

血液製剤の製造方法

○輸血用血液製剤の製造方法

輸血用血液製剤は、赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤及び全血製剤に分類され（6 ページ参照）、すべての血液の成分を採血する「全血採血」か、血小板や血漿を採血する「成分採血」より得られた血液から製造します。図 3 - 8 に採血時を含む製造工程の概略を示します。

献血で得られる血液は、採血時に初流血除去を行います。初流血除去は、採血の初めの血液約 25 mL を除去することで、毛嚢等からの細菌の混入を低減化する効果があります。また、この血液は、輸血用血液製剤の製造工程において、血液型や感染症の検査、NAT、^{そまゆう}遡及調査のための保管用などに使用されます。

その後、血液は製造所に運ばれ、白血球除去を行います。白血球除去は、発熱や同種免疫反応などの副作用の軽減、予防に有効です。

赤血球製剤は、全血採血より得た血液を遠心分離し、^{しよゆう}血漿成分を除去したのち、保存用添加液を混和して作られます。また、蕁麻疹やアナフィラキシーなどの副作用の軽減・予防のために、赤血球製剤を生理食塩水で洗浄し、^{しよゆう}血漿成分の除去を行う工程を経る製剤などもあります。

^{しよゆう}血漿製剤は、全血採血、^{しよゆう}血漿成分採血より得た^{しよゆう}血漿成分から作られます。輸血を受けた方がまれに、呼吸困難などの症状をとまなう輸血関連急性肺障害（TRALI：

Transfusion -related Acute Lung Injury) を起こすことがあります。男性の血液からの^{しよゆう}血漿製剤では、その発生を抑えられるとされており、このため、400 mL の全血採血からつくられる^{しよゆう}血漿製剤は、男性の血液を優先的に使用し製造されており、また、^{しよゆう}血漿は、凝固因子の力価の低下を防ぐため採血後 8 時間以内に凍結しています。

^{しよゆう}血漿製剤以外の輸血用血液製剤には、輸血後にリンパ球が増殖することで起こる致死的な副作用である、GVHD（Graft Versus Host Disease：移植片対宿主病）を予防するため、放射線を照射して白血球の一つであるリンパ球が増殖しないようにするものがあります。

輸血用血液製剤は、製造後決められた条件で保管し、医療機関へ供給されます。赤血球製剤の保存温度は 2 ~ 6℃、^{しよゆう}血漿製剤の保存温度は -20℃以下、血小板製剤の保存温度は 20 ~ 24℃で保存中は凝集の予防のため振とうが必要です。

※移植片対宿主病(GVHD)

輸血用血液に混入した白血球(リンパ球)が患者の細胞を異物と認識して攻撃することによって起こる免疫反応。

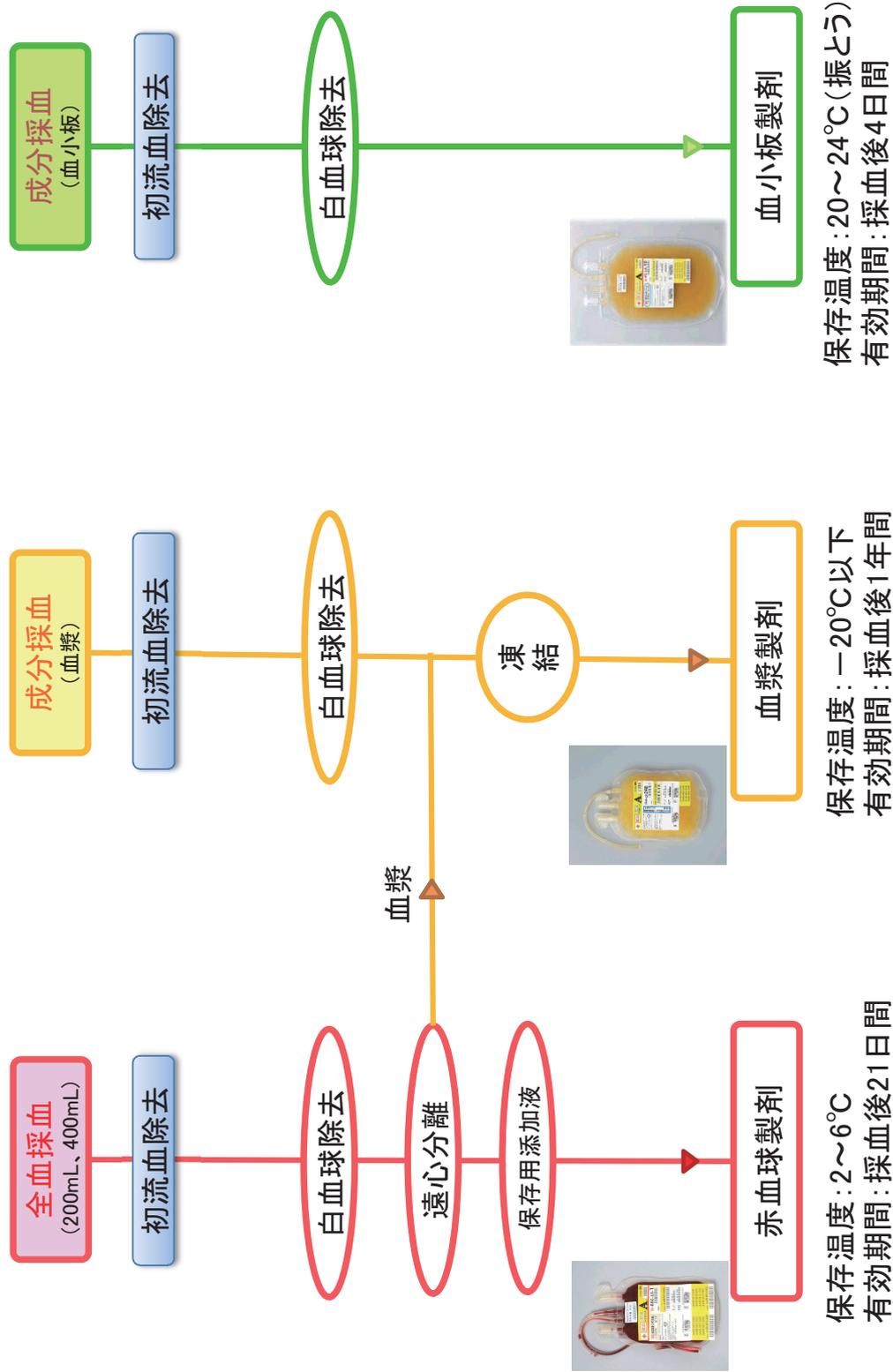


図3-8 (製造フロー) 輸血用血液製剤の種類と製造プロセス

○血漿分画製剤の製造方法

国内の献血者から採血された血漿と輸入された血漿は、64、65 ページの見開き図のとおり、各種の血漿分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿分画製剤は、人の血液から製造されているため、感染リスクを考慮して、特定生物由来製品（25 ページ参照）に指定されています。

血漿分画製剤には、表 3-9 のとおり様々な種類がありますが、製法は概ね共通しています。まず、採血基準や感染症の検査で適とされた献血者の血漿（原料血漿）を一定数集めて、プール血漿を作ります。

このプール血漿にエタノールや酸を添加するなどして、物理化学的条件を少しずつ変化させ、特定のタンパ

ク質が沈殿しやすい条件を作り、目的とするタンパク質を取り出します。この工程は「コーン分画法」と呼ばれており、1940 年代に、米国で開発されたものです。各製造業者によって独自の方法があり、図 3-9 にその一例を示します。

分画によって取り出されたタンパク質は、表 3-10 に示すウイルス等の除去・不活化工程を経て製剤化されます。これらの工程によって、原料血漿にウイルスなどの病原体が検査をすり抜けて混入したとしても、効果的にその感染力を失わせたり、ウイルスそのものを除去したりすることができるので、血漿分画製剤の感染リスクは、輸血用血液製剤と比べて大幅に低くなっています。

