

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

国家検定の試験頻度等の見直し及び試験検査機関の品質システムに関する検討

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	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
	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
	湯浅 磨里	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：

ワクチン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基本方針（案）を作成した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制が整備された。国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることにより、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などに応じた国家検定の最適化や国際整合化が期待できる。

試験検査機関の品質システムについて検討した。PIC/S や WHO において ISO 17025 が実質的な国際標準となっている現状を踏まえると、感染研としても ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられた。認定取得の過程は、品質システムの強化と向上にも資すると期待できる。

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、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製造ロットごと実施しているが、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

を免除する方式を導入がされており、こうした方式は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。過去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新たな国家検定システム構築のための研究」等）において、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等の検討が行われてきたが、一部の製造業者で製造販売承認書と製造実態との齟齬が認められた事例等、医薬品に対する信頼を揺るがす重大な事例が発覚したことなどが逆風となり、国家検定において検定機関が実施する試験を従来の全ロット試験から一部ロット試験に移行するといった規制緩和については、実運用化が進められなかった側面がある。しかしながら、上記法令違反事例の後、製造販売承認書と製造実態との整合性に係る一斉点検や無通告査察を含めた GMP の強化等がなされ、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（以下、SLP）の審査が平成 24 年 10 月から導入され、ワクチン製品の品質等に係る情報が十分に蓄積されていることや、新型コロナウイルス感染症の蔓延を契機に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。したがって、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った。

また、国家検定やその他の公的な試験検査を担当する公的試験検査機関における品質

システムをめぐる国内外の状況を整理し、感染研としてのあるべき対応を検討する。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制、これまでに検討してきたリスク評価に基づき国家検定における試験頻度を設定する際の基本方針（案）について、実運用開始に向けて再検討した。リスク評価方法については、リスク評価の試行データ等を活用しリスク評価シート（評価項目及び指標等）の見直し、解析の流れについて検討し、令和 2 年度の実績を含むリスク評価を実施し、ワクチンのリスク区分（試験頻度の設定）について検討した。なお、リスク評価の大項目として、適用、本質、製造実績、試験実績及びその他の状況を定めている。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

公的試験検査機関の品質システムに求められる要件について、国内外の考え方を整理し、各国の試験検査機関の対応状況について調査した。さらに、試験・校正機関の品質システムの国際規格である ISO/IEC 17025:2017 (JIS Q 17025:2018)「試験及び校正を行う試験所の能力に関する一般要求事項」（以下、ISO 17025）について、国内の ISO 認定機関から情報収集して、認定取得について具体的に検討した。

（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

これまでは主に国家検定制度に関する研究班内でリスク評価に基づく一部ロット試験の導入に関する検討が進められてきたが、その実用化に当たっては、具体的な運用方針等を定める必要があるため、感染研のワクチン検定の実務を担当している部署の室長等で構成されるワーキンググループ（WG）会議を開催し、過去の研究班の検討結果である以下について説明し、意見を収集した。

- 1) リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）（図1）
- 2) リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制（図2）
- 3) 国家検定では入手できない情報（GMP調査の状況、市販後の安全性状況等、厚生労働省等との連携が必要な情報）の評価
- 4) リスク評価における各評価項目の重要度（リスク評価を行う上で各評価項目の重み付けの係数として設定する値）の設定（全製剤共通の重要度の採用）
- 5) ワクチンの品質リスク区分の設定方法
 - i) 製造・試験実績部分（リスク評価項目の大項目のうち、「製造実績」の一部、「試験実績」、「その他の状況」が該当）のみに基づいてワクチンのリスク区分を設定する方法
 - ii) ワクチン品質リスク中央値を基準としてワクチンのリスク区分を設定する方法
 - iii) 製剤固有部分（リスク評価項目の大項目のうち、「適用」、「本質」及び「製造実績」の一部が該当）と製造・試験実績部分の分布に基づいてワクチンのリスク区分を設定する方法（図3）

WG会議における検討を踏まえ、リスク評価及び試験頻度設定の組織体制については、提案していた所内委員会（リスク評価小委員

会）がリスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織として新たに設置（令和3年6月）された。共通の重要度（案）を設定したリスク評価シートについては、WG会議において、共通重要度は提案のとおりで問題ないことが確認されたが、リスク評価シートの大項目「その他の状況」中の小項目（評価項目）については、SLP 審査の実績に関する評価項目が1項目のみであるため、大項目を「SLP 審査」に変更し、SLP 審査に係る評価項目を整備することになった。そこで、SLP 審査の実績に係る評価項目、評価指標及び重要度の案を作成した。WGによりリスク評価項目の見直し内容の了承が得られたため、見直しを反映したリスク評価シート改訂版を作成し、製剤担当者に対して各品目のリスク評価（リスク評価シートへの単純リスクスコア（各評価項目に設定した指標に基づく配点）等の記入）を依頼した。

提出されたリスク評価シートを基に、単純リスクスコア等の整理、要検討事項（リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針、担当者（製剤）間の各評価項目に対するスコアリングの平準化等）を抽出し、令和3年9月に開催したリスク評価小委員会（以下、委員会）で検討した。検討事項と検討結果の概要を表1に示す。また、リスク評価に基づき国家検定に一部ロット試験を導入する対象については、小分製品とすることが確認された。委員会での検討結果に基づき、単純リスクスコアの見直し（再確認）、スコアの集計・解析を行い、試験頻度のレベル区分（案）を検討した。

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。また評価項目の内容に従って「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て、各製剤のリスク評価を実施した。各ワクチン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が低いワクチンを選び、これらの品目がグラフの左下(低リスク側)に来るように基準線を設定した(図4)。不活化ワクチンの線の左下には上記ワクチン以外の不活化ワクチンがあり、スコアで見るとこのワクチンは上記ワクチンに次いで全体リスクスコアが低いため、本ワクチンも試験頻度を減じる対象に含めることとした。一方で、年間1ロット程度と出検頻度が低いワクチンは、試験頻度を減じる対象とするのは困難と考えられた。令和3年10月に再度委員会を開催し、解析の流れ(図5)、解析結果に基づき設定した試験頻度のレベル区分(案)を提案し、試験頻度を減じる対象ワクチン(品目)を選定した。選定したワクチンの副反応の発生状況については、予防接種後副反応疑い報告の状況として、報告頻度が比較的高いワクチンがあるものの、特に重篤な報告が多い状況ではないことが確認された。選定したワクチンの試験頻度は、リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)(図1)にしたがい50%とした。

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 リスク評価に基づく一部ロット試験の導入対象は小分製品の検定とする。
- ② リスク評価に基づき SLP 審査(全ロット) + 試験(全ロット or 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。

- ③ 全ロット試験を求める要件を定める。
- ④ 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、全ロット試験を求める要件(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。要件として、承認後の実績、不合格の発生状況、製造方法や試験方法の大きな変更、重篤な副反応の発生状況と国家検定で実施する試験結果の関連性、GMP 調査の状況など、国家検定で試験を実施する必要性を考慮する。
- ⑤ 出検頻度を考慮し、試験頻度(一部ロット試験の場合)の下限を設定する。
- ⑥ 試験品は、全ロット提出とする。

リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針(案)を厚生労働省に提案し、方針内容について意見交換等を行った。国家検定では入手できない情報(GMP 調査の状況、市販後の安全性状況)の評価に関しては、スコアリングではなく、全ロット試験を求める要件項目として評価することになった。試験品の提出については、事前に感染研に提出される出検予定表から、感染研が試験を実施するロットを選出し、当該ロットの試験品のみが提出される見込みである。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム(Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Co-operation Scheme; 以下、PIC/S)は、医薬品分野における GMP 基準の国際調和、及び GMP 査察における相互信頼の維持と

