

2022年8月17日

## 血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について（日本血液製剤機構提出資料）

弊機構の血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全対策及び安全性について、下記のとおりご説明申し上げます。なお、クリスマシン M 静注用及び献血ポリグロビン N 静注の両製剤は、昨年までに製造を終了しており、今後の製造予定がないため説明から除外いたしました。

### 記

#### 1. 問診及び貯留保管による安全対策

献血（供血）時の問診や貯留保管は、血漿分画製剤の安全性向上に寄与すると考えています。具体的には問診時に発熱を呈するなど、体調のすぐれない方の献血（供血）はお断りしています。更に、日本赤十字社では本年7月30日以降、「サル痘ウイルス既感染者」からは当面の間、採血を行わないこととしています。加えて、「サル痘ウイルスに感染（確定診断又は疑い）された方と接触された方」についても、感染された方との最終接触日から21日間、献血を控えるよう基準が設けられています。

また、サル痘ウイルスの潜伏期間は、感染から発症まで最長21日であると報告されています。血漿分画製剤の原料血漿は、日本赤十字社において2か月以上の貯留保管が実施されていることから、今後、サル痘ウイルス感染に関する献血後情報又は輸血後情報を入手した場合、該当する原料血漿を排除することが可能です。なお、弊機構の特殊免疫グロブリン製剤は、米国で採漿された血漿を原料としていますが、これらの血漿についても国内採血と同様、米国において2か月以上のインベントリーホールドが行われています。

以上から、サル痘ウイルスの原料血漿への混入の可能性は低減されるものと考えます。

## 2. 製造工程における安全対策

サル痘ウイルスが万が一、原料血漿に混入した場合でも、製造工程におけるウイルス不活化・除去工程等はウイルス対策として有効に機能すると考えます(表1)。文献等からウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程は、サル痘ウイルスに対して頑健性が高く、有効な不活化・除去工程であると考えられます。

サル痘ウイルスは短径140~260 nm、長径220~450 nmの大型のエンベロープウイルス<sup>1)</sup>であり、製造工程に導入している平均孔径35 nm以下のウイルス除去膜処理により効果的に除去されると考えます。また、サル痘ウイルスに近縁のワクシニアウイルスを用いた実験では、60°Cの液状加熱処理により3時間で検出限界以下まで(5 Log reduction value(LRV)以上)不活化されるため、液状加熱処理工程(60°C、10時間)もサル痘ウイルスの不活化に有効であると考えます<sup>2,3)</sup>。

ウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程以外のウイルス不活化・除去工程についても、脂質膜をもつ非特異的モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験の結果から、一定の効果が認められると考えます(表3~17)。

加えて、ろ過滅菌を目的として全ての血漿分画製剤の製造工程に組み込まれているろ過滅菌フィルター(0.2 µm)についても、ワクシニアウイルスを用いたクリアランス試験で4 LRV以上の除去効果が報告されています<sup>4)</sup>。本工程は、ウイルス除去を目的とした工程ではありませんが、サル痘ウイルスの粒子径から同ウイルスの除去は一定程度可能であると考えられ、製剤の安全性マージンの向上に寄与すると考えます。

## 3. 製剤のサル痘ウイルスに対する安全性

現在のところ、血液を介したサル痘ウイルスの伝播は報告されておらず<sup>5,6)</sup>、また献血(供血)時の問診及び貯留保管により、リスクの高い血漿の排除が可能です。さらに、製造工程中のウイルス不活化・除去工程、特にウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程は、サル痘ウイルスのリスク低減に有効と考えます。なお、ウイルス除去膜処理工程及び液状加熱処理工程のいずれも製造工程に組み込まれていないコンコエイト-HTについても、S/D処理工程、乾燥加熱処理工程及びろ過滅菌フィルター(0.2 µm)により、サル痘ウイルスに対する安全性が確保されているものと考えます。