表3-9 血漿分画製剤の種類

血漿分画製剤の種類	主な形状	主な用法	主な効能・効果
人血清アルブミン	液剤	静注・点滴	熱傷、浮腫等を伴うネフローゼ症候群、肝硬変症、出血性ショック等の治療
乾燥人フィブリノゲン ^{注3}	粉末	静注	先天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の抑制
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	粉末	静注・点滴	血友病A患者の第Ⅷ因子の補充・出血傾向の抑制
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	粉末	静注	血友病B患者の出血傾向の抑制
インヒビター製剤	粉末	静注	第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価の高い患者の血液凝固活性を補い、出血傾向を抑制
乾燥濃縮人血液凝固第ⅩⅢ因子	粉末	静注	先天性及び後天性第ⅩⅢ因子欠乏による出血傾向の抑制
活性化プロトロンビン複合体	粉末	静注	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制
トロンビン ^{注3}	粉末	噴霧・経口	上部消化管出血、通常の結紮で止血困難な出血の抑制等
人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	無又は低ガンマグロブリン血症 筋注用：麻疹、ポリオ、A型肝炎の予防及び症状の軽減 静注用：重症感染症、突発性血小板減少性紫斑病、川崎病等
抗HBs人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	B型肝炎の発症予防（針刺し事故、母子感染予防等）
抗D（Rho）人免疫グロブリン	粉末	筋注	Rh（-）の産婦における分娩後の抗D（Rho）抗体産生の防止等
抗破傷風人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	破傷風の発症予防及び発症後の症状改善
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	粉末	静注・点滴	先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群（DIC）
乾燥濃縮人活性化プロテインC	粉末	点滴	先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症等の治療
人ハプトグロビン	液剤	点滴	熱傷、輸血などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症等の治療
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	粉末	静注・点滴	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作の治療

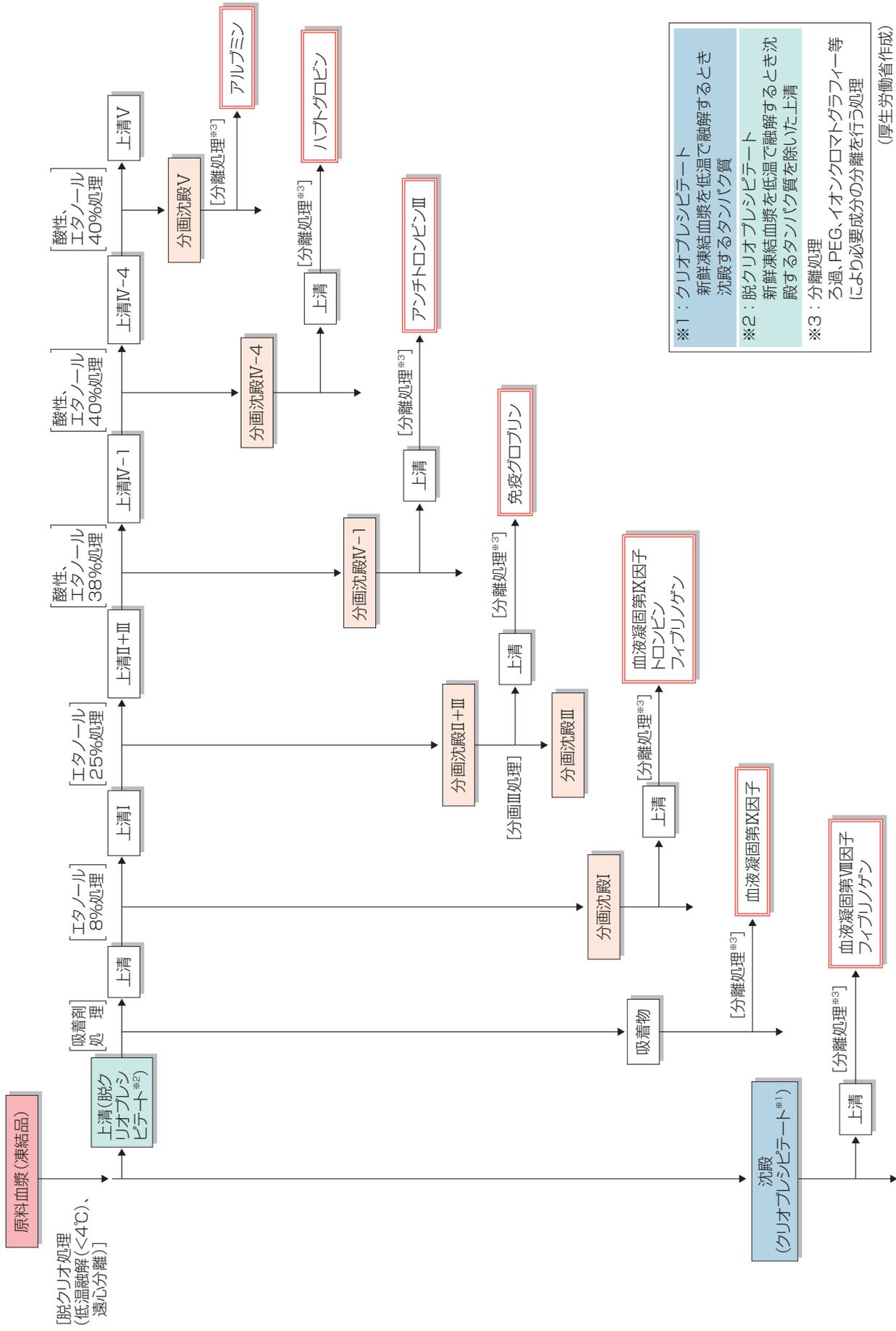
注) 1. 各製造販売業者及び輸入販売業者の添付文書等を基に厚生労働省作成。

2. 個別の製剤の形状、用法、効能・効果については、各製剤の添付文書を参照のこと。

3. これらの成分を用いた製剤として、組織接着剤がある。

表3-10 主な除去・不活化工程

除去・不活化法	概 要
低温エタノール分画	エタノールを用い、製剤に必要な成分だけを物理化学的に分解する。
SD処理	有機溶媒（Solvent）と界面活性剤（Detergent）を用いて、ウイルスや細菌の外殻膜（エンベロープ）を破壊する。
加熱処理	液状加熱、乾燥加熱、蒸気加熱等の方法により、ウイルスや細菌を失活させる。
ナノ・フィルトレーション	ナノ単位の孔径をもつウイルス除去膜を通し、ウイルスを除去する。



※1：クリオプレシピテート
新鮮凍結血漿を低温で融解するとき
沈殿するタンパク質

※2：脱クリオプレシピテート
新鮮凍結血漿を低温で融解するとき沈
殿するタンパク質を除いた上清

※3：分離処理
ろ過、PEG、イオンクロマトグラフィー等
により必要成分の分離を行う処理
(厚生労働省作成)

