

血漿分画製剤の製造工程中のプリオン除去等に係る安全性確保について

1 経緯

- (1) 平成15年3月に血液から血液への羊におけるプリオン病の感染事例を受けて、国内での輸血用血液製剤についての献血者の渡航歴の制限についてEUから全欧州に対象地域を拡大する結論（血液製剤安全技術調査会、伝達性海綿状脳症対策調査会）。
- (2) 同両調査会の結論に基づき、血漿分画製剤について、製造工程がプリオンの不活化・除去に効果があるという報告もあることから、採血国に制限を行わないが、各製品後の工程について評価を行うよう製造業者等を指導（平成15年4月）。
- (3) 同両調査会の結論に基づき、血漿分画製剤原料の血液及び医薬品原料の原料尿については、vCJD 発生国（英国、フランス、イタリア、アイルランド）で採血・採取されたものを使用しないよう指導（平成15年4月－平成17年2月改訂アイルランドの追加及び人由来製剤全体に一貫した規制）。
- (4) 平成15年12月に英国で輸血によるvCJDの伝播の疑いのある第1症例の報告。ひきつづき、平成16年6月に第2症例。
- (5) 平成16年9月には、英国政府が、過去に英国産の血漿から製造された血漿分画製剤を使用した患者に対して、リスクは低いものの、vCJDに対するリスクがあることを警告することとした。
- (6) 国内でのvCJD 第1症例の発生を踏まえ、輸血用血液製剤に使用する血液の英仏渡航歴のある者の献血を制限する予防的な暫定措置の方針。

2 現状について

- (1) 日本で現在販売されている血漿分画製剤及び過去に販売していた血漿分画製剤に「英国産血液」「フランス産血液」が使用されたことはないことの報告を製造業者から受けている。
- (2) 平成15年4月の指導に基づき、平成16年9月17日時点で各社から提出された製造工程中の評価については、概ね別表のようである。各工程について、自社試験又は文献により評価が行われているものが報告されている。各製造工程における評価においては、プリオンに関する不活化・除去に一定の効果が期待できる状況である。
 - ① エタノール分画
 - ② PEG分画
 - ③ グリシン分画
 - ④ イオンクロマト処理
 - ⑤ ナノフィルトレーション
 - ⑥ アフィニティークロマト

- (3) 一方、プリオンの製造工程中での不活化・除去についての試験方法・評価方法については、現時点でもコンセンサスの得られた方法はなく、その不活化・除去効果について vCJD 感染の実態を反映したものかの検証が必要であると指摘されている。また、そのような状況も踏まえ、製造工程の評価については容易に製品間の比較等が行われる状況ではない。
- ① 現在の工程評価は、vCJD のモデルとして感染動物の脳が使用されているが、調整方法（脳ホモジェナイズ、ミクロソーム分画、Caveolae 様部分、精製 PrP^{Sc}）が統一されていない。
 - ② 人の血液中での異常プリオンの存在様態（単一分子、重合体、又は他の因子との結合体等）の解明がなされていない。
 - ③ 感染性の実態（感染単位、感染経路）が解明されていない。
- (4) 外国当局においては、EU が 2004 年 6 月に「CHMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob disease and Plasma-derived and Urine-derived Medicinal Products, EMEA/CPMP/BWP/rev 1」を発表している。ここでは、要約すると次のことが述べられている。
- ① 一定期間以上英国に居住した経験のある者を血液製剤のドナーから排除すること、
 - ② 血漿分画製剤の製造工程は vCJD 感染因子が原料血漿中に存在しても、低減させることができることが示されているが、製造業者は各製造工程を調べ、感染性とその固有の工程でどの程度低減されうるか調査するよう求めること、
 - ③ 製造業者は各規制当局と相談し、この勧告を発展し、製造工程の評価に関する指針を作成中であること

3 今後の予定

- (1) 各製品において存在する製造工程に対してすべての工程の評価を引き続き行うように指導する。また、その際に可能な限り自社の工程での試験を行い製品に固有の製造工程におけるデータを評価するよう指導する。
- (2) クリオ分画、エタノール分画 I から製造される成分については、プリオンの除去に効果があると考えられる精製工程等を追加することにより、さらなる安全性の確保に努めるよう指導する。