

血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会

座長 森 嶋 昭 夫 様

意 見 書

委員 草刈 隆

委員 岡 邦彦

「日本における血漿分画製剤の安全性の確保方法」に関して、意見を申し述べます。

日本における国内献血により製造される血漿分画製剤の病原体（ウイルス、プリオン等）に対する安全性は、1) 全て国内居住の献血者による協力 2) 献血者への問診 3) 全献血血液の血清学的検査及び核酸増幅検査（以下、NAT）の実施 4) 個別バッグによる血漿の貯留保管 5) 国内製造事業者による血清学的検査及びNATの実施 6) 製造工程への病原体の除去・不活化工程の導入 7) 最終製品の血清学的検査及びNATの実施などにより確保されています。これらの製造工程はGMP（医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準）による規制が行われております。更に日本赤十字社は、全献血者の検体を自主的に10年間保管しており、その保管検体を利用することによる遡及調査が可能となっております。

1) 献血者の問診

安全性確保の第1段階は献血時に行われる問診です。その目的は、献血者の健康状態、既往歴、輸血歴、海外渡航歴・居住歴等について尋ねることで安全性を確認することです。変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）対策としては欧州10ヵ国の長期滞在による献血制限を行い、国内でまだ確認されていないウエストナイルウイルス対策としては、過去1ヵ月以内の海外渡航者への問診の充実等を図っています。更に血液検査の対象となっていない病原体に対しては、病歴や感染歴を尋ねることでその安全性を確認した後に採血を行っています。また、献血者自身によるエイズ自己申告制度があり、献血後に自己申告があった献血血液は使用されません。

2) 献血血液の血清学的検査及び核酸増幅検査（NAT）の実施

これらの問診を経て献血された血液は、表1に示した検査が行なわれます。特に、ウイルスに関しては、B型肝炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、ヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）、ヒトパルボウイルスB19について血清学的検査を行い、この検査で陰性であった全献血血液についてHBV、HCV、HIVの50プールでのNATを実施致します。また、コンピュータで管理されている全献血者の過去の検査結果を確認し、血液の安全性向上に役立っています。

表 1

献 血 血 液 の 検 査	
血清学的検査	HBs抗原, 抗HBc抗体, 抗HCV抗体, 抗HIV-1/2抗体, 抗HTLV-1抗体, ALT, 梅毒トレポネーマ ヒトパルボウイルスB19
NAT	HBV (DNA), HCV (RNA), HIV-1 (RNA)

血漿分画製剤用原料血漿には、平成9年から500プールNATが導入されています。その後の平成11年に日本赤十字社では、全献血血液に対して500プールNATを導入し、平成12年からは検出率をより高めるために50プールNATを実施しています。全ての献血血液についてHBV、HCV、HIVの3つのウイルスのNATを実施している国は日本のみであり、日本の血漿分画製剤には世界で最も安全な原料血漿が使用されているといえます。

3) 献血血液の製造前貯留保管

血清学的検査及びNAT陰性の献血血液は、直ちに血漿分画製剤の製造に用いられることはなく、個別バッグの状態ですら6ヵ月間以上貯留保管されます。NATを実施して献血血液の安全性を確認しているとはいえ、NATでも検出できないごく微量の病原体の存在を完全に否定できません。このため、製造前に一定期間献血血液を個別バッグで保管し、その間に献血者自身や医療機関からの情報に基づき献血者のウイルス感染が確認された場合は、当該献血由来の原料血漿を製造から除外しています。6ヵ月以上の貯留保管を実施しているのは日本だけです。日本赤十字社では独自の判断で貯留保管施設を全国2か所に設置し、国内で製造される血漿分画製剤の半年分以上にあたる約60万Lの原料血漿を保管しております。また、平成13年3月、貯留保管された原料血漿を用いて血液凝固第Ⅷ因子製剤を緊急増産し、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤の輸入停滞問題に対応しました。これは、危機管理における貯留保管の有効性を示しております。

4) 原料血漿の血清学的検査及び核酸増幅検査

1)～3)の安全性確保対策は日本赤十字社が実施しています。これらの検査等に適合した原料血漿は、国からの指示により血漿分画製剤製造の原料として国内製造事業者へ提供され、再度、血清学的検査及びHBV、HCV、HIVのNATを実施し、陰性を確認した原料血漿のみから血漿分画製剤が製造されております。

5) 病原体（ウイルス、プリオン等）の除去・不活化工程の導入と検証

血漿分画製剤は、コーンのエタノール分画法と種々の精製工程を組み合わせ製造されており、これらの工程でも病原体の除去・不活化が行われます。更に、より確実に病原体を除去・不活化することを目的とした様々な工程が導入されています。1)～4)で述べたように、血漿分画製剤の原料血漿には各種の血清学的検査やNATが繰り返し実施され、病原体の混入は可能な限りに抑えられています。しかし、現状の検査法には検査の限界が存在し、また、実行できる検査方法のない、あるいは未知の病原体の存在を考慮すると病原体の除去・不活化を目的とした工程を導入する必要があります。この病原体の除去・不活化工程については、様々な方法が取り入れられており、その一例を表2に示

しました。

表2 国内における各製剤の病原体（ウイルス、プリオン等）の除去・不活化法

除去・不活化法	製剤種類
液状加熱	アルブミン製剤、静注用免疫グロブリン製剤、ハプトグロビン製剤、アンチトロンビン製剤
乾燥加熱	血液凝固第Ⅷ因子製剤、血液凝固第Ⅸ因子製剤、アンチトロンビン製剤、フィブリノゲン製剤、プロテインC製剤
S/D処理 (有機溶媒/界面活性剤処理)	静注用免疫グロブリン製剤、筋注用免疫グロブリン製剤、血液凝固第Ⅷ因子製剤、フィブリノゲン製剤
ナノフィルトレーション (100万分の1ミリサイズの病原体を除去する膜ろ過技術)	静注用免疫グロブリン製剤、筋注用免疫グロブリン製剤、血液凝固第Ⅷ因子製剤、血液凝固第Ⅸ因子製剤、ハプトグロビン製剤、アンチトロンビン製剤、プロテインC製剤

このような病原体の除去・不活化工程の有効性を検証するためにウイルス・プロセスバリデーションが実施されており、これは原料血漿にウイルスが混入した場合を想定し、各製造工程でどの程度のウイルスが不活化・除去されるかを検証又は推測するものです。我が国では「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン（平成11年8月30日 医薬発第1047号）」により、ウイルス・プロセスバリデーションの目的や実施の際の留意点等、詳細な提示がされており、国内製造事業者はこのガイドラインを遵守し、製剤の安全性が確認されております。

6) 最終製品における血清学的検査及び核酸増幅検査の再実施

国内製造事業者は、製造された最終製品に対する血清学的検査及びNAT（HBV、HCV、HIV、HAV、ヒトパルボウイルスB19）を実施して、全て陰性であることを再度確認してから製品を出荷しています。

7) 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）

安全性の高い製品を製造するためには、GMPを遵守していることが原則となります。

我が国では、国内製造事業者に対して「生物学的製剤等GMP」に基づく一般医薬品より厳しい上乘せGMPが要求されています。「生物学的製剤等GMP」には、「生物学的製剤等の製造管理及び品質管理基準（平成9年10月1日施行）」及び「生物学的製剤等の製造所の構造設備基準（平成11年4月30日施行）」があり、国内製造事業者はこれらの基準を遵守しています。

血漿分画製剤の安全性に関する製造工程上の主要な事項としては、「製造工程におけるウイルスの除去・不活化が適切に行われたことの検証」並びに「除去・不活化前後の中間製品による交差汚染の防止」を確実に実施することが挙げられますが、これら以外にもすべての生産活動に対してGMPを遵守することで、安全性を担保しています。

更に、日本赤十字社血液センターおよび国内製造事業者は、厚生労働省、地方厚生局、都道府県から少なくとも年1回の頻度で製造現場に立ち入るGMP査察を受けております。

8) まとめ

最後に日本で献血血液から製造される血漿分画製剤の安全性の確保方法についてまとめます。血漿分画製剤の原料となる血漿は、国内居住の献血者の協力により厳重な問診を経て集められ、血清学的検査、50プールNATにより、病原体（ウイルス、プリオン等）の混入を可能な限り排除しています。次に、国内製造事業者は、血清学的検査及びNATを再度実施し、さらに最終製品でも検査を実施して陰性を確認しております。また我が国では、輸血用血液と同じ検査を実施しており、一番安全性の高い血漿を原料に使用していることとなります。一方、製造工程では、病原体除去・不活化を適切に実施することにより安全性を担保しています。この様な何段階もの安全性確認や適正な製造方法を確実に行うことで、可能な限り安全性の高い血漿分画製剤の供給を行っています。更に日本赤十字社が自主的に10年間保管している全献血血液の検体を用いた遡及調査体制により、未知の病原体に対してもその究明に迅速に対応することができます。

国民の健康を守るため国内製造事業者は、積極的に最新技術や設備を導入して、血漿分画製剤の安全性確保に努めています。

以上

献血血漿分画製剤の安全を支える体制

