

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

総括研究報告書

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の
構築のための研究

研究代表者 脇田 隆字 国立感染症研究所 所長

研究要旨：国家検定は、ワクチン、血液製剤等の特に注意を要する医薬品に設けられている制度である。この制度は、WHOにおいても各国の規制当局が実施しなければならない必須要件と定めており、ワクチン、血液製剤等の品質確保において重要な役割を担っている。この一方で、ワクチン、血液製剤等の品質は向上しており、品質向上に合わせた柔軟な国家検定制度のあり方の検討は急務となってきた。本研究では、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としており、1) ワクチンの国家検定においては、すでに導入されている SLP 審査制度の血液製剤、抗毒素製剤等への拡大、2) 国家検定に用いられている動物実験について、試験精度、再現性等の改善及び動物愛護の観点からの 3Rs 対応、3) ワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みの提案、を主として検討した。

- 1) 血液製剤については、製造・試験記録等要約書(SLP)審査制度の導入を目指し、血液製剤の連産製造を考慮して血液製剤に特化した SLP 作成指針を作成した。また、分画メーカーと協力して SLP 基本様式案を定め、ロット数の多い製剤として各社で定めた優先 7 品目について、製造販売承認書の内容を精読して各 SLP 様式案の作成を行い、試験に向けて準備を行った。蛇毒抗毒素製剤についても、はぶウマ抗毒素、まむしウマ抗毒素の国家検定における SLP 審査の導入を検討した。
- 2) 試験方法の評価と改良に関して、動物実験については、苦痛の軽減に関する事項について、人道的エンドポイントの設定と炭酸ガスによる安楽死法の改良について文献調査に基づき検討を行った。また、狂犬病ワクチン、B 型肝炎ワクチン、4 種混合ワクチンに含まれるセービン株由来不活化ポリオワクチン、破傷風トキソイドの力価試験について、実験動物を用いて免疫原性を評価する *in vivo* 試験から抗原量を測定する *in vitro* 試験への移行のための検討を進めた。インフルエンザ HA ワクチンの力価試験の再現性について解析を行い、現在力価試験として実施されている SRD 試験は、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、かなり再現性の良い試験法であることが分かった。
- 3) ワクチンのリスク評価に関しては、各評価項目の重要度による重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までのリスク評価と同様に相対的に低リスクグループと相対的に高リスクグループの二峰性のピークを示すスコア分布となった。また、ワクチンのリスクを総合的に評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当と考えられた。国家検定に要する期間の短縮については、検定実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることにより、国家検定の質的な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びると考えられ、有効な解決策の一つであると考えられた。

以上の結果は、平成 30 年度から進められている「ワクチン行政全般に関する官民対話」において抽出された諸課題の解決にも資することが期待される。

研究分担者

浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長	伊藤睦代	ウイルス第一部 室長 国立感染症研究所 ウイルス第一部 室長
西條政幸	国立感染症研究所 ウイルス第一部 部長	松村隆之	国立感染症研究所 免疫部
高橋宜聖	国立感染症研究所 免疫部 部長	落合雅樹	国立感染症研究所 品質保証・管理部 室長
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
花木賢一	国立感染症研究所 動物管理室 室長	藤田賢太郎	国立感染症研究所 品質保証・管理部
板村繁之	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター 室長	原田勇一	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
染谷雄一	国立感染症研究所 ウイルス第二部 室長	嶋崎典子	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
森 茂太郎	国立感染症研究所 細菌第二部 室長	佐藤佳代子	国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター

研究協力者

大西 真	国立感染症研究所 副所長	清原知子	国立感染症研究所 ウイルス第二部
大隈 和	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	柴山恵吾	国立感染症研究所 細菌第二部
野島清子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	加藤はる	国立感染症研究所 細菌第二部
松岡佐保子	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	岩城正昭	国立感染症研究所 細菌第二部
百瀬暖佳	国立感染症研究所 血液・安全性研究部	阿戸 学	国立感染症研究所 感染制御部 部長
楠 英樹	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	大槻紀之	国立感染症研究所 ウイルス第三部
水上拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長	西塔 哲	国立感染症研究所 業務管理課
林 昌宏	国立感染症研究所		

A. 研究目的

国家検定制度は、製造販売承認制度、GMP調査制度、製造販売後調査制度等とともに、我が国に流通するワクチン、血液製剤等の生物学的製剤の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。近年、医薬品流通のグローバル化に伴い国家検定の国際標準化、医薬品の品質向上が図られているが、一方で企業におけるガバナンスやコンプライアンスのあり方等の課題が明らかとなって来ている。また、平成30年度から「ワクチン行政全般に関する官民対話」が進められているところであるが、動物試験の3Rs対応等国家検定に関連する課題については、本研究班でも検討することになった。本研究ではこうした内外の状況変化に対応すべく、国家検定をより有効な制度に向上させるために必要な調査、研究を行うことを目的としている。

ワクチンの国家検定においては、製造・試験記録等要約書 (SLP) 審査が導入され、ワクチンの品質保証体制が質的に向上し、国家検定制度 (ロットリリース制度) の国際的な調和が図られることになったが、その他の国家検定対象製剤 (血液製剤、抗毒素製剤等) については、未だ SLP 審査が導入されておらず、国際標準に合わせるためにも SLP 審査を導入すべき時期に来ている。一方、国家検定で実施する試験で不適合になる場合は極めて稀となり、ワクチン、血液製剤等の品質向上がうかがえる。本研究ではワクチン等の品質に係るリスクを客観的に評価し、品質リスクに応じて試験頻度及び試験項目を変更可能な国家検定の仕組みを提案し、国家検定試験に必要なリソースの有効活用を目指す。また、国家検定に用いられている動物実験に関しては、試験精度、再現性等の改善及び欧州を中心に進

められている動物愛護の観点からの3Rs対応を検討する。さらに、WHO が主催する国際会議等に積極的に参加するなどして他国のロットリリース制度の状況を参考にしながら、我が国のワクチン、血液製剤等の国家検定制度の国際整合性の確保、並びに国家検定から得られる情報を適切に評価して検定試験を最適化すること、及び試験精度等の向上をめざした国家検定試験の見直しが必要であろうと考えている。これらは国家検定機関しかできないことである。

B. 研究方法

血液製剤等への SLP 導入

血液製剤メーカーとの協力体制の構築

血液製剤への SLP 審査制度導入に向け、国内の血液製剤メーカー3社 (日本血液製剤機構 (京都工場、千歳工場)、日本製薬株式会社、KM バイオロジクスと、海外の血液製剤メーカー2社 (CSL ベーリング株式会社、シャイアー・ジャパン株式会社、血液製剤の原料となる分画用プラズマ (原薬等登録原簿(MF)) の採血、検査、製造を行っている日本赤十字社とで会合を持ち、血液製剤への SLP 審査制度導入の意図を説明し、協力体制を築いた。

血液製剤の SLP 基本様式案等の作成

ワクチン製剤の SLP 様式及び SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の共通の枠組みとなる様式案 (SLP 基本様式案) を作成した。また、ワクチン製剤の SLP 様式作成指針を参考に、血液製剤の特徴を考慮して、血液製剤の SLP 作成指針案を作成し、適宜更新して各社へ情報提供した。さらに、日本血液製剤機構千歳工場で製造される中間体は、他の製造所に提供されて様々な製剤の原料として使用

されている。この4種類の間体MFのSLPの作成の必要性の有無、作成する場合の課題等について検討した。

関係書類の電子化の可能性および業務集中の解析

血液製剤は、約年間500ロット出検され、製剤の種類が多く、さらに増える可能性も高い。血液・安全性研究部がすべての血液製剤担当部であるため業務の集中が予想される。ワクチン製剤と血液製剤とで、職員1人当たりが対応すべきロット数等を評価した。また、重要な試験項目、工程管理試験成績、製造実績等の数値はトレンド解析を行う必要があるため、最適なデータ提出の方法についても検討した。