以上のことから、弊機構の製剤のサル痘ウイルスに対する安全性は十分に担保されており、製剤を介したサル痘ウイルス感染の可能性は極めて低いと考えます。

表1 各製剤のサル痘ウイルスに対して不活化・除去効果が期待される工程一覧

原料 血漿	製剤名	工程名	ウイルス 除去膜処理 (孔径(nm))	液状加 熱処理	S/D 処理	乾燥加 熱処理	8%PEG 処理	低 pH 処理	イムノアフィ ニティークロ マトグラフィ ー処理	ろ過滅菌 フィルター
国内 献血	献血アルブミン 5% 「JB」		○ (15)	○						○
	献血アルブミン 20% 静注 「JB」			○						○
	献血アルブミン 25% 静注 「ベネシス」		○ (15)	○						○
	赤十字アルブミン 25% 静注			○						○
	献血ヴェノグロブリン IH 静注		○ (19)	○			○	○		○
	グロブリン筋注 「JB」		○ (19)	○			○			○
	抗 HBs 人免疫グロブリン筋注		○ (35)							○
	フィブリノゲン HT 静注用		○ (19)		○	○				○
	クロスエイト MC 静注用		○ (19)		○				○	○
	ノイアート 静注用		○ (15)	○						○
	ハプトグロビン 静注 「JB」		○(19, 35)	○			○			○
	コンコエイト-HT				○	○				○
米国 供血	テタノブリン IH 静注		○(19)	○			○			○
	ヘプスブリン IH 静注		○(19)	○			○			○
	テタノブリン筋注用		○(19)	○			○			○
	ヘプスブリン筋注用		○(19)	○			○			○
	抗 D 人免疫グロブリン筋注用 「JB」		○(19)	○			○			○

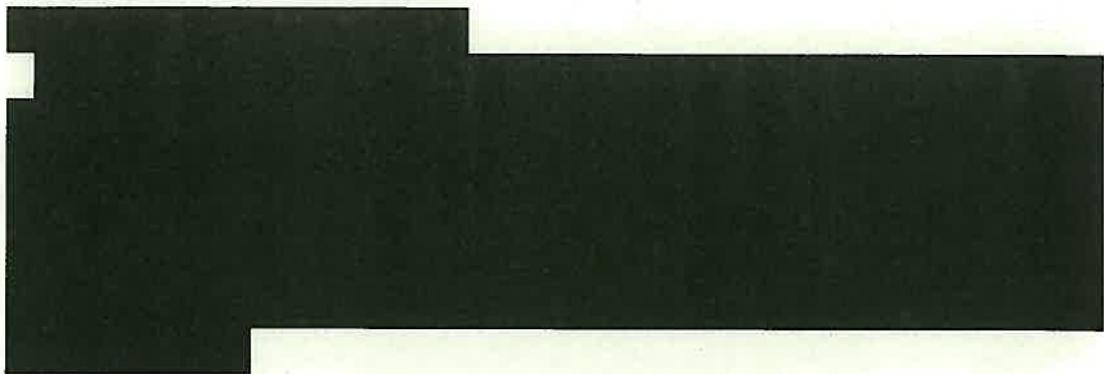


表2

| [Redacted] |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |
| [Redacted] |

[Redacted]

表 3

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 4

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 5

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 6

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

表 7-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 7-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 8-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 8-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 9-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 9-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



表 13-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 13-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 14-1

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 14-2

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



#### 参考文献

- 1) The Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA) <https://www.pptaglobal.org/28-news/ppta-news/1140-ppta-statement> Updated June 27, 2022
- 2) Chandra S, Cavanaugh JE, Lin CM, et al. Virus reduction in the preparation of intravenous immune globulin: in vitro experiments. *Transfusion*. 1999;39(3):249-257.
- 3) Remington KM, Trejo SR, Buczynski G, et al. Inactivation of West Nile virus, vaccinia virus and viral surrogates for relevant and emergent viral pathogens in plasma-derived products. *Vox Sang*. 2004;87(1):10-18.
- 4) Berting A, Goerner W, Spruth M, Kistner O, Kreil TR. Effective poxvirus removal by sterile filtration during manufacture of plasma derivatives. *J Med Virol*. 2005;75(4):603-607.
- 5) WHO Q&A. Monkeypox. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=Cj0KCQjwzLCVBhD3ARIsAPKYTcRzwuzg5TOvS9Zm4Y61twuJbq0Vd207F4tgvjyisWH92\\_HaF\\_zpP7QaAmbjEALw\\_wcB](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/monkeypox?gclid=Cj0KCQjwzLCVBhD3ARIsAPKYTcRzwuzg5TOvS9Zm4Y61twuJbq0Vd207F4tgvjyisWH92_HaF_zpP7QaAmbjEALw_wcB) 20 May 2022.
- 6) Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB) Monkeypox Virus - Interim Fact Sheet Updated 07/27/22
- 7) 厚生労働省:「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について」, 医薬発第 1047 号, 平成 11 年 8 月 30 日