

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	国立感染症研究所	品質管理研究センター	室長
研究協力者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質管理研究センター	センター長
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質管理研究センター	主任研究官
	湯浅 磨里	国立感染症研究所	品質管理研究センター	主任研究官
	加藤 文博	国立感染症研究所	品質管理研究センター	主任研究官
	木所 稔	国立感染症研究所	品質管理研究センター	主任研究官
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質管理研究センター	主任研究官
	佐々木裕子	国立感染症研究所	品質管理研究センター	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6年9月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じることができる対象品目を選定した。また、ワクチンのリスク評価に用いるリスク評価シートの見直しなどを検討した。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、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、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。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等(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、各ワクチンの製剤担当部署に令和6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1)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ワクチン(対象品目)の選定とリスク区分(試験頻度の設定)について検討した。また、今回のリスク評価を踏まえて、リスク評価シートの見直しなどを検討した。

(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) 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、各ワクチンの製剤担当部署に令和6年9月末までの実績(標準対象期間:令和3年4月~令和6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4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2)。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18ワクチンを選定候補とした。ただし、すでに販売終了となっている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2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、標準対象期間に出検がない2ワクチンは、試験頻度を減じる対象から除外し、残りの12ワクチンについて、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、試験頻度を減じることができる対象品目として選定された実績があるワクチンであったが、2番目に全体リスクスコアが高かったワクチンは、前回のリスク評価と比べてスコアに大きな上昇が認められ、その原因として試験実績とSLP審査の両方の項目で比較的大きなスコアの上昇が見られた。本ワクチンについては、試験実績が安定することなどを確認した上で試験頻度を減じることができる品目として選定することが妥当と考えられたため、本ワクチンより全体リスクスコアが低い品目を選定する方針とした。5ワクチンは、今回の評価により初めて試験頻度を減じることができる対象品目として選定されたが、過去のリスク評価において、全体リスクスコアが安定して低リスクと評価されてきたことを確認した。また、選定候補とした品目においては、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、試験頻度を減じることができるワクチンとして、10ワクチンを選定し、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などの検討

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を検討した。見直し内容を以下に示す。

- ・ 適用の対象年齢に妊婦を追加する
- ・ 製造実績の「国内での製造実績（出検数）」は、カバーページの標準対象期間の出検数から自動計算させる

また、以下については、継続検討事項とした。

- ・ 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
- ・ 本質の添加物について、添加物の一覧を作成し、本評価項目の指標を見直す

その他、令和3年7月にSLP審査が導入された医薬品（乾燥BCG膀胱内用（日本株）、精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤、血液製剤を除く）に対するリスク評価について検討した。血液製剤については、本研究班の「血液製剤の国家検定のあり方について」（研究分担者：水上拓郎）において検討されているため、検討対象から除いた。精製ツベルクリン、水痘抗原、抗毒素製剤は、用途が診断あるいは治療であること、抗毒素製剤においては製造方法がワクチンとは大きく異なることなどからワクチン用に作成したリスク評価シートの大幅な改訂の必要性が見込まれること、また出検数が少なく（通常年

1 ロット以下)、実質的に試験頻度を減じることができないことから(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ため)、出検数の増加(年2ロット以上)が見込まれる際に検討することにした。乾燥BCG膀胱内用(日本株)は、乾燥BCGワクチンと同様の製造方法及び品質管理に用いる試験方法であり、ワクチン用に作成したリスク評価シートの適用を一部改訂することで評価可能と考えられること、また出検数も多いことから次回以降のリスク評価の対象にすることとした。

D. 考察

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6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10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、今回の評価から製品回収の発生状況を把握し、対象品目の選定において考慮することにした。

リスク評価シートについては、製造実績の「国内での製造実績(出検数)」を、カバーページの標準対象期間の出検数から自動計算させることにより、製剤担当者による入力内容を統一化することによる誤入力の防止や集計作業時の確認を容易にすることが期待できる。評価対象期間及び本質の添加物に関する指標の見直しについては、継続検討事項とした。評価対象期間については、実運用導入時に監麻課から発出される通知の内容に従って設定する必要がある。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。

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についても、SLP審査の実績が蓄積されつつある。血液製剤を除く乾燥BCG膀胱内用(日本株)、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)は乾燥BCGワクチンと同様の製造方法及び品質管理方法が用いられており、ワクチンのリスク評価シートの適用を一部改訂することによりリスク評価が可能と考えられた。また出検数も多いことから、試験頻度を減じることができる対象品目に選定された場合にはその効果が高くなることが見込まれる。

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が導入された後は、選定対象とする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。

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独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に移管される。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、実地試験は国立健康危機管理研究機構(現在の感染研)に委託される予定である。国家検定(SLP審査)移管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

過去のリスク評価結果等を考慮した上で

直近（令和 6 年 9 月末まで）の実績等に基づきリスク評価を試行し、試験頻度を減じることができる品目として 10 ワクチンを選定した。また、リスク評価シートの見直しなどを検討した。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。

F. 研究発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

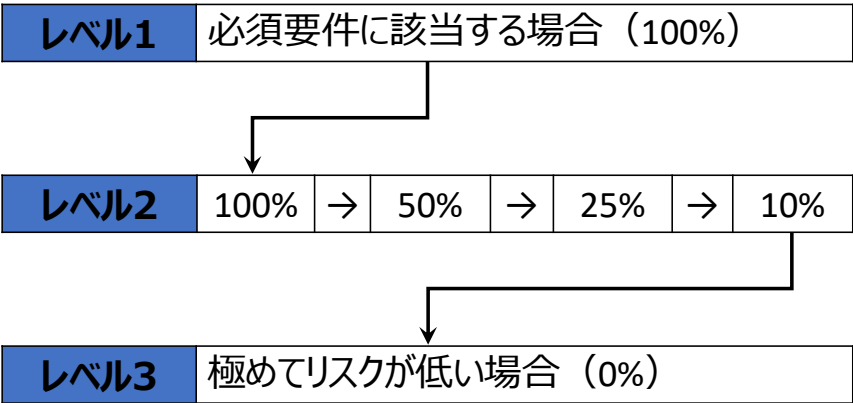
H. 謝辞

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等

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

令和6年度リスク評価項目

製剤固有部分
製造及び試験実績部分

大項目	小項目
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
3. 製造実績	製品の物理化学的安定性
	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2 国家検定の試験頻度を減じることができる品目の選定

