

資料 2 - 2

エタノール分画以外の製法によるアルブミン・グロブリン製剤に関する安全性評価 株式会社ベネシス

アルブミン-ミドリ、ヴェノグロブリン、グロブリン-ミドリについては、2010年6月23日の合同調査会で出発原料が静脈血漿由来と報告していた。しかしながら、アルブミン-ミドリは1971年から1990年の間、ヴェノグロブリンは1975年から1983年の間、グロブリン-ミドリは1965年から1997年の間、胎盤血漿を原料に製造できる承認も取得しており、その製造方法がエタノール分画とは異なることからこれら3製剤について追加のウイルス試験等を行い（別添表1及び別添表2の通り）、安全性評価について以下のように考察した。

(1) アルブミン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分Vから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合でも硫酸分画後に静脈血漿由来の上清Ⅱ+Ⅲに混合しコーン分画による画分Vを経て、液状加熱処理が施されていることから（別添図1）、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

(2) ヴェノグロブリン

本剤は、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分Ⅱから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合は硫酸分画やアクリノール分画などの工程を経て製造される（別添図2の製法B及び製法C）。製法B,Cに共通のアクリノール分画では4以上のウイルス低減率が得られ、さらに製法CにおいてはPEG分画法が追加されている。このことから、本剤については、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

(3) グロブリン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合は1957年から1965年の間はコーン分画法の画分Ⅱ+Ⅲから、1965年以降はコーン分画法の画分Ⅱから製造されている。一方、1965年以降1989年までは原料に胎盤血漿を用いる製法も存在し、硫酸分画法を主とした製法A（1965年～1974年）、製法B（1974年～1979年）及び製法C（1979年～1989年、1990年以降は製造実績なし）を用いて原画分（グロブリン画分）が製造されている（別添図2）。現存する製造記録によれば、静脈血漿由来のグロブリン画分に対して胎盤血漿由来のグロブリン画分を4～10%程度混合するか、もしくは静脈血漿由来のグロブリン画分のみで製剤化している。

上記製法A,B,Cのうち製法B及び製法Cについては、ヴェノグロブリンと同様に工程中に4以上のウイルス低減率が得られるアクリノール分画法が採用されており、

さらに製法 C については PEG 分画法が追加されている。このことから、製法 B 及び製法 C により製造する本剤はウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

これに比して、製法 A では硫酸分画は行われているが顕著なウイルス低減を示す工程が含まれていなかった。しかしながら、次の点で本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

【副作用報告による安全性評価】

製法 A による胎盤血漿由来のグロブリン画分が混合された製剤は、1965 年から 1974 年の間に延べ 200 万人以上に投与されたと推定される（下表参照）。一般的に、血漿分画製剤はそのロットに感染性のウイルスが混入した場合、集団的な感染症例が顕在化すると考えられる。本剤については 1967 年以降現在までに 10 例の副作用報告を入手しているが、肝炎ないし肝機能異常に関する副作用報告はない。

表. グロブリンミドリの推定製造本数と推定使用患者数

| 期間 | 推定製造本数 ¹⁾ (15% ,10mL 製剤換算) (万本) | 推定使用患者数 ²⁾ (万人) |
|-------------------------|--|-------------------------------|
| 1964 年以前 | 不明 (資料なし) | 不明 (資料なし) |
| 1965 年～1974 年 (製法 A) | 141 | 219 |
| 1975 年～1979 年 (製法 B) | 108 | 167 |
| 1980 年～1989 年 (製法 C) | 94 | 146 |

¹⁾: 販売記録がない 1979 年以前のものについては、人免疫グロブリン国家検定合格数量に旧ミドリ十字の市場占有率 (70%とした) を乗じたものから推定した。

1980 年以降については販売記録に基づいた。

²⁾: 成人には 10mL 製剤を 1 本、小児には 3mL 製剤を 1 本投与するとして推定した。したがって、推定使用患者数は推定製造本数よりも多くなる。

また、1965 年から 1983 年に報告された本剤を使用したと明記した論文は 15 報、総症例数は 735 例あった。15 報のうち輸血後肝炎予防目的での使用が 4 報で、うち 2 報 (179 例) が製法 A の製剤を使用した報告であると推定された。そのうち 1 報は、術後 6 カ月にわたり月に 1-2 回肝機能検査を行って肝炎発生の有無を観察した研究であり、もう 1 報は厚生省研究班の輸血後肝炎の診断基準に基づいた研究で、いずれも十分な観察の上で本剤の投与により肝炎の発生及び黄疸の発現を低下させることができたというものであった。さらに、輸血後肝炎予防目的以外の 11 報 (355 例) においても、肝炎伝播に関する記述はなかった。これらのことから、当時のグロブリンミドリは肝炎感染リスクを増大させることはなく、原料に胎盤血漿由来のグロブリン画分が含まれていた製剤においても肝炎感染リスクは低いものであったと考えられる。

