

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：

血液製剤の品質管理に関しては、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 審査を通し、製造工程の要約・試験確認により十分な品質管理が可能となった。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経緯から、国家検定による二重の確認の必要性は低下してきた。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に関しては国家検定からの削除を進めることとした。

令和5年度は乾燥フィブリノーゲン製剤における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を進めた。令和6年度は、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及びpH4処理酸性人免疫グロブリン製剤の免疫グロブリンG重合物否定試験、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の力価試験（血液凝固第Ⅸ因子）、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子製剤の力価試験、乾燥濃縮人 $\alpha$ 1-プロテイナーゼインヒビター製剤の力価試験を国家検定項目から削除した。その結果、SLP 審査のみでロットリリースされる製剤が登場し、事務処理期限の短縮が計られ、より柔軟な需給調整が可能となりつつある。

一方、試験法の改良・開発が必要な試験として、抗D人免疫グロブリン（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。欧州薬局方（EP）を中心に国際的に標準化された抗D抗体価測定法について情報収集を行い、国内にてRhIGを製造販売する製造所を対象に国際的に標準化された抗D抗体価測定法の導入について意見交換を行い、導入可能な測定法の選定を行うと共に、候補となる測定法の国内導入の妥当性について検討するための共同測定を計画した。

## A. 研究目的

### 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。

令和 5 年度は乾燥フィブリノー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。乾燥フィブリノーゲン製剤から凝固性たん白質含量及び純度試験、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 (厚生労働省告示第百十一号及び第百十二号)、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 6 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的とした。

### 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

また本研究課題では、国際調和が進んでいる抗 D 人免疫グロブリン製剤 (RhIG) 抗体価測定法の確立を目的として研究も行うこととした。

RhIG は国際標準品 (NIBSC code: 16/332) が制定されており、国際的には力価試験法の標準化が達成され、力価は国際単位 (IU/mL) にて表記されている。一方、国内にて製造販売されている

RhIG の力価試験は、生物学的製剤基準（以下、生物基）にて規定されている抗 D 抗体価測定法（間接クームス試験法）にて実施され、力価である抗 D 抗体価は、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いない。そこで本研究課題では、国際調和の取れた抗 D 抗体価測定法の確立を目的に生物基改定（案）作成に資する情報の提供を目指す。

## B. 研究方法

### 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、特に、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定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討する。また、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人  $\alpha$  1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について検討する。

### 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

国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法は EP を中心に情報収集を行なった。また、現在の試験法が生物基に導入された経緯、過去に記載のあった試験法等について、過去の生物基や製造所より情報収

集を行なった。収集した情報（試験に必要な機器、試薬、およびプロトコル等）を基に、国内にて RhIG を製造販売する製造所を対象に国際的に標準化された抗 D 抗体価測定法の導入について意見交換を行い、導入可能な測定法を選定した。選定した測定法については、EP に従い国際標準品を用いて予備試験を実施した。

（倫理面への配慮）

抗 D 抗体価測定法の国際調和に関しては、測定検体の提供について、試料提供契約書（MTA）の締結を行なった。

## C. 研究結果

### A. 血液製剤における国家検定試験の削除

#### 1. 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削除

令和 5 年度に検討した人血清アルブミン・加熱人血漿たん白製剤のエンドトキシン試験削除に関しては、令和 6 年 6 月 24 日に告示となった（厚生労働省告示第二百二十七号）。併せて事務処理期間が 60 日から 30 日に短縮され、迅速なロットリリースが可能となった。

#### 2. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除について

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリンはポリエチレングリコール処理により凝集体が除去され、pH4 処

理酸性人免疫グロブリンは低 pH 処理により凝集体産生が抑制された非修飾完全分子型の静注用人免疫グロブリン製剤であり、免疫グロブリン G 重合体否定試験（重合体否定試験）が国家検定として設定されている。重合体否定試験はグロブリン凝集体の含量が一定値以下であることを、一般試験法の免疫グロブリン G 重合体否定試験を準用し確認する試験である。今回、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び pH4 処理酸性人免疫グロブリンについて、国家検定からの重合体否定試験の削除について検討した。検討の結果、直近 10 年間（2014 年度～2023 年度）に検定申請された本 2 製剤の国家検定で不合格事例はなく、国家検定と自家試験成績は規格値に対して余裕を持って合格し、両試験値は概ね一致していた。また各種検討から当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低く、国家検定を廃止しても SLP 審査により製剤の品質を確認できると判断した。

### 3. 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験（血液凝固第 IX 因子）の削除について

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤（Prothrombin Complex Concentrate、以下、PCC 製剤）の国家検定として、血液凝固第 IX 因子の力価試験が実施されている。国家検定から当該試験の削除が可能か検討を行った結果、本製剤承認後の全製造期間である過去 7 年間（2017 年～2023 年）に、製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比