蛇毒抗毒素製剤へのSLP導入の検討

国内抗毒素製剤の製造所であるKMバイオロジクス株式会社と感染研の抗毒素製剤の製剤担当室である、免疫部第二室および細菌第二部第三室がSLP導入に関するワーキンググループを結成し、SLP導入方法ならびに時期について検討を行った。

乾燥BCG膀胱内用ならびに精製ツベルクリンへのSLP導入

日本ビーシージー製造株式会社と製剤担当室（細菌第二部第四室）が、乾燥BCG膀胱内用ならびに精製ツベルクリンへのSLP導入について協議を行った。

試験方法の評価と改良

動物代替試験の検討

動物実験手技に関して基本事項を定めた公的あるいはそれに準ずる文書あるいは動物実験に際して国際的に引用されている文書7通をはじめ、実験動物福祉に積極的な

欧米の大学等研究機関の動物実験に関する標準作業手順書（SOP）並びに教育資料、さらに学術文献を検索し、人道的エンドポイントの設定と炭酸ガスによる安楽死法の改良について検討を行った。

狂犬病ワクチン力価検定法の見直し

2018年度から2020年度に渡って行われるEDQM（欧州医薬品品質理事会）主催の「ヒト狂犬病ワクチンのELISA法による力価試験」に参加して、国際標準品および日本のワクチンを試料としてNIH法との比較を行い、自家試験および国家検定試験において力価試験としてELISA法が使用可能かを評価する。実際の試験が開始されるのは2019年度のため、本年度は狂犬病ワクチンの力価試験代替法として、主にELISA法についての研究論文を検索して現在の状況について解析した。

B型肝炎ワクチン力価試験法の見直し

市販の組換え沈降B型肝炎ワクチンを試験対象とし、無処置ワクチンと加温変性させた劣化ワクチンを作製した。劣化ワクチンは、in vitro試験で相対力価の低下を確認後、参照品、無処置ワクチン、劣化ワクチンについてin vivo試験を行い、劣化ワクチンのin vitro相対力価の低下がin vivo相対力価の低下に反映されているかを確認した。

セービン株由来不活化ポリオワクチン力価試験法の見直し

市販の沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン（4種混合ワクチン）を試験対象とした。それぞれの4種混合ワクチン製剤を加温処理して劣化させ、D抗原含量をin vitro試験法で測定した。また、1週間加温処理した

ワクチンの免疫原性測定（in vivo 試験）を実施した。いずれも、加温処理しない、4℃保存の製剤の値と比較した。

破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発

ワクチンで誘導される ELISA 抗体価を詳細に把握するため、ワクチン標準品（国内標準沈降破傷風トキソイド）を用いて、国家検定（3段階）よりも広い範囲の用量（5段階）でマウスを免疫し、採血後に ELISA で抗体価を測定する。また、部分採血の 4 日後に個々の動物に対して破傷風毒素で攻撃し、4 日間観察して引き起こされた症状の程度を国家検定の方法に準じスコアに変換する。血清の ELISA 抗体価をスコアと比較し、両者の間の対応を統計学的に検討して、症状のスコアと対応する抗体価レンジを決定する。

はぶ毒素（出血Ⅱ）の生物基からの削除検討

ヒトの血清中に存在する α 2-マクログロブリンが、はぶ毒素（出血Ⅱ）の出血活性を阻害するという知見に基づき、健常成人の血清中の α 2-マクログロブリン量を ELISA 法により測定した。次に、検体とはぶ試験毒素（出血Ⅱ）とを混合し、ウサギに皮内投与して、出血斑の大きさを測定し、ヒト血清および α 2-マクログロブリンによる阻害効果を調べた。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

ワクチンのリスク評価

平成 29 年度に実施したワクチンに対するリスク評価の試行において寄せられたコメントをもとに、平成 29 年度にワクチンの製剤担当室を対象にアンケート形式で実施し

たリスク評価の試行で得たデータを用いて、相加的な係数を設定していた重要度「1,2,3,4,5」を、相乗的な係数「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。なお、ワクチン製品の品質等に係る総合的リスクスコアは、各リスク評価項目の評価基準案に基づき評価した単純リスク（最もリスクが高い場合に 5 とし、1～5 の 5 段階で評価）と重要度を乗じることにより、各評価項目に対する当該製品の重み付リスクを算出、さらに各評価項目の重み付リスクを合計した値を総合的リスクスコアとした。また、リスク評価手法を構築する上で、検討が必要な事項について整理した。

国家検定に要する期間の短縮

国家検定では、実地の試験に加えて、ワクチン（中間段階品を除く）では SLP 審査、その他では自家試験成績書の精査が行われる。特に動物を用いる試験では、長期の試験期間を要するものも多い。また、国家検定は、原則として、製造販売業者及び製造所（以下、製造所等）で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならないことから、製造所等で実施する試験も長期間を要することが多い。以上の状況を踏まえ、国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

ヒト検体・情報を用いる実験は、「ヘルシンキ宣言」の主旨に従い、国立感染症研究所のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会の審査・承認のもと行った。動物実験は、「動物の愛護および管理に関する法律」「実験動物の使用および保管等に関する基準」に基づき、国立感染症研究所の動物実験委

員会の審査・承認のもと行った。

C. 研究結果

血液製剤等への SLP 導入

血液製剤メーカーとの協力体制の構築および SLP 様式作成

各社共通で使用する SLP 基本様式案を更新した。その後、基本様式案、および、血液製剤 SLP 様式作成指針案を作成し、その内容については、全血液製剤メーカー出席の全体会議で情報提供を行った。基本様式案及び血液製剤 SLP 様式作成指針案は適時修正し、全社へ情報提供を行った。

H30 年 11 月から、31 年 5 月にかけて、SLP 基本様式案、血液製剤 SLP 様式作成指針、各品目の製造販売承認書の内容、これまでの各社との会合での議論等に沿って、各社が作成した優先 7 品目 SLP 様式案の作成およびその精査を実施している。また、日本血液製剤機構(千歳工場)が製造している 4 種類の間体の SLP についても、中間体 MF を構成しない場合と同様のレベルで製造・試験記録等について確認する必要があると考えられ、現在検討を進めている。

関係書類の電子化の可能性および業務集中の解析

ワクチン製剤と血液製剤とで、検定従事者登録人員 1 人当たりが対応すべき製剤ロット数等を評価したところ、血液製剤の一人当たりの業務負担はワクチン製剤の 7 倍以上であり、MF 別冊の SLP 様式精査を含めるとさらに大きな負担増が予想された。そこで、各社から提出される SLP はエクセルベースで作成し、紙原本との同一性を保証した電子データの提出をお願いし、重要な規格試験、工程管理試験、製造実績等のトレンドニングに用いることにより効率化を

行うこととした。

導入スケジュール案の作成

血液製剤は 100 品目以上あり、そのうちグロブリン製剤が約 50 品目を占めている。短期間でトラブルなく、かつ効率良く全製剤について SLP 審査制度が導入できるようにするためには、SLP 様式案作成順序および試行の順序への考慮必須となる。先行して導入するグロブリン製剤の中で、ロット数の多い製剤を製販に選んでもらい、優先 7 品目を定め、まず優先して SLP 様式案を作成し、完了後に特殊免疫グロブリンを含めた他のグロブリン製剤へ広げ、最後に容量違い製剤に拡大させることで、無駄な修正や修正作業の負担を減らす方針をとった。

グロブリン製剤の SLP 審査制度の試行開始は来年度を予定しており、1 年半の試行終了後に施行する。まず優先 7 品目から試行を開始し、試行期間中に適宜、照会回答、様式修正を繰り返した後、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ展開する予定であり、現在、具体的なスケジュールを検討している。

アルブミン製剤、凝固因子製剤の SLP 様式作成は、グロブリンと同様に製造販売承認書写しの提出をお願いし、承認書の精読後に、グロブリンと同様に基本様式案と SLP 作成指針に沿ってメーカーが作成した SLP 様式案を、承認書の内容と照合しながら作成する方針でいる。

細菌製剤・抗毒素製剤への SLP 導入

これまでに製剤メーカーと製剤担当室が協議を重ねた結果、細菌製剤や抗毒素製剤においても SLP 審査の導入を進めることとなっている。本年度は、各製剤の SLP 様式案を作成するとともに、SLP 試行などの今

後の予定について検討を行った。

蛇毒抗毒素製剤への SLP 導入の検討

ワーキンググループにおいて SLP 様式案を整備し、2019 年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追隨する形で進めることにした。

試験方法の評価と改良

人道的エンドポイントの検討

生物学的製剤基準に記載された致死性の動物試験項目の内、動物実験計画書に記載された人道的エンドポイントは、麻痺や硬直性痙攣の認知であり、ARENA-OLAW の Guidebook における瀕死または前瀕死状態に該当する。これに代わるもので、視覚的かつ客観的に評価できるものとして進行性低体温がある。赤外線体温計によるげっ歯類の体温測定に関する文献を検索したところ、何れの論文も体表体温測定が病態予測あるいは死をエンドポイントとする苦痛の軽減方法に代わり得ることを示唆していた。炭酸ガスによる安楽死処置条件については、吸入麻酔薬であるイソフルランが炭酸ガスに比べて忌避行動がみられないことから、CCAC Guidelines では推奨されていた。

ワクチンの動物を用いた力価試験代替法

狂犬病ワクチンの力価試験の代替法のうち、動物を使用しない方法として最もよく検討されている ELISA 法について、文献的に最適な方法を検討した。B 型肝炎ワクチンの力価試験について、現在日本で使用されている 2 社のワクチンを加温して劣化させ、動物試験と ELISA 試験の相関を検討した。37°C で 1 週間処理して劣化させた参照不活化ポリオワクチン（セービン株）につ

いて、D 抗原含量試験とラット免疫原性試験を実施したところ、加温処理することにより、すべての血清型で D 抗原含量の低下が認められ、1 型と 3 型については免疫原性の低下も有意であった。一方、2 型の免疫原性については変化が認められなかった。破傷風トキソイド力価試験法の代替法の開発に関しては、症状のスコアと対応する抗体価レンジの決定を進め、国家検定および各社における自家試験の方法を代替法に移行することを目指す。

はぶ毒素（出血Ⅱ）の生物基からの削除検討

はぶ毒素（出血Ⅱ）の出血活性がヒト血清中に含まれる α 2-マクログロブリンにより完全中和されるとの報告については再現可能であることが確認され、血清 180 μ L により 1 MHD のはぶ毒素（出血Ⅱ）を完全中和できることが示された。

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験

インフルエンザ HA ワクチンの力価試験である SRD 試験の再現性を検証するために、同一ロットのワクチンの力価について製造所での試験成績と感染研での検定成績の比を計算し、その対数値の分布を解析した。再現性良く試験実施するために試験者の習熟が重要であることが示唆された。また、ワクチン株が毎年のように更新され、試験に使用する標準抗原等もロット変更があるにもかかわらず、全般的に SRD 試験の実験室間再現性は高いものであることがわかった。このように SRD 試験では試験精度、再現性の確保には十分な検討が必要であることから、検定によって独立して二重に確認することはワクチンの品質を確保するために有益と考えられる。一方で、品質の良い

標準抗原等を用いて一度試験条件や測定基準を確立すると、かなり再現性の良い試験法であることも今回の解析で分かった。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

ワクチンのリスク評価について

平成 29 年度のリスク評価では、重要度の標準を「3」にすることを明記した上で、リスク評価を実施した。その結果、評価者間の重要度の平均値は概ね平準化されたが、一方で重要な評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい状況になった。そこで、重要度として単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った結果、製品毎の総合的リスクスコアは、製品間の違いは最大で約 3 倍であり、二峰性のピークを示すスコア分布となった。各評価項目の重要度の平均を見ると、大項目間の重要度の平均には大きな違いは概ね見られなかった。さらに、二峰性を示すのは実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」によるものであることが明らかとなった。

国家検定に要する期間の短縮について

国家検定で実施する SLP 審査、自家試験成績書の精査に要する期間を短縮することは難しく、国家検定に要する期間を短縮するためには、試験期間を短縮することが重要になる。感染研では、検定申請の受付後、可能な範囲で速やかに検定試験を実施し、標準的事務処理期間に比較して短い期間で国家検定を終了しており、さらなる期間の短縮には、増員のみならず施設の拡充も必要になることから現実的には難しい。現在、併行検定は厳格かつ限定的に運用されているが、併行検定の申請を柔軟に受け付ける

ことにより、早期に国家検定を開始することができるため、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでの期間を短縮することが期待される。

D. 考察

血液製剤等への SLP 導入

欧米、アジア等の多くの国では、血液製剤のロットリリースにおいて SLP 精査を実施しているが、我が国はまだ未導入であり、なるべく早くに全製剤について SLP 審査制度を導入する意向である。グロブリン製剤を先行して実施し、凝固因子製剤、アルブミン製剤等（凝固因子製剤等）全製剤へのなるべく早期の SLP 審査制度の導入に向けて、本研究班において活動を継続する予定でいる。

また今後、血液法が改正となり、余剰の中間体の国内外を含めたメーカー間での有効利用が増えてくる可能性があり、MF 登録される中間体の種類やその使用製剤が増えてくると予想される。中間体の SLP 別冊の精査の意義が注視される可能性もあり、慎重に議論しながら進めて行く必要があると考えられる。

一方、抗毒素製剤への SLP 審査導入については、比較的出検頻度の高い乾燥まむしウマ抗毒素を先行させて SLP 審査の試行を開始し、出検頻度の低いその他の抗毒素製剤については追随する形が妥当であると考えられ、2019 年度出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素から試行することにした。今後、細菌製剤や抗毒素製剤にも SLP 審査が導入されることによって、これらの製剤の品質がより確保され、国民の健康や福祉に貢献することが期待される。

試験方法の評価と改良

当初の研究目的である国家検定における 3R の Replacement について検討する代わりに、Refinement に関わる 2 つの事項について文献調査に基づく検討を行った。人道的エンドポイントの検討に関して、赤外線体温計による体温測定に基づく人道的エンドポイントの設定は、瀕死または前瀕死状態に至る前に安楽死を施すことが可能になると期待される。安楽死法の検討に関して、イソフルランで前麻酔を行い、深麻酔下で動物を高濃度の炭酸ガスに曝露させて致死させる方法は実践的と考える。今後も国内外の安楽死法に関する情報を収集し、より動物に苦痛を与えない方法を導入していく必要がある。

狂犬病ワクチンの力価試験に関して、検討予定の ELISA 法は持続可能で非常に有用な方法であると期待される。生物基上は必要な時に NIH 法を行うことができるように、併記の形で改正を行いたいと考えている。B 型肝炎ワクチンについては、in vivo 相対力価と in vitro 相対力価の相関がメーカーによって異なっていることが判明し、本研究班での検討の重要な課題となることが判明した。セービン株由来不活化ポリオワクチンについては、加温処理による D 抗原含量低下の度合いは製剤毎に異なり、両製剤の組成の違いが影響すると考えられる。また、37°C で 1 週間処理した製剤の中和抗体誘導能は、概ね D 抗原量の低下の程度に応じ低下していたが、製剤の違いや血清型毎のロットへの免疫原性の差異があることから、必ずしも一定の相関を見出すことは難しいと考えられた。攻撃法に代わる新たな破傷風トキソイド力価試験法に関して、本研究で開発する代替法は、現行の攻撃法における「判定」の指標である「症状による数値化」を「ELISA による測定」に置き換える

だけの「部分的な変更」であるため、現行法との高い整合性が期待できる。

インフルエンザワクチンに関しては、現在、年間 60 から 80 ロット程度が国家検定に提出されているが、変動要因の多い SRD 試験においても最初の数ロットについて試験をすれば試験成績の傾向について評価できるため、全ロットについて試験を実施しなくてもワクチンの品質を確保できる可能性は高いと考えられた。

国家検定制度及びワクチンのリスク評価

重要度の重み付けとして、単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更することにより、総合的リスクスコアを算出する際に重要度が高い評価項目のスコアがより反映されるようにし、再解析を行った。今回の評価では、昨年度のリスク評価における課題「非常に重要と考えられる評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい」の改善がみられると考えられた。全体的には、昨年度までの評価結果と同様の傾向を示し、製品毎の総合的リスクスコアについても、概ね昨年度までと同様のリスクグループに位置していたが、一部大きく総合的リスクスコアの順位が変動している製品が見られた。今後、本研究で得られた総合的リスクスコアを各評価者にフィードバックし、評価者からの意見を踏まえたリスク評価手法の更なる改善に向けた検討を行う。また今後、「評価者別（ワクチン別）」の重要度か、あるいはワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのかについても検討を進める。さらに、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスク

を評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等々を評価に組み入れることが妥当であると考えられた。

併行検定は、感染研による実地の試験やSLP 審査又は自家試験成績書の精査が通常の家検定と同じく実施され、実施期間そのものを短縮するわけではないことから、家検定の質的低下や信頼性の低下を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮することが期待できる。海外でも併行検定が積極的に実施されている国は複数ある。今後は、実際に家検定を担当している部署への調査を行い、併行検定の柔軟な運用に対し肯定的な意見が得られた場合は、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課と意見交換を行い、今後の方向性を検討していきたい。

E. 結論

血液製剤の家検定へのSLP導入については、血漿分画製剤メーカーと協力体制を築き、共通の枠組みとなるSLP基本様式案を作成した。なるべく早くに全製剤についてSLP審査制度を導入する意向である。抗毒素製剤へのSLP審査導入についても、2019年度に出検予定の乾燥まむしウマ抗毒素を先行させてSLP審査の試行を開始し、その他の抗毒素製剤についても追従する形で進める予定である。

試験方法の評価と改良に関して、人道的エンドポイントの設定は、現行の瀕死または前瀕死状態に至るまで観察を続ける代わりに体温測定に基づく方法を採用する。小型げっ歯類の炭酸ガスによる安楽死法は、現行の炭酸ガス単独による方法に代えてイソフルラン前麻酔を行った後に高濃度炭酸ガスに曝露させる方法を採用する。これらの改良により、家検定の動物試験

で用いる実験動物の苦痛の軽減(Refinement)を一層図ることができると考える。狂犬病ワクチンの力価試験に関しては、代替法としてのELISA法の実用化によって、動物愛護における国際協調だけではなく、効率化および試験精度においても改善が期待される。B型肝炎ワクチンの力価試験のin vitro試験への変更については、製造工程変更後の新規製造ワクチンで再度in vivoおよびin vitro相対力価のバリデーションを取り直す予定である。セービン株由来不活化ポリオワクチンについては、4種混合ワクチンの加温処理に伴うD抗原量の低下(in vitro試験の結果)は概ね免疫原性の低下(in vivo試験の結果)に反映され、製剤のD抗原含量の測定に問題がなければ、その免疫原性は確保できると結論できた。また、3Rに基づいた破傷風トキソイド力価試験の改良法についても検討を開始した。インフルエンザHAワクチンの力価試験として実施されているSRD試験では、標準抗原の品質を高め、事前に十分な試験条件の検討や測定基準を確立すると、かなり再現性の良い試験法であることが分かった。従って、全ロット検定から一部ロット検定の実施も充分検討に値すると思われる。

今年度実施したワクチン製品のリスク評価では、各評価項目の重要度による重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までのリスク評価と同様に相対的に低リスクグループと相対的に高リスクグループの二峰性のピークを示すスコア分布となった。また、総合的にワクチンの品質等に係るリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性

状況」等評価に組み入れることが妥当と考えられた。国家検定に要する実施期間の短縮の可能性については、実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることによって、国家検定の質的な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷までの期間を短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget*, 2018, 9(40):25751- 25763. doi: 10.18632/oncotarget. 25399.
- 2) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Ishii K.J, Mizukami T, Hamaguchi I. In vitro Marker Gene Expression Analyses in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: A Tool to Assess Safety of Influenza Vaccines in Humans. 2018.J Immunotoxicol, 15(1):53-62, doi: 10.1080/1547691X.2018.1447052.
- 3) Momose H, Sasaki E, Kuramitsu M, Hamaguchi I, Mizukami T, Gene expression profiling toward the next generation safety control of influenza

vaccines and adjuvants in Japan. 2018. *Vaccine*, 36(43):6449-6455. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.09.021.

- 4) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Mizukami T, and Hamaguchi I, Establishment of a novel safety assessment method for vaccine adjuvant development. 2018. *Vaccine*,36(46):7112-7118.doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.009.
- 5) Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J. The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific. *Osong Public Health Res Perspect*. 9(3): 133-139, 2018
- 6) Noriko Shimasaki, Akira Okaue, Ritsuko Kikuno, Katsuaki Shinohara. Comparison of the filter efficiency of medical nonwoven fabrics against three different microbe aerosols. *Biocontrol Science*, 23(2), 61-69 (2018)
- 7) Kayoko Sato, Yoshimasa Takahashi, Yu Adachi, Hideki Asanuma, Manabu Ato, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Efficient protection of mice from influenza A/H1N1pdm09 virus challenge infection via high avidity serum

antibodies induced by booster immunizations with inactivated whole virus vaccine. *Heliyon* 5 (1), e01113 (2019)

- 8) Sun, L., Kono, N., Toh, H., Xue, H., Sano, K., Suzuki, T., Ainai, A., Orba, Y., Yamagishi, J., Hasegawa, H., Takahashi, Y., Itamura, S., Ohnishi, K. Identification of Mouse and Human Antibody Repertoires by Next-Generation Sequencing. *J. Vis. Exp.* (145), e58804, doi:10.3791/58804 (2019).
- 9) 染谷雄一、清水博之「ポリオワクチンとポリオウイルスのバイオリスク管理」*ウイルス* 68(1):31-40, 2018.

2. 学会発表

- 1) Kayoko Sato, Hideki Asanuma,

Takato Odagiri, Masato Tashiro, Shigeyuki Itamura. Establishment of in vitro assays for the potency of the influenza vaccines based on the macrophage activations. 6th International Influenza Meeting, Muenster, Germany, 2018年9月

- 2) Noriko Shimasaki, Takato Odagiri, Shigeyuki Itamura, Development of antigen-capture ELISA to measure the HA content of two influenza B vaccine viruses included in quadrivalent influenza vaccine. 第66回日本ウイルス学会学術集会、京都、2018年10月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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新たな国家検定システムの構築のための研究

分担研究報告書

国家検定制度及びワクチンのリスク評価に関する研究

研究分担者	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部	部長
研究協力者	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部	室長
	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

研究要旨：国家検定は、我が国に流通するワクチン、血液製剤、抗毒素製剤等の生物学的製剤の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つであるが、医薬品の製造技術の向上による品質の安定化により国家試験による不適合がほとんど見られなくなった。この一方で定期接種ワクチン品目の増加、多価ワクチンの導入等国家検定に注力しなければならない状況はますます増加している。すべてのワクチンの国家検定に対して均等に注力していく段階から、ワクチンの品質リスクに応じて国家検定で実施する試験頻度を設定するなど、国家検定に係るリソースの有効活用を検討する必要がある。そこで、他国の状況を参考に、ロットリリース制度の見直しを検討した。昨年度のワクチンに対するリスク評価の試行では、重要度の標準を「3」とすることにより、評価者間の重要度の調整を行うことなく総合的リスクスコアを比較することができたが、重要度の重み付けが総合的リスクスコアに反映されにくい状況が見られたため、今年度は各評価項目の重要度に対する重み付けが総合的リスクスコアにより反映されるよう、各重要度に応じた係数を変更し再解析を行った。総合的リスクスコアは、昨年度までの評価結果と同様に相対的に低リスクグループと相対的に高リスクグループの二峰性のピークを示すスコア分布が見られた。これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンの品質等に係るリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当と考えられた。

また、国家検定の実施には、試験の実施などの期間を要することから、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでには相当期間のラグが生じている。そこで国家検定に要する期間の短縮の可能性について検討し、国家検定の実施期間を短縮することは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることによって、国家検定の質的な低下等を招くことなく、市場への出荷までのラグを短縮し、製品によっては実質的な有効期間が延びることが期待された。

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、保健衛生上特別に注意を要する医薬品であり、製造販売承認を受けた後も製造ロット毎に

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、製造販売承認、GMP 調査及び製造販売後調査等とともに、我が国に流通する

ワクチン等の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つである。一方で、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、ワクチン等の有効期間の減少、価格上昇、迅速供給の阻害等につなが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すべてのロットに対して実施しているが、米国、カナダ、中国、韓国等の諸外国においては、製品毎の品質、安全性、有効性等（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（NCL: National Control Laboratory）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、一部の試験項目を免除する方式を導入し、検定に必要なリソースを品質リスクに応じて配分するシステムを構築している。ワクチンにおいては製造・試験記録等要約書（以下、SLP）の審査が平成 24 年 10 月から導入されており、ワクチンの品質を確保する上で、書面から得られる情報の有用性が明らかになってきた。このような状況に鑑み、既に多くの国々で実施されている例を参考にワクチン製品毎に品質等に係るリスクを評価し、リスクに応じて国家検定で実施する試験頻度あるいは試験項目を定めていくことが、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。平成 29 年度までに実施した研究（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 ワクチンの品質確保のための国家検定に関する研究（H27-医薬A-一般-004））に

引き続き、ワクチンの品質等のリスク評価手法の検討を行った。また、国家検定の実施には、試験の実施などの期間（標準的事務処理期間：最大 130 日）を要することから、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでには相当期間のラグが生じている。そこで国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

B. 研究方法

1. ワクチンのリスク評価について

平成 29 年度に実施したワクチンに対するリスク評価の試行において、「非常に重要と考えられる評価項目（SLP 審査での不合格の発生状況）のリスクスコアをより高く評価すべきと考える」、「総合的リスクスコアの算出が各評価項目に対するリスクスコアの加算方式であるため、重要項目のリスクスコアが総合的リスクスコアに反映されにくい」などのコメントが寄せられた。平成 29 年度の試行では、各評価項目に対して設定する重要度（1～5）の標準を「3」とし、リスク評価を行ったため、最も重要と考える評価項目の重要度「5」と標準の違いが 2 倍未満になった。そこで、今年度は平成 29 年度にワクチンの製剤担当室を対象にアンケート形式で実施したリスク評価の試行で得たデータを用いて、相加的な係数を設定していた重要度「1,2,3,4,5」を、相乗的な係数「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。なお、ワクチン製品の品質等に係る総合的リスクスコアは、各リスク評価項目の評価基準案に基づき評価した単純リスク（最もリスクが高い場合に 5 とし、1～5 の 5 段階で評価）と重要度を乗じることにより、各評価項目に対する当該製品の重み付

リスクを算出、さらに各評価項目の重み付リスクを合計した値を総合的リスクスコアとした。リスク評価の対象としたワクチン製品の一覧を表1に示した。また、リスク評価手法を構築する上で、検討が必要な事項について整理した。リスク評価の再解析結果及び検討状況は、平成30年度第2回研究班会議（平成31年1月30日開催）において報告し、出席者からの意見等を収集した。

2. 国家検定に要する期間の短縮について
国家検定では、実地の試験に加えて、ワクチン（中間段階品を除く）ではSLP審査、その他では自家試験成績書の精査が行われる。特に動物を用いる試験では、長期の試験期間を要するものも多い。また、国家検定は、原則として、製造販売業者及び製造所（以下、製造所等）で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならないことから、製造所等で実施する試験も長期間を要することが多い。以上の状況を踏まえ、国家検定に要する実施期間の短縮の可能性について検討した。

（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

平成29年度のリスク評価では、担当するワクチンが異なる各評価者による評価項目に対する重要度の平準化を図るため、重要度の標準を「3」にすることを明記した上で、リスク評価を実施した。その結果、評価者

間の重要度の平均値は概ね平準化されたが、一方で最も重要と考える評価項目の重要度「5」と標準の違いが2倍未満となり、重要な評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい状況になった。そこで、重要度として単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更して再解析を行った。その結果、製品毎の総合的リスクスコアは、179～540と製品間の違いは最大で約3倍であり、170-400未満（相対的に低リスクグループ）及び400-540（相対的に高リスクグループ）の二峰性のピークを示すスコア分布となった（図1）。各評価項目の重要度の平均を見ると、重要度の平均（幾何平均：4.3）に対して、重要度が高いと判断された評価項目は、試験実績／不合格の発生状況（国家検定）が7.0で最も高く、次いでその他の状況／SLP審査での不合格の発生状況6.6であった（表2）。一方、大項目毎の重要度の平均は、適用（4.3）、本質（4.1）、製造実績（4.3）、試験実績（4.2）、その他の状況（6.6）であり、その他の状況（SLP審査での不合格の発生状況）を除き大項目間の重要度の平均には大きな違いが見られなかった。

さらに大項目について、実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」と実績等に応じてスコアが変動する「製造実績・試験実績・その他の状況（以下、実績・他）」の二つに分けて解析した。それぞれのスコア分布（図2）を見ると、「適用・本質」では二峰性を示したが、「実績・他」では明らかな二峰性が認められなかった。「適用・本質」のリスクが相対的に高いグループ（14製品）のスコアは、228-422であった。

ワクチンの品質等に係るリスク評価手法を構築する上で、各評価項目の重要度に「評価者別（ワクチン別）」の重要度を用いるのか、ワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのか、十分な検討が必要と考えられた。また、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスクを評価するためには、国家検定では入手できない情報として「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を組み入れる必要性を検討すべきであると考えられた。なお、諸外国の状況として、カナダ¹及び韓国で実施しているリスク評価では、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」は評価項目に含まれていることがわかっている。

2. 国家検定に要する期間の短縮について

国家検定で実施する SLP 審査、自家試験成績書の精査に要する期間を短縮することは難しく、照会及び回答等に長期間を要しない限り、国家検定全体に要する期間は、多くの場合実地の試験に要する期間に依存する。したがって、国家検定に要する期間を短縮するためには、試験期間を短縮することが重要になる。感染研では、検定申請の受付後、可能な範囲で速やかに検定試験を実施し、標準的事務処理期間に比較して短い期間で国家検定を終了しており、さらなる期間の短縮には、増員のみならず施設の拡充も必要になることから現実的には難しい。しかしながら、国家検定は、原則として、製造所等で実施するすべての試験（検定合格後に実施される表示確認試験等を除く）の終了後に申請しなければならず、実

際の運用においても、厚生労働省からの指示があった場合のみ、感染研は製造所等において試験実施中の検定申請を受付、製造所等の試験と併行して感染研での検定試験を実施（以下、併行検定）している。併行検定は、「指定製剤等に関する取扱等について（平成 25 年 6 月 11 日 薬食監麻発 0611 第 7 号）」の『SLP に結果を記載する試験であって、かつ、長期間を要する試験に係る記載項目については、必要と認められる場合に限り、「試験実施中」と記載のうえ感染研に提出することも差し支えないこと。』等に基づき運用されている。現在、併行検定は厳格かつ限定的に運用されているが、併行検定の申請を柔軟に受け付けることにより、早期に国家検定を開始することができるため、医薬品の製造後、市場への出荷が可能になるまでの期間を短縮することが期待される。

D. 考察

1. ワクチンのリスク評価について

重要度の重み付けとして、単純リスクに乗じる係数を「1,2,3,4,5」からそれぞれ「1,2,4,8,16」に変更することにより、総合的リスクスコアを算出する際に重要度が高い評価項目のスコアがより反映されるようにし、再解析を行った。製品毎の総合的リスクスコアは、相対的に低リスクグループと相対的に高リスクグループの二峰性のピークを示すスコア分布となった（図 1）。特に国家検定（SLP 審査あるいは検定試験）において不合格となった製品が高い総合的リスクスコアを示すとともに、生ワクチンが高リスク側のピークに位置する傾向が認められた。重要度が最も高かった評価項目

である国家検定の実績（試験実績／不合格の発生状況（国家検定）、SLP 審査での不合格の発生状況）にリスクが見られた製品が高い総合的リスクスコアを示した点は、昨年度のリスク評価における課題「非常に重要と考えられる評価項目のリスクが総合的リスクスコアに反映されにくい」の改善につながっていると考えられた。全体的には、昨年度までの評価結果と同様の傾向を示し、製品毎の総合的リスクスコアについても、概ね昨年度までと同様のリスクグループに位置していたが、一部大きく総合的リスクスコアの順位が変動している製品が見られた。大きく変動した特定の要因は認められていないが、高いリスクグループに移動した製品は、重要度 5（係数：16）の評価項目がスコアの上昇に影響していることが示唆された。ただし、重要度平均値が評価者により 2.6～6.9、最大で 2.7 倍の違い（平成 29 年度のリスク評価では最大で 1.4 倍の違いであった）に広がっているため、結果の解釈には注意が必要である。今後、本研究で得られた総合的リスクスコアの一覧をリスク評価に協力してくれた感染研の製剤担当部署に報告し、各評価者が担当しているワクチンのスコアが全製品の中で相対的にどのようなリスクに位置しているのかを確認してもらい、重要度の係数を相乗的に増加させる評価が妥当であるか意見を求め、評価者からの意見を踏まえたリスク評価手法の更なる改善に向けた検討を行う。また、現在の加点方法では、大項目の総合的リスクスコアへの貢献度が各大項目中の評価項目数に依存するため、各大項目の貢献度を平準化すること（例えば、検定に直接的に関係する試験実績と SLP 実績について、他

の大項目よりも重めに評価するなど）が必要かもしれない。また、大項目を実績等に応じてスコアが変動しない製品固有の性質である「適用・本質」と実績等に応じてスコアが変動しうる「製造実績・試験実績・その他の状況（以下、実績・他）」の二つに分けると、スコア分布は「適用・本質」では二峰性を示したが、「実績・他」では明らかな二峰性が認められなかった（図 2）。一部の製品では、企業努力等ではどうしようもない、「適用・本質」のリスクスコアのみで、多くの製剤の総合的リスクスコアを超えてしまうケースがあり、製造実績、試験実績、その他の状況をより重めに評価する方が、適切な評価になると考えられた。「適用・本質」、「実績・他」のリスクスコアの散布図では、「適用・本質」、「実績・他」のリスクスコア間に相関は認められず（図 3）、評価者に依存してリスクスコアが高めあるいは低めに評価される傾向は見られなかった。

昨年度と今年度のワクチンの品質等に係るリスク評価の試行では、各評価項目の評価基準案（全製品共通）に基づき単純リスクを評価し、「評価者別（ワクチン別）」に設定した重要度を用いて、各評価項目の重み付けをリスクスコアに反映していたが、評価者別（ワクチン別）の重要度を用いる場合、製品特有あるいは当該ワクチン特有の性質を反映した重要度を設定することができることが利点として考えられた。一方で、表 2 に示すように評価者により、重要度の設定にかなりのバラツキがあるため、総合的リスクスコアの横並びの比較に対する解釈を難しくしている。例えば、評価者が異なるワクチンにおいて、それぞれのワ

ワクチン製品の単純リスクが同じであっても、評価者が設定した重要度の違いにより総合的リスクスコアが大きく異なる可能性がある。また、評価者の変更（異動等）があると、評価者による重要度の考え方が変わり、同一製品であっても評価結果に違いが生じる可能性がある。一方、ワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いる場合、評価結果の客観性の確保や統一的な評価の実施はしやすいが、製品特有あるいは当該ワクチン特有の性質を反映した重要度を設定ができない。今後、「評価者別（ワクチン別）」の重要度あるいはワクチン製品によらず「共通」の重要度を用いるのが適当であるのか、リスク評価に協力してくれた感染研の製剤担当部署の意見を求めることとした。また、これまでのリスク評価の試行では、感染研が国家検定等を通して入手可能な情報に基づき評価を実施してきたが、総合的にワクチンのリスクを評価するためには、「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性状況」等を評価に組み入れることが妥当であると考えられた。GMP 調査は、我が国に流通するワクチン等の品質確保において根幹を成す医薬品規制制度の一つであり、製造所（海外を含む）の製造設備や製造管理手法が GMP に適合し、適切な品質の医薬品等が製造される体制であるかどうか調査されており、品質等に係るリスク評価において極めて重要な評価項目と考えられる。今後、厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）品質管理部と意見交換を行い、GMP 調査状況に関する情報提供のあり方、リスク評価への組み入れ方等を検討していく必要がある。

また、ワクチンのリスク評価を実施し、GMP 調査状況を評価項目として設定している国から評価手法等の情報入手を試みる予定である。市販後の安全性状況についても、ワクチンの安全性に係るリスクとして重要な評価項目と考えられる。現在、感染研は厚生労働省及び PMDA との間で予防接種後副反応疑い報告等の情報が共有されていることから、こうした情報を評価に活用できるか検討する。一方、感染研はワクチン以外の副作用等報告の情報を入手できる状況にはないため、ワクチン以外の検定医薬品（血液製剤、抗毒素製剤等）にリスク評価を導入していく際は、こうした情報の入手方法についての検討も必要になる。

2. 国家検定に要する期間の短縮について

併行検定のメリットとデメリットを検討した。併行検定のメリットとして、1) 医薬品の製造後、出荷までの期間を短縮することができる、2) 実質的な有効期間が延びる（有効期間が検定合格日から起算されている製品を除く）が考えられた。一方、併行検定のデメリットとしては、1) 製造所等の自家試験で不適になる可能性がある（感染研で実施する検定試験が無駄になる）、2) 検定の実施中に SLP/自家試験成績書の差し替えが発生する（事務処理が煩雑になり、差し替えの間違い等が発生するリスクが高くなる）ことが考えられた。

併行検定は、感染研による実地の試験や SLP 審査又は自家試験成績書の精査が通常国家検定と同じく実施され、実施期間そのものを短縮するわけではないことから、国家検定の質的低下や信頼性の低下を招くことなく、医薬品の製造後、市場への出荷

までの期間を短縮することが期待できる。
併行検定に関する国際的な動向を確認した
ところ、WHO の規制当局によるワクチン
のロットリリースに関するガイドライン²
では、必要に応じて併行検定が許容されて
おり、英国、ドイツ、韓国、タイでは、併
行検定が積極的に実施されていた。今後は、
実際に国家検定を担当している部署への調
査を行い、併行検定の柔軟な運用に対し肯
定的な意見が得られた場合は、厚生労働省
医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課と
意見交換を行い、今後の方向性を検討して
いきたい。

E. 結論

今年度実施したワクチン製品のリスク
評価では、各評価項目の重要度による重み
付けが総合的リスクスコアにより反映さ
れるよう、各重要度に応じた係数を変更し
再解析を行った。総合的リスクスコアは、
昨年度までのリスク評価と同様に相対的
に低リスクグループと相対的に高リスク
グループの二峰性のピークを示すスコア
分布となった。また、総合的にワクチンの
品質等に係るリスクを評価するためには、
「GMP 調査の状況」や「市販後の安全性
状況」等を評価に組み入れることが妥当と
考えられた。

国家検定に要する実施期間の短縮の可
能性については、実施期間を短縮するこ
とは困難であるが、併行検定の申請を柔軟に
受け付けることによって、国家検定の質的
な低下等を招くことなく、医薬品の製造後、
市場への出荷までの期間を短縮し、製品に
よっては実質的な有効期間が延びることが
期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
Oh H, Shin J, Lee CK, Ochiai M, Nojima K, Lim CK, Raut S, Lisovsky I, Williams S, Yoo KY, Shin DY, Ato M, Ye Q, Han K, Lee C, Lee N, Hong JY, Jung K, Hung PV, Jeong J. The 2nd Meeting of National Control Laboratories for Vaccines and Biologicals in the Western Pacific. *Osong Public Health Res Perspect.* 9(3): 133-139, 2018
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

参考資料

1. Minister of Health, Guidance for Sponsors, Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs, Canada (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/brgt/herap/applic-demande/guides/lot/guisponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.php)
2. World Health Organization, Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities, Technical Report Series 978, Annex 2 (http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/lot_release_of_vaccines/en/)

謝辞

リスク評価の集計等にご協力いただいた国立感染症研究所品質保証・管理部の内田孝子氏に感謝申し上げます。

表1. リスク評価を実施した製品の一覧

	一般名	製造販売業者	販売名
1	乾燥細胞培養痘そうワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	乾燥細胞培養痘そうワクチン「LC16“化血研”」
2	乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ジェービックV
3		一般財団法人 化学及血清療法研究所	エンセバック皮下注用
4		一般財団法人 化学及血清療法研究所	組織培養不活化狂犬病ワクチン
5	乾燥弱毒生水痘ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」
6	不活化ポリオワクチン（ソークワクチン）	サノフィ株式会社	イモバックスポリオ皮下注
7	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	クアトロバック皮下注シリンジ
8		一般財団法人 阪大微生物病研究会	テトラビック皮下注シリンジ
9	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（ソークワクチン）混合ワクチン	北里第一三共ワクチン株式会社	スクエアキッズ皮下注シリンジ
10	経口弱毒生ヒト rotaウイルスワクチン	グラクソ・スミスクライン株式会社	ロタリックス内用液
11	5価経口弱毒生ロタウイルスワクチン	MSD株式会社	ロタテック内用液
12	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	一般財団法人 化学及血清療法研究所	エイムゲン
13	組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	一般財団法人 化学及血清療法研究所	ビームゲン注0. 25mL
14			ビームゲン注0. 5mL
15		MSD株式会社	ヘプタバックス-II
16	乾燥弱毒生麻しんワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	「ビケンCAM」
17		武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」
18		北里第一三共ワクチン株式会社	はしか生ワクチン「北里第一三共」
19	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ミールビック
20		武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」
21		北里第一三共ワクチン株式会社	はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」
22		一般財団法人 阪大微生物病研究会	乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」
23	乾燥弱毒生風しんワクチン	武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生風しんワクチン「タケダ」
24		北里第一三共ワクチン株式会社	乾燥弱毒生風しんワクチン「北里第一三共」
25	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	武田薬品工業株式会社	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」
26		北里第一三共ワクチン株式会社	おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」
27	肺炎球菌ワクチン	MSD株式会社	ニューモバックスNP
28	10価肺炎球菌結合型ワクチン※	ジャパンワクチン株式会社	シンフロリックス水性懸濁筋注
29	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	ファイザー株式会社	プレベナー13水性懸濁注
30	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）	サノフィ株式会社	メナクトラ筋注
31	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	サノフィ株式会社	アクトヒブ
32	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	DTビック
33		一般財団法人 化学及血清療法研究所	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド“化血研”
34		武田薬品工業株式会社	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「タケダ」
35		北里第一三共ワクチン株式会社	沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド「北里第一三共」
36	沈降破傷風トキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	破トキ「ビケンF」
37		一般財団法人 化学及血清療法研究所	沈降破傷風トキソイド“化血研”
38		武田薬品工業株式会社	沈降破傷風トキソイドキット「タケダ」
39		北里第一三共ワクチン株式会社	沈降破傷風トキソイド「北里第一三共」シリンジ
40		デンカ生研株式会社	沈降破傷風トキソイド「生研」
41	成人用沈降ジフテリアトキソイド	一般財団法人 阪大微生物病研究会	ジフトキ「ビケンF」
42	乾燥BCGワクチン	日本ビーシージ製造株式会社	乾燥BCGワクチン（経皮用・1人用）
43	組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	グラクソ・スミスクライン株式会社	サーバリックス
44	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	MSD株式会社	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
45	インフルエンザHAワクチン	一般財団法人 阪大微生物病研究会	「ビケンHA」
46			フルービックHA
47			フルービックHAシリンジ
48		一般財団法人 化学及血清療法研究所	インフルエンザHAワクチン “化血研”
49		北里第一三共ワクチン株式会社	インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL
50			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」0. 5mL
51			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0. 5mL
52			インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」シリンジ0. 25mL
53		デンカ生研株式会社	インフルエンザHAワクチン「生研」
54			Flu-シリンジ「生研」

※ 国内で販売されていないため対象外とした

表2. 平成29年度（前回）の各評価項目に対する重要度の係数変更後の結果

大項目	評価項目	各評価者の重要度*															平均値	不要	
		16	4	4	8	4	1	16	4	8	4	4	4	4	8	4			5.0
適用	対象年齢	11	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3.5	8	8	2	16	4	4.8	0
	対象者数	11	4	4	4	4	1	4	4	4	4	4	4	4	2	8	4	3.9	0
	接種回数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	2	8	4	3.7	0
	接種経路	1	4			4	4		4	4		4	4	4	4	8	4	3.8	1
本質	生ワクチンのタイプ	4	4	4	4	4		4	4		4	4			4	4	4.0	1	
	不活化ワクチンのタイプ	16	4		4	4	1	1	4		4	4			4	4	3.5	1	
	アジュバント	2.8	4	2	4	4	1	1	8	2	4	4	8	8	8	4	4	3.6	1
	添加物	2.8	4	4	4	4	4	2	4	8	4	4	8	8	8	2	4	4.3	1
	生物由来原料、不純物等	4	4	1	1	4	4	4	8	4	1	4	16	16	16	4	4	4.2	0
	製造株の変更		4			4	4	2	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4.5	2
	細胞基質等のタイプ	8	4	4	4	4	4	4	4	1	6.7	4	4	4	4	8	4	4.1	0
	製造工程の複雑さ	2	4	4	4	4	4	2	4	16	4	4	8	8	8	8	4	4.8	0
	製品の生物学的安定性	2.8	4	4	4	4	4	2	4	4	4	4	8	8	8	4	4	4.3	0
	製品の物理化学的安定性	4	4	2	4	16	4	4	4	4	4	16	8	8	8	16	8	5.9	1
製造実績	重大な逸脱等の発生状況	4	4	4	4		4	4	4	4	4	8	8	8	16	8	4.8	1	
	原材料、中間体等の管理レベル	4	4	2	4		4	4	4	4	4	8	8	8	4	8	4.6	1	
	製造工程の管理レベル	5.7	4	4	4	1	4	4	4	1	2	4	2	2	2	4	8	3.0	1
	承認からの使用実績	5.7	4	2	8	4	16	2.8	4	1	4	4	2	2	2	4	8	3.7	1
	国内での製造実績	5.7	1	1	4	16	4	16	4	4	5.7	8	4	4	4	4	4	4.4	1
試験実績	再試験の発生状況（自家試験）	5.7	1	2	4	16	4	16	4	1	4	8	4	4	4	4	4	4.1	1
	試験不成立の発生状況（自家試験）	2.8	1	2	16	16	4	11	4	1	16	16	16	16	16	8	7.0	1	
	不合格の発生状況（国家検定）	2.8	1	4	16	16	4	4	4	1	4	8	2	2	2	8	4	3.7	0
	再試験の発生状況（国家検定）	2.8	1	1		16	4	4	4	1	4	8	2	2	2	2	4	2.8	0
	試験不成立の発生状況（国家検定）	5.7	4	2	4	16	4	4	4	1	4.8	4	4	4	4	4	8	4.1	0
	規格／基準値に対する余裕度（自家試験）	2.8	4	2	4	16	4	4	4	1	4.8	4	4	4	4	4	8	4.0	0
	規格／基準値に対する余裕度（国家検定）	5.7	4	4	4	16	4	4	4	2	4	4	4	2	4	4	8	4.3	0
	試験結果の安定性（自家試験）	2.8	1	4	4	16	4	4	4	2	4	4	4	4	4	4	8	3.9	0
	試験結果の安定性（国家検定）	2.8	1	4	4	16	4	16	4	2	4	8	4	4	4	8	8	4.7	0
	自家試験と国家検定の一致度	5.7	1	4	16	16	4	2	4	4	4	16	16	16	16	8	8	6.6	0
その他の状況	SLP審査での不合格の発生状況															6.6	0		
各評価者の平均値		4.4	2.8	2.8	4.7	6.9	3.5	4.0	4.2	2.6	4.1	5.2	5.1	5.0	4.8	5.4	5.3	4.3	

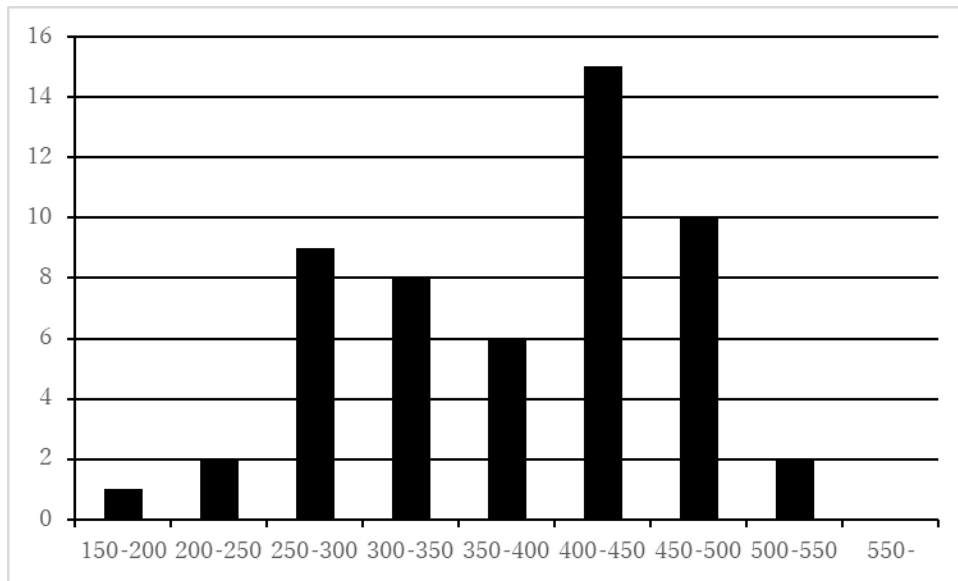
* 複数のワクチンを担当する評価者の重要度は平均値を記載

	平均値																
適用	9.5	4	4	4.8	4	2	5.7	4	4.8	4	3.9	4	4	2	9.5	4	4.3
本質	3.6	4	3	3.4	4	2.9	2.2	4.6	4	3.6	4	7.3	7.3	7.3	4.6	4	4.1
製造実績	4.6	4	2.6	4.6	4	5.3	3.7	4	2.3	3.5	5.3	4.6	4.6	4.6	5.3	8	4.3
試験実績	3.7	1.5	2.3	5.4	16	4	6.7	4	1.4	4.9	6.5	4	3.7	4	4.9	6.1	4.2
その他の状況	5.7	1	4	16	16	4	2	4	4	4	16	16	16	16	8	8	6.6

図1. 総合的リスクスコアの度数分布

平成29年度の調査結果を用い重要度の係数を変更（1, 2, 3, 4, 5 → 1, 2, 4, 8, 16）して集計
評価者別重要度（調整なし）

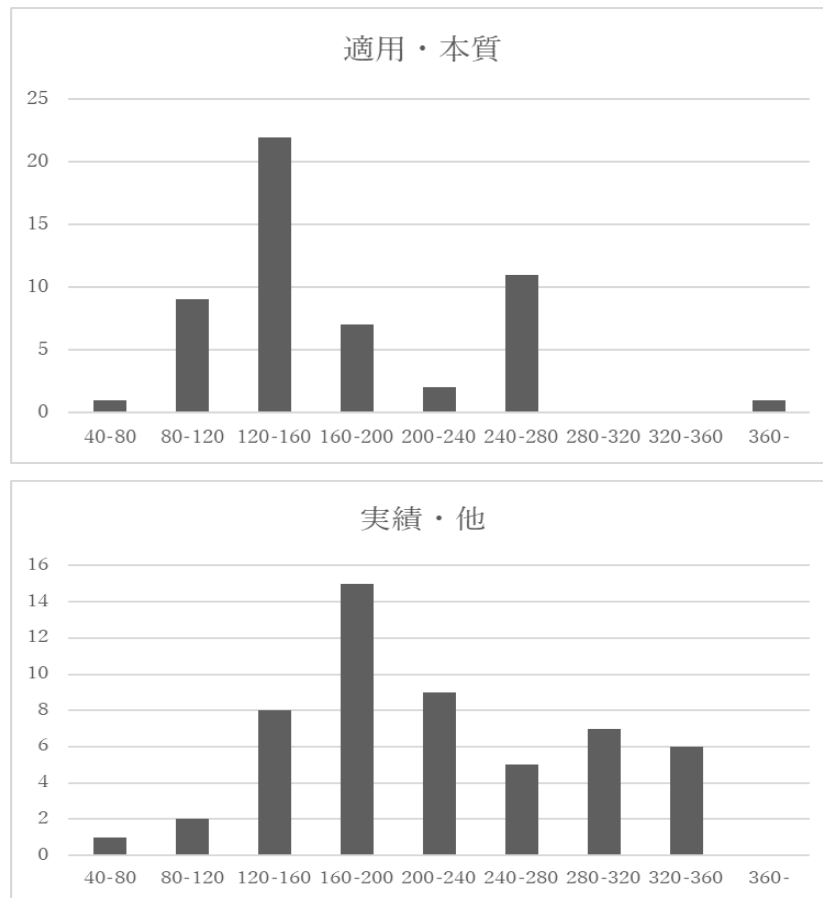
(n=53)



低リスク ←————→ 高リスク

図2. 「適用・本質」及び「製造実績・試験実績・その他の状況」の
リスクスコアの度数分布

(n=53)



低リスク ←————→ 高リスク

図3. 「適用・本質」及び「製造実績・試験実績・その他の状況」の
リスクスコアの散布図

