

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
	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、本研究班の中で、血液製剤への製造・試験記録要約書（Summary lot protocol (SLP)）審査によるロットリリースを導入すべく検討を重ね、今年度 7 月より試行を開始し、試行期間は 1 年半である。

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、今年度は各社各工場で定めた優先 7 品目のグロブリン製剤の様式通知を先行して行って試行を開始しているところであり、今後は順次、他の品目の様式作成と通知を目指し、全品目同時に施行を開始することとした。問題点は試行の間に解決し、血液製剤の SLP 審査制度を滞りなく導入することが出来るよう進めている。

また、血液製剤の SLP 導入に伴い、すでに国家検定項目からは廃止されている異常毒性否定試験の今後のあり方について、ワクチン製剤も含め幅広く検証し、生物学的製剤基準への省略規定導入による試験の廃止を検討した。

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)）の精査を実施しており、本研究班では、日本において

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

基本様式案を作成し、それに基づいて各社品目の SLP 様式案を作成する。我が国のロットリリースにおいて、これまで実施してきた安全性や有効性に関する各項目の国家検定検査の実施に加えて、各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。

また、血液製剤への SLP の導入にあたり、すでに国家検定項目から削除されている異常毒性否定試験のあり方について、血液製剤にとどまらず、幅広くワクチン製剤も含め、今後のあり方について検討する。

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、必要に応じて複数回の会合を実施した。

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当該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た。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承認書の写しが感染研へ提出された(原薬等登録原簿登録証の写しについては昨年度に提出されている)。

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、血液製剤の様式案(SLP 基本様式案)を作成した。また、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 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。ワクチン製剤との共通項目に加えて、血液製剤特有の連産状況が確認できるような内容が含まれている。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、および検定申請時の効率の良い提出方法等について、製造所と感染研と厚生労働省監麻課とで検討した。

7. 導入スケジュールの検討

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品目を占めている中、本年度グロブリン製剤の在庫状況が逼迫する事例があり、この状況下であっても効率よくSLP審査制度が導入できるよう、試行のやり方について検討した。

8. SLP 審査化の可能性について

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。よって、SLP 審査自体を電子化し、

効率良く精査し、重要な項目(最終小分試験、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。SLP 審査自体の電子化を目指し、メーカーから提出された電子媒体をそのまま読み込み、PC上で審査判定可能なシステムの構築を目指し、仕様定めた。

9. 異常毒性否定試験の省略について

異常毒性否定試験に関しては、過去のデータを精査し、国家検定の廃止、および、生物学的製剤基準の改正の方法等について検討した製剤(23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン、インフルエンザHAワクチン、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)、乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン)に関し、今後のあり方を検証した。また、その他の生ワクチンや抗毒素、すでに国家検定項目より削除されている各種血液製剤に関しても再検討した。

C. 研究結果

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

昨年度に引き続き、本年度は各社から提出された様式案と製造販売承認書写しの内容を精査し、感染研と各社で確認後、複数回に渡り照会回答を繰り返して最終案を定め、国立感染症研究所から SLP 様式の通知を順次行っているところである。

2. 試行の開始と導入スケジュールについて

当初はグロブリン製剤の SLP 導入を先行する予定であったが、法令上グロブリンに限定して指定製剤とすることが困難であるとの理由より、血液製剤全品目同時に施行を開始する方針に変更された。本件については、メーカー、感染研、監麻課と三者会議を行い決定した。会合では、試行開始から 1 年経過した段階で各社の状況を判断し、正当な理由（供給面、各社の様式通知状況等）があれば試行を延長することが可能とした上で、試行期間を 2019 年 7 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までの 1 年半とすることとした。

試行開始後直ぐに、一部のグロブリン製剤の在庫状況が逼迫する事例があり、逼迫製剤代替製剤が定められ、グロブリン製剤の全体のロットリリースが通常よりも短縮せざるを得ない状況となった。SLP の試行と逼迫状況を考慮した安定供給の双方を実現できる方法として、「検定に紐付かない製造・試験記録等相当要約書確認願」により SLP 記載内容を確認し照会回答を繰り返し替えて試行を行うこととした。

3. MF 製造部分の SLP 様式案(別冊)の作成

血漿分画製剤には日本血液製剤機構(千歳工場)が製造する 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) が関与する。

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などを考慮し、同じ MF 別冊を複数回の提出することを避ける方針とした。実際には、SLP 要約書のカバーページに当該ロットに関与する MF 情報を記載する箇所を設け、それぞれの MF 別冊が当該ロットの申請書に添付されているか否かを記載し、すでに提出済である場合はその検定申請日、製剤名、製造番号等を記載することとした。

4. SLP 電子審査化の可能性について

約年間 500 ロットの SLP を当部で処理する必要があるため、SLP 審査自体を電子化し、効率良く精査し、重要な項目(最終小分試験、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、同一列に重要項目を配置するよう工夫し様式を作成した。

メーカーから提出された電子媒体をそのまま PC に取り込み、トレンド解析に必要な項目を自動でピックアップしつつ、SLP 審査自体を PC 上で行い自動で審査判定可能なシステムの構築を目指し、仕様を定めた。電子審査が可能となれば、SLP 審査が迅速化され、ロットリリースの迅速化につながると考えられる。

5. 異常毒性否定試験の省略について

異常毒性否定試験は、製剤の特性に基づいて、その安全性とロットの均一性を検証する試験である。製剤の特性、あるいは安全性に関しては、承認前試験において、各種製剤接種後の体重や血液検査、必要に依

じ生化学や毒性病理解析等が実施される。承認前試験は当該試験が試験実施が可能かを検証する上で非常に重要な位置付けになっている。そこで得られた製剤接種後の背景データに基づき、製剤の均一性が確認されている。

どの程度、ロットの均一性を検証が必要かについては、統計学的な必要数を算出した上で、同様に製剤の特性を考慮する必要がある。例えば、同じ10ロットでも実際の上原液は数ロットの場合もあれば、その間にシードの変更が多々ある製剤や、ほとんどない製剤もある。また一変等が頻繁にある場合や、大きな剤型変更や反応性に影響を与えかねない一変がある場合など、製造方法の違いや、製剤のヒストリー等によっても異なり、一律には適応できないのが難しい点である。これらの情報を総合的に検討し、例えば、一般的な不活化ワクチン製剤に関しては、50ロット程度が適当であると考へた。組換えタンパク質製剤の場合、その精製度や均一性がより高いことが、想定され、現在では20ロット程度が適当であると考へている。また、インフルエンザHAワクチンの場合、そもそもの製造株が毎年変わり、株による反応性の変化が認められる可能性を否定できないことから、毎年、事前に確認を行い、問題ないことを確認した上で、試験を省略できるスキームを構築中である。ただし、我々が検証した期間においては株による反応性の違いが認められた例はない。

一方、生ワクチンに関しては、生物学的製剤基準が策定された時点で、検定項目に

当該試験は入っておらず、不活化ワクチンのような製造所と感染研の一致度の検証等、データ比較等はできない。しかし、自家試験においては、同種製剤母集団に基づく品質の均一性が確認されており、同様な精査を経て、試験省略が可能と考へられ、今後の検証課題となっている。

また、抗毒素製剤に関しては、そもそも出検数が極めて少なく、不活化ワクチンの様に何十ロットも均一性を検証することが不可能である。今後のあり方について、検討が必要である。

すでに国家検定項目より削除されている血液製剤に関しては、検定項目から削除が検討された段階で、製剤の均一性は確認されている。削除当時は、生物基への省略規定の導入を伴う改正という手段は想定されていなかったが、不活化ワクチン同様に、50ロット程度で省略可能と考へている。いずれにしても、SLPが導入され、製造記録の確認が進めば、近い将来に改正を進めていきたいと考へている。

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精査を実施しており、我が国は遅れを取っている状況ではあるが、本年度はSLP審査制度の施行を開始し、SLP審査により総合判定の実施を行った。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發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、我が国において順次全製

剤について試行を実施し、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、試行中に考え得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たが、試行前になり、グロブリンのみを限定して指定製剤とすることは出来ないとの理由により試行終了後は全製剤一斉に施行を開始することになった。

製剤数が多く、一箇所の変更が五月雨式に全製剤に波及する状況下で、多くの課題をクリアして行かなくてはならない難しさが存在するが、問題点は試行の期間に解決し、血液製剤の SLP 審査制度を滞りなく導入することを目指している。

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、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、今後の状況に応じて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。

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。

異常毒性否定試験の今後のあり方

科学技術の進展は目覚ましく、新技術によりデザインされ、開発された製剤の安全性や均一性をどう担保していくかは、レギュラトリーサイエンスの重要な課題である。それぞれの技術の持つ利点と短所を理解した上で、最適な方法を開発し、安全性・均一性を検証することが常に求められている。

本邦において改良された異常毒性否定試験法は、欧米の試験法とは異なり、製剤の特性を鑑みた品質の均一性を確認する試験として一定の役割を果たしていると考えている。既存の製剤に関しては引き続き異常毒性否定試験によりこれらを検証すると共に、新しい技術に基づく試験法の開発も同時に進めていく必要がある。

E. 結論

本研究により、血漿分画製剤メーカーと感染研とが協力体制を築きながら、全製剤について SLP 審査制度を導入すべく現在試行を行っている。試行終了後は全製剤について一斉に施行する予定である。

また、異常毒性否定試験に関し、不活化ワクチン製剤に関しては、50 ロット程度の均一性の確認により省略が可能となった。今後、血液製剤も含め、その他の製剤に関しても、検証し、随時、導入していきたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki E, Kusunoki H, Momose H, Furuhashi K, Hosoda K, Wakamatsu K, **Mizukami T, Hamaguchi I**. Changes of urine metabolite profiles are induced by inactivated influenza vaccine inoculations in mice. *Sci Rep*. 2019; 9: 16249.

2. 学会発表

- 1) **水上 拓郎**, 百瀬 暖佳, 佐々木 永太, 平舘 裕希, 古畑 啓子, 佐藤 結子, 楠 英樹, 浅沼 秀樹, **濱口 功**. ワクチン及びアジュバントの安全性に関する in vitro 代替試験法の開発. 第 46 回 日本毒性学会, 毒性発現機構・代替法セッション5, 6月28日, 徳島
- 2) 佐々木 永太, 浅沼 秀樹, 百瀬 暖佳, 古畑 啓子, **水上 拓郎, 濱口 功**. 遺伝子発現プロファイルを応用したワクチン・アジュバントの安全性・有効性予測システムの構築. 第 26 回 日本免疫毒性学会, 北九州, 9月9日
- 3) 佐々木永太, 浅沼秀樹, 百瀬暖佳, 古畑啓子, **水上拓郎, 濱口功**. アジュバ

ント開発を目指したゲノミクス技術によるワクチン・アジュバントの有効性・安全性プロファイル予測評価システムの開発, 第 23 回日本ワクチン学会, 11月30日, 東京. 学術集会若手奨励賞受賞

- 4) **Takuo Mizukami**. Application of Systems Vaccinology for Evaluating the Safety of Vaccines and Adjuvants in Preclinical and Lot Release Tests. 4th Symposium on Research and Quality Control of Vaccines (NIFDS-NIFDC-NIID), South Korea, Seoul, 18-20 September, 2019
- 5) Haruka Momose, Eita Sasaki, Yuki Hiradate, **Isao Hamaguchi, Takuo Mizukami**. An approach to establish an in vitro evaluation assay for the safety control of influenza vaccines for batch release in Japan. International Society of Vaccine meeting 2019, Ghent, Belgium, October 27-29, 2019

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし