

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
	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
	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
	佐々木裕子	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5年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価シートの見直しを検討した。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。認定取得の過程で見いだされた課題等への取組みは、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う。

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、国際的な標準に照らして、感染研としてあるべき姿や改善すべき事項等について検討する。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

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制度の実運用開始に向けて、令和 5 年 10 月に各ワクチンの製剤担当部署に令和 5 年 9 月末までを評価対象期間として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・解析を試行し、ワクチンのリスク区分（試験頻度の設定）及び試験頻度を減じる対象ワクチン（品目）について検討した。また、今回のリスク評価を踏まえて、リスク評価シート（評価項目及び指標等）の見直しを検討した。なお、リスク評価シートは、適用、本質、製造実績、試験実績、SLP 審査を評価対象としている。

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、(公財)日本適合性認定協会(以下、JAB)にエンドトキシン試験での認定を申請することとして準備を進め、第二段階審査を受けた。また、審査の過程において審査員から求められた是正処置への対応を行った。

(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. ワクチンのリスク評価について

1) 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、令和5年10月に各ワクチンの製剤担当部署に令和5年9月末までを評価対象期間として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・解析結果に基づき国家検定の試験頻度を減じる対象ワクチン(品目)等について検討した。

今回のリスク評価では、過去3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、各製剤の特性を考慮してリスク

評価を実施した。各ワクチンの「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に、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択する際に、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1)。評価対象期間における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の低いものから15ワクチンを候補として選定した。ただし、すでに供給停止となっている1ワクチン、すでに試験項目がすべて削除されている1ワクチン、新規承認後の経過年数が3年未満かつ出検ロット数が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3ワクチン、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ワクチンは、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの9ワクチンについて、過去のリスク評価結果に基づき検証を行った。これらのワクチンのうち7ワクチンは、過去のリスク評価においても常に全体リスクスコアが低く、試験頻度を減じる対象として選定された実績があるワクチンであった。2ワクチンは、今回の評価により初めて試験頻度を減じる対象として選定されたが、過去のリスク評価において、常に全体リスクスコアが上位15以内であり安定して低リスクと評価されてきたことを確認した。

以上により、試験頻度を減じることが可能なワクチンとして、9ワクチンを選定し、試験頻度を50%と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。

2) リスク評価シートの見直し

今年度も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を検討した。見直し内容を以下に示す。カバーページに評価の対象となったロット数の記載欄を設ける。令和4年度と令和5年度の評価対象期間は、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」（運用通知）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）にするのがよいか、実導入に向けて監麻課と協議が必要と考えられた。また、対象期間を現在の受付日ベースから判定日ベースに変更することについて検討したが、前述した評価対象期間と合わせて引き続き検討することとした。製造実績の平均ロット数の小数点以下の扱いを注記に追加する。試験実績の再試験と試験不成立が重複してカウントされないよう試験不成立は再試験の項目では対象としないことを注記に追加するとともに、再試験の発生状況と試験不成立の発生状況を算出する方法を注記に追加する。加えて、これらの評価項目の指標（配点区分）を変更する（以上／超、以下／未満の変更のみで指標値の変更はない）。直近1年間の評価項目について、直近1年間の出件数が「0」の場合の扱いを注記に追加する。本質の添加物については、添加物の一

覧を作成し、指標の見直しを検討する。

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 Cooperation 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。さらに、EU 領域内では、ロットリリース（Official Control Authority Batch Release）において、領域内の国々に存在する公的試験機関である OMCL（Official Medicine Control Laboratory）がネットワークを形成し、お互いの試験結果を受け入れることにより、不要な試験の繰り返しの回避、リソースの最適化が図られているが、各 OMCL の ISO 17025 基準への準拠が当該ネットワークの礎となっている。

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。2023年12月の時点で52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た。

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り、生物系の試験の認定に実績のある JAB に認定のための審査を依頼することとした。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り、どの試験法で認定を取得するかについては検討を要する。検討の結果、治療薬・ワクチン開発研究センターが試験担当となっているエンドトキシン試験で認定を申請すること

に決定した。認定申請書に添付が必要な書類のリストは表 1 のとおりであるが、申請時に必要な書類は 1 から 16 までであり、感染研は国立研究機関のため登記事項証明書は不要とされた。17 から 26 については、書類審査により第一段階審査を行うことが妥当と判断された後、実際の審査までの間に提出が求められた。第一段階審査の結果、以下の 2 点について是正処置が求められた。

- ・ 不確かさの評価について
- ・ リスク及び機会への取組みについて

また、**proficiency test** (技能試験) は第一段階審査時にはまだ受けていなかったため、第二段階審査は技能試験終了後に行うとされた。これらの点については是正処置計画を 12 月 21 日に提出して受理された。技能試験は Charles River Singapore の LAL Proficiency Test Program で実施し、2023 年 4 月 18 日に Pass との評価を得た。

第二段階審査は、2023 年 6 月 6 日 (村山庁舎) と 8 日 (戸山庁舎) に行われた。その結果、以下の 3 点について是正処置が求められた。

- ・ JIS Q 17025:2018 に関する内部監査員の教育・訓練について
- ・ エンドトキシン試験の測定不確かさの評価について
- ・ JAB の適用基準等の外部文書の最新版の管理について

すべての指摘に対して是正処置を行った結果、2023 年 9 月 19 日に JIS Q 17025:2018 の基準に適合していることが認められ、認定番号 RTL05120 として試験所認定証が交付された。有効期限は 2027 年 9 月 30 日ま

でであり、その間 1 年に 1 回のサーベイランスが行われる。

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、直近 (令和 5 年 9 月末まで) の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じる対象品目として 9 ワクチンを選定し、試験頻度を 50%とすることが可能と評価した。

リスク評価シートについては以下の見直しを行うことで、集計作業時の確認を容易にすること、担当者 (製剤) 間の解釈にばらつきが生じることを防ぐこと、直近 1 年間の出検数が「0」の場合にリスクスコアが過小評価される可能性を改善することが期待できる。

- ・ カバーページに評価の対象となったロット数の記載欄を設ける。
- ・ 製造実績の平均ロット数の小数点以下の扱いを注記に追加する。
- ・ 試験実績の試験不成立と再試験が重複してカウントされないように注記を追加する。
- ・ 再試験の発生状況と試験不成立の発生状況を算出する方法を注記に追加する。加えて、これらの評価項目の指標 (配点区分) を変更する。
- ・ 直近 1 年間の出件数が「0」の場合の扱いを注記に追加する。

以下の見直し事項については、引き続き検討することになった。

- ・ 評価対象期間の区切り（12月末まで（年区切り）あるいは3月末まで（年度区切り）にすること（現在は9月末まで）
- ・ 対象期間を現在の受付日ベースから判定日ベースに変更すること
- ・ 本質の添加物について、添加物の一覧を作成し、指標を見直すこと

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）のうち、BCG 膀胱内用はBCG ワクチンと同様に製造されているため、概ねワクチンのリスク評価シートを使用することができると考えられた。ただし、ワクチンのリスク評価シートには治療薬を想定していない評価項目があるため、治療薬用に評価項目を一部見直すことで試行的な評価ができると考えられた。他の製剤へのリスク評価の導入については、各製剤の担当者の意見や今後の検定実績も踏まえて検討を進めることが望ましいと考えられた。また、製品回収の発生状況について、リスク評価へ反映する必要性等を検討するため、次回以降のリスク評価においては製品回収の発生状況を把握することとした。

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た後は、低リスクと認められるワクチン（品目）を段階的に拡げていくこと、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。一方で、承認書等の製造方法と異なる製品の製造、虚偽の製造指図記録・試験記録の作成、不適切な試験の実施といった違反のほか、適切な変更管理、バリデーション、逸脱処理の未実施、安定性モニタリングにおける不適切な処理といった違反が相次ぎ、多くの製造業者が行政処分を受ける状況が続いている。こうした処分を受け、製品の出荷停止や出荷調整が広範に実施され、医薬品の供給不足が生じている。このような状況に鑑みると、国家検定による規制を一律に緩和するのではなく、リスクを評価した上で、リスクが低いと評価された製品は国家検定の試験頻度を減じることができ一方、リスクが高いと評価された製品あるいは違反等が発覚し行政処分を受けた業者の製品に対しては国家検定で実施する試験頻度を全ロットにするなど、リスクに応じて国家検定を厳格に実施できる柔軟な制度に見直すことが不可欠である。

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おり、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。また欧州においては ISO 17025 基準に基づく OMCL ネットワークが構築され、ロットリリースにおける試験結果の相互利用が行われている。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

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、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、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、取得のための作業を開始した。JAB による書類審査、第一段階審査、第二段階審査の過程で、マネジメントシステム及び試験実施のそれぞれにおいて是正処置が必要と指摘された点の改善を行い、2023 年 9 月に JIS Q 17025:2018 の基準に適合していることが認められ、認定番号 RTL05120 として試験所認定証が交付された。

E. 結論

1. ワクチンのリスク評価について

過去のリスク評価結果を考慮した上で直近（令和 5 年 9 月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じる対象品目を選定した。また、リスク評価シートの見直しを検討した。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整合化が期待できる。

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と考え、本年度に認定を取得することができた。認定を取得する過程で見いだされた課題等への取組みは、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

- 1) Shim SB, Choi CW, Shin JH, Kim JW, Schepelmann S, Jung JH, Chander H, Pujilestari R, Kuramitsu M, Ochiai M, Qi NY, Dimapilis GN, Dung LT, Moon HS, Shin IS. Report on the seventh meeting of national control laboratories for vaccines and biologicals of the WHO Western Pacific and South-East Asia member states. *Biologicals*. 84:101712, 2023 doi:10.1016/j.biologicals.2023.101712
- 2) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Wibisono B, Kim JW, Ramondrana D, Mizukami T, Ochiai M, Samat AA, Mangorangca C, Thi DL, Van HP, Shim SB, Seong SK, Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. *Biologicals*. 85:101754, 2024

doi:10.1016/j.biologicals.2024.101754

2. 学会発表 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クチン検定の担当室長、リスク評価小委員会など関係する先生方、ISO 17025 の審査に多大なご協力をいただいた治療薬・ワクチン開発研究センターの高橋センター長、森山室長及びエンドトキシン試験担当の先生方に深く感謝申し上げます。

図1 国家検定の試験頻度を減じる品目の選定

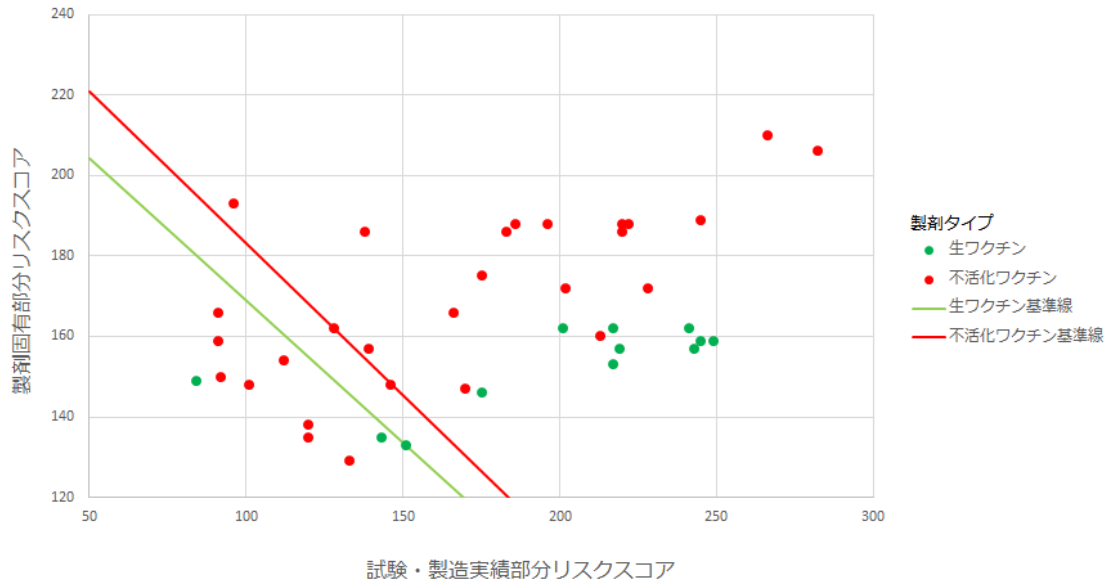
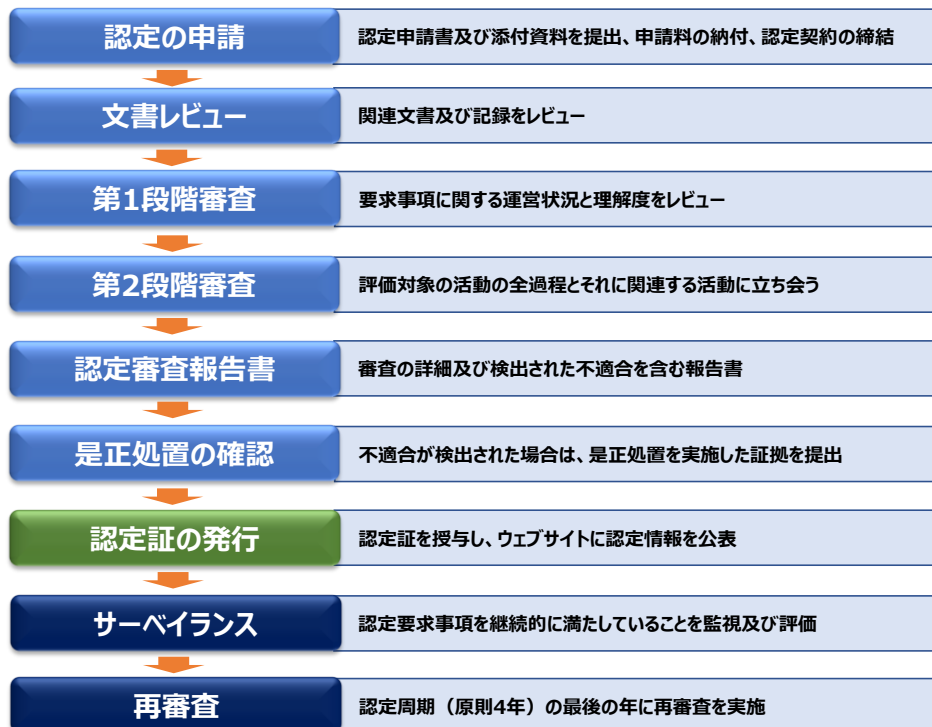


図2 ISO 17025認定までの流れ





試験所 認定証

認定番号 RTL05120

機 関 名 称 : 国立感染症研究所

所 在 地 : 東京都新宿区戸山 1-23-1

貴機関は本協会の下記の基準に適合していることが認められましたので、ここに試験所として認定します。

適 用 基 準 : JIS Q 17025:2018 (ISO/IEC 17025:2017)

認 定 範 囲 : 食品・医薬品試験 (附属書による。)

事 業 所 : 附属書による。

有 効 期 限 : 2027 年 9 月 30 日

初回認定日 2023 年 9 月 19 日

公益財団法人
日本適合性認定協会

理事長

飯塚悦功

飯塚悦功

管理番号 : RTL05120-20230919



認定番号

RTL05120

認定証 附属書

(1/2 頁)

試験所・校正機関の別	試験所
機関名称	国立感染症研究所
機関所在地	東京都新宿区戸山 1-23-1

1)試験を実施する事業所

事業所名称	国立感染症研究所 戸山庁舎	
同 所在地	〒	162-8640
	住所	東京都新宿区戸山 1-23-1
恒久的施設で行う試験か、 現地試験かの別	<input checked="" type="checkbox"/> 恒久的施設で行う試験 <input type="checkbox"/> 現地試験	

認定範囲

分野	M27 食品・医薬品試験
分類コード	M27.A20.2
対象品目	製剤

技術分類コード及び名称	試験対象項目	試験規格／標準作業手順書
B24.01 エンドトキシン 試験法	エンドトキシン	・日本薬局方 一般試験法 4.生物学的試験法/ 生化学的試験法/微生物学的試験法 4.01.エンドトキシン試験法 5.2.比色法 ・生物学的製剤基準 一般試験法 エンドトキシン試験法 ・国立感染症研究所 エンドトキシン試験 標準作業手順書 (SOP No.0804A00E04P001)



認定番号

RTL05120

認定証 附属書

(2/2 頁)

試験所・校正機関の別	試験所
機関名称	国立感染症研究所
機関所在地	東京都新宿区戸山 1-23-1

2) 1)以外の事業所で主たる活動を行う事業所

事業所名称	国立感染症研究所 村山庁舎	
同 所在地	〒	208-0011
	住所	東京都武蔵村山市学園 4-7-1

公益財団法人
日本適合性認定協会

管理番号：RTL05120-20230919