査察品質の向上を目的とした査察当局間の非公式な協力組織である。法的な拘束力はないが、事実上の GMP の国際標準として広く認知されており、日本は 2014 年に加盟を果たした。PIC/S のガイドラインでは、GMP 査察当局の要件として試験検査機関へのアクセスを確保することを求めており、その委託試験検査機関は、国際的に認知された基準に従ってクオリファイされていなければならない。「国際的に認知された基準」としては、ISO 17025 が例示されている。日本では PIC/S に加盟するにあたり、PIC/S の求める枠組みにしたがって GMP 調査要領（最新版は令和 4 年 3 月 17 日薬生監麻発 0315 第 5 号により通知）を改正し、その別添 2 で「医薬品等の試験検査を実施する公的認定試験検査機関に求められる要件について」（以下、公的認定試験検査機関の要件）が示されている。日本が PIC/S に加盟する際には、公的試験検査機関の一つとして感染研も PIC/S 査察団の調査を受け、ISO 17025 の枠組みや公的認定試験検査機関の要件に沿った品質システムを運用していることを説明した。

世界保健機関（以下、WHO）は、各国の薬事規制システムが、医薬品の品質、安全性及び有効性を確保する上で重要であり、世界保健の推進と進歩において必要不可欠な役割を果たしていることに鑑み、2014 年の WHO 総会決議（WHA Resolution 67.20）に基づいて、各国の薬事規制システムを評価してその強化に役立てるためのツール Global Benchmarking Tool（以下、GBT）（<https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>）を作成した。GBT は、「承認」や「査察」などの規制分野ごとに 9 つの

パートに分かれている。その中に Laboratory Testing と NRA Lot Release があり、国家検定を担当している感染研は、この 2 つのパートの評価対象となる。どちらの規制活動についても、その実施に当たり適切な品質システムを運用することが必須とされているが、参照すべき国際規格としては、Laboratory Testing では ISO 17025 が、NRA Lot Release では ISO 9001 が例示されている。

次に、各国の公的試験検査機関（National Control Laboratory; 以下、NCL）における、品質システムの運用状況について検討した。各国の規制当局（National Regulatory Authority; 以下、NRA）や NCL との間で、ワクチン等の生物学的製剤の品質情報や技術情報を共有し、ワクチン等の国際的な流通と利用を促進することを目的として、WHO に National Control Laboratory Network for Biologicals（以下、WHO-NNB）が設立された。2021 年 11 月の時点で 47 か国の NRA/NCL が加盟しており、日本は正式に加盟していないものの、オブザーバーとして参加している。WHO-NNB では、各国の NRA/NCL における品質システムの運用状況についても情報共有されており、その中で加盟国の NCL のほとんどが ISO 17025 の認定を取得済みであることが報告されている。

ISO 17025 の認定を取得するためには、認定機関の審査を受ける必要がある。そこで国内の認定機関である（公財）日本適合性認定協会（以下、JAB）にコンタクトをとった。認定取得までのおおよその流れを確認したところ、認定の申請→第 1 段階審査→第 2 段階審査→是正処置→認定証の発行である

ことが分かった(図6)。また、認定後には、毎年のサーベイランスと原則として4年ごとの再審査を受ける必要がある。認定取得の過程では専門家の審査を受け、その指摘事項に対応して是正処置を講じることにより、品質システムの強化と向上に資することが期待できる。認定は試験法ごとに与えられるが、審査の過程で技能試験(proficiency testing)の結果を提示する必要がある、どの試験法で認定を受けるかについては検討を要する。認定に要する費用は、申請料と登録料が各10万円、審査基本料21万円、審査料が人日あたり14万円程度である。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

国家検定におけるワクチン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、リスク評価及び試験頻度設定のフロー並びに組織体制を検討し、図2に示すフロー及び組織体制が整備された。ま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)を作成し、厚生労働省との意見交換を行った。一部ロット試験を導入する対象は、小分製品とした。通常中間段階品は、複数ロットあるいは複数製品の小分製品の製造に用いられることなどから、中間段階品の国家検定への一部ロット試験の導入については、中間段階品の国家検定のあり方とあわせて慎重な検討が必要である。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は、厚生労働省と感染研の意見交換、業界団体からの意見等を踏まえて、本制度の導入時に厚生労働省から通知される見込みである。

また本研究では、所内WG、委員会の意見

を参考にリスク評価項目(評価指標、重要度)を見直すとともに、解析方法の検討を進め(図5)、見直し後の評価項目(SLP審査に係る評価項目の追加等)に基づきリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定し、試験頻度を50%とした。

提出されたリスク評価シートを基に、単純リスクスコア等を整理する過程で見いだされた要検討事項(担当者(製剤)間の各評価項目に対するスコアリングの平準化等)に関しては、委員会において評価指標等の見直しを行い単純リスクスコアの再確認を実施することで解決を図った。ただし、大項目「本質」の評価項目である添加物については、来年度に引き続き指標の含めた再検討を行うことになった。また、SLP審査において見られる事例に関して現在のリスク評価ではリスクスコアに反映されないため、来年度にリスク評価シートの見直しの必要性を検討することになった。リスク評価については、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などに応じて、評価項目や解析方法等の継続的な見直しが必要になると考えられることから、リスク評価の実施方針及び試験実施頻度の設定について継続的に検討、審議する組織が設置されたことは、リスク評価を適切に運用していく上で重要な進展と考えられた。

本研究では、SLP審査実績が十分に蓄積されたワクチンを対象にリスク評価を検討したが、令和3年7月に新たにSLP審査が開始されたワクチン以外の製剤(血液製剤、抗毒素製剤、BCG膀胱内用、精製ツベルクリン、水痘抗原)へのリスク評価の導入について、本研究班の各製剤を分担する研究項目として検討を進めることが望ましいと考え

られた。また、副反応の発生状況の評価については、症状の重篤度を反映したスコア化が望ましいとの意見、副反応の発生状況を継続的にモニターし、副反応発生率が高くなる傾向が認められれば試験頻度を変更できるような仕組みが望ましいとの意見が出されたことから、本研究班の分担研究項目（副反応等に係る情報の国家検定への活用）と連携した検討が引き続き必要である。

ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入された後は、低リスクとみなすワクチン（品目）を段階的に広げていくこと、またリスクが低いと評価された品目については次回以降のリスク評価で再度リスクが低いと評価されれば試験頻度を更に低くすることで、国家検定の最適化を進められることが期待できる。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO では、いずれもガイドライン等により公的試験検査機関において適切な品質システムを運用することを求めているが、ISO の認定取得を要件とはしていないが、ISO 17025 を国際的な標準規格として例示している。国家検定 (NRA Lot Release) において試験を実施している各国の NCL の多くが、すでに ISO 17025 の認定を取得済みであることが明らかとなり、国家検定の分野でも、ISO 17025 が実質的な国際標準として広く受け入れられている状況が明確となった。認定を取得していないことは、将来的に、公的試験検査機関としての国際的な評価にとってマイナスとなることが懸念されることから、感染研としても ISO 17025 の認定を取得することが望ましいと考えられる。もとより、国家検定の信頼性を確保する

ためには品質システムを運用することが必須であり、ISO 17025 の認定を取得する過程では、品質システムの強化と向上が図られる効果も期待できることから、ISO 17025 の認定を取得することは、この点からも意味があることと考える。

E. 結論

1. ワクチンのリスク評価について

リスク評価に基づく一部ロット試験導入の基本方針（案）を厚生労働省に提案した。リスク評価方法については、評価項目の見直し、解析方法等の検討を進め、令和2年度の実績を含むリスク評価を実施し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。ワクチンの国家検定にリスク評価に基づく一部ロット試験が導入されることで、国家検定の最適化や国際統合化が期待できる。

2. 試験検査機関の品質システムに関する検討

PIC/S や WHO において、ISO 17025 が試験検査機関の品質システムの実質的な国際標準となっており、多くの国の公的試験検査機関が認定を取得していることから、感染研としても認定を取得することが望ましい。認定を取得する過程は、品質システムの強化と向上にも資することが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) Ochiai, M., Yamamoto, A., Fujimoto, H. The evaluation of CHO cell clustering assay to test for pertussis toxin using automatic whole well image capture and analysis. 11th World Congress on Alternatives and Animal

