

氏名（本籍）	<small>さそう</small> 佐草 <small>けいすけ</small> 啓介（神奈川県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 340 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の安全管理プロセス構築に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 下枝 貞彦 教授 杉浦 宗敏 教授 安達 禎之

論文内容の要旨

新型コロナウイルス感染症の世界的な流行に伴い、本邦では国民へのワクチン接種体制が急速に整備された。また、近年、再生医療等製品の分野では製品技術開発が進み、多くの分野で臨床研究や治療が行われるようになった。十数年かかるのが一般的な医薬品開発において、この両分野では医療現場への急速な導入が実現した。その一方、医療現場への急速な導入で生じた課題として、安全管理プロセスの構築が望まれる分野でもある。

新型コロナウイルス感染症ワクチンは超低温フリーザーを用いて保管する。しかし、適切な保管管理プロセスが構築されておらず、ワクチン廃棄に至った事例が多発している。本研究の第 1 章では、ワクチン廃棄事例を解析し、超低温フリーザーの適正管理に関する提言を作成した。

再生医療等製品は本邦において 2010 年代後半に承認申請制度が整えられた。現在、臨床現場で 18 品目の再生医療等製品が使用されている。再生医療等製品も医薬品同様、適切に使用するための情報提供が実施されているが、その情報が臨床現場のニーズに合っているかという観点で評価した先行研究はない。本研究の第 2 章では、再生医療等製品であるキムリア®点滴静注（以下、キムリアと表記する）の添付文書を具体例に挙げ、提供される情報を病院薬剤師がどのように評価しているのかを解析するとともに、再生医療等製品の情報提供プロセスの最適化について考察した。また、再生医療等製品は薬剤師が扱う製品であるが、現在の薬学教育における再生医療等製品の扱いは極限られたものに留まる。本研究の第 3 章では、キムリアの添付文書情報を例に挙げ、病院薬剤師（がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師）と薬学生（本学薬学部博士課程に所属する全学生）の情報の重要度評価の差を調査した。両者の重要度評価結果の乖離が大きい分野について、その原因を解析し、薬学教育で注力すべき再生

医療等製品の領域を政策提言としてまとめた。

第1章：新型コロナウイルス感染症ワクチンの超低温フリーザーを用いた品質管理に関する提言

本章では新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場におけるワクチン廃棄事例の原因を解析した。さらに、新型コロナウイルス感染症ワクチンの保管に使用する超低温フリーザーを管理する際に必要な情報の提供状況、超低温フリーザーの適切な稼働に必要な品質管理の実施状況を調査した。

表 1. メーカーHP の機器情報の掲載状況

情報項目	A社	B社	C社	D社
機能情報（温度設定、アラーム温度設定、警報信号出力など）	○	○	○	○
性能情報（冷却性能の数値）	○	○	○	○
環境条件（設置場所の条件）	○	○	○	×
販売実績（官公庁、大学、企業など）	○	○	○	×
品質システムの認証情報（ISO9001 など）	○	×	×	×
取扱説明書	○	○	○	×
使用方法	○	○	○	×
保守方法	○	○	○	×
使用時点検方法	×	×	×	×
定期点検方法	×	○	○	×
異常事態発生時の対応方法	○	○	○	○
異常事態発生時の連絡先（電話番号など）	○	○	○	○
廃棄方法	○	○	×	×

新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場におけるワクチン廃棄事例の原因解析

厚生労働省から公開されたワクチン廃棄事例 75 件の事例分析を行い、廃棄原因を集計した。その結果、担当者の認知・教育不足、環境要件（電源）の不備が廃棄原因として多いことが確認された。

超低温フリーザーの適正管理に必要な情報提供状況および品質管理状況の調査

超低温フリーザーのメーカー4社のHP（Home page）に掲載されている情報を調査した結果、機能情報、性能情報、異常事態発生時の対応方法および連絡先は、全てのメーカーHPに掲載されていた（表 1）。取扱説明書は3社のHPに掲載されていた。

