

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

分担研究報告書

血液製剤へのサマリーロットプロトコル審査導入についての検討

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
研究協力者	大隈 和	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
	野島 清子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	
	松岡佐保子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
	百瀬 暖佳	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	主任研究官
	楠 英樹	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
	斎藤 益満	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	主任研究官
	水上 拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
	佐々木永太	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	
	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
	近田 俊文	国立感染症研究所	品質保証・管理部	主任研究官

研究要旨：

当研究所では、年間約 500 ロットの血漿分画製剤（血液製剤）のロットリリースを実施している。The World Health Organization (WHO) Blood Regulators Network (BRN) (2006 年設立) は、血液製剤や体外診断薬等のレギュレーションを国際的に先導する組織であり、日本も 2011 年より参加している。BRN アセスメントクライテリアの中で、各国の行政機関に対してロットリリースおよびロット製造のサマリー（サマリーロットプロトコル, SLP）を審査することを求めており、血液製剤への SLP 審査制度導入を目指す。

H27 年度は、所内でワーキンググループを立ち上げ、年間約 500 ロットある血液製剤のうち、まずグロブリン 200 ロットについて先行して導入し、他の血液製剤についても順次導入する方向を定め、SLP 審査導入に向けた作業計画を立て準備を開始した。H28 年度は、メーカー 5 社に SLP 審査導入の必要性を説明して各社の意向を確認し、SLP 審査導入にご理解を頂き、合意を得て、導入に向けた協力体制を築いた。血液製剤は 1 つの原料プールから複数の製剤を連産するため製造工程がワクチンよりも複雑であるため、製造のトレーサビリティ確保の観点からも、血液製剤特有の状況を踏まえて SLP 様式案を作成する必要があることが分かった。

血液製剤への SLP 審査が導入されれば、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認出来るシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

A. 研究目的

日本の血液製剤のロットリリースにおいて、国家検定は薬機法に基づき実施されている。血液製剤へのサマリーロットプロトコール(SLP)審査はまだ導入されていないが、WHO の BRN からは血液製剤への SLP 審査が求められている。本研究班において、血液製剤への SLP 審査制度の導入を目指し、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認するシステムを構築する。

B. 方法

1. 感染研内ワーキンググループ(WG)の立ち上げと血液製剤メーカーとの協力体制の構築

血液・安全性研究部、品質保証・管理部、検定係(検定専門官)が中心となり血液製剤への SLP 審査制度導入に向けたワーキンググループを H27 年度に立ち上げた。

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、化学及血清療法研究所と、海外の血液製剤メーカー2社、CSL ベーリング株式会社、バクスアルタ株式会社の担当者と感染研 WG とで、H28 年度は2回の会合を持った(年度内に3回目の会合予定)。第1回目 2016年9月29日、第2回目 2016年12月7日、第3回目 2017年3月17日。

2. 血液製剤特有の特徴の確認

血漿分画製剤は、同じ原料プールから、すべての血液製剤が連産される特徴を持つため、製造のトレサビリティーが確認できる SLP 様式案を作成するには、連産状況の大枠を予め確認する必要があるため、各社のご協力を頂き、連産状況が確認できるフロー図を提示して説明をお願いした。

3. 様式案の検討

ワクチンのカバーページ、ワクチンの SLP 様式、ワクチンの SLP 様式作成指針を参考にし、血液製剤の様式案の骨子を作成した。

C. 結果

1. 血液製剤メーカーとの会合の実施

H28 年度に、血漿分画メーカー5社と感染研 SLP ワーキンググループとで2回の会合を開き、WHO の BRN クライテリアを紹介し、血液製剤への SLP 審査制度導入の必要性について説明した。また、現在加藤班の中で進めている感染研が目指す今後のロットリリースの有り方についても合わせて説明をした。

SLP 審査制度導入について、各社の合意が得られ、協力体制を構築して感染研とメーカーとの協力体制のもとで SLP 審査制度導入を目指して準備を開始した。

2. SLP 審査制度についての各社の認識と導入の意義について

SLP 審査制度について、既に経験を有するメーカーと(血液製剤とワクチンの双方を製造、海外の製造元での SLP 審査経験を有する)これまでに SLP 審査の経験がない

ために馴染みのないメーカーがあり、認識は様々であったが、ワクチンへの SLP 制度導入から 3 年が経過し実際にどのような成果があったのかについて知りたいという意見があった。

ワクチンと血液製剤の双方を製造するメーカーにおいては、ワクチン製剤への SLP 審査制度導入により、ワークロードは増えたが、リスクコミュニケーションが取りやすくなった、製造プロセスとトレンドの紐付けが出来た、透明性の維持とその共有のメリットがあったとの報告があった。

血液製剤は各社のロット数も多く、既存のシステムに制約があり、SLP 審査制度導入によりワークロードが確実に増えることが予想される。また、SLP 関連書類は各国によって要求度が異なるため、外資系の製造元では各国の要求度に沿って書類を作成する必要があるため負担が大きいと予想された。本研究班の中で、先行しているワクチン製剤の SLP 審査制度を参考にしながら、血液製剤の SLP 審査制度のコンテンツを定め、承認申請書に沿って製造し、安全性と品質が担保されていることを確認できるよう、SLP 様式を定めていることが重要であると考えられた。

3. 血液製剤特有の状況の把握

3-1 .原料について

血液製剤の原料は、日本赤十字社で採血された献血血液由来の血漿を原料に日本のメーカーが製造する場合、海外で採血された献血血液および売血を輸入して日本で製造する場合、または海外で製造する場合の 3 通りがある。さらに、自他社の製造した原薬等登録原簿 (MF) を原料とする場合があり、原料の流れが予想以上に複雑である

ことが分かった。また、新興感染症のアウトブレイク等、採血国や地域毎にドナーの疫学背景が異なり、かつ年々変化しているため、原料の安全性確保と SLP 審査制度で求められる製造原料のトレーサビリティ確保の観点から、SLP 審査制度で確認できる範囲について今後議論する必要があることが示唆された。

3-2. 血液製剤の連産状況の確認について

日本で市販されている血漿分画製剤は数多く、114 品目あり、これらすべては約 10000 人以上の血漿プールを原料として連産されるため、製造フローが複雑であり、品質上重要な工程も多い。各社の製造フローの大枠について各社のご協力を得て確認したところ、製造工程の上流部分の多くは共通しているため、SLP 審査において記載の省略が可能である箇所が多く含まれることが分かった。各社の記載内容のレベルを一定に保ちつつ、SLP 様式案にどのように反映させるかが課題となると考えられた。

4. 様式案の作成

先行しているワクチンのカバーページを参考に血液製剤のカバーページを仮作成したものを元にして、意見交換を行った。SLP 様式案についても、製造フロー、製造プロセス管理、重要試験項目、最終小分け試験項目等のうち、重要な項目を盛り込む予定であることを示した仮の様式案を元に意見交換を行った。

D. 考察

本年度は、血液製剤メーカーの担当者と感染研 WG とで 2 回の会合を持つことができ (H28 年度内に 3 回目の会合を予定している) 血液製剤への SLP 審査制度導入が国際

的にも求められていることを理解して頂き、協力体制を構築して導入に向けて準備を開始することができた。

ワクチン製剤では、当局からの通知をもとに承認申請書と照らし合わせながらワクチン製剤毎にメーカーと感染研との間で SLP 様式を定めて行くことが可能であったが、血液製剤には、製造工程が複雑であることから起因する特有の状況があるため、各社との個別の協議を開始する前に、血液製剤メーカー全社と感染研 WG とで予め協議する必要があると考えられた。

また、年間 500 ロットの血液製剤の SLP 審査が血液・安全性研究部に集中するため、SLP 様式の簡略化および人員確保が必須である。

血液製剤への SLP 審査が導入されれば、我が国のロットリリース（国家検定）において、安全性や有効性に関する項目の試験に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても確認出来るシステムが構築され、国民に貢献出来ることが期待される。

E. 結論

本研究により、血液製剤への SLP 審査制度導入に向けて、血漿分画製剤メーカーと感染研 WG との協力体制を築くことができ、準備を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nojima K, Okuma K, Ochiai M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ishii M, Ueda S, Miyamoto T, Kamimura K, Kou E, Uchida S, Watanabe Y, Okada Y, Hamaguchi I, Establishment of a reference material for standardization of the anti-complementary activity test in intravenous immunoglobulin products used in Japan: a collaborative study. *Biologicals*. in press

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし