

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ー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	野島 清子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	主任研究官
	大隈 和	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
	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
	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

研究要旨：

国立感染症研究所では、年間約 500 ロットの血漿分画製剤（血液製剤）の国家検定試験を実施している。欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいて製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）の精査を実施しているが、我が国はまだ未導入である。WHO Blood Regulators Network (BRN)は、2011年に各国の行政機関に対してアセスメントクライテリアを発出し血液製剤のロットリリースにおいて SLP 審査の実施を求めている。本研究班では、血液製剤のロットリリースに SLP 審査制度導入を目指す。血漿分画製剤メーカーとの複数回に渡る会合を経て協力体制を構築し、まずグロブリン製剤(年間出検数約 200 ロット)について先行して SLP 審査制度を導入し、他の血液製剤についても順次導入する方向を定めた。

血液製剤は原料血漿プールから順次精製して複数の製剤を連産し、原料、中間体の工場間および国間の移動があり、1 ロットを構成するのに必要な原料プール数が多い等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。今年度は、昨年度作成した全製剤共通の枠組みとなる SLP 基本様式案を基に各社と議論を繰り返して様式案を更新した。

各社の工場毎に優先7品目を定め、製造販売承認書の内容を精読後に要審査項目を絞り込み基本 SLP 様式案を更新する方針を定めた。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

欧米、アジア等の多くの国では、ロットリリースにおいて製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）の精査を実施しているが、我が国はまだ未導入である。本研究班では、血漿分画製剤（血液製剤）のロットリリースへの SLP 審査制度導入を目指す。

先行しているワクチン製剤との違いを考慮し、メーカーの協力を得ながら、血液製剤特有の連産状況を反映させた SLP 基本様式案を作成する。我が国のロットリリースにおいて、安全性や有効性に関する項目の試験の実施に加えて、製剤が承認書通りに製造されているかについても精査することにより、製造と品質の紐付けを可能にし、血液製剤の安全性確保と安定供給に貢献する。

B. 研究方法

1. 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た感染研のワーキンググループは、血液・安全性研究部、品質保証・管理部、検定係（検定専門官）で構成される。

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、シャイアー・ジャパン株式会

社の担当者と感染研 WG とで、H29 年度は1回の会合を持った（2017年8月2日）。メーカー5社のうち、2社とは個別に会合を持ち、各社特有の連産状況について説明を受けた。血液製剤協会とメールベースでの Q&A を実施し、全社への情報提供が必要な場合は、必要に応じて情報を共有した。

血液製剤への SLP 審査制度導入に向けて、厚生労働省監麻課主催で、メーカー5社、感染研とで会合を持った（2018年2月23日）。

2. 連産状況の把握

各社における血漿分画製剤の製造フロー略図を提出して頂き、原料、原料プール、中間体の流れの把握を試みた。

3. 共通の枠組みとなる SLP 様式案の作成

ワクチンの検定申請書のカバーページ、ワクチンの SLP 様式、ワクチンの SLP 様式作成指針、検定基準を参考にして、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。

4. ワクチン製剤との違いの検討

ワクチンの SLP 様式作成指針とは別途に血液製剤用の SLP 作成指針を作成する必要があるかを検討するために、SLP 審査を視点に、ワクチン製剤と血液製剤とを比較した。

5. 電子書類の可能性

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。安定供給を優先させる必要があるため、電子化の可能性について、諸外国や日本の医薬品業界での電子化の課題について、日本 PDA 学会へ参加して情報を収集した。ラボラトリー情報マネジメントシステムを提供するメーカーから、医薬品業界で使用されている電子システムについての説明を受けた。

6. 導入スケジュール案の作成

メーカーの各工場毎にロット数の多い 1 品目を選び、これを優先 7 品目とし、SLP 様式は優先 7 品目を確定させて作成し、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ拡大させる方針を立てた。また、施行の際も優先 7 品目を先行させて、試行期間中に他の製剤へ拡大する方針を立てた。

C. 結果

1. メーカーとの協力体制の構築

昨年度に作成した、SLP 基本様式案を更新し、メーカーと会合を持ち意見交換を行った。その後はメールをベースにして Q&A を繰り返しその過程を文書に残し、情報を共有し必要に応じて様式案を更新した。

連産状況を考慮して、審査省略箇所をどのように示すのが良いかについて議論がなされ、メーカーより、ロット構成表を用いる案、幾つかの製造工程をブロック化しブロック毎に別冊化する案等が示された。

2018 年 2 月 23 日に行われた会合では、SLP に当たる人員、費用負担、企業の対応力、海外 SLP との比較、工程の複雑さ故生じる導入までの時間的猶予への懸念等、各社における SLP 審査に持つ不安要素について議論された。

現行の共通の枠組みとなる SLP 様式案はワクチン製剤用の指針を基に作成されたためにボリュームが多く、各社への懸念を招いていることが分かり、早急に承認書精読して各社との会合を重ねて要審査箇所を抽出する必要が生じた。

当所、厚生労働省の通知発出により製造販売承認書の写しを感染研へ提出することを予定していたが、通知発出前に承認書を精査出来るように方針を変えることとなった。

2. 連産状況の把握

各社における血漿分画製剤の製造フロー略図を提出して頂き、原料、原料プール、中間体の流れの把握を試みた。原料は、自国で採血したものを使用する場合と、海外から輸入したものを使用する場合があり、中間体や、血液製剤メーカーが製造する原薬等登録(MF)の流れは、工場間で移動する場合があり、海外メーカーにおいては、国を超えて輸送されている場合があった。1 つのプール血漿から、全製剤の 1 ロットが構成されるのではなく、途中段階で複数回混ぜられ製造されていることが分かり、出検された当該製剤 1 ロットに係る原料プール数は多い場合は 2 桁となることが判明した。

また個別に感染研と会合をもったメーカーについては、各社特有の連産状況要に

ついて把握することが出来た。

3. 共通の枠組みとなる SLP 様式案の作成

SLP 基本様式案は、ワクチンの SLP 様式作成指針に従って作成したため、工程が複雑な血液製剤にそのまま当てるとボリュームが多くなることが判明した。

各社と協議の上、要審査項目の絞り込みが必要であることが判明し、当所は、通知発出後に承認販売申請書を精読後に絞り込みを行う予定であったが、通知発出前に承認販売申請書の写しを提出してもらい、各社と協議する方針に変更になった。各社との協議後に再度 SLP 基本様式案を更新する方針を定めた。

4. SLP を視点としたワクチン製剤との違いの検討

4-1. 連産品

血液製剤は連産品であることに起因する相違点は以下である。

- ・上流の製法、規格、試薬の変更は、下流のすべての製剤に影響する可能性があり、SLP 様式変更の際の変更手続きが複雑となる。
- ・1ロットを構成する原料血漿プールが複数バッチあるため SLP 記載が複雑になる可能性がある。
- ・製造工程が複雑であり、工程数も多く、他の製剤の原料となる中間体が長期に保管される場合もあり、また、国家検定申請は市場の安定供給を基に決められるため、出検順序があらかじめ予想しにくい場合が多い。
- ・連産品であるため審査が省略できる箇所が多く存在し、重複箇所を把握するシステ

ムが重要となる。

4-2. ヒト血漿が原料

ヒト血漿が原料であることを理由とする相違点は以下である。

- ・マスターバンクは存在せず、毎回原料が異なる。
- ・ドナーの疫学背景は年々変化し含まれる血液に含まれる抗体や凝固因子の活性も変化し得る。
- ・各国のスクリーニングの適合規格やスクリーニング方法が変化する可能性がある。

