが十分に蓄積していない5製剤、標準対象期間に国家検定で実施する試験方法の本質的な変更があった1製剤は、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの15製剤について、過去のリスク評価結果を比較検討に加え評価を行った。これらの製剤のうち12製剤は、過去のリスク評価において全体リスクスコアが低く、試験頻度を減じることができる対象製剤として選定された実績がある製剤であったが、その中で全体リスクスコアが最も高かった製剤は、前回のリスク評価と比べてスコアに大きな上昇(主にSLP 審査の項目)が認められ、また標準対象期間に製品回収が発生していたことから

試験頻度を減じる対象から除外した。また、1 製剤について、評価項目のうち試験実績において、試験の安定性を考慮して選定対象外とすることが妥当とされた。

国家検定の一部ロット試験方式の運用が開始されていない現状においては、選定対象とする全体リスクスコアを更に広げることにはせず、前回と同等の全体リスクスコアを目処に選定製剤を検討することにした。各製剤の「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」のリスクスコアを等価に評価するためのグラフを作成し、前回のリスク評価において選定対象となった製剤のうち最も高かった全体リスクスコアを基準として、最も全体リスクスコアが高かった不活化ワクチンと生ワクチン上にそれぞれ基準線を引いた(図3)。基準線の左下(低リスク側)の製剤について、標準対象期間に製品回収が発生していないことを確認した。

以上により、国家検定の試験頻度を減じることができる製剤として 10 製剤を選定し、試験頻度は 50%にすることが可能と評価した。なお、国家検定の試験頻度を減じる対象は小分製品(最終段階)のみとし、出検数が少ない品目については最低でも年間 1 ロット(出検数が 0 ロットの場合を除く)の試験を実施する必要があると考えた。

D. 考察

国家検定へのワクチン等のリスク評価に基づく一部ロット試験導入の実運用開始に向けて、直近(令和 7 年 9 月末まで)の実績等に基づきリスク評価を行い、国家検定の試験頻度を減じることができる製剤として 10 製剤を選定し、試験頻度は 50%にすることが可能と評価した。今年度の評価ではリス

ク評価の参考とするために出荷停止の発生状況について情報を収集したが、出荷停止の発生を確実に把握することは困難であった。

リスク評価シートについては、いくつかの項目をカバーページに入力された出検数等の情報に基づき単純リスクを自動選択することにより、製剤担当者の誤入力防止や集計作業時の確認を容易にした。その他継続課題であった添加物の指標の見直し等を行った。引き続き、製剤担当者による客観的な評価が可能となるようリスク評価シートの改善を進める必要がある。

なお、令和 4 年度以降の評価対象期間は、厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課(監麻課)が作成していた「ワクチンのリスク評価に基づく国家検定の一部ロット試験方式の運用について」案に従い、9 月末までとしていたが、12 月末まで(年区切り)あるいは 3 月末まで(年度区切り)に変更することなど、具体的な運用方法等については、今後監麻課との調整が必要である。

また、国家検定は令和 7 年度以降検定項目が SLP 審査のみになった品目から順次 PMDA への移管が開始された。数年後にはすべての品目の国家検定(SLP 審査を含む)が PMDA に移管され、実地試験のみが JIHS に委託される予定であるため、今後のリスク評価の実施体制については、厚生労働省及び PMDA 関係者も含めた検討が必要である。

E. 結論

直近(令和 7 年 9 月末まで)の実績等に基づきワクチン等のリスク評価を行い、国家検定の試験頻度を減じることができる対象製剤を選定した。また、リスク評価シートの見直し及び検討を行った。ワクチン等の国家

検定にリスク評価に基づく一部ロット試験を導入することにより、国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

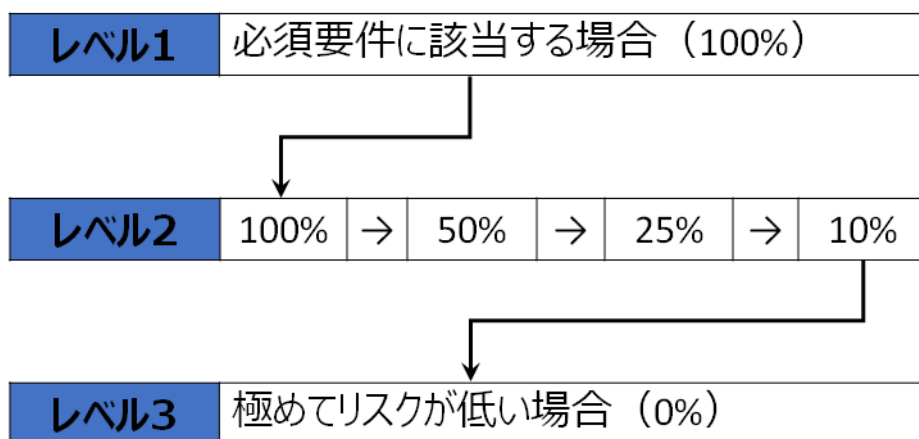
H. 謝辞

ワクチン等に対するリスク評価にご協力いただいた製剤担当室長及びリスク評価小委員会委員並びにリスク評価シートの改訂にご協力いただいた内田孝子氏(国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所品質管理研究センター)に深く感謝申し上げます。

図1 リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針

リスク評価の実施（原則、年1回）

ただし、レベル1（必須要件）に該当する事由が生じた場合は、直ちにレベル変更を行う。



※ SLP審査は全ロットで実施

図2 令和7年度リスク評価項目

大項目	小項目	
1. 適用	対象年齢	製剤固有部分
	対象者数	
	接種回数	
	接種経路	
2. 本質	生ワクチンのタイプ	製造及び試験実績部分
	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	
	製造株又はマスターシードの変更	
	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	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（出検数）	
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. SLP審査	記載内容の正確度	
	照会の頻度	
	照会回答の的確性	
	逸脱の発生状況	
	逸脱への対応状況	
	逸脱以外に製造工程・品質管理上イレギュラーなことが生じた際の対応状況	
	SLP審査での不合格の発生状況	

図3 国家検定の試験頻度を減じることができる製剤の選定