較したところ、両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低く、また各種検討からも当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

### 4. 乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除について

乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定として、活性化血液凝固第 VII 因子の力価試験とエンドトキシン試験が実施されている。今回、国家検定から力価試験の削除が可能か検討を行った。

本製剤において承認後の全製造期間である過去 10 年間（2014 年～2023 年）に、製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられまた各種検討からも、当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

### 5. 乾燥濃縮人 $\alpha$ 1-プロテインゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について

乾燥濃縮人  $\alpha$  1-プロテインゼインヒビター製剤（以下、 $\alpha$  1-PI 製剤）の国家検定として、力価試験が実施されている。今回、国家検定から力価試験の削除が可能か検討を行った。本製剤において、承認前試験を含む過去 5 年間（2020

～2024年度）に製造所が実施した自家試験成績と国家検定成績を比較したところ、両成績は良く一致し、再現性・安定性の観点からも当該試験を国家検定としてダブルチェックする必要性は低いと考えられた。また各種検討からも当該試験を国家検定試験項目から削除することは可能と考えられた。

## B. 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

EP には3種類の抗 D 抗体価測定法 (Method A、B、C) が規定されており、国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および国立感染症研究所において、Method B (競合酵素免疫測定法 (競合 EIA 法)) での測定が可能であることを確認した。

測定検体については、国内製品1ロットを購入し、海外製品1ロットを輸入した。加えて、製造所より1ロットの提供を受け、合計3ロットを入手した。さらに、競合 EIA 法に使用する測定用抗体 (NIBSC Code: 02/230)、および国際標準品を入手し、国際標準品を用いた予備試験を実施して、使用する赤血球固相化プレートの作成、及び抗体や基質の最適な反応条件を確認して、SOP (案) を作成した。

## D. 考察

### A. 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。

ポリエチレングリコール処理人免疫

グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験 (血液凝固第 IX 因子) の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人  $\alpha$  1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について可能であると結論づけた。

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乾燥濃縮人プロテインC) の移管を準備しており、PMDA への実地教育訓練 (OJT) 等を実施し、適切に移行できるよう協力している。令和6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。

### B. 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った。次年度に別ロットを追加購入し、共同測定は測定検体の有効期限を考慮して実施するよう計画している。現在、

国内で承認されている RhIG に海外製造品は無く全て国内製造品であるが、100%海外からの輸入血漿を原料に製造されている。国内の D (Rho) 陰性者は全体の 0.5%と海外に比べ低く、RhIG の原料血漿となる抗 D 抗体をもつ D(Rho) 陰性ドナー血漿の国内調達は困難な状況であるが、世界的にもドナーは高齢化しており原料血漿の確保、および安定供給への影響が懸念されている。世界では唯一、インドの製薬企業 BSV 社が抗 D ヒトモノクローナル抗体 (Trinbelimab) の製造開発に成功しており、将来的には Trinbelimab を含む海外製造品の国内導入の必要性が予想されることから、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喫緊の課題と考えられた。

## E. 結論

### 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。ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン製剤における国家検定からの免疫グロブリン G 重合体否定試験の削除、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の国家検定からの力価試験 (血液凝固第 IX 因子) の削除、乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤の国家検定からの力価試験の削除、乾燥濃縮人  $\alpha$  1-プロテイナーゼインヒビター製剤の国家検定からの力価試験の削除について可能であると結論づけた。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。

### 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

国内の RhIG を製造販売する全ての製造所、および国立感染症研究所において、Method B (競合酵素免疫測定法 (競合 EIA 法)) での測定が可能であることが確認された。導入候補となった競合 EIA 法の生物基準への導入の妥当性の検討のため、国内外で承認されている RhIG について、競合 EIA 法に加え生物基準に従って間接クームス法にて抗 D 抗体価を測定する共同測定を計画している。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喫緊の課題であり、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) Choi CW、 Choi Y、 Maryuningsih YS、

Wibisono B、 Kim JW、 Ramondrana D、 **Mizukami T**、 Ochiai M、 Samat AA、 Mangorangca C、 Thi DL、 Van HP、 Shim SB、 Seong SK、 Shin IS. Report for the Eighth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2023: Self-sufficiency strategy of plasma-derived medicinal products and regulatory harmonisation. *Biologicals*. 2024; 85:101754.

- 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**. Recent Updates and Future Prospects for National Lot Release Systems in Japan. Asian National Control Laboratory Network Meeting 2024、 Seoul、 Korea、 5th September、 2024.
- 2) **水上拓郎**. 生物学的製剤の品質管理試験の見直しについて～血液製剤の検定のあり方と異常毒性否定試験の生物基からの削除～. **第 21 回医薬品レギュラトリーサイエンスフォーラム**. 2024 年 12 月 10 日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし