

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国家検定の最適化と国際整合化のための研究

分担研究報告書

「血液製剤の国家検定のあり方について」に関する研究

研究分担者

水上 拓郎 国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター

研究協力者

手塚 健太	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
池辺 詠美	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
倉光 球	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
谷生 道一	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
平賀 孔	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
百瀬 暖佳	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
関 洋平	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
野島 清子	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター
櫻木小百合	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	次世代生物学的製剤研究センター

研究要旨：

血液製剤のロットリリース（LR）に関しては、2021 年 7 月に製造・試験記録等要約書（SLP）審査制度が導入され、承認書の確認、SLP 審査及び実地試験による LR が可能となった。これまで国家検定試験として実施してきた実地試験等に関しても標準品整備等により試験法の標準化が進み、国家検定によるダブルチェックについては一定の基準に適合する試験項目に関し、国家検定からの削除が可能となった。令和 5 年度から 6 年度中に SLP 審査のみで LR 可能となった製剤に関しては、PMDA への移管に関する教育実地訓練（OJT）を経て、令和 7 年度から PMDA による LR が開始された。

令和 7 年度は、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D（Rh o）人免疫グロブリン、乾燥抗 HB s 人免疫グロブリン、抗 HB s 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HB s 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除を進め、当該 2 製剤に関しては、R8 年度より PMDA に移管可能となった。

また、試験法の改良・開発として抗 D ヒト免疫グロブリン（以下、RhIG）製剤の力価試験である、抗 D 抗体価測定法の国際調和を目指した研究を進めた。抗 D 抗体価は、国際的には標準品を用いた試験法により測定され IU 表示が採用されているが、国内では確立されていない。本年度は、共同測定に向け測定サンプルを輸入するとともに、欧州薬局方（EP）にて指定のない試薬の選定等の競合酵素免疫測定（EIA）法の最適化を進めた。併せて従来の間接クームス法による測定を実施した。

A. 研究目的

1.血液製剤における国家検定試験の削除

献血血液から製造される血液製剤は主に輸血用の赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤のような「輸血用血液製剤」と数千～数万人の血漿をプールして製造される「血漿分画製剤」に分類される。輸血用血液製剤に関しては、製造されて短期間の内に使用されることや、ロットを構成しないことから、日本赤十字社で製造され、品質管理試験が行われた後、出荷されている。一方、血漿分画製剤に関しては血漿分画メーカーで保管後、アルブミンやグロブリン、凝固因子などが分画され製造される。血漿分画製剤に関してはメーカーの自家試験に加えて、国立感染症研究所において国家検定が実施されて、有効性・安全性を含めた品質が確認されてきた。

血液製剤の製造方法は基本的に 1941 年に確立したコーンの低温エタノール分画法に基づき、長期間安定して製造され、安全に用いられてきた。また GMP（Good Manufacturing Practice）の導入により製造が原料から出荷まで適切に管理されていること、また実施されている規格試験等に関しても、標準品等の整備により試験法が標準化され、施設間差も減少してきたことから、国家検定による確認の必要性は低下してきたといえる。さらに 2021 年 7 月に血液製剤に関して、製造・試験記録等要約書（SLP）審査制度が導入され、承認書の確認、SLP 様式の作成、SLP 審査を通し、製造工程の要約・試験確認により品質管理が可能となった。このような状況を鑑み、国立感染症研究所では、上記の基準に適合するような試験項目に関しては国家検定からの削除を進めることとした。

ワクチン等の品質確保を目的とした国家検定の最適化や国際整合化を目指すための研究（令和 5 年度）では乾燥人フィブリノゲン製剤から凝固性たん白質含量及び純度試験、人ハプトグロビンの力価試験、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の力価試験、人血清アルブミン・加熱人血漿たん白製剤のエンドトキシン試験、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤の力価試験の削除の検討を行った。乾燥人フィブリノゲン製剤から凝固性たん白質含量及び純度試験、人ハプトグロビンの力価試験の削除および乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ製剤の力価試験の削除については 2024 年 3 月に告示され（厚生労働省告示第百十二号）、SLP 審査のみでロットリリースされる製剤が登場した。

そこで本研究課題では令和 7 年度における検定削除の検討状況、進捗状況についてまとめるとともに、今後の血液製剤のロットリリースのあり方について検討することを目指すとした。

2.国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

主に Rh 血液型不適合妊娠における胎児溶血性貧血の発症予防を目的に妊婦に使用される RhIG は、国際的には力価試験法の標準化が達成され、力価には国際単位（IU/mL）が使用され、測定値はトレーサビリティが確保されている。一方、国内にて製造販売される RhIG の力価は、生物学的製剤基準（以下、生物基）にて規定される抗 D 抗体価測定法（間接クームス試験法）にて測定され、間接クームス試験法による最高希釈倍数（倍）で表記されており、国際単位（IU/mL）表記の導入には至っておらず、測定値のトレーサ

ビリティは確保されていない。そこで本研究課題では、抗 D 抗体価測定法の国際調和を目的に生物基改定（案）作成に資する情報の提供を目指し、国際的に標準化された試験法の導入を進める。

B. 研究方法

1.血液製剤における国家検定試験の削除

過去のロットリリース試験の結果を精査し、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除が可能か検証した。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D (Rh o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能か検証した。

さらに pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能か検証した。

2.国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

ヨーロッパ(欧州)薬局方 (European Pharmacopoeia: EP) の 3 種の抗 D 抗体価測定法の中から国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および JIHS 感染研にお

いて、導入可能であることが確認された競合 EIA 法について、EP 指定の標準品、及び試薬を NIBSC より入手するとともに、測定サンプルを入手し、競合 EIA 法、および間接クームス法にて測定を実施した。競合 EIA 法については、EP にて指定されず、かつ試験精度・感度に影響を与える可能性の高い要素として、3 種の試薬類（赤血球、アルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質）の比較検討を実施した。測定は、競合 EIA 法は EP に、間接クームス法は生物基に従い実施した。

（倫理面への配慮）

抗 D 抗体価測定法の国際調和に関する共同測定を実施予定の 2 社と共同研究契約を締結している。

C. 研究結果

1.血液製剤における国家検定試験の削除

A.免疫グロブリン G 重合体否定試験

免疫グロブリン G 重合体否定試験は免疫グロブリン製剤中の IgG の重合体が一定基準以下であることを確認する試験である。分析参照品が制定され、試験法が標準化され、試験成績も安定していることから、削除の検討を行った。

過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除が可能であると判断された。

B.エンドトキシン試験の削除

エンドトキシン試験は製造工程中の発熱性物質の内、エンドトキシンに由来するものの混入が無いことを確認する試験である。試験法は標準化され、試験結果も血液製剤に関しては、多くは基準値以下・検出限界以下である。そこで、過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D（Rh o）人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン）及び乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験の削除が可能と判断された。

C. 麻しん抗体価試験

グロブリン製剤において麻しん抗体価試験は力価試験の一つとして実施されている。過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除が可能であると判断された。

D. 抗 HBs 抗体価測定法

抗 HBs 力価試験として、抗 HBs 抗体価測定法抗 HBs 抗体測定が実施されている。過去の JIHS 感染研の試験結果及びメーカーの試験結果を精査した結果、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除が可能であると判断された。

2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブ

リン製剤 抗体価測定法の確立

RhIG は製造販売量が少なく同時期に複数ロットの販売が無い場合、複数ロットの入手には購入時期を空ける必要があり、今年度は 1 ロットを海外より輸入した。現在、国内製：3 ロット、海外製：2 ロットの測定サンプルが揃っている。

競合 EIA 法に使用するアルカリホスファターゼ標識アビジン/ストレプトアビジン試薬、および基質は、ExtrAvidin®-アルカリホスファターゼ (Sigma-Aldrich、E2636)、および p-Nitrophenyl phosphate (Sigma-Aldrich、N2770) で最も高い感度、広いダイナミックレンジが得られた。赤血球 (R2R2) は、採血後 7 日以内の赤血球を EP に従いパパイニン処理した赤血球と市販のパパイニン処理済みの赤血球 (Bio-Rad) を比較し、どちらも同程度の測定値となることを確認した。

間接クームス法については、国内製：3 ロット（表示力価：1000 倍）、海外製：2 ロット（表示力価：1500 IU/バイアル）、国際標準品（297 IU/バイアル）の測定を実施し、力価は国内製、海外製ともに 4000 倍、国際標準品は 2000 倍であった。

D. 考察

1. 血液製剤における国家検定試験の削除

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。

PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリンにおける国家検定項目からの免疫グロブリン G 重合否定試験の削除を進めた。また人免疫グロブリン製剤および特殊免疫グロブリン製剤（乾燥抗 D（R

h o) 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、抗 HBs 人免疫グロブリン、PEG 処理抗 HBs 人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、PEG 処理抗破傷風人免疫グロブリン) の国家検定からのエンドトキシン試験の削除、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤の国家検定項目からの麻しん抗体価試験の削除、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤の国家検定からの力価試験の削除を進め、当該 2 製剤に関しては、R8 年度より PMDA に移管可能となった。乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化 VII 因子製剤の国家検定からのエンドトキシン試験を削除した。

国立感染症研究所は令和 7 年より国立健康危機管理研究機構に改組され、検定業務に関しては PMDA への移管することとなっている。初年度の令和 7 年度については、血液製剤 7 品目 (①加熱人血漿たん白、②人血清アルブミン、③乾燥フィブリノゲン、④乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子、⑤乾燥濃縮人アンチトロンビン III、⑥人ハプトグロビン、⑦乾燥濃縮人プロトロンビン複合体) が移管された。令和 7 年度の検証結果に基づき、告示改正されれば、当該製剤に関しても令和 8 年より PMDA へ移管されることが想定される。

2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

競合 EIA 法の最適化、および間接クームス法での測定を実施した。これら 2 つの試験法は、測定原理や概念が異なるため、測定結果

を直接比較、換算することは出来ない。一方で、競合 EIA 法の導入に向け国内製造品の IU 値の分布を確認しておくことは重要である。競合 EIA 法の試薬については最適化されたが、試験結果にはばらつきが見られるため、引き続き条件、手順等の最適化を進める。

E. 結論

1. 血液製剤における国家検定試験の削除

本研究課題により、血液製剤における国家検定の廃止が進められた。SLP 審査のみでロットリリース可能な製剤は事務処理期間が、60 日から 30 日へと変更となり、より迅速なロットリリースが可能となり、国内需給調整にも大きく貢献するものと考えられる。

2. 国際調和を目指した抗 D 人免疫グロブリン製剤 抗体価測定法の確立

JIHS 感染研において、競合 EIA 法で使用する試薬を最適化することが出来た。また、国内製、海外製ともに複数ロットの測定サンプルの準備が完了した。

今後は、共同測定を実施予定の 2 社と最適試薬の情報を共有し、共同測定を開始する。さらに、測定値のばらつきを抑え、再現性が確保できるよう測定条件、手順の最適化を進める。

国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法、および国際単位規格の生物基への導入は国際調和における重要課題であり、早期の対応を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Choi CW、Choi Y、Maryuningsih YS、Shin JH、Chantarasomchin P、

- Mizukami T.** Ng SW、 Thi DL、 Ramondrana D、 Dimapilis GN、 Sohn KH、 Roh HS、 Koh HJ、 Lee W、 Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024、 with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.
- 2) Hiraga K, Momose H, Kuribayashi W, Uemura M, Sakuragi S, Nojima K, Ishii M, Imai K, Maeyama JI, Nakano K, Seki Y, Tezuka K, Kuramitsu M, **Mizukami T.** Development of a novel safety assessment method for quality control of mRNA vaccines based on lung biomarker gene expression. *Vaccine*. 2025 Oct 24;65:127805.
- 3) 野島 清子、関 洋平、水上 拓郎. 人免疫グロブリン製剤の歴史と品質確保 (解説). *ファルマシア* (0014-8601) 60 巻 6 号 Page543-547 (2024.06)
2. 学会発表
- 1) **Mizukami. T.** Development of automated protocol review systems for blood product batch release and a hemovigilance system to ensure the safety and efficacy of blood products in Japan. The 6th Symposium on Vaccine Research and Quality Control of Vaccines, NIFDC, Beijing, China 24-25 April, 2025
- 2) **Mizukami T.** Challenges in Developing an Electronic Review and Approval System for the Summary Lot Protocol (SLP) for Plasma-Derived Medicinal Products (PDMPs) Asian National Control Laboratory Network Meeting 2025、GBC2025, Seoul, Korea, 4th September, 2025.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 なし