4-3. 業務集中

血液・安全性研究部がすべての血液製剤（約 100 品目）の製剤担当部であり、業務が集中する。

4-4. 被投与者

被投与者は患者であり、単回投与や短期間投与、大量投与の場合もあるが、一生投与し続ける必要がある製剤があり、力価の担保は生命に直接関わる。また薬害の歴史を有している。

5. 電子書類の可能性

前述の血液製剤の特性を考慮すると、電子データの提出が必須となる。現状では、紙原本として SLP 審査を実施し、製造元により同等性が確保された電子データを提出してもらう方針を定めた。電子データの取扱については、厚生労働省情報セキュリティポリシーおよび、NIH-NET 情報セキュリティ対策実施手順書に従い作成された、製造・試験記録要約書審査に関する機密電子書類に係るセキュリティ方針に従い取り扱うこととした。

また、諸外国や日本の医薬品業界での電子化の課題について、日本 PDA 学会へ参加

して紙原本の電子化が日本で進展していない状況、データインテグリティの確保が重要となる点などの情報を得た。

また、ラボラトリー情報マネジメントシステムを提供するメーカーから、医薬品業界で使用されている電子システムについての説明を受け、将来的に目指すべき電子化の方向性について議論を開始した。

6. SLP 審査

紙を原本として判定を実施し、SLP 審査導入後も標準事務処理期間を延長する予定はない。

7. 導入スケジュール案の作成

SLP 様式は優先 7 品目について優先して作成し、他のグロブリン製剤、容量違い製剤へ拡大させる方針を立てた。優先 7 品目に係る製造販売承認書の写しをしかるべき要望書を提出することにより、感染研に提出してもらい、精読後に各社と随時会合を持ち、要審査項目の絞り込みを行うことになった。施行の際も優先 7 品目を先行させて、試行期間中に他の製剤へ拡大する方針を立てた。

D. 考察

メーカー各社において、製造ロット数も多く、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る。

今後は、SLP 基本様式案から要審査項目

を絞り込む作業が最重要となる。結果 4 に記載した血液製剤の特徴を鑑みると、力価、収率、副作用に関わる工程、ウイルス除去・不活化に関わる工程は特に重要となると考えられる。

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。

検討を重ねることで見えてきた課題も多く、特に、海外では最終小分け製品への混入による副作用事例があった抗 A 抗 B 抗体価や活性化第 XII 因子について、小分け製品での試験を義務づけているが、日本では生物学的製剤基準への記載はない。承認書にもこれらの項目の記載が無い場合は、どのように安全性を確保すれば良いか等は今後議論していく必要がある重要な項目である。

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、製造と品質が紐付けされ、メーカーと国が情報を共有することにより、安定供給の確保、および安全性の確保がなされ、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とが協力体制を築き、共通の枠組みとなる SLP 基本様式案を作成し準備を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*. 46:68-73, 2017
- 2) Nakatsu N, Igarashi Y, Aoshi T, Hamaguchi I, Saito M, Mizukami T, Ishii K-J, Yamada H, Isoflurane is a suitable alternative to ether for anesthetizing rats prior to euthanasia for gene expression analysis, *J. Toxicol. Sci.* 42(4):491-497. doi: 10.2131/jts.42.491. 2017
- 3) Sasaki E, Momose H, Kuramitsu M, Hiradate Y, Furuhashi K, Takai M, Kamachi K, Asanuma H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I, Evaluation of marker gene expression as a potential predictive marker of leukopenic toxicity for inactivated influenza vaccine *Biologicals*. 50:100-108, 2017

- 4) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Takai M, Asanuma H, Ishii KJ, Mizukami T, Hamaguchi I. Modeling for influenza vaccines and adjuvants profile for safety prediction system using gene expression profiling and statistical tools. *PLoS One* 2018 Feb 6;13(2):e0191896. doi: 10.1371
- 5) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of a preclinical humanized mouse model to evaluate acute toxicity of an influenza vaccine. *Oncotarget, In press*.
- 6) 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. *JITOX, In press*.

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし