

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制度の抜本的改正に関する研究

分担研究報告書

血液製剤のエンドトキシン試験の国家検定の廃止について

研究分担者 柴山 恵吾 国立感染症研究所 細菌第二部 部長
研究協力者 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部 室長
水上 拓郎 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
持田 恵子 国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官

研究要旨：血液製剤では、生物学的製剤基準で安全性に関する試験として発熱試験(エンドトキシン試験)が設定されており、検定基準で国家検定を実施することが定められている。人ハプトグロビン製剤、乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤、乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤、pH4処理酸性人免疫グロブリン製剤、乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤、乾燥人フィブリノゲン製剤について、過去のロットの自家試験、国家検定の試験成績を確認したところ、すべての製剤のほとんどのロットでエンドトキシン値は自家試験、国家検定とも検出限界以下であり、エンドトキシンが検出できた数ロットについても、基準値を大幅に下回っていた。さらに国立感染症研究所が定めた国家検定廃止に関する考え方にも合致していた。国立感染症研究所内で審議、承認後、検定協議会に提出し、審議、承認され、さらに厚生労働省の審査、パブリックコメントを経て、H27年1月の官報告示にて廃止が決定された。近年、メーカーの製造技術の向上やGMPの整備により、生物学的製剤の製品の品質の均一性が向上し、承認された条件の製造が安定的に行われるようになった。この状況から、各製剤について国家検定の廃止をさらに積極的に検討してもよいと考えられる。また、国家検定で試験を実施せず、書類(SLP)のみの審査で行えるように薬事法や関連の法令を改正することも積極的に進めるべきと考えられる。

A. 研究目的

血液製剤では、生物学的製剤基準で安全性に関する試験として発熱試験(エンドトキシン試験)が設定されており、検定基準で国家検定を実施することが定められている。ここで発熱試験は動物を用いる試験であるため、代替法として動物を用いないエンドトキシン試験が用いられている。血液製剤は多くの種類の製剤があるが、すべての製

剤においてエンドトキシン試験では常時基準値を大幅に下回っていたため、国家検定の廃止を検討することとした。

B. 研究方法

これまでに、1メーカーあたり20ロット以上を出検している製剤を検討の対象とした。製剤とロット数は以下の通りである。人ハプトグロビン製剤

(2010～2013年、25ロット)

乾燥スルホ化人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、322ロット)

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、169ロット)

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、84ロット)

pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤

(2010～2013年、91ロット)

乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤

(2010～2013年、158ロット)

乾燥人フィブリノゲン

(2010～2014年、21ロット)

倫理面への配慮

該当なし。

C. 研究結果

製造所の自家試験成績と、感染研で実施した国家検定の成績を精査した。ロットごとの数値については非公開情報のため省略するが、すべての製剤のほとんどのロットでエンドトキシン値は自家試験、国家検定とも検出限界以下であり、エンドトキシンが検出できた数ロットについても、基準値を大幅に下回っていた。

さらに国立感染症研究所が定めた国家検定廃止に関する考え方によって検討を行った。

・試験項目を設定した後に、原材料の安全性の確保やシードの適正な管理の基に製造され、かつ当該試験において長期間、多くのロットで規格に常に適合している場合、

あるいは成績が安定しており、かつ、検定基準値に対して余裕をもって適合している場合。 合致している。

・生物学的製剤中の有効成分が科学的に同定され、その純度が極めて高いか、あるいはその組成成分が明確であり、かつ当該試験において長期間、安定した成績が確認されているか。 合致している。

・過去から現在における当該試験項目の検定成績と自家試験成績に高い相関性が認められる場合。 合致している。

・過去から現在における当該試験項目の試験の合格率が高く、再試験率が低い場合。 不合格、再試験はない。合致している。

・長期間、多数ロットにおいて連続して合格している場合。 合致している。

・過去から現在における当該試験項目の試験成績のばらつきが統計学的に極めて小さい場合。 ほとんどのロットで検出限界以下である。

・製造シードの更新前後で、当該試験成績が統計学的に同等である場合。 シードがないので、本項目は該当しないが、国家検定廃止を妨げるものではないと考えられる。

・製剤に含まれる有効成分が科学的に同定されているか、あるいは含まれる不純物の組成が明確であり、常に安定して製造されている場合。 血液製剤のため該当しないが、国家検定廃止を妨げる根拠にはならないと考えられる。

・製剤中に未知の物質が含まれる危険性が極めて低い場合。 血液製剤のため未知の物質が含まれる可能性は排除できないが、エンドトキシン試験を国家検定から廃止することについては影響しないと考えられる。

・製造のシードが更新されても品質にあた

える影響が無視できるほど小さい場合。
血液製剤のため、本項目は該当しないが、
国家検定廃止を妨げる根拠にはならないと
考えられる。

・製剤が病原体そのもの、あるいはそれから由来したものではない場合。 合致している。

・当該製剤において当該試験項目が削除されても、類似の他製剤において当該試験項目と同種の試験が検定項目として実施されていることに矛盾が無い場合。 アルブミン製剤でも生物学的製剤でエンドトキシン試験が設定されており、国家検定が実施されている。この製剤については、国家検定がエンドトキシン試験のみとなっているため廃止ができないが、今回の製剤についてエンドトキシン試験の国家検定の廃止を妨げる根拠とはならないと考えられる。

・海外での同種製剤の検定の状況を把握し、当該試験項目の実施がされていないか、廃止が検討されている場合。 海外でどのような試験項目が実施されているかは公表されていないため、調査できないが、今回の製剤についてエンドトキシン試験の国家検定の廃止を妨げるほどのものではないと考えられる。

以上の検討結果を国立感染症研究所検定検査業務委員会で審議、承認後、検定協議会に提出し、審議、承認され、厚生労働省の審査、パブリックコメントを経て、H27年1月に国家検定での試験の廃止が官報にて告示された。

D. 考察

今回検討を行ったグロブリン製剤と血液凝固因子製剤のエンドトキシン含量はきわ

めて低いことが確認され、国家検定から当該試験の廃止を進めた。なお、アルブミン製剤についても、エンドトキシン含量はほとんどのロットで検出限界以下であり、再試験、不合格例はない。本来、アルブミン製剤も同時にエンドトキシン試験を国家検定から廃止できると考えられるが、薬事法により国家検定では少なくとも試験を1つ実施することが求められているため、アルブミン製剤ではエンドトキシン試験を残さざるを得なかった。

近年、メーカーの製造技術の向上やGMPの整備により、生物学的製剤の製品の品質の均一性が向上し、承認された条件の製造が安定的に行われるようになった。この状況から、各製剤について国家検定の廃止をさらに積極的に検討してもよいと考えられる。また、国家検定で試験を実施せず、書類(SLP)のみの審査で行えるように薬事法や関連の法令を改正することも積極的に進めるべきと考えられる。

E. 結論

今回検討を行ったグロブリン製剤と凝固因子製剤において、エンドトキシン試験は国家検定を行わなくても、メーカーの自家試験結果を確認することで十分な品質の保証が確保されると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