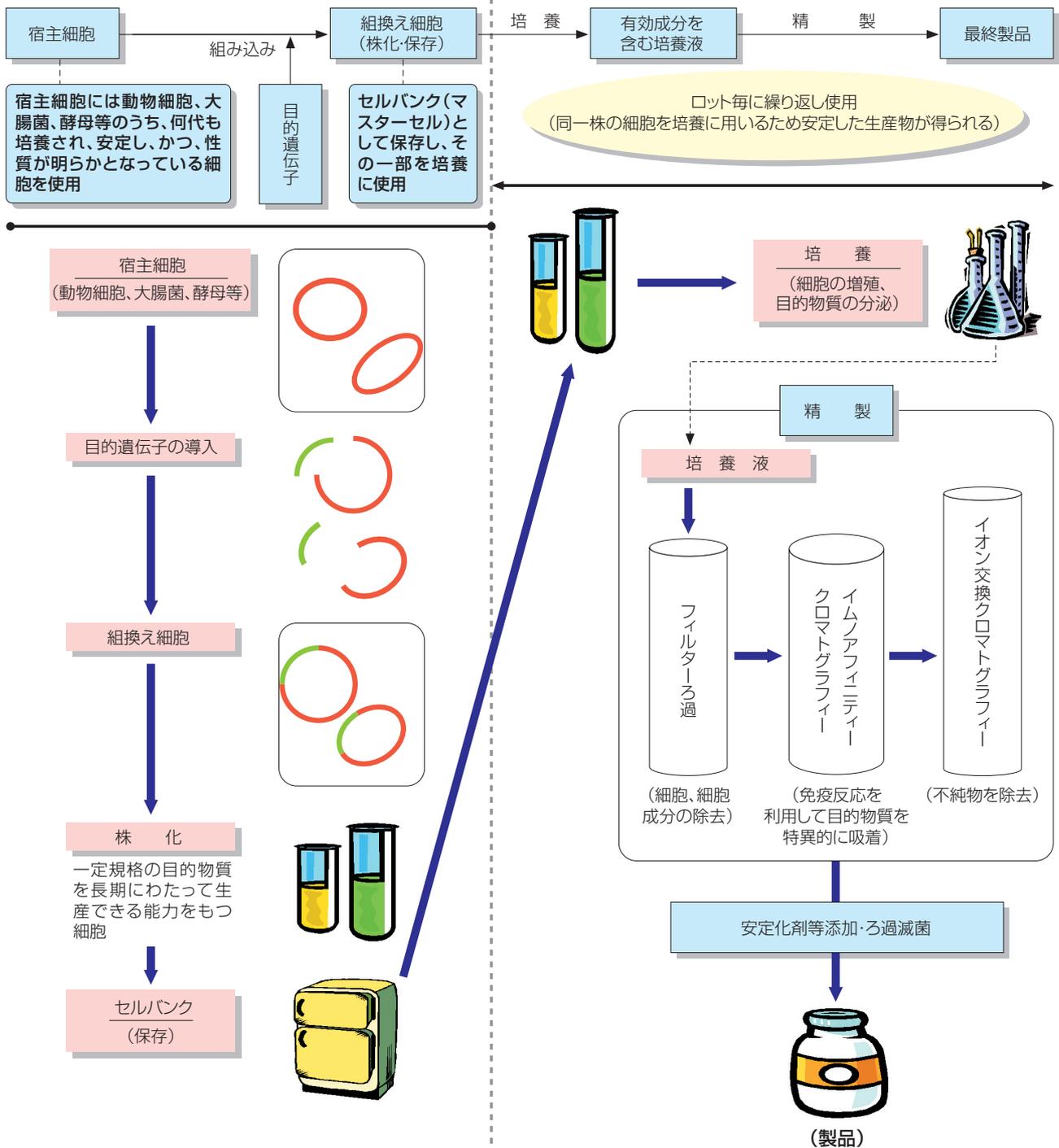
図3-9 コーン分画法の一例

○遺伝子組換え製剤の製造方法

遺伝子組換え製剤とは、遺伝子操作によって動物細胞又は大腸菌等のDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製剤のことです。リコンビナント製剤とも呼ばれています。図3-10に、その製造工程を示します。

血液製剤の代替医薬品としては、遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子、インヒビター製剤の一種である遺伝子組換え

え活性型血液凝固第Ⅷ因子に加え、平成20年5月には遺伝子組換え人血清アルブミン、平成22年1月には遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子、平成27年7月には遺伝子組換え人アンチトロンビンが実用化されました。第Ⅶ因子製剤、第Ⅷ因子製剤、第Ⅸ因子製剤及び第ⅩⅢ因子製剤は日本国内では製造されておらず、海外から輸入されています。



リコンビナント：遺伝子操作によるDNAの組換え分子を生細胞に移行して組換え体をつくること

図3-10 遺伝子組換え製剤の製造工程