解 説

生物学的製剤基準の改正要旨

—血液製剤について—

三浦 泰裕   奥山 堅司   水沢左衛子   本間 玲子

国立予防衛生研究所細菌・血液製剤部

(平成6年6月13日受付)

OUTLINE OF REVISED FOR MINIMUM REQUIREMENTS OF BIOLOGICAL PRODUCTS —BLOOD PRODUCTS—

Yasuhiro Miura, Kenji Okuyama, Saeko Mizusawa and Reiko Homma

Department of Bacterial and Blood Products National Institute of Health

I. はじめに

生物学的製剤基準（以下生物製剤基準という）は1989年に全面改正されたが、以来、学問、技術の発展に伴い、逐次現状に即した形へと改正が行われて来た。昨年（1993年）再び全面的に改正され、同年10月1日付の官報に告示（厚生省告示217号）された。新しい生物製剤基準は、血液製剤に関しては同12月1日より施行されているが、本製剤についてはかなり大巾な改正となった。

本稿では血液製剤にかかわる改正部分について、その要旨について記し、また、旧生物製剤基準と比較して多少意見もまじえながら整理してみた。

II. 生物製剤基準に収載された血液製剤

新生物製剤基準に収載された血液製剤を表1に示す。このうち「人血小板濃厚液」が新たに収載された。本製剤はヒト血漿に浮遊した血小板であり、濃縮血小板血漿として既に承認されているものと同等の血小板製剤である。

「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」は平成3年10月4日付（厚生省告示第182号）をもって、第IX因子製剤を「人血液凝固第IX因子複合体」と「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」の二つの製剤に分け、新たに加えられたものである。「人血液凝固第IX因子複合体」と組成が類似するものとして、インヒビター産生血友病患者の止血に用いる乾燥人血液

凝固因子抗体迂回活性複合体及び活性化プロトロンビン複合体濃縮製剤が既に承認されているが、これらの製剤は本生物製剤基準の適用外である。

また、今回の改正では生物製剤基準名の変更も行われた（表2）。

「保存血液」を「人全血液」に変更し、併せて有効期間を変更（21日から承認された期間に）することにより、保存液等の改良に伴う変更に対応するように考慮した。

第VIII因子製剤はこの名称変更により、これまでにあったような同製剤を免疫グロブリンの一種と誤解することは起こらなくなるのであろう。「乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子」にはヒト血漿を濃縮、精製したもの、モノクローナル抗体を用いて精製したものなど、製造方法、組成を異にするものが含まれるが、既に承認されている遺伝子組換え型の第VIII因子製剤については、生物学的製剤として扱わないよう、本生物製剤基準の適用外である。

「白血球除去人赤血球浮遊液」の白血球除去率は80%以上から90%以上に、「解凍人赤血球濃厚液」の凍結保存期間は5年から10年に、また、「新鮮凍結人血漿」の無菌試験の検体抽出頻度が100本に1本から500本に1本に改正された。

III. 原料の試験

生物製剤基準の改正に伴い、原料の試験が次のように改正された。

表1 生物学的製剤基準に記載されている血液製剤

全血液製剤	人全血液
血液成分製剤	人赤血球
	洗浄人赤血球浮遊液
	白血球除去人赤血球浮遊液
	解凍人赤血球濃厚液
	解凍人赤血球浮遊液
	人血小板濃厚液
	新鮮凍結人血漿
血漿分画製剤	
アルブミン製剤	加熱人血漿たん白 人血清アルブミン
免疫グロブリン製剤	人免疫グロブリン
	アルキル化人免疫グロブリン
	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
	乾燥スルホ化人免疫グロブリン
	乾燥 pH4処理人免疫グロブリン
	pH4処理酸性人免疫グロブリン
	乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン
	乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン
	乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
	抗 HBs 人免疫グロブリン
	乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン
	乾燥ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン
	抗 D (RHo) 人免疫グロブリン
	乾燥抗 D (RHo) 人免疫グロブリン
	抗破傷風人免疫グロブリン
	乾燥破傷風人免疫グロブリン
	乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン
凝固因子製剤及び 抗凝固因子製剤	乾燥人フィブリノゲン
	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
	乾燥人血液凝固第Ⅷ因子
	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
その他の製剤	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
	人ハプトグロビン

表2 名称変更された製剤

旧生物製剤基準	新生物製剤基準
保存血液	人全血液
乾燥抗血友病人グロブリン	乾燥人血液凝固第Ⅷ因子
乾燥濃縮抗血友病人グロブリン	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子

1. 採血の際同時に採血された血液について、旧生物製剤基準で規定されていた HBs 抗原の試験に加えて、抗 HCV 抗体及び抗 HIV 抗体の試験を行わなければならないことが明記された。その際、梅毒血清学的試験は規定から削除された。ただし、人全血液、新鮮凍結人血漿、人赤血球濃厚液及び

人血小板濃厚液については、同試験を行うよう規定している。

2. ロットを構成する血漿分画製剤については、医薬品各条の原血漿、原画分、最終バルクでの試験が削除され、小分製品の試験のみとなった。ただし、医薬品各条で規定する製造工程のいずれかで無菌試験及び発熱試験を行う。なお、全血液製剤及び血液成分製剤などロットを構成しない製剤については、旧生物製剤基準通り各条に規定する方法で抽出した製品について無菌試験行う。

IV. 小分製品の試験

1. 力価試験

人免疫グロブリン製剤

特殊人免疫グロブリンを除く製剤については、旧生物製剤基準にあったジフテリア抗毒素価を削除、麻しん抗体価のみとした。併せて、「人免疫グロブリン」の麻しん抗体価の規格値を他の人免疫グロブリン製剤と統一して5単位/ml IgG 以上から5単位/150mg IgG 以上とし、「乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン」にも新たに麻しん抗体価の規格値を設け、5単位/100mg IgG 以上とした。特殊人免疫グロブリン製剤の力価試験はそれぞれ一般試験法に規定し、各製剤で力価を明示した(表

3)。

凝固因子製剤及び抗凝固因子製剤

旧生物製剤基準ではそれぞれ正常人血漿と比較することにより力価を表示した。新生物製剤基準では薬効成分の活性に対する国際標準品があるものについては、WHOの生物製剤基準に合わせ、それぞれの国際標準品または参照品と比較し、単位で表示することとした。また、成分の含量規格も同様に改正された(表4)。

「乾燥人フィブリノゲン製剤」の凝固性たん白質含量は、新生物製剤基準では総たん白質量の

表3 免疫グロブリン製剤の力価試験

製 剤	試験内容	旧 基 準	新 基 準
人免疫グロブリン	麻しん抗体価	5単位/ml 以上	5単位/150mg IgG 以上
アルキル化人免疫グロブリン	同上	5単位/150mg IgG 以上	同上
乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	同上	同上	同上
乾燥スルホ化人免疫グロブリン	同上	同上	同上
乾燥pH4処理人免疫グロブリン	同上	同上	同上
pH4処理酸性人免疫グロブリン	同上	同上	同上
乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン	同上	同上	同上
乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン	同上	なし	5単位/100mg IgG 以上
乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	同上	5単位/150mg IgG 以上	5単位/150mg IgG 以上
ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	同上	同上	同上
抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs抗体価	参照抗HBs人免疫グロブリンとの比較、方法の規定なし200単位/ml 以上かつ表示量以上	参照抗HBs人免疫グロブリンとの比較、放射免疫測定法、酵素免疫測定法を規定、いずれかにより測定200単位/ml 以上かつ表示量以上
乾燥抗HBs人免疫グロブリン	同上		
乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン	同上		
抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D抗体価	放射免疫測定法で100μ/ml 以上かつ表示量の90%以上	間接クームス法 2,000倍以上のみ規定 1,000倍以上
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	同上		
		間接クームス法で2,000倍以上	かつ表示量以上
抗破傷風人免疫グロブリン	抗破傷風抗体価	抗破傷風ウマ抗毒素を準用表示量以上	抗破傷風抗体価125単位/ml 以上測定法による 50単位/ml 以上 75単位/ml 以上 かつ表示量以上
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	同上		
乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン	同上		

表4 凝固因子製剤及び抗凝固因子製剤の力価試験

製 剤	試験内容	旧生物製剤基準	新生物製剤基準
乾燥人フィブリノゲン	凝固性たん白	表示量の80-120%	表示量の80-125%
乾燥人血液凝固第Ⅷ因子	第Ⅷ因子活性	正常人血漿との比較 単位/ml 希釈用液の規定なし 表示量以上	国際標準品との比較 単位/ml 1%アルブミンを含む緩衝液で希釈 表示量の80%以上
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	同上	同上	同上
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体	第Ⅸ因子活性	同上	同上
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	同上	同上	同上
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	アンチトロンビンⅢ活性	正常人血漿との比較 単位/ml 進行性アンチトロンビン活性及びヘパリンコファクター活性	国際標準品との比較 単位/ml ヘパリンコファクター活性のみ

50%以上とその純度を規定している。一方、WHOの規定では70%以上とより厳しくなっている。両者の間に統一性は図られていない。

第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤の力価はWHOの生物製剤基準、英国薬局方では表示量の80%~125%と上限も規定している。また、これらの製剤の力価測定の際には、活性因子の安定性をより良く保つため検体はすべて1%アルブミンを含む緩衝液で希釈することとした。

アンチトロンビンⅢの特性の一つにヘパリンによる活性の亢進があり、「乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ」の力価には、従来はヘパリンコファクター活性と進行性アンチトロンビン活性の両方が必要であったが、臨床ではヘパリン存在下で使用することを反映して、今回の改正で力価試験をヘパリンコファクター活性のみとした。

「人ハプトグロビン」はわが国独自の製剤であり、したがって、生物製剤基準もわが国独自のものである。本製剤の力価は、標準品あるいは正常ヒト血漿との相対的な比較ではなく、一定量のヘモグロビンに対する結合能で表示し、いわば絶対単位である。それ故、調製したヘモグロビンがすべてハプトグロビンとの結合能を有するという前提で行われるものであるが、その保障はない。本製剤のヘモグロビン結合能試験は旧生物製剤基準に記載されているポリアクリルアミドゲルを用いた方法に加え、セルロースアセテート膜など適当な支持体を使用出来ることとした。

2. 発熱試験

ウサギに対する投与量はヒトに対する常用量から算出される。新生物製剤基準ではウサギに対する投与量をウサギ体重 kg あたり3ml とし、それ以外の投与量の場合には各条で規定した。また、ウサギによる試験法の他に、エンドトキシン試験法を一般試験法に導入し、ゲル化法で行う日本薬局方一般試験法のエンドトキシン試験法(第1法)と比濁時間分析法又は合成基質法(第2法)を規定した。エンドトキシン試験法は血液製剤ではアルブミン製剤のみに適用され、ウサギによる試験法又はエンドトキシン試験法第2法によるものと規定した。

表5に改正された部分を示す。

「乾燥人フィブリンノゲン」の投与量はウサギ体重 kg あたり2.5ml (50mg に相当) であるがWHOの規定30mgと比較して多くなっている。

凝固因子製剤の投与量は、WHO生物製剤基準に合わせ、ウサギ体重 kg あたりの単位で行うことになった。このため、投与量は全体的に減少し、特に表示力価の高い製品では旧生物製剤基準の1/30と著しく減少した。

3. 含湿度試験

本試験法は従来の乾燥減量測定法に水分定量法(カールフィシャー法)を加えた。含湿度はすべて3%以下に統一し、併せて乾燥「抗D(Rho)人免疫グロブリン」も旧生物製剤基準の1%以下を3%以下とした。

表5 発熱試験におけるウサギに対する投与量

製 剤	旧生物製剤基準	新生物製剤基準		
	投与量 ml/kg	投与量	表示力価 単位/ml	投与量 ml/kg
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	3.0	10.0 単位/kg	25	0.4
			50	0.2
			100	0.1
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	3.0	50.0 単位/kg	13.3	3.8
			20	2.5
			50	1.0
			100	0.5
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	1.0	3.0 ml/kg		
人ハプトグロビン	1.0	3.0 ml/kg		

加熱人血漿たん白：エンドトキシン試験法第2法 0.2 EU/ml 以下
人血清アルブミン：エンドトキシン試験法第2法 0.6 EU/ml 以下

4. 抗赤血球抗体否定試験

「抗 D (Rho) 人免疫グロブリン」及び「乾燥抗 D (Rho) 人免疫グロブリン」の試験項目から削除された。

5. 免疫グロブリン G 重合物否定試験

当該製剤において、旧生物製剤基準の「含まれないことを示されなければならない」を「1%以下でなければならない」に統一した。

6. 異常毒性否定試験

判定基準を統計学的な有意差で行うよう明確化した。モルモットに対する投与量は5mlであるが、WHO 生物製剤基準では凝固因子製剤はフィブリノゲン製剤を除いて500単位を越えないことを規定している。

7. 血液凝固第II, VII, 及びX因子否定試験

「乾燥濃縮人血液凝固第IX因子」は血栓性疾患の危険性、免疫系へ及ぼす影響を極力軽減するため、モノクローナル抗体などを用いて第IX因子を高度に精製したものである。それ故、この小分製品には活性凝固因子否定試験以外に血液凝固第II, VII, 及びX因子否定試験の試験項目を設け、これらの因子の含量の上限を各々第IX因子1単位あたり正常ヒト血漿の0.01倍と規定した。

V. おわりに

生物製剤基準の改正点の要旨を述べた。生物製剤基準はあくまで minimum requirements である。製造物責任法 (PL 法) が6月22日参議院で可決、成立し、1995年7月1日から施行されることになった。日本輸血学会その他関連医学会が大きな支障になるとして懸念を表明していた輸血用血液製剤については、現在の科学技術の水準の下では排除出来ないウイルスの混入や免疫反応による副作用は欠陥に該当しない等、製品の特性の事情を総合的に考慮、判断する必要があるとの政府見解の周知徹底を図ることが附帯決議された。

これらを踏まえ、個々の製剤で指摘されている副作用を極力抑え、AIDS について経験したような薬害を未然に防ぎ、安全で有効な血液製剤を供給するための指標となる生物製剤基準の整備に常に努力が払われなければならない。また、第42回輸血学会総会に於ける血液製剤使用適正化ガイドラインの討論内容が適正に生かされることを望むものである。

開発段階の製剤が、将来生物製剤基準に収載されるか否かそれ自身も重要な問題であるが、いずれにしても安全で有効な製剤として供給されることを願わずにいられない。