

平成30年度第1回安全技術調査会

議題6「血漿分画製剤のE型肝炎ウイルスの安全対策について（非公開）」 議事要旨

日時：平成30年7月18日（水）15：00～19：00

場所：新橋会議室8階 8E会議室

出席者：濱口 功、内田 恵理子、大戸 斉、岡田 義昭、熊川 みどり、白坂 琢磨、

長村 登紀子、溝上 雅史、山口 照英、横田 恭子、脇田 隆字、

（事務局）一瀬 篤 血液対策課長、山本 匠 課長補佐

○議題の背景・経緯

- ・E型肝炎ウイルスに関する安全対策は、輸血用血液製剤については現在、日本赤十字社において献血血液へのNATによるスクリーニング検査の導入について検討されている。血漿分画製剤については、平成29年度の第2回安全技術調査会において、その製造販売業者である、KMバイオロジクス株式会社、一般社団法人 日本血液製剤機構、日本製薬株式会社、シャイアー・ジャパン株式会社、CSLベーリング株式会社より、各社の製剤の安全対策について聴取すべきとの意見があり、今回、ヒアリングを行うことになった。
- ・本議題では、各社に 10^7 IU/mlの高濃度のE型肝炎ウイルスが原料血漿に混入した場合を想

定して、各製剤のウイルスクリアランス試験、モデルウイルスの適切性などを踏まえて、国内の血漿分画製剤の E 型肝炎ウイルスに関する安全対策について議論がされた。

○ウイルスクリアランス試験とモデルウイルスについて

- ・今回、各社から提出された資料では、ウイルスクリアランス試験には、A 型肝炎ウイルス、脳心筋炎ウイルス、ブタパルボウイルス、イヌパルボウイルス、ウシエンテロウイルスなどを、ウイルスの大きさ、エンベロープの有無、熱耐性など、そのウイルスと各工程の特性を考慮して選択していた。一部、E 型肝炎ウイルスを用いて評価している工程もあった。
- ・現行の E 型肝炎ウイルスの培養系では、技術的にウイルスクリアランス試験に使用できるウイルスは培養が困難であり、E 型肝炎ウイルスは、特異的モデルウイルスが確定されておらず、各社が選択しているモデルウイルスは、妥当であるとされた。

○原料血漿に高濃度の E 型肝炎ウイルスが混入した場合のウイルスクリアランス値について

- ・議題 6 で企業より提出された資料（以下、資料）では、原料血漿に E 型肝炎ウイルスが混入する確率は、採漿地域により異なる事が示された。また、これまで原料血漿に高濃度の E 型肝炎ウイルスが、混入している可能性について示された。

参考）・平成 28 年第 1 回安全技術調査会 東京地域における H E V 感染実態調査 献血者の

H E V - R N A 陽性率 0.073%

- ・米国での 27 カ所の採血センターでの HEV 陽性率 0.002%

- ・ E 型肝炎ウイルスは、非エンベロープウイルスながら、ヒト血漿に含まれる臨床株は脂質に覆われているとの報告があり、製造途中で脂質が除去されその挙動が変化する可能性が指摘された。
- ・ ウイルス除去フィルターの孔径が、E 型肝炎ウイルスの大きさ（27 – 33 nm）より小さければ、信頼できる除去工程となるとの意見があった。一方で、ウイルス除去フィルター工程での E 型肝炎ウイルスのクリアランス能については、脂質の有無、E 型肝炎ウイルスに対する抗体との結合の状態により、孔径が E 型肝炎ウイルスの大きさ以上であったとしても、E 型肝炎ウイルスが除去される可能性はあるとの意見があった。
- ・ また、ウイルスクリアランス値を算出する際には、検査感度のために実際のウイルスクリアランス能よりも過小評価された数字となりうることも指摘された。また、添加されるウイルスの量の制限によりクリアランス値の上限の評価ができず不等号（「 $\geq$ 」）と評価されている値もあること、加熱処理において E 型肝炎ウイルスより熱に対する耐性が強いとされるパルボウイルスにより評価を行っているなど、資料で示されている E 型肝炎ウイルスに対するクリアランス値は、現行の知見でのワーストケースのクリアランス値であり、実際の E 型肝炎ウイルスのクリアランス値は、評価されている以上である可能性があることが、指摘された。
- ・ 血漿分画製剤の組織接着剤においては、使用されている第 XIII 因子、フィブリノゲン、トロンプインのクリアランス値について企業に説明を求め、そのクリアランス値を確認した。

・また、現行の知見では、各製剤の製造工程の E 型肝炎ウイルスのクリアランス値については、E 型肝炎ウイルスの培養が困難であること、脂質の有無による各工程での除去・不活化の効果について知見が乏しいことなどから正確な評価が困難であり、引き続き検討することが望ましいとされた。

○各社の E 型肝炎ウイルスの安全対策について

・製剤によっては、原料血漿の検査として E 型肝炎ウイルスの核酸増幅検査を行っているものもあることが示された。

○各社の製剤と E 型肝炎ウイルスの感染事例について

・現行の各社の血漿分画製剤により E 型肝炎ウイルスに感染した事例の報告はないことが確認された。

○血漿分画製剤の E 型肝炎ウイルスの安全性について

・原料血漿に混入された E 型肝炎ウイルスは、製造工程により不活化・除去される。また、血漿分画製剤は、1 ロットより複数本の製剤が製造されるため、最終製品では、1 本あたりのウイルス混入量は分割される。今回、確認された結果からすると、原料血漿に高濃度の E 型肝炎ウイルスが混入したとしても、血漿分画製剤 1 本あたりにおいては、E 型肝炎ウイルスにより感染が成立するとされる閾値以下の量となることが確認された。また、現行の製造工程において血漿分画製剤により E 型肝炎ウイルスに感染した事例の報告はないことも確認された。このことより、現行の血漿分画製剤の製造工程においては、現行の知見で検証可能

な範囲で、E型肝炎ウイルスに対する安全性は確保されているとの見解が示された。

- ・一般的に、ウイルスにより感染が成立するには、ウイルスが人体の複数の防御機構を乗り越えて、対象細胞へ感染する必要があるので、体内に一定数以上のウイルスが必要となる。
- ・今回検討された血漿分画製剤の分画工程における除去・不活化の評価は、現行の科学的知見に基づいて行われたものであり、今後も知見の収集をおこなうことが望まれるとの意見があった。また、そのほかのウイルスに対する安全対策のためにも、血漿分画製剤の不活化・除去工程には、機序の異なるものが2工程以上あることが望ましいとの意見があった。

以上