表 2. ワクチン接種会場に納品された超低温フリーザーに対して実施された品質担保に関する取り組みのアンケート

調査結果

質問 No.	アンケート調査の質問	メーカー回答			
		A社	B社	C社	D社
1	納品した超低温フリーザーの台数を教えてください	*	4000~4999台	10~99台	*
2	超低温フリーザーを納品した際、使用者へ使用方法を説明されましたか (対面、書面の配布、ウェブ面談など、説明した形式は問いません)	はい	いいえ	はい	*
3	使用方法を説明した形式を教えてください	対面、書面	*	対面	*
4	使用方法を説明した担当者を教えてください	自社社員、配送業者(書類を届けたことをもって使用方法の説明をしたとした)	*	自社社員	*
5	搬付時適格性確認(IQ)を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
6	納品先からIQの実施を要望されたことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
7	稼働性能適格性確認(OQ)を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
8	納品先からOQの実施を要望されたことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
9	定期点検を実施したことがありましたか	いいえ	いいえ	いいえ	*
10	納品先から定期点検の実施を要望されたことがありましたか	はい	いいえ	いいえ	*
11	今回、特別に実施した対応について教えてください	使用方法を説明するための書面を作成した。納品時、使用者への説明を配送業者に実施してもらった。	納品時、使用方法の使用	特別に実施した対応はない	*
12	自社HP等に設けた問い合わせ窓口に、CSVに関連する質問がありましたか	いいえ	いいえ	はい	*

* 無回答

また、超低温フリーザーのメーカー4社にアンケート調査を実施した結果、使用方法の教育訓練は対面で実施する形式に加え、使用方法がまとめられた書面を配送業者から配布する形式で行われたことが確認された（表2）。IQ・OQの実施経験、実施の要望を受けたメーカーはなかった。定期点検の実施実績はなかったものの、要望を受けたメーカーが1社あった。

第2章：がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師の意識調査に基づいた再生医療等製品の情報提供最適化に関する提言

本章ではがん指導薬剤師またはがん専門薬剤師を対象に、キムリアを具体例に挙げ、承認申請審査で重要と判断され、かつ、添付文書に記載された情報の重要度評価に関するアンケート調査を実施した。これに加え、承認申請の審査で重要と判断されたが、最終的に添付文書に記載されなかった情報についても、同様にアンケート調査を実施した。アンケート調査では、具体的な情報を挙げ、重要度を5段階評価で回答する方式で実施した。

承認申請審査で重要と判断され、かつ、キムリア添付文書内に記載されている情報の重要度評価

アンケート調査で確認した全ての情報について、回答者の5割以上が重要度を5（5段階評価中で最重要）または4と評価した。このうち、重要度が5または4と評価された割合が最も大きい項目は「キムリアを投与する前に実施するリンパ球除去化学療法の用量例」であった。

承認申請審査で重要と判断されたが、キムリア添付文書内に記載されていない情報の重要度評価

アンケート調査の結果、「リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における有効性情報」、「リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における安全性情報」など、有効性や安全性に関連する情報を回答者の5割以上が重要度を5または4と評価した。

第3章：再生医療等製品の薬学教育で扱うべき情報に関する提言

本章では病院薬剤師と薬学生を調査対象として、再生医療等製品であるキムリアの添付文書に記載された情報

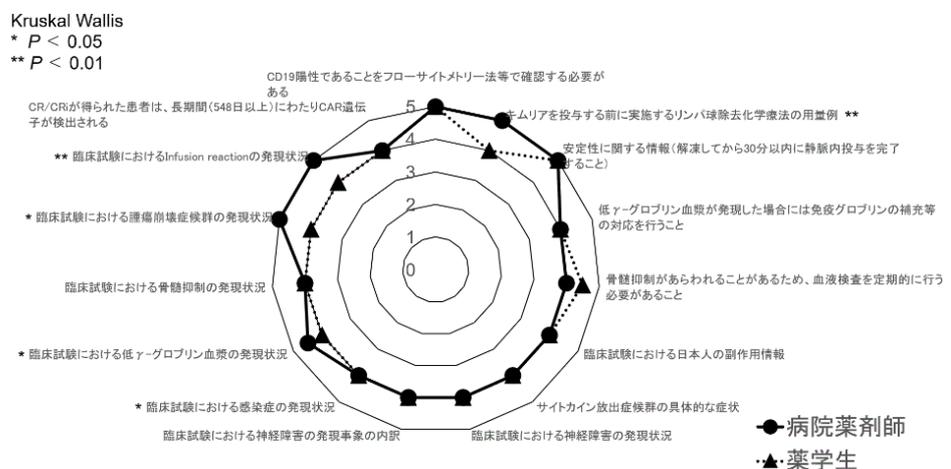


図1. 再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報の重要度評価

の重要度評価に関するアンケート調査を実施した。重要度は5段階評価で回答する方式をとった。両者が各情報を重要と判断する意識の乖離を解析し、乖離を埋めるために必要な薬学教育を考察した。

病院薬剤師と薬学生の再生医療等製品の情報の重要度評価の違い

病院薬剤師は薬学生より臨床試験データの重要度を有意に高く評価していた(図1)。有意差が確認された情報について、重要度を5(5段階評価中で最重要)と回答した割合を解析したところ、全ての情報で病院薬剤師が薬学生より有意に高かった(図2)。

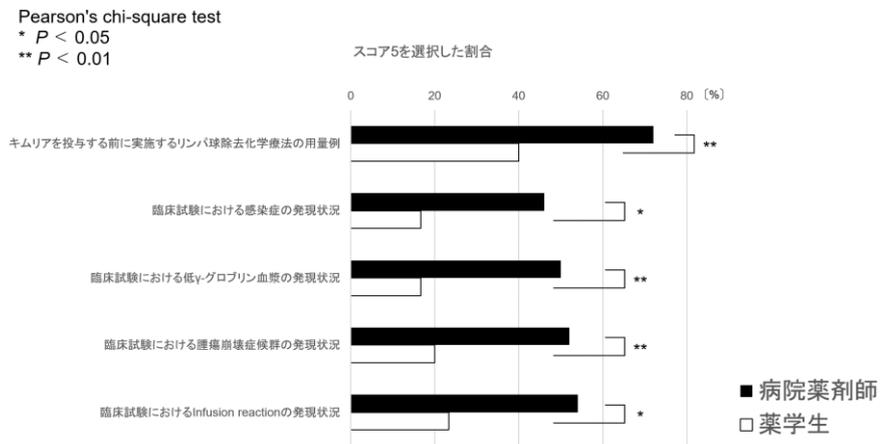


図2. 再生医療等製品の添付文書内に記載されている具体的な情報をスコア5と評価した割合

再生医療等製品の情報の重要度評価に与える病院薬剤師勤務経験年数の影響

図2で有意差が確認された5つの情報について、重要度を5と回答した割合を病院薬剤師の勤務経験年数別に分析した(図3)。その結果、重要度を5と回答した割合は、中堅病院薬剤師(病院薬剤師歴11年以上~20年以下)が薬学生より有意に高かった。重要度を5と回答した割合は薬学生、若手病院薬剤師(病院薬剤師歴10年以下)、中堅病院薬剤師の順に高くなる傾向があった。

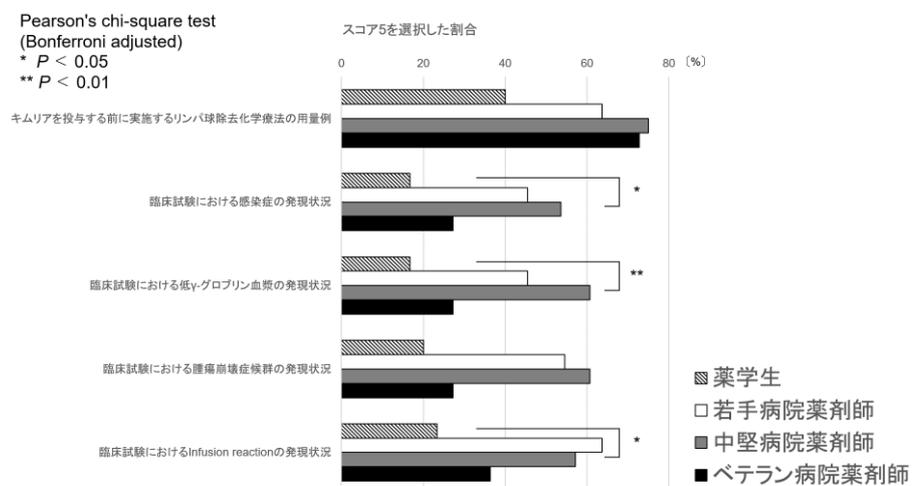


図3. 添付文書情報の重要度評価結果と病院薬剤師の勤務経験の長さ

総括

本研究は新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の安全管理プロセスを検証し、最適化に関する考察および政策提言を作成した。その結果、我々から発出すべき政策提言は以下の3点がある。①新型コロナウイルス感染症ワクチンの

適正保存のための品質管理。②再生医療等製品の医療現場への情報提供に関する法整備。③臨床研修を活用した再生医療等製品の薬学教育。これらの政策提言は以下に記した第1章～第3章における検証を経て作成した。

まず第1章では新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場におけるワクチン廃棄事例および超低温フリーザーのメーカーHPによる情報提供と品質管理を調査した。その結果、担当者の認知・教育不足、環境要件（電源）の不備による原因が多いこと、メーカーHPによる情報提供は充実しているものの、ワクチン接種会場の現場スタッフへの教訓訓練が十分ではないことが確認された。この状況を改善し、適切な安全管理プロセスを構築するため、超低温フリーザーのライフサイクルに応じた品質管理を提唱した。第2章では、がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師を対象者とし、キムリアの添付文書を具体例に挙げ、情報の重要度評価を実施した。その結果、重要度評価が高いものの、添付文書または最適使用推進ガイドラインで提供されない情報が認められた。この情報は承認審査過程でPMDAが注意喚起の必要性を示すなど、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した情報であった。本研究では最適使用推進ガイドラインの作成フローに着目し、承認審査過程で議論に挙げた情報を盛り込むことが必要になると考察した。最後に第3章では、病院薬剤師と薬学生を対象者とし、キムリアの添付文書に記載された情報の重要度をアンケート調査で確認し、両者の意識の乖離を解析した。その結果、臨床試験の副作用情報の重要度評価に有意差が認められた。有意差が生じた原因として、臨床現場での業務経験が影響している可能性が示唆された。この乖離を解消するため、臨床研修を活用し、副作用に関する情報を薬学生に十分に説明し、危機意識をもって臨床現場での業務に臨めるようにすることが推奨されると考察した。本研究で作成した提言により、新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の規制分野において、安全性管理プロセスの最適化が図られることが望まれる。

研究成果の掲載誌

- 1) Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda, *Pharmacometrics.*, 103 (3/4), 97-105 (2022).
- 2) Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda, *Pharmacometrics.*, 105 (3/4), 69-79 (2023).
- 3) Keisuke Saso, Chiyomi Okamoto, Naoki Yoshikawa, Yuichiro Kurone, Naoto Hirata and Sadahiko Shimoeda, *Medicine and Biology.*, in press.

【論文審査の結果の要旨】

新型コロナウイルス感染症の世界的な流行に伴い、本邦では国民へのワクチン接種体制が急速に整備された。また、近年、再生医療等製品の分野では製品技術開発が進み、多くの分野で臨床研究や治療が行われるようになった。新型コロナウイルス感染症ワクチンは超低温フリーザーを用いて保管する。しかし、適切な保管管理プロセスが構築されておらず、ワクチン廃棄に至った事例が多発している。そこで本学位申請論文の第1章では、ワクチン廃棄事例を解析し、超低温フリーザーの適正管理に関する提言を作成した。また、第2章では、再生医療等製品であるキムリア®点滴静注（以下、キムリアと表記する）の添付文書を具体例に挙げ、提供される情報を病院薬剤師がどのように評価しているのかを解析するとともに、情報提供プロセスの最適化について考察した。さらに本論文の第3章では、キムリアの添付文書情報を例に挙げ、病院薬剤師と薬学生の情報の重要度評価の差を調査した。両者の重要度評価結果の乖離が大きい分野について、その原因を解析し、薬学教育で注力すべき再生医療等製品の領域を政策提言としてまとめた。

第1章：新型コロナウイルス感染症ワクチンの超低温フリーザーを用いた品質管理

本章では新型コロナウイルス感染症のワクチン接種会場におけるワクチン廃棄事例の原因を解析した。さらに、新型コロナウイルス感染症ワクチンの保管に使用する超低温フリーザーを管理する際に必要な情報の提供状況、超低温フリーザーを適切に稼働させるために必要な品質管理の実施状況を調査した。厚生労働省が公開したワクチン廃棄事例75件を解析し、廃棄原因を集計した結果、担当者の認知・教育不足、環境要件（電源）の不備が廃棄原因として多いことが確認された。超低温フリーザーのメーカー4社にアンケート調査を実施した結果、使用方法の教育訓練は対面で実施する形式に加え、使用方法がまとめられた書面を配送業者から配布する形式で行われたことが確認されたが、IQ・OQの実施経験、実施の要望を受けたメーカーはなかった。

第2章：がん指導薬剤師またはがん専門薬剤師の意識調査に基づいた再生医療等製品の情報提供最適化

本章ではがん指導薬剤師またはがん専門薬剤師を対象に、キムリアを具体例に挙げ、承認申請審査で重要と判断され、かつ、添付文書に記載された情報の重要度評価に関するアンケート調査を実施した。これに加え、承認申請の審査で重要と判断されたが、最終的に添付文書に記載されなかった情報についても、同様にアンケート調査を実施した。アンケート調査では、具体的な情報を挙げ、重要度を5段階評価で回答する方式で実施した。承認申請審査で重要と判断され、かつ、キムリア添付文書内に記載されている情報の重要度評価アンケート調査で確認した全ての情報について、回答者の5割以上が重要度を5（5段階評価中で最重要）または4と評価した。また、承認申請審査で重要と判断されたが、キムリア添付文書内に記載されていない情報の重要度評価アンケート調査の結果、「リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における有効性情報」、「リンパ球除去化学療法を受けなかった患者における安全性情報」など、有

効性や安全性に関連する情報を回答者の 5 割以上が重要度を 5 または 4 と評価した。
第 3 章：再生医療等製品の薬学教育で扱うべき情報

本章では病院薬剤師と薬学生を対象に再生医療等製品であるキムリアの添付文書に記載された情報の重要度評価に関するアンケート調査を実施し、両者が各情報を重要と判断する意識の乖離を解析し、乖離を埋めるために必要な薬学教育を考察した。病院薬剤師と薬学生の重要度評価の中央値を比較したところ、全ての情報で病院薬剤師が薬学生より重要度を 5 と回答した割合が有意に高かった。重要度を 5 と回答した割合に最も大きな差が認められた情報は「臨床試験における低 γ -globulin 血症の発現状況」であった。重要度を 5 と回答した割合を病院薬剤師の勤務経験年数別に分析した。「臨床試験における感染症の発現状況」、「臨床試験における低 γ -グロブリン血症の発現状況」、「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」について重要度を 5 と回答した割合は、中堅病院薬剤師が薬学生より有意に高かった。「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」を除き、重要度を 5 と回答した割合は薬学生、若手病院薬剤師、中堅病院薬剤師の順に高くなった。「臨床試験における Infusion reaction の発現状況」について重要度を 5 と評価した割合は、薬学生、ベテラン病院薬剤師、若手病院薬剤師、中堅病院薬剤師の順に高くなる結果だった。

本論文では、これまで詳細な研究が実施されていなかった新型コロナウイルス感染症ワクチンのワクチン接種会場における品質管理や再生医療等製品の医療現場への情報提供に着目し、実態解明の調査を行うとともに課題を明らかにし、課題改善へ向けた考察および政策提言の作成を行った。すなわち本研究成果は、急変する社会情勢に合わせるため、急速に構築されてきた新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の規制分野において、安全管理プロセスの最適化に寄与するものである。本学位申請論文中で作成した政策提言を今後規制当局等に提示することにより、新型コロナウイルス感染症ワクチンおよび再生医療等製品の規制分野において、安全管理プロセスの最適化が図られることが大いに期待できる。以上より本論文は、臨床現場において医薬品の安全管理プロセス構築に資する先行研究として有益な知見を含んでおり、博士（薬学）学位の申請論文に値するものと判断した。