【参考文献】

- 1) 松岡伊津夫、水痘の疫学的観察及び二、三のウイルス疾患との重感染、小児科、1982;23(4),359-369

- 2) 播磨良一、閉鎖集団における麻疹ワクチンの予防効果 第2編 麻疹流行時、緊急接種としてのワクチン及び γ -グロブリンの効果、日本小児科学会雑誌,1977: 81(12),1291-98
- 3) 側見鶴彦ほか、グロブリンによる血清肝炎の予防、Medical Postgraduates, 1967:5(1),35-38
- 4) 佐藤陸平ほか、 γ -globulin 大量投与による血清肝炎予防に関する研究、Medical Postgraduates, 1967:5(1),24-34
- 5) 清水力ほか、輸血後肝炎予防としての γ -グロブリンの使用経験、Medical Postgraduates, 1970:8(2),31-34
- 6) 細馬静昭ほか、最近3年間の輸血後肝炎の現況、広島医学, 1976:29(2),127-133
- 7) 田中博美ほか、小児感染症に対する γ -globulin の使用経験、Medical Postgraduates, 1966:4(10),7-10
- 8) 須貝哲郎、带状疱疹と γ -グロブリン療法、皮膚, 1968:10(1),91-97
- 9) 須貝哲郎、带状疱疹に対する γ -グロブリン療法の治験、診療と新薬, 1970:7(5),955-961
- 10) 船橋俊行ほか、带状疱疹に対する γ -globulin の治験、新薬と臨床, 1968:17(4),519-524
- 11) 大石正夫ほか、ヘルペス性角膜炎に対する γ -Globulin 結膜下注射療法、眼科臨床医報, 1968:62(9),848-851
- 12) 倉田和夫ほか、骨髄炎に対する抗生物質と γ グロブリンの投与、整形外科, 1965:16(14),1253-7
- 13) 世山邦彦、小児科領域における γ -globulin の使用経験について、Medical Postgraduates,1966: 4(10),11-13
- 14) 舘野幸司ほか、小児気管支喘息のガンマ・グロブリン微量投与療法、小児科診療, 1967:30(5),738-740
- 15) 西田勝ほか、小児喘息性疾患に対する γ グロブリン治療成績、小児科臨床, 1967:20(2),237-240

【筋注用グロブリン製剤の安全性に関する報告】

1960年代のWHOの報告においては、胎盤血漿由来グロブリンを含む筋注用グロブリン製剤による肝炎伝播症例は報告されておらず、当時からそのリスクは低いものと認識されていた。さらに、WHOのテクニカルレポート（1967年）には、筋注用グロブリンの製造に汎用されていたと考えられる硫酸分画法についても、血清肝炎の伝播に関して安全な製剤を製造できる製法である旨の記載がある。

一方では、静注用グロブリン製剤の開発初期の1980年代に、イギリス、アメリカ、スウェーデンで肝炎発生の報告があった。そのうちのイギリスでの事例では、静注用グロブリン製剤の治験において、同一の原料から製造された筋注用グロブリン製剤と治験品の静注用グロブリン製剤を先天性低ガンマグロブリン血症の患者に投与したところ、静注用グロブリン製剤を投与された患者12例全例で肝炎の発生があったが、筋注用グロブリン製剤を投与された患者12例には肝炎の発生がなかった。また、筋注用及び静注用グロブリン製剤を介したHCV感染について、投与ルートがウイルス伝播に影響を与えることがPiazzaにより指摘されている。

