

成分採血由来血漿製剤の保存前白血球除去について（概要）

日本赤十字社血液事業本部

＜導入スケジュール等＞

日本赤十字社では、すでに、成分採血由来の血小板については平成16年10月から白血球除去処理を行っているところであるが、成分採血由来の血漿製剤（一般名：新鮮凍結人血漿）についても、準備を進めてきたところである。

平成18年3月1日から成分採血装置を使用し採血した原料血液から白血球の除去を施した製剤の製造を開始しており、貯留保管後の同年9月23日から供給を行う予定である。今後、全血採血由来製剤に係る白血球除去製剤の導入を本年12月以降順次進める予定である。

＜自主基準の設定＞【資料1】【資料2】

輸血用血液製剤1バッグ中の残存白血球数の基準は、平成15年4月23日の薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会において 1×10^6 個以下と示された。血小板製剤については、当該基準に基づき、日本赤十字社の自主基準として白血球数に関する品質管理を行ってきた。

血漿製剤の白血球除去の導入にあたっては、予め残存白血球数の自主基準案を設定し、工程のバリデーションを行い、成分採血装置の再調整等を実施し、パラメーターの設定を行うことにより、自主基準案を検証した。

なお、自主基準が設定されれば、これに対して、一定割合の抜き取り試験により白血球数を測定して統計学的に解析し、自主基準に適合しているかどうかを判定することとした。

これらの対応は、成分採血由来の血小板製剤に白血球除去工程を導入時の対応と同様である。

＜薬事法上の対応＞

薬事法上の承認の『成分及び分量又は本質』欄に原材料となる血液が白血球除去されていることを記載し、『規格及び試験方法』欄に白血球数試験を規定するための一部変更承認申請を行う予定である。その後、販売名により白血球除去されていることが判るように、販売名を変更する予定である。（全血採血由来製品は「参考」に示す対応。）

【資料 1】

白血球数に関する日赤の自主基準案の設定及び考え方

成分採血由来血漿製剤については、以下のとおりの対応を実施する。

(1) 白血球数の基準

フローサイトメーターにより白血球数を測定するとき、当該一バッグ（一製剤）あたり白血球数 1×10^6 個以下であり、その適合率は 95% 以上である。

(2) 試験方法

出荷前の全数検査は行わず、製造所ごとの抜取り検査として実施する。

抜き取り本数は、1 製造所につき、全機台に対し、1 台につき 100 本に 1 本以上又は 1 月に 5 本 (n=60/年) のいずれか多い本数を測定。

※ 参考資料 2 のグループ B に相当

これにより、1 台につき 4 カ月に最低 20 本、1 年で最低 60 本の検体が得られ、基準に適合しているか否かを 95% の適合率で確認することができる。

【資料 2】

バリデーションの実施状況について

血漿採血用の成分採血装置では、採血中に血液成分を分離する際、同時に白血球数の低減化がはかられる。これらの機械の採血性能についてはメーカーが調節を行っており、白血球低減能は機械 1 台ごとの性能によるため、全機台について 1 台ごとに測定を実施し、自主基準案を検証した。

3 機種（機種 A、機種 B 及び機種 C）について、新鮮凍結血漿「日赤」の原料血液を採取する予定の全機台についてバリデーションを実施した。

全機種とも $\leq 1 \times 10^6$ の検体が 99% 以上であった（適合率…機種 A：99.72%、機種 B：99.97%、機種 C：99.76%）。

各機種とも 1 台につき 20 検体ずつ測定し、19 検体以上が基準値 (1×10^6) 以下の機台について、白血球除去に適合している装置として確認した。

白血球数	A	B	C
$< 1 \times 10^6$	3246 (99.72%)	17201 (99.97%)	822 (99.76%)
$< 1 \times 10^7$	9 (0.28%)	5 (0.03%)	2 (0.24%)
$< 1 \times 10^8$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
$1 \times 10^8 \leq$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
n	3255	17206	824

(参考資料 1)

全血採血由来保存前白血球除去製剤の基準（案）について

現在、製造販売承認申請中の全血採血由来保存前白血球除去製剤 11 品目の『規格及び試験方法』（案）は下記のように設定しようとしているところである（現在承認審査中であり、このとおり承認されるとは限らない。）。

規格及び試験方法（案）

原料血液から白血球を除去した血液 100 本につき少なくとも 1 本の割合で抽出した検体について、フローサイトメーターにより白血球数を測定するとき、1 バッグあたりの白血球数が 1×10^6 個以下であり、その適合率は 95% 以上である。

日本赤十字社における品質管理の方法

< 抜取基準 >

5 品目（WB-LR、Ir-WB-LR、RCC-LR、Ir-RCC-LR、FFP-LR）について、1 製造所につき、品目ごとに 100 本に 1 本以上を抜き取り測定する。

なお、測定用の検体は製品からではなく、原料血液から白血球を除去した血液から抜き取る予定である。これは、製品から抜き取った場合、保存等の影響により白血球の減少が考慮されることから、白血球除去後の白血球数が最も反映される時点での検体採取が最適と考えられるためである。

< 判定基準 >

原料血液から白血球を除去した血液 1 バッグあたりの総白血球数が 1×10^6 個以下となる適合率が、年間抜取本数の 95% 以上であること。

全血採血由来保存前白血球除去製剤の白血球数データについて

白血球除去フィルター付採血バッグのついては血液ろ過後の白血球数については、上記の基準案に基づき、現在バリデーション等を行っているところである。

(参考資料 2)

- 平成 16 年 6 月 1 日平成 16 年度第 1 回薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会資料より抜粋

白血球数に関する日赤の自主基準（案）の設定及び考え方

(1) 白血球低減化の方法

- ① 採血キットの改良（白血球除去フィルターを装着）により白血球数の低減化を実現（約 1500 台）……グループ A
- ② 血小板採血装置の性能により白血球数の低減化を実現（約 430 台）……グループ B

(2) 白血球数の基準

当該一バッグ（一製剤）あたり白血球数 1×10^6 個以下。

(3) 測定方法

各血液センター（製造所）において検体を採取し、測定施設（日本赤十字社中央血液センター）に送付してフローサイトメーターにより測定。

(4) 品質管理の方法

残存白血球数を測定し、統計学的手法により解析することにより工程の変位を検出し、原因究明・工程の是正等に資する。

統計学的に、90%あるいは95%の信頼度において95%の適合率を目標とする。

※ 適合率と信頼度の設定目標の根拠

例えば、発熱性溶血性輸血反応の予防するためであれば、90%の信頼度で90%の製剤が基準に適合するということを目標にすることが考えられる。これに対して、リスクのある受血者のサイトメガロウイルス感染※など、より重篤な続発症を予防するためには、同じ（90%）又はそれより高い（95%）の信頼度で、前記よりも高い比率の製剤（例：95%）が基準に適合するという目標にすることが考えられる。

※ 日本赤十字社においては、リスクの高い患者には、医療機関の依頼に応じてC

MV陰性血液を供給している。

(5) 導入前（～平成 16 年 9 月）

90%あるいは95%の信頼度において95%の適合率が得られるよう、初期バリデーションを行う。

① グループA：採血キットの種類ごとに〔n=100 又は n=200〕×3ロットずつ測定

これらは、採血終了後、バッグに採取された血小板を白血球除去フィルターを介して別のバッグに移す仕組みの採血キットである。従って、白血球数低減化は機械の性能によるのではなく、採血キット（フィルター）の性能によるものとなるため、採血キットの種類ごとに3ロット測定（精度管理で一般的に行われている）を実施する。

② グループB：全機台に対し、1台につき n=20 ずつ測定

これらは、採血中に血液成分を分離する際、同時に白血球数の低減化がはかられる。これらの機械の採血性能についてはメーカーが調節を行っており、白血球低減能は機械1台ごとの性能によるため、全機台について1台ごとに測定を実施する。

1台につき20検体ずつ白血球数の絶対値を求め、それらの平均値と標準偏差とから、基準に適合する機台である事を確認する。適合しない場合は、機械を調整後再び同じ測定をする。

(6) 導入後（平成 16 年 10 月～）

出荷前の全数検査は行わず、抜取り検査として実施する。

① グループA：採血キットの種類ごと（各機種ごと）に100本に1本以上又は1月に5本（n=60/年）のいずれか多い本数を測定。

これにより、採血キットの種類ごと（各機種ごと）に4カ月に最低20本、1年で最低60本の検体の残存白血球数から、基準に適合しているか否かを95%の信頼度で確認することができる。

② グループB：全機台に対し、1台につき100本に1本以上又は1月に5本（n=60/年）のいずれか多い本数を測定。

これにより、全機台に対し、1台につき4カ月に最低20本、1年で最低60本の検体が得られ、残存白血球数の平均値と標準偏差から、基準に適合しているか否かを95%の信頼度で確認することができる。

○ 平成16年10月28日平成16年度第2回薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会資料より抜粋

バリデーシヨンの実施状況について

① 白血球除去フィルター付き採血キットを使用する成分採血装置（4機種）

4機種について、採血キットの種類ごとに3ロットずつバリデーシヨンを実施した。

各機種とも、統計処理上、採血キットのロット間差はなかった。

各機種とも $\leq 1 \times 10^6$ の検体が99%以上であった（適合率…機種A-1:99.3%、機種A-2:99.7%、機種A-3:100%、機種A-4:100%）。

白血球数	A-1	A-2	A-3	A-4
$< 1 \times 10^6$	609 (99.3%)	308 (99.7%)	302 (100%)	301 (100%)
$< 1 \times 10^7$	3 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
$< 1 \times 10^8$	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
$1 \times 10^8 \leq$	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
n	613	309	302	301

② 白血球除去フィルター無し採血キットを使用する成分採血装置（3機種）

2機種（機種B-1及び機種B-2）について、現在設置されている全機台についてバリデーシヨンを実施した。

両機種とも $\leq 1 \times 10^6$ の検体が99%以上であった（適合率…機種B-1:99.7%、機種B-2:99.8%）。

統計処理上、機台間差は認められたが、殆どが測定限界以下の値であった。

各機種とも1台につき20検体ずつ測定し、19検体以上が基準値（ 1×10^6 ）以下の機台について、白血球除去に適合している装置として承認した。

なお、機種B-1については、1台につき20検体中ずつ測定し、2検体以上が基準値を超過した装置があったが、再調整後のバリデーシヨンで適合したことが確認されている。

1機種（機種B-3）については、採血キットの不具合による回収等により納品が中断していたが、納品が再開されたため、バリデーシヨン作業を再開した。10月25日採血分以降は、B-1及びB-2と同様のバリデーシヨンにより適合していることが確認された機台についてのみ、使用を確認した。

白血球数	B-1	B-2	B-3
$<1 \times 10^6$	1821 (99.7%)	567 (99.8%)	882 (99.1%)
$<1 \times 10^7$	6 (0.3%)	1 (0.2%)	4 (0.4%)
$<1 \times 10^8$	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)
$1 \times 10^8 \leq$	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.2%)
n	1827	568	890