

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、令和元年 7 月より試行を開始したことである。今年度、試行開始 1 年経過時点でメーカー各社と協議し、当初 1 年半としていた試行期間を 2 年へ延長し、試行期間を令和 3 年 6 月末までとすることを決定した。また、抜き取り検査についても、抜き取り通知で検定製剤に準ずる旨が記載されており SLP 審査対象となるとの理由から、同日より施行を開始することとした。

血液製剤はワクチン製剤と異なり、令和 3 年 3 月現在、先行しているグロブリン製剤の SLP 試行において明らかとなった問題点はその都度、メーカー、感染研、厚生労働省の関係各所で議論を重ね解決し、施行開始とともに血液製剤の SLP 審査制度を滞りなく導入することが出来るよう準備を進めた。また、SLP 審査の信頼性の向上を目指し、SLP 電子審査システムの構築を検討した。

A. 研究目的

欧米、アジア等の多くの国では、血漿分画製剤（血液製剤）の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、日本においても先行しているワクチン製剤と同様に血液製剤へのロットリリースに SLP 審査制度導入する。

まず、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 様式案を作成した。我が国のロットリリースにおいて、これまで実施して来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、各製剤の原料となる

血漿が採血センターの規格を満たしているか、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、血液製剤の SLP 審査導入にあたっては、従来の自家試験の精査に比べ、製造工程記録の要約や重要工程で実施された工程管理・規格試験の結果も含め、多数の項目が SLP 審査対象となることから、SLP 電子審査システムの構築を検討し、SLP 審査において準用することを目的とした。

B. 研究方法

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、武田薬品工業（シャイアー・ジャパン株式会社）の担当者と感染研 WG、厚生労働省監視指導・麻薬対策課とで、複数回の会合を実施した。特に本年度は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響で、web 会議の形式を取り入れて会合を重ねた。尚、令和3年1月にグリフォルス社の製造する新規製剤が承認され、オーファンパシフィック社が製造販売業者として追加された。

2. 製造承認販売申請書写しの感染研への提出

製造販売承認書および原薬等登録原簿登録証の写しは国立感染症研究所に提出され、SLP 様式を作成した。承認書が一部変更承認を受けた場合はその都度、メーカーより承認書の写しの提出を受けた。一部変更承認に伴った SLP 様式に変更があった場合は、メーカーからの製造・試験記録等様式変更（確認）申請書の提出後に 002 版を通知した。

3. 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。

4. 様式作成進捗確認

通知すべき全品目をリスト化し、通知の進捗について管理し、感染研 WG 内、メーカー各社、厚労省監麻課と情報共有しながら、試行を実施した。

5. 試行の実施

血液製剤はロット数が多いことから、検定申請の際には、SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を選択できることとした。また品目によっては数年に1ロットしか製造されないものがあり、また様式通知から施行までの間に検定申請が予定されない品目もあることから、「検定に紐づかない製造・試験記録等要約書確認願い」での模擬審査での試行を可能とした。模擬審査は、令和元年度にグロブリン製剤の市場が逼迫した際、「逼迫製剤における検定に紐づかない製造・試験記録等要約書確認願い」により SLP の試行を可能とした一時的な措置を利用したものである。

6. 試行期間延長の決定

7月19日のメーカー各社と感染研との二者会議、8月19日と9月30日のメーカー各社、感染研、監麻課の三者会議を経て出席者合意の上で試行期間の延長を決定した。

7. SLP 電子審査システムの構築

SLP 電子審査システムの構築にあたり、各血液製剤メーカーに SLP 様式の作成を依頼すると同時に、PDF と Excel 形式での電子媒体での提出を依頼し、製剤担当室とメーカーとの協議の末に作成、通知された SLP 書式を解析し、おおよその開発作業工程を推計した。

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 様式通知

昨年度に引き続きメーカーと感染研との協力体制を維持しながら、SLP 様式の通知を順次実施し、令和3年3月現在、99品目(抜き取り試験項目を含む)中92品目について通知済である。一部製剤は一部変更承認に伴い002版を通知した。

2. 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た。

3. 試行の実施

血液製剤はロット数が多いことから SLP 相当要約書での検定申請と自家試験記録での検定申請を組み合わせる試行がなされて安定供給を維持している。

また、一部製剤は「検定に紐づかない製

造・試験記録等要約書確認願い」により模擬審査での試行を実施した。

施行までのどの時期に、SLP 相当要約書または模擬審査で試行を実施するかは予めメーカーから予定表を提出していただき、進捗表で管理した。令和3年3月現在、99品目中71品目について試行済である。

4. 問題点の整理

試行を経て出てきた問題点はその都度議論し解決しているところであるが、薬事上の懸念や検定申請での混乱についてはメーカーと共有する目的で、薬事に関する説明会を開催する予定である。メーカー側からの薬事上または検定申請上の問題点は懸念については、メールベースでピックアップして整理した上で改善策を提示する予定である。

審査項目であるにも関わらず記載が出来ない箇所については、監麻課より記載を依頼した。

承認書を精査し、メーカーにより書き振りや記載の程度が異なることが分かり、本省およびPMDAに情報共有した。

5. SLP 電子審査システムの構築

導入に向けた検討の結果、一定の開発期間により、血液製剤の SLP 内容をデータベース化し、さらにそれらの規格への適合性をコンピューター上で判定できるシステムの構築が可能であることがわかった。また、MF に関しそれぞれの MF がどの製剤で使用され、審査されているかをリアルタイムで管理するシステムの構築も可能であることが明らかとなった。

D. 考察

2021年1月22日、新しい血漿分画製剤としてヒト α 1 プロテイナーゼインヒビターの製造販売が承認され、外資系メーカーが1社加わり、我が国に外資系メーカーは3社となった。

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あったが、試行ではあるがSLP審査により総合判定され、ロットリリースされているところである。

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、我が国において順次全製剤について試行を実施し、SLP審査が令和3年7月より本格導入される予定である。

今後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もあり、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、そのような場合でも現在と同じ枠組みを用いてロットリリース出来る準備が整っている状態である。

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、採血センターが定めたスクリーニング項目を満たしているか、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。

SLP電子審査システムの構築については、検討により、血液製剤におけるSLPのデー

タベース化が可能となり、さらに、電子審査の導入が可能となった。これにより、軽微なミス等は回避され、製造工程のわずかな変化に着目した審査が可能となるとともに、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となることが予想された。

今後は、より適正な電子媒体の検討と、SLP電子審査導入に向けた開発準備体制を構築する。また、得られた製造工程に関するデータを用いて、AI等を用いた新しい品質管理・解析方法等の開発が可能か検討し、安全性・信頼性を向上させた国家検定制度の確立を目指す。さらに将来を見据え、電子申請システムや現行の検定PCシステムとの連携もはかり、検定検査システムの効率化の一助となるよう、引き続き検討していく。

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、SLP電子審査システム構築の検討により、血液製剤におけるSLP電子審査システムの導入が可能となり、信頼性向上、迅速化にも対応が可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanio M, Nakamura T, Kusunoki H, Ideguchi K, Nakashima K, Hamaguchi I, Validation of HPLC method for the determination of histamine in human immunoglobulin formulations, 2020, *J AOAC Internat*, 103(5): 1223-1229, doi:

10.1093/jaoacint/qsaa017.

- 2) Sasaki E, Asanuma H, Momose H, Furuhashi K, Mizukami T, Hamaguchi I. Immunogenicity and Toxicity of Different Adjuvants Can Be Characterized by Profiling Lung Biomarker Genes After Nasal Immunization. *Front Immunol.* 2020; 11:2171.
- 3) Sasaki E, Hamaguchi I, Mizukami T. Pharmacodynamic and safety considerations for influenza vaccine and adjuvant design. *Expert Opin Drug Metab*

Toxicol. 2020; 16: 1051-1061.

2. 学会発表

- 1) 水上 拓郎, 百瀬 暖佳, 佐々木 永太, 古畑 啓子, 楠 英樹, 浅沼 秀樹, 濱口 功. Reverse toxicology による新規アジュバントスクリーニング系の開発. 第 47 回 日本毒性学会 web 開催

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし