

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

血液製剤の国家検定の見直しについて

研究分担者	浜口 功	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
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
	大隈 和	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
	百瀬 暖佳	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
	楠 英樹	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
	水上 拓郎	国立感染症研究所	血液・安全性研究部
	石井 孝司	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	落合 雅樹	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	内藤誠之郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部
	藤田賢太郎	国立感染症研究所	品質保証・管理部

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）の国家検定を実施しており、現在、製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）審査によるロットリリースの導入を進めている。まずはグロブリン製剤を先行し、その後順次全製剤へ展開する予定である。

血漿分画製剤は 100 品目以上あり、その全てが複数の原料血漿プールから順次精製して連産されるなど製造が複雑である。そのため、原料、中間体の工場間および国間の移動があり、1 ロットに関連する原料プール数、原薬等登録原簿(MF)登録された中間体バッチ数が非常に多い。こうした状況に即して、ワクチン製剤とは別に血液製剤に特化した SLP 様式作成指針を別途作成し各品目の SLP 様式を作成することとした。

今年度は、各社、各工場毎にロット数の多い 1 品目を選び、優先 7 品目として定め、感染研に提出された製造販売承認書の写しを基に様式案を作成し、各社個別、全社合同で複数回の会合を重ね、個別の SLP 様式案をメーカーと作成すると同時に、全製剤に共通の参考となるような感染研 SLP 基本様式案を作成した。

また、具体的に SLP 様式案を作成する過程で、SLP 審査制度導入までにクリアしないといけない課題が見つかり、それらについては別途適宜対処している。平成 31 年度にはグロブリン製剤について試行を開始する予定である。

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相違を考慮し、分画製剤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し、工程管理試験の結果データ等についても確認することにより、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. 方法

1. 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、感染研業務管理課で構成される。

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、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・ジャパン株式会社の担当者と感染研 WG とで、H30 年度は各社と少なくとも2回の会合を持った。

2. 日本赤十字社との協力体制の構築

日本赤十字社は、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。SLP では、国家検定申請される製剤ロットに関与する原血漿についての記載項目を設けており、生物由来原料基準で定められている感染症マーカーのスクリーニング結果や、試

験法等を含めた情報がリアルタイムに日本赤十字社から血液製剤メーカーへ提供されることが必須となる。そこで、日本赤十字社、厚労省、感染研とで会合を持ち、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。

3. 製造承認販売申請書写しの感染研への提出

厚労省から感染研宛に発出された事務連絡の内容を受けるかたちで、感染研所長名で各社社長宛の事務連絡を発出し、製造販売承認書の写しの提供についての協力依頼をすることにより感染研へ承認書の写しが提出された。原薬等登録原簿登録証の写しについても同様の手順を踏んだ。

4. 共通の枠組みとなる SLP 基本様式案の作成

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、必要に応じて複数回更新し、その適宜各社へ情報提供した。各品目の SLP 様式案は、この基本様式案を基にして作成することとした。

5. 血液製剤の SLP 作成指針の作成

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。各品目の SLP 様式案は、この作成指針に沿って作成することとした。

6. 原薬等登録原簿(MF)製造部分の SLP 様

式案(別冊)の作成

血液製剤には5種類のMFが関与しており、そのうち4種類(脱クリオ分画用プラズマ、PⅡ+Ⅲペースト、PIV-1ペースト、PIV-4ペースト)は、日赤から提供される分画用プラズマから日本血液製剤機構千歳工場で中間体として製造され、これらの中間体MF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。

7. 電子書類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。

8. 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。効率よく全製剤のSLP審査制度が導入できるようにするため、SLP様式案作成順序について検討した。

C. 結果

1. 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

本年度の4月に各社から提出された製

造販売承認書写しの内容を精読し、4月から8月にかけて、まず各社と第1回目の会合を持ち、不明点、疑問点、製造フロー等の製剤特有の事項について確認し、さらに各社が記載可能な記載項目について議論し、各社共通で使用するSLP基本様式案を更新した。

各社との第2回目の会合(6月~9月)では、基本様式案に沿ってメーカーが作成したSLP様式案について議論し、各社との2~3回の会合を終えた後に、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。会合を重ねる度に新たな課題が生じ、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。

2. MF製造部分のSLP様式案(別冊)の作成

4種類のMF(脱クリオ分画用プラズマ、PⅡ+Ⅲペースト、PIV-1ペースト、PIV-4ペースト)を製造している日本血液製剤機構(千歳工場)と感染研の間で協力体制を築いた。これらの中間体の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た。

しかし、MF別冊は最終小分製品の国家検定出検時に製造販売業者(製販)が製販

の責任で提出すべき書類である点、製販の製造計画は MF 製造者には公開できない点、MF の製造内容は製販に公開出来ない点、同じ MF バッチから複数製剤が製造されるため複数回 MF 別冊が感染研に提出される可能性がある点、複数回の提出を避けるためにはメーカー及び感染研に複雑なシステム構築が必要になる点など新たな課題が出来きており、丁寧に議論が必要と考えられる。

3. 電子書類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、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。

4. 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荷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。

D. 考察

欧米、アジア等の多くの国では、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、遅れを取っている状況である。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ところであり、我が国においても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する方針については、平成 27 年度には感染研 WG で、平成 28 年度には血漿分画製剤メーカーとの会合において、グロブリン製剤を全メーカーが製造している点、原料および中間体の製造所間や国間の移動などすべてのパターンを含む点、数が多い点、試行中に考える問題点が表面化出来る可能性が高い点、などを考慮して決定している。

凝固因子製剤、アルブミン製剤等（凝固因子製剤等）への SLP 導入については、これまでグロブリン製剤で検討してきた事項のうちの一部、基本様式を練り上げる過程、作成指針の作成が不要であり、試行期間も短縮できることが予想される一方で、承認書の精読、製造等に関する疑問等の照会、様式案の作成、提出された様式案と承認書との照合等の作業については省略出来ないと考える。なるべく早くに全製剤への 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。

SLP 導入の検討の中で、海外で製造される製剤について「規格および試験」に規定された試験を製造元で行うか日本で行うかは、製造元の国と日本がどのような取り決めを行っているかで対応が異なる等、重要な事項が分かかってきており、SLP 審査制

度導入の枠組みとは別に別途適切に対応され対策がなされている。

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し、工程管理試験の結果データ等についても確認することにより、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できると考えられる。

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、我が国においても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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Momose H, Hiradate Y, Furuhata 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, 13(2):e0191896.doi: 10.1371/journal.pone.0191896
- 2) 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.

10.1016/j.vaccine.2018.09.021.

3) 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.

5) 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.

4) 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:

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし