

## 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や国際整合化を目指すための研究

#### 分担研究報告書

血液製剤の国家検定の見直し-国家検定の見直しに用いる定量的試験結果の安定性および同等性の評価基準に関する研究

研究分担者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究協力者 谷生 道一 国立感染症研究所 血液・安全性研究部

研究要旨：現在、国家検定における試験結果の安定性および自家試験値との同等性の判断基準は無い。本研究では、日本産業規格における工程能力指数の概念を基に、試験の規格値と平均値から許容あるいは目標とする標準偏差を定義し、許容標準偏差と実測の標準偏差の95%信頼区間の下限値との比較により試験の安定性を評価する方法、また2施設間の平均値の差と目標標準偏差値との比較から同等性を評価する方法を開発した。複数の試験について、当該評価法を適用した結果、全ての試験に於いて現場感覚と合致した判定が客観的に得られた。

#### A. 研究目的

現在、検定・検査における試験結果の安定性および乖離の判定基準は無い。これは様々な試験方法が存在し、得られる結果のばらつき方も、試験の性質によって大きく異なることが原因である。また、実際の測定値と標準偏差(SD)をもとに、 $\pm 2SD$ や $\pm 3SD$ などの基準を設定すると、試験精度が高い(SDが小さい)場合などでは、規格を十分満たすにも関わらず、異常値と判定されることもある。一方、結果が数値として得られる多くの試験では、上限値と下限値のいずれか、または両方により規格が定められており、そのような試験では測定値の平均値とばらつきが、予め想定されていると考えられる。

分析精度の視点では、得られる試験値のばらつきが規格範囲内において一定(あるいはそれ以下)であることが望まれる。一方、規格への適合可否の視点では平均値が規格値

に近い場合と離れている場合とでばらつきが同じである必要はなく、平均値が規格値から十分離れている場合は、ばらつきが大きくても試験として成立し得る。しかし、どの程度までのばらつきを認めて良いかについて明確な基準はない。

本研究では、規格値と平均値から許容あるいは目標とするSDの基準を定め、実測SD値との比較から、試験結果の安定性判断基準および乖離判断基準を設定する方法を考案し、試験結果の安定性および同一性に対する評価法の開発を目的とする。また、実際の国家検定値および自家試験値の結果について、評価したので合わせて報告する。

#### B. 研究方法

品質管理の分野では、定められた規格範囲内において製品を生産する能力を示す指標として工程能力指数という概念が導入され

ている (JIS Z 8101-2 2015; ISO 3534-2 2006)。工程能力指数は、規格値 (上限値と下限値の両方がある場合は、平均値に近い方) から平均値までの範囲が  $3SD$  である場合を基準とし、 $|規格値-平均値| < 3SD$  の場合は、「工程能力不足」と評価され、 $|規格値-平均値| \geq 3SD$  の場合は「工程能力有り」と評価される (JIS Z 9020-2 : 2016; ISO 7870-2 : 2013)。実際にはサンプリング変動が必ず存在することから、さらに余裕を持たせた  $|規格値-平均値| = 4SD$  を「工程能力は十分」の基準とするのが一般的である。この工程能力指数の概念を参考に、規格値と平均値から許容および目標とする  $SD$  の基準を、それぞれ  $SD_{per}$  および  $SD_{tar}$  とし、以下で定義する。

$$SD_{per} = L / 3$$

$$SD_{tar} = L / 4$$

ここで  $L$  は [上限値-平均値] または [平均値-下限値] のいずれか小さい方とする。

尚、規格が上限値または下限値のいずれかのみで決められている場合は、上式の  $L$  は、 $|規格値-平均値|$  に置き換える。

#### <安定性判断基準の定義>

試験が安定に実施されている場合、測定値の実際の  $SD$  は、 $SD_{per}$  以下と期待されるが、データ数や偶然誤差により  $SD$  が  $SD_{per}$  を超えることも想定される。そこで、 $SD$  の 95% 信頼区間の下限値  $SD_{95L}$  を使用し、以下で定義された  $S$  が 1 以下である場合、試験は安定に実施されていると判断する。

$$S = SD_{95L} / SD_{per} \leq 1$$

$SD$  の 95% 信頼区間に  $SD_{per}$  が含まれる場合は、 $SD$  と  $SD_{per}$  は同等と判断する。 $SD = SD_{per}$  の場合、規格範囲に測定値が 99.7% 含まれることが期待される。

#### <同等性判断基準>

平均値と規格範囲内の乖離疑いの値を比較する場合、平均値とそれに対応する  $SD_{tar}$  から、新たに同等性判定の規格幅 ( $平均値 \pm 3SD_{tar}$ ) を設定する。疑値がこの規格範囲内に含まれる場合、同等であると判断する。具体的には、次式  $E$  が 1 以下の場合、同等と判断する。

$$E = |平均値-疑値| / (3 \cdot SD_{tar}) \leq 1$$

規格範囲内の 2 つの平均値 ( $A$ 、 $B$ ) を比較する場合、 $E$  式は以下で定義する。

$$E = |A-B| / (3 \cdot SD_{tar\_max})$$

ここで  $SD_{tar\_max}$  は、平均値  $A$  と  $B$  の各  $SD_{tar}$  のうちの大きい方の値とする。

(倫理面への配慮) 該当しない

## C. 研究結果

当部で実施している定量試験のうち、両側規格の 4 試験 (a~d) および片側規格の 1 試験 (e、f) の合計 6 試験について、当該評価法を適用した (表 1)。その結果、試験 e の国家検定値において、 $S$  値が 1 以上となり不適合という判定が得られた。一方、2 施設間の結果の同等性評価については、6 試験で全

て  $E \leq 1$  を満たしたため、2 施設間に乖離はないと評価された。

表 1. 6 試験の判定結果

試験	S 値*	S 判定*	E 値	E 判定
a	0.72 0.44	適合 適合	0.27	適合
b	0.79 0.49	適合 適合	0.21	適合
c	0.90 0.91	適合 適合	0.01	適合
d	0.69 0.30	適合 適合	0.20	適合
e	<b>1.24</b> 0.66	<b>不適合</b> 適合	0.09	適合
f	0.37 0.20	適合 適合	0.01	適合

\*上段：国家検定値、下段：自家試験値

#### D. 考察

当該評価法により、a～d および f の 5 試験について、試験は安定に実施されていること、また国家検定値と自家試験値に乖離はないという判定が得られた。これら 5 試験については、試験現場感覚としても国家検定値および自家試験値が極めて安定しており、互いによく一致した試験結果が得られていると考えられていた。尚、5 試験のうち 4 試験についてはダブルチェックの必要性がないと判断され、既に国家検定項目から削除されている。

一方、試験 e の国家検定値については、合計 19 ロット中、不合格値が 1 ロット、合格値だが基準値に近い値が 1 ロット出ており、この 2 ロットの試験値が、S 値に影響していると予想された。実際、この 2 ロットを削除して再評価すると、 $S = 0.88$  となり適合と判定された。しかし、どちらか一方のみの削除では、S 値は 1 以上となり不適合と判定さ

れた。これは、試験現場感覚としても妥当な評価であると考えられる。

#### E. 結論

これまで、明確な判断基準が無かった、試験結果の安定性および同等性についての評価法の基盤構築に成功した。ただし、まだ検証数が少ないため、さらなる検討および改良が求められる。また、本評価法は試験結果の正規分布を仮定しているが、そうではない試験結果についても同様の評価法の確立が求められているため、引き続き検討を行う。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I, Nasal alum-adjuvanted vaccine promotes IL-33 release from alveolar epithelial cells that elicits IgA production via type 2 immune responses, 2021, *PLoS Pathog*, Aug 30;17(8):e1009890. doi: 10.1371/journal.ppat.1009890.
- 2) Sasaki E, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Impact of injection buffer volume to perform bronchoalveolar lavage fluid collection for isolating alveolar macrophages to investigate fine particle-induced IL-1 $\alpha$  secretion. *J Immunotoxicol*. 2021; 18: 163-172.

##### 2. 学会発表 なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 なし