

血漿分画製剤におけるサル痘への安全対策について

(日本製薬株式会社提出資料)

2022年8月4日

日本製薬株式会社

サル痘はアフリカ中西部の風土病で、天然痘に似たウイルス感染により症状が現れます。1958年に研究用のサルで初めて発見されたことに由来し「サル痘」と呼ばれています。一般的にリスやネズミを媒介して人間やサルに伝染します。これまでにアフリカ以外での症例は稀でしたが、今年5月からヨーロッパを中心に患者が急増。7月29日時点で79の国・地域において22,485人の症例が確認されました。アメリカは5,188人、スペイン4,298人、ドイツ2,595人、イギリス2,546人、フランス1,955人となっています。なお日本国内では2022年8月4日時点で2件の感染事例が確認されています(いずれも海外渡航歴あり)。

1. サル痘ウイルスの性状等

サル痘ウイルスはポックスウイルス科 オルソポックスウイルス属に属し、コンゴ盆地型と西アフリカ型に分類される直径300nm以上の脂質膜を有する巨大な2本鎖DNAウイルスです(表1、図1)。国内では感染症法上の4類感染症に指定されています。

表1 サル痘ウイルス性状等

科	ポックスウイルス科
	オルソポックスウイルス属
属	①コンゴ盆地型(クレード1) ②西アフリカ型(クレード2及び3)
ゲノム	2本鎖DNA
脂質膜	脂質膜あり
形状	レンガ状
大きさ	直径300nm以上
潜伏期間	5~21日(通常7~14日)

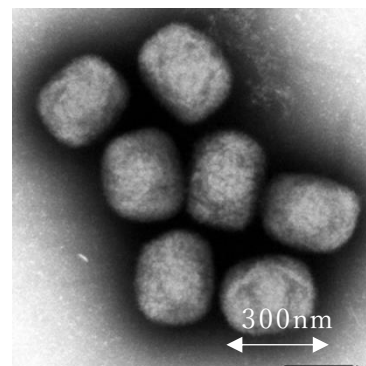


図1 サル痘ウイルス

2. 感染経路等

動物からヒトへの感染経路については、感染動物に噛まれること、感染動物の血液・体液・皮膚病変(発疹部位)との接触による感染が確認されています。ヒトからヒトへの感

染は稀であると言われていますが、濃厚接触者の感染や、リネン（寝具）を介した医療従事者への感染報告があり、患者の飛沫・体液・皮膚病変（発疹部位）を介した飛沫感染や接触感染があると推察されます。サル痘の潜伏期間は 5~21 日で、その後、発熱、頭痛、リンパ節腫張、筋肉痛などが 1~5 日間継続した後に発疹が出現します。通常は発症から 2~4 週間で治癒しますが、一方で致命率は 0~11%と報告されており、小児において高い傾向があります。

3. 感染症例（地理的分布）

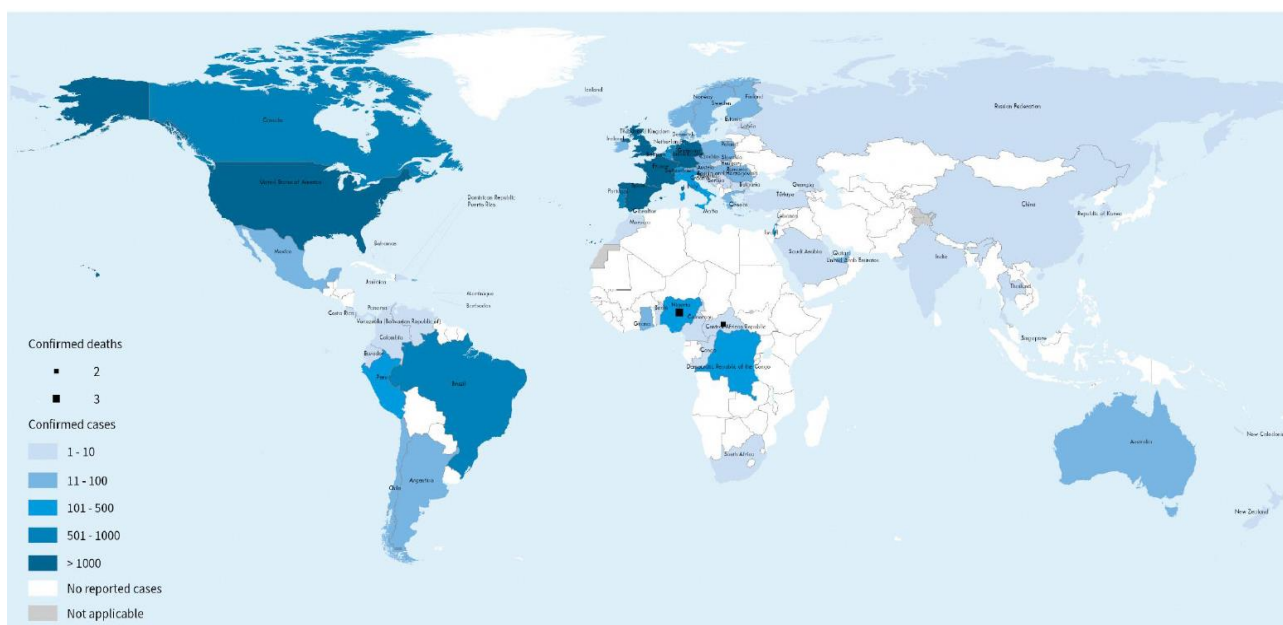


図2 WHO に報告されたサル痘の確定症例 分布(2022年1月1日から7月25日)

4. 血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全性

血漿分画製剤の原料となる血漿では、サル痘ウイルスに対して血清学的試験や NAT（核酸増幅試験）は導入されておられません。献血（採血）時の問診、貯留保管の設定及び製造工程に導入されているウイルス除去・不活化工程が重要となります。以下にその内容を説明いたします。

【問診】日本赤十字社では献血時の問診で、下記を徹底しています。

- (1) サル痘ウイルスに感染（確定診断又は疑い）された方に対して当面の間、献血をお控えいただくこと。
- (2) 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は最終接触日から 21 日間（潜伏期間中）は、献血をお控えいただくこと。

【貯留保管】 献血後の貯留保管（2 ヶ月）はサル痘ウイルスの潜伏期間内（5~21 日）より長く、もし発症前に献血された血漿であっても、献血後情報等により使用は回避できると考えています。

【ウイルス除去・不活化工程】 サル痘ウイルスのように脂質膜を有するウイルスはサイズも大きく、耐熱・耐薬剤性も高くないことから、加熱処理、ろ過処理、化学処理が非常に有効です。血漿分画製剤のサル痘ウイルスに対する安全性は BVDV や HIV 等、他の脂質膜を有し、サル痘ウイルスより小さいウイルスのウイルスクリアランス試験の結果から評価が可能と考えています。日本製薬で製造工程に導入しているサル痘ウイルスの除去・不活化に有効と推察される工程を表 2 に示します。

表 2 サル痘ウイルスの除去・不活化に有効と考えられる工程一覧

処理方法	ウイルスクリアランス工程	除去・不活化の機序
加熱処理	液状加熱処理	液状での加熱を行い不活化します。
	乾燥加熱処理	凍結乾燥後に加熱し不活化します。
ろ過処理	ウイルスフィルターろ過 (平均孔径 35nm 以下)	ウイルスの大きさにより除去します。
	デブスフィルターによるろ過	分画工程において沈殿画分除去との相乗効果により、効果的に除去します。
化学処理	有機溶媒/界面活性剤 (S/D) 処理	ウイルスの脂質膜を壊すことで不活化します。

サル痘ウイルスの安全性は脂質膜の有無、サイズ、熱・薬剤耐性を考慮し、BVDV、HIV-1 及び PRV で評価することが妥当であると判断いたしました（表 3）。

表 3 評価ウイルス一覧

ウイルス	略号	遺伝子	脂質膜	サイズ (nm)	熱・薬剤耐性	評価対象ウイルス
ウシウイルス性下痢症 ウイルス	BVDV	RNA	有 (+)	50-70	低	HCV,WNV,HBV
ヒト免疫不全ウイルス	HIV-1	RNA	有 (+)	80-90	低	HIV-2,HTLV-1
仮性狂犬病ウイルス	PRV	DNA	有 (+)	120-200	低~中	HBV,HSV
サル痘ウイルス	—	DNA	有 (+)	≧ 300nm	低~中	—

【サル痘ウイルスに対する安全性】

(1) 献血由来製剤

各製剤にサル痘ウイルスの除去・不活化に有効である工程が導入されており、原料血漿からの当該ウイルス混入を想定した場合においても、安全性には問題ないと判断いたします（表4）。

製剤名	最大値	最小値
献血グロベニン-I	≧22.85 (PRV)	≧13.09 (BVDV)
献血ノンスロン	≧16.36 (PRV)	≧11.47 (BVDV)
献血アルブミン 5%, 20%	≧18.88 (HIV)	≧12.18 (BVDV)
献血アルブミン 25%	≧18.44 (HIV)	≧11.22 (BVDV)
献血アルブミンネート	≧19.04 (HIV)	≧11.57 (BVDV)
PPSB-HT	≧13.37 (PRV)	≧12.27 (HIV)
ガンマグロブリン	≧14.09 (BVDV)	≧12.06 (HIV)

(2) 輸入血漿由来製剤

サル痘ウイルスの除去・不活化に有効である工程が導入されており、原料血漿からの当該ウイルス混入を想定した場合においても、安全性には問題ないと判断いたします（表5）。

製剤名	最大値	最小値
特殊免疫グロブリン※	≧10.60 (BVDV)	≧9.84 (HIV)

※：破傷風、抗 HBs、抗 D

5. 今後、想定される安全対策について

2022年8月4日時点で、国内、海外においてサル痘ウイルスの輸血による伝播は報告されていません。一方で献血時、採血の問診、貯留保管の設定により感染者の血液（血漿）が血液製剤、血漿分画製剤の原料となる確率は低いものと考えますが、混入リスクを完全には否定できません。もし原料血漿にサル痘ウイルスが混入した場合におきましても、弊社をはじめ血漿分画製剤の製造工程にはウイルス除去・不活化に有効な工程が導入されており、既存のウイルススクリアランス試験結果による評価から、血漿分画製剤より伝播する可能性は極めて小さいものと考えております（サル痘ウイルスはその特性から、除去・不活化は比較的容易く、BVDV, HIV, PRVの結果から推察が可能）。当面の安全対策といたしまして、GMPによる徹底管理のもと医薬品製造に勤しんでまい

ります（堅牢性のあるウイルス除去・不活化の実施）。なお現時点で原料血漿への検査（NAT等）導入は上記の理由から不要と考えております。

以 上

- ・ NIID 国立感染症研究所 サル痘とは
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/408-monkeypox-intro.html>
- ・ ESTA UNITED STATES Travel Authorized Application
<https://esta-center.com/news/detail/029100.html>
- ・ 厚生労働省 サル痘について
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html
- ・ 日本赤十字社 献血におけるサル痘ウイルス感染症への対応について
https://www.jrc.or.jp/donation/blood/news/2022/0729_027529.html