1990年代に発生したガンマガードによるHCV感染事例では、製造法を変更していないにもかかわらず、HCV抗体検査を第一世代から第二世代に切り替えた後に肝炎が発生したことから、第一世代の検査では排除されなかった抗体が、原料に混入していたウイルスを中和し、製剤による肝炎伝播を防御していたことが示唆された。さらに、ヴェノグロブリン250mg (IgGとして)を輸血液1単位(230mL)ごとに混合してから輸血するという1970年代の研究報告(ヴェノグロブリン投与群380例、非投与群378例)によれば、ヴェノグロブリンをあらかじめ混合しておくことで輸血後肝炎の発生が抑えられるという結果(輸血後肝障害の発生率:投与群5%vs非投与群13.7% (p<0.01)、発黄発生率:投与群1.3%vs非投与群5.5% (p<0.01))であった。同様の傾向がグロブリンミドリを用いた研究報告でも報告されている。また、約200人の抗HCV抗体陽性のドナーから実験的に調製された静注用グロブリンとインキュベ

ートした感染性の HCV を含む血漿がチンパンジーに感染を起こさなかったのに対し、その感染性の血漿を 1000 人以上の抗 HCV 抗体陰性のドナーから製した市販の静注用グロブリンとインキュベートしたものでは感染を引き起こしたという報告がある。これらの結果は、製剤中に含まれた中和抗体が肝炎の防止効果に寄与していたことを示唆するものである。

これらのことから、HCV 抗体検査が行われる以前（概ね 1990 年以前）の本剤については、投与ルートが筋注であったこと及び製剤中の中和抗体の存在が安全性に大きく寄与していたと考えられる。

以上のように、製法 A によるグロブリン画分を混合した本剤については 1965 年から 1974 年の間に延べ 200 万人以上に投与されていたと推定されるが肝炎の発生は報告されていないこと、投与ルートの違いにより静注用グロブリン製剤よりも筋注用グロブリン製剤の方が肝炎発生リスクが少ないことが示唆されていること、さらに、製剤中の中和抗体が作用することでグロブリン製剤の感染リスクを低減させたと考えられることから、製法 A においてもウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。また、その他の製法についても、製法 A よりも何らかのウイルス低減率を有する工程を経て製造されていることから、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

【参考文献】

- 1) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis second edition. WHO Technical Report Series 285. 1964 : 1-25
- 2) World Health Organization.. The Use of Human Immunoglobulin: Report of a WHO Expert Committee. . WHO Technical Report Series 327. 1966: 1-29
- 3) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis nineteenth edition. WHO Technical Report Series 361. 1967 : 41-56
- 4) Lane RS. Non-A, non-B hepatitis from Intravenous Immunoglobulin. Lancet 1983;ii: 974-975.
- 5) Lever AML, Webster ADB, Brown D, et al: Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. Lancet 1984;ii:1062-1064.
- 6) Ochs HD, Fischer SH, Virant FS, et al: Non-A, non-B hepatitis and intravenous immunoglobulin. Lancet 1985;i:404-405
- 7) Bjorkander J, Cunningham-Rundles C, Lundin P, et al: Intravenous immunoglobulin prophylaxis causing liver damage in 16 of 77 patients with hypogammaglobulinemia or IgG subclass deficiency. Am J Med 1988;84:107-111.
- 8) Piazza M.: Immunoglobulin transmits hepatitis C. True or false, Hepatology 1999; 29(1):299-300,
- 9) Mey-ying W.Yu, et al: Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma., PNAS 2004: 101(20): 7705-7710.
- 10) 菊池金男ほか, 静注用ヒトγ-globulin(Venoglobulin)による血清肝炎予防の試み. 日本輸血学会誌 1978 :24(1-2): 2-8

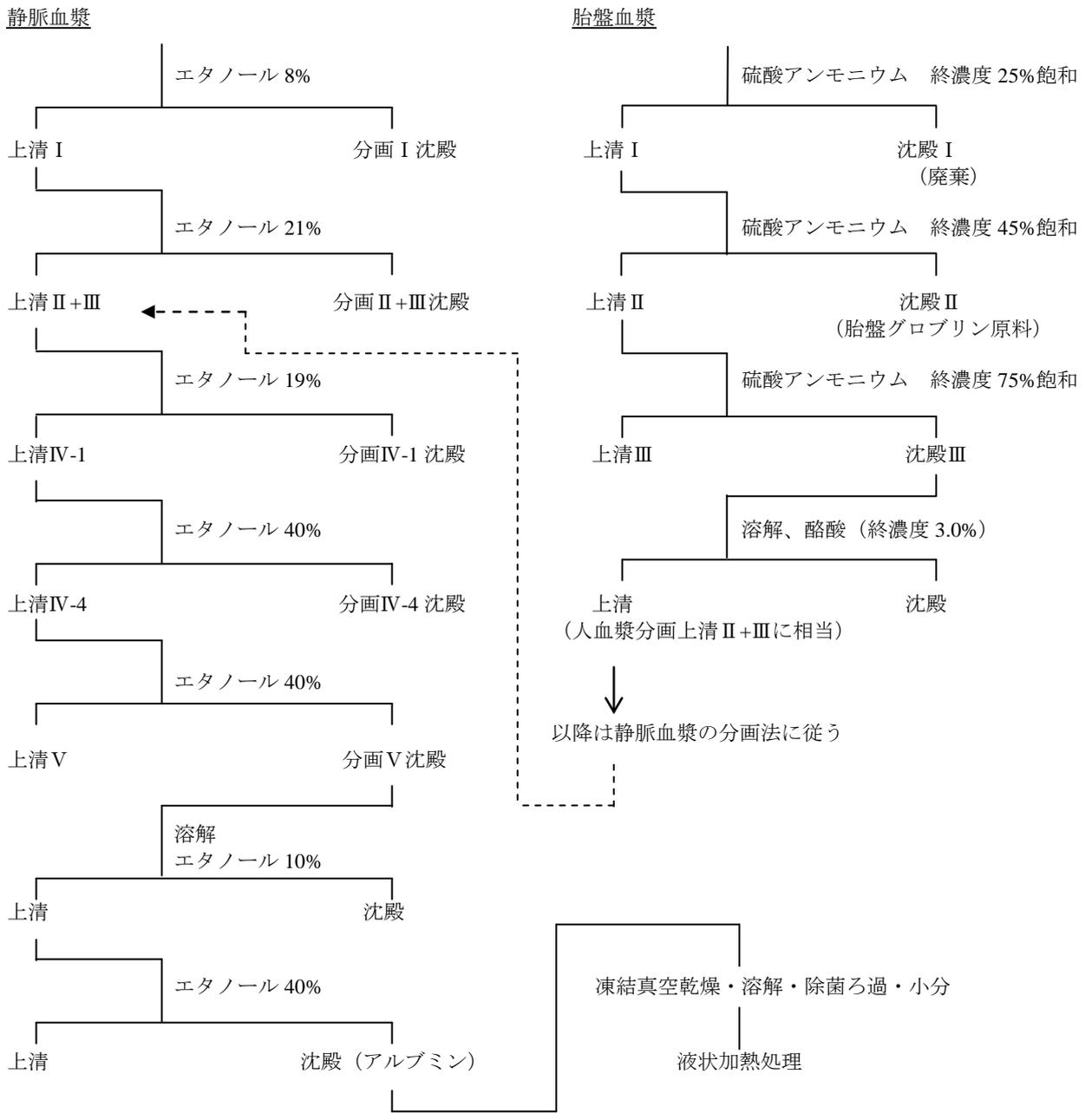


図 1. アルブミンミドリの製造フロー

表 1 アルブミンミドリ製造法のウイルス不活化/除去の評価

| ステップ | HCV | BVD |
|---------------------|-----|------|
| 分画 IV-1 + 分画 IV-4 | ND | 3.6 |
| 60°C 10 時間 (25% 製剤) | ND | ≧6.9 |
| (5% 製剤) | ND | ≧6.0 |

BVD : Bovine Viral Diarrhoea Virus

HCV : Hepatitis C Virus

ND : Not done (実施せず)