Use in the Life Sciences, 2021 年 8-9 月

- 2) Ochiai M. Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 2021 APEC Online Communication Platform for COVID-19 Vaccine Testing Harmonization and Information Exchange of Batch Release Activity. September 7th, 2021 Virtual Meeting. Organized by Taiwan FDA.
- 3) Ochiai M. Current Quality Control and National Lot Release of COVID-19 Vaccines in Japan. 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)
- 4) Ishii K. On-going Activities and Major

Achievements by NIID as WHOcc (JPN-28). 5th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines. March 7th-8th, 2022 Virtual Meeting. Co-organized by NIID (Japan), NIFDC (China) NIFDS (Korea)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

H. 謝辞

ワクチンに対するリスク評価の検討、リスク評価の実施及び試験頻度設定等にご協力いただいたワーキンググループ（ワクチン検定の担当室長等）、リスク評価小委員会など関係する先生方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（案）概略

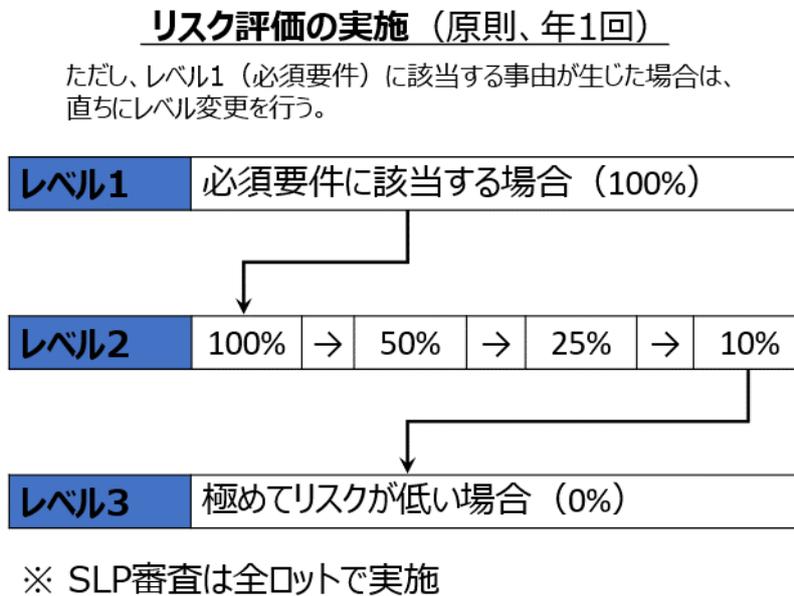


図2 リスク評価、試験頻度設定の流れ（案）

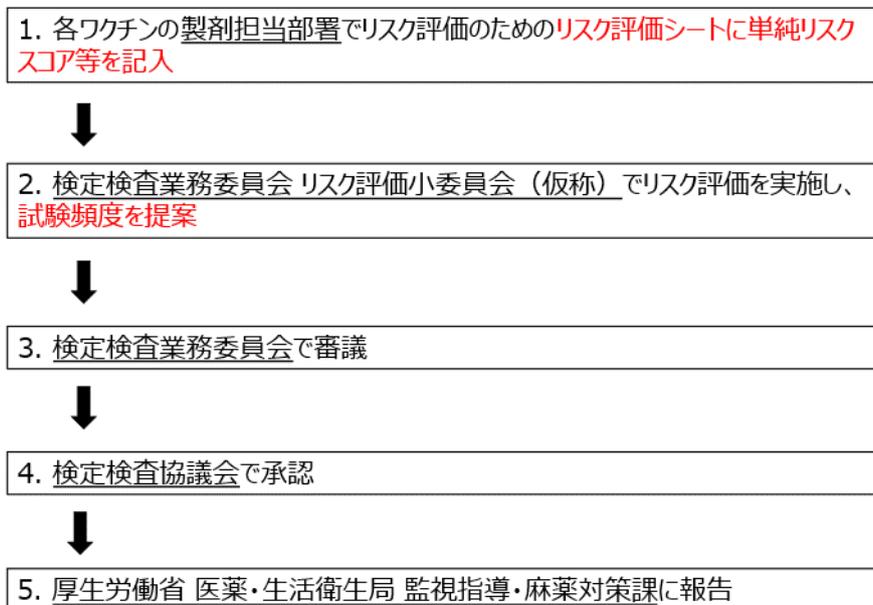


図3 解析の流れ（案）

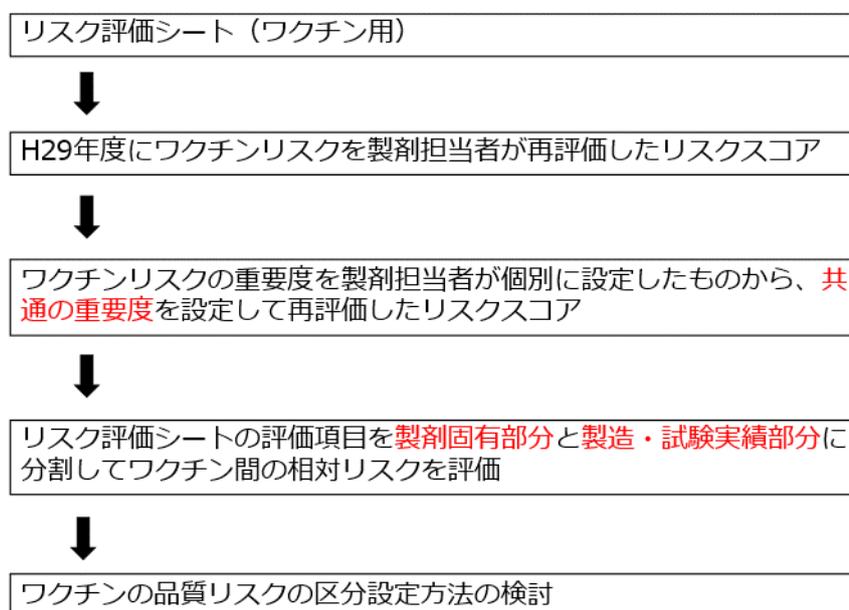
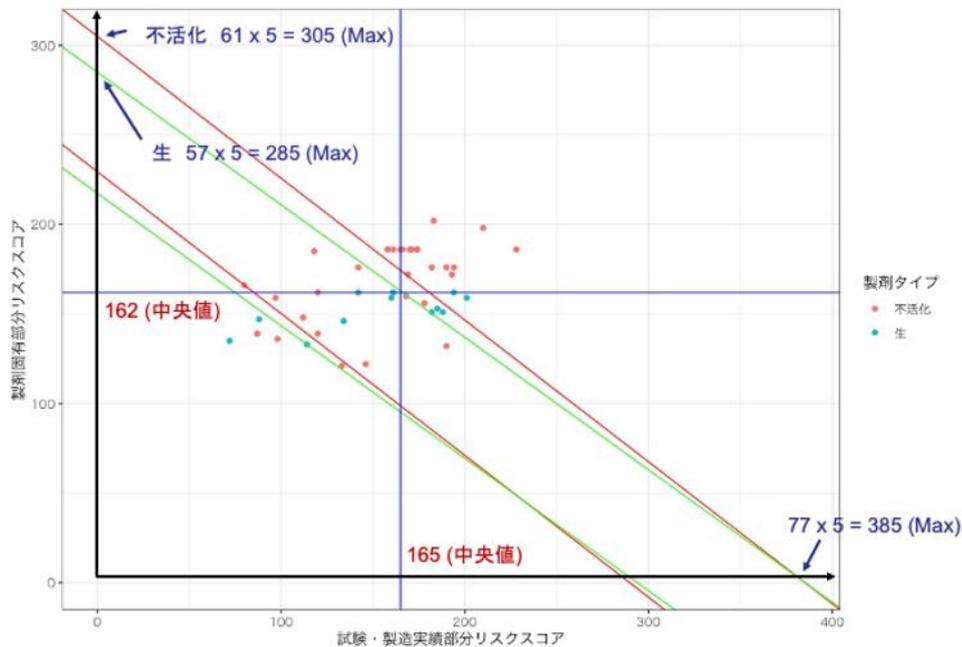