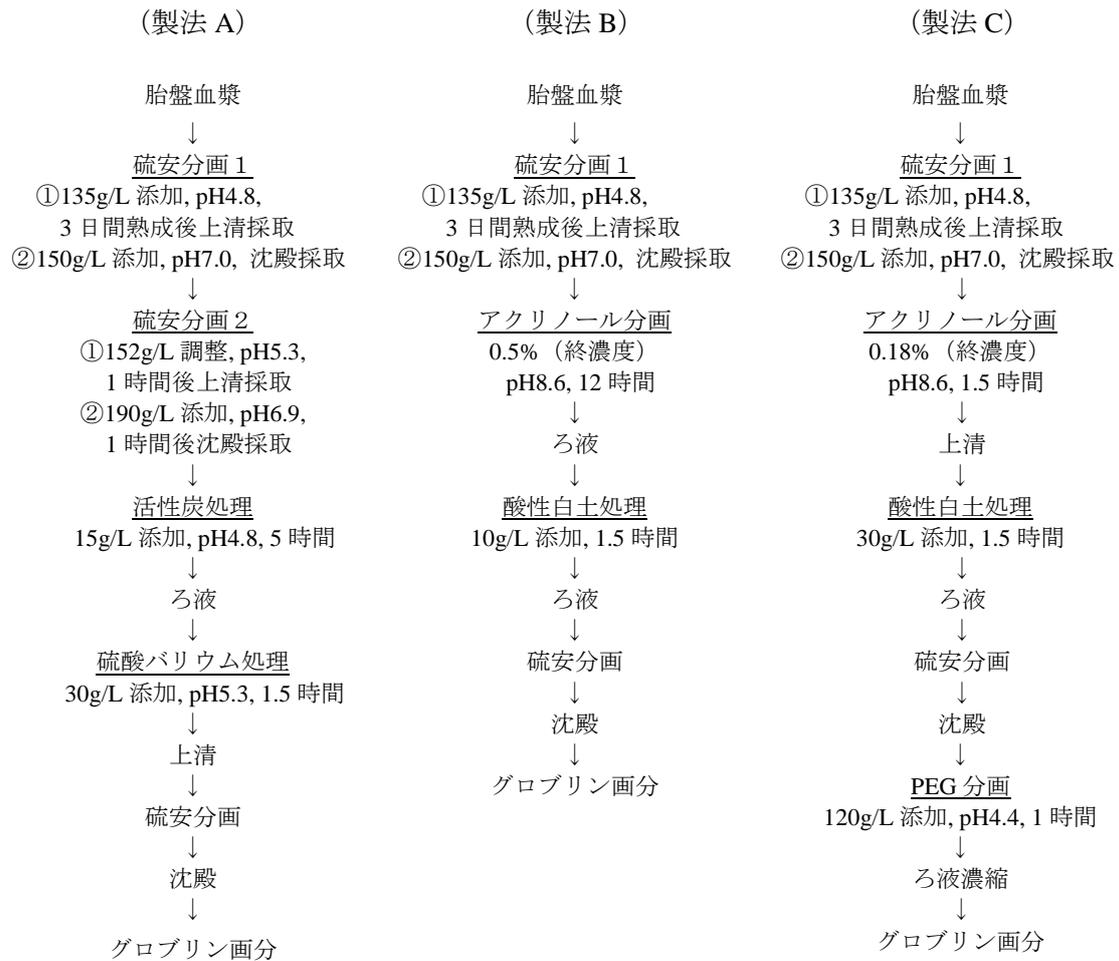


図 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製造法

表 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製法ごとのウイルス不活化/除去の評価

| ステップ | 製法 A | | 製法 B | | | 製法 C | | |
|----------|--------------------|-----|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | HCV | BVD | HCV ¹⁾ | HCV ²⁾ | BVD | HCV ¹⁾ | HCV ²⁾ | BVD |
| 硫酸分画 1 | <1.0 ³⁾ | ND | <1.0 | ND | <1.0 | <1.0 | ND | <1.0 |
| 硫酸分画 2 | | | — | — | — | — | — | — |
| 活性炭処理 | <1.0 | ND | — | — | — | — | — | — |
| 硫酸バリウム処理 | <1.0 | ND | — | — | — | — | — | — |
| アクリノール分画 | — | — | ≥4.0 | 4.2 | ≥2.2 ⁴⁾ | ≥4.0 | 4.2 | ≥2.2 ⁴⁾ |
| 酸性白土処理 | — | — | <1.0 | ND | — | <1.0 | ND | — |
| PEG 分画 | — | — | — | — | — | ≥5.5 | ≥4.8 | <1.0 |

HCV : Hepatitis C Virus

BVD : Bovine Viral Diarrhoea Virus

ND : Not done (実施せず)

— : 該当工程なし

1) : 抗 HCV 抗体の影響を排除した評価系で実施

2) : 抗 HCV 抗体の影響を含めた評価系で実施

3) : 硫酸分画 1 + 硫酸分画 2 を 1 工程として評価

4) : アクリノール分画 + 酸性白土処理を 1 工程として評価