表1 検討事項一覧

No.	大項目	検討事項	検討結果
1	全般	リスク評価の対象期間は前年度を含む年間（20ロット未満の場合、20ロットまで遡る。ただし、SLP審査が導入された2012年10月以降を評価対象：将来的には最長10年間）にすることでよいか？	3 左記のとおり
2		リスクの過小評価を避けるため、原則として高リスク側で評価することでよいか？	左記のとおり
3		新規承認後、20ロット以上出検された製品、又は10年以上経過した製品は試験実施頻度を減じることができる対象とすることでよいか？	新規承認後3年以上経過し、20ロット以上出検された製品、又は10年以上経過した製品は試験実施頻度を減じることができる対象とする。
4		レベル1（全ロット試験）に該当する条件として、過去20ロット以内かつ10年以内に検定不合格がある製品にすることでよいか？	レベル1（全ロット試験）に該当する条件として、新規承認後3年未満又は過去20ロット以内かつ10年以内に検定不合格がある製品にする。
その他			
5～8	適用	対象年齢、対象者数、接種回数	
9～16	本質	不活化ワクチンのタイプ、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、物理化学的安定性	
17	試験	再試験の発生状況（自家試験、検定試験）、	
18	実績	試験不成立の発生状況（自家試験、検定試験）	

図4 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定



リスクスコアのうち、「製造及び試験実績部分」の最大スコアは重要度総和 77×最大単純リスク 5 で 385 となる。一方、「製剤固有部分」では生ワクチンと不活化ワクチンでは異なる重要度を与える評価項目があるため、それぞれ生ワクチンの最大スコアは重要度総和 57×最大単純リスク 5 で 285、不活化ワクチンの最大スコアは重要度総和 61×最大単純リスク 5 で 305 となる。今回評価した製剤の「製剤固有部分」と「製造・試験実績部分」のリスクスコアの中央値は、それぞれ 162 と 165 となった。全体リスクスコアの低い製剤の特徴を理解するために、生ワクチンと不活化ワクチンのそれぞれについて「製剤固有部分」と「製造及び試験実績部分」で基準となる直線を定めた。

図5 解析の流れ

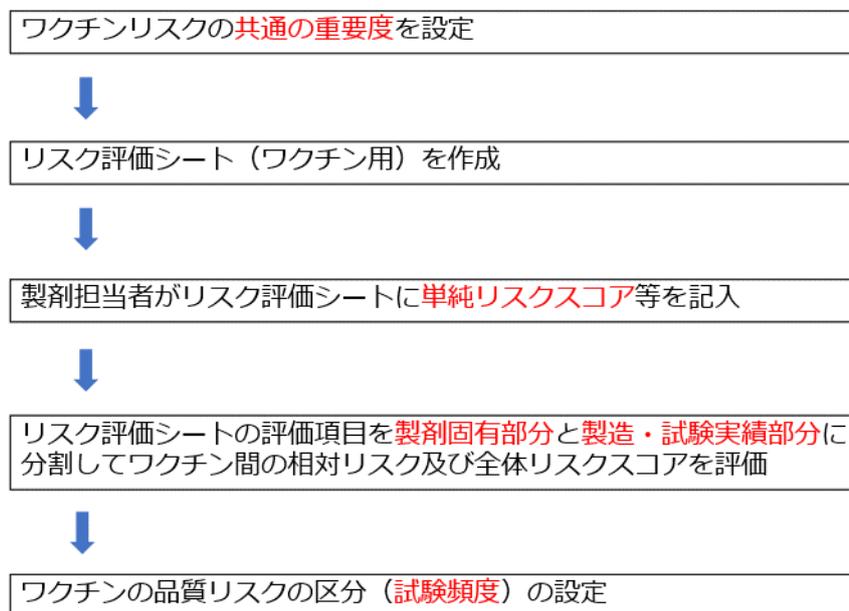


図6 ISO 17025認定までの流れ

