

References

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estbeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 47:921-25.
2. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttle A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997;389:498-501.
3. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997;389:448-450.
4. Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1999;96:15137-15142.
5. **EMEA**
 - 5a CPMP Discussion Paper on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vCJD risk. November 2003, EMEA/CPMP/BWP/5136/03. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/513603en.pdf>
 - 5b CPMP Position Statement on Creutzfeldt-Jakob disease and plasma-derived and urine-derived medicinal products. February 2003, EMEA/CPMP/BWP/2879/02. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902en.pdf>
 - 5c Summary Report of EMEA Expert Meeting on Human TSEs and medicinal products derived from human blood and plasma, 1 December 2000, EMEA/CPMP/BWP/450/01, 28 March 2001. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/045001en.pdf>
 - 5d Report of EMEA Expert Workshop on Human TSEs and plasma-derived medicinal products, 15-16 May 2000, EMEA/CPMP/BWP/1244/00, 26 July 2000. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/regaffair/124400en.pdf>
 - 5e EMEA Workshop on application to pharmaceuticals of assays for markers of TSE, February 1999, CPMP/257/99. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/bwp/025799en.pdf>
 - 5f CPMP Position Statement on New variant CJD and plasma-derived medicinal products, February 1998, CPMP/201/98. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/020198en.pdf>
6. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-421.
7. **European Commission**
 - 7a Directive 2002/98/EC of the European Parliament and Council setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83 EC, OJ L 33, 8.2.2003, pp. 30-40. http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-1/new_v1/Dir2002-98_EN.pdf

- 7b Commission Directive 2004/33/EC implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components, OJ L 91,30.3.2004, pp.25-39.
- 7c Council Recommendation of 29 June 1998 on the suitability of blood and plasma donors and the screening of donated blood in the European Community (98/463/EC), OJ L 203 pp.14-26.
http://europa.eu.int/eur-lex/pri/en/oj/dat/1998/l_203/l_20319980721en00140026.pdf
- 7d Statement of Commissioner Byrne on possible vCJD transmission by blood. Brussels, 18 December 2003, IP/03/1781.
<http://europa.eu.int/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/03/1781&format=HTML&aged=0&language=EN&guiLanguage=en>
- 7e Summary Statement of Technical Meeting of Blood Experts related to vCJD transmission. Luxembourg 20 January 2004, D(2004) FMD/360007.

8. **European Commission: SSC and SCMPMD**

SCMPMD

- 8a Opinion on the Safety of Human-Derived Products with Regard to TSE's, adopted on 18 January 2002.
http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out40_en.pdf
- 8b Opinion on update of the opinion on the Risk Quantification for CJD Transmission via Substances of Human Origin, adopted on 16 February 2000.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out28_en.pdf
- 8c Opinion on the Policy Regarding the Use of Blood and Blood Products adopted by Written Procedure on 24 March 1999.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out20_en.html
- 8d Opinion on the risk quantification for CJD transmission via substances of human origin, adopted on 21/10/98.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scmp/out12_en.html

SSC

- 8e Opinion on the Implications of the Recent Papers on Transmission of BSE by Blood Transfusion in Sheep (Houston et al, 2000; Hunter et al, 2002), adopted September 2002.
http://www.europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out280_en.pdf
- 8f Opinion on the Implications of the Houston et al paper in The Lancet of 16 September 2000 on the Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. (The Lancet, Vol.356, pp999-1000;955-956;1013).
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out143_en.pdf
- 8g Oral exposure of Humans to the BSE agent: infective dose and species barrier adopted by the SSC at its meeting of 13-14 April 2000 following a public consultation via Internet between 6 and 27 March 2000.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out79_en.pdf
- 8h Opinion on the Human Exposure Risk (HER) via food with respect to BSE - Adopted on 10 December 1999.
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out67_en.html

9. WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in relation to Biological and Pharmaceutical Products. 2003.
<http://www.who.int/biologicals>
10. Council of Europe Recommendation Rec(2001)4 on the prevention of the possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD) by blood transfusion.
[http://social.coe.int/en/QofLife/recomm/R\(01\)4.htm](http://social.coe.int/en/QofLife/recomm/R(01)4.htm)
11. UK Monthly Creutzfeldt Jakob disease statistics.
http://www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/CJD/CJDGeneralInformation/CJDGeneralArticle/fs/en?CONTENT_ID=4032396&chk=5shT1Z
12. European CJD statistics.
www.eurocjd.ed.ac.uk/vCJD.htm
13. French Monthly Creutzfeldt Jakob disease statistics.
http://www.invs.sante.fr/publications/mcj/donnees_mcj.html
14. Andrews N. Further evidence that vCJD incidence in the UK is currently in decline. *Eurosurveillance Weekly* 2004;8(20):13/05/2004.
15. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCardle L, Ritchie D, Penney M, Hegazy D, Ironside JW. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *Journal of Pathology*, 2004;203:733-739.
16. Ghani AC, Donnelly CA, Ferguson NM, Anderson RM. Updated projections of future vCJD deaths in the UK. *BMC Infect Dis* 2003;3:4.
17. Kelly C. Tonsil study provides estimate of the number of people in the UK who could be incubating vCJD. *Eurosurveillance Weekly* 2004;8(24):10/06/2004.
18. Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, Collinge J. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001;358:171-180.
19. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, Masson S, Bishop M, McCardle L, Ironside JW. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *American Journal of Pathology* 2004;164:143-153.
20. Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A. Extraneural pathologic prion protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *New England Journal of Medicine* 2003;349:1812-1820.
21. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001;358:208-209.
22. Brown P, Rohwer RG, Dunstan BC, MacAuley C, Gajdusek DC, Drohan WN. The distribution of infectivity in blood components and plasma derivatives in experimental models of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 1998;38:810-816.
23. Brown P, Cervenáková L, McShane LM, Barber P, Rubenstein R, Drohan WN. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999;39:1169-1178.
24. Taylor DM, Fernie K, Reichl HE, Somerville RA. Infectivity in the blood of mice with a BSE-derived agent. *Journal of Hospital Infection* 2000;46:78.

25. Cervenakova L, Yakovleva O, McKenzie C, Kolchinsky S, McShane L, Drohan WN, Brown P. Similar levels of infectivity in the blood of mice infected with human-derived vCJD and GSS strains of transmissible spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2003;43:1687-1694.
26. Bons N, Lehmann S, Mestre-Francès N, Dormont D, Brown P. Brain and buffy coat transmission of bovine spongiform encephalopathy to the primate *Microcebus murinus*. *Transfusion* 2002;42:513-516.
27. Herzog C, Salès N, Etchegaray N, Charbonnier A, Freire S, Dormont D, Deslys J-P, Lasmézas CI. Tissue distribution of bovine spongiform encephalopathy agent in primates after intravenous or oral infection. *Lancet* 2004;363:422-28.
28. Lasmézas CI, Fournier J-G, Nouvel V, Boe H, Marcé D, Lamoury F, Kopp N, Hauw J-J, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys J-P. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: Implications for human health. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2001;98:4142-4147.
29. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N, Bostock CJ. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
30. Hunter N, Foster J, Chong A, McCutcheon S, Pamham D, Eaton S, MacKenzie C, Houston F. Transmission of prion diseases by blood transfusion. *Journal of General Virology* 2002;83:2897-2905.
31. Cervenakova L, Brown P, Hammond DJ, Lee CA, Saenko EL. Review article: Factor VIII and transmissible spongiform encephalopathy: the case for safety. *Haemophilia* 2002;8:63-75.
32. Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J. Biol. Chem.* 2001;276:31479-31482.
33. Ricketts MN, Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy update and implications for blood safety. *Clin Lab Med* 2003;23:129-37.
34. **AFSSaPS.**
- 34a Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les produits de santé et par les tissus et les fluides d'origine humaine. Actualisation des données du rapport du groupe *ad hoc* de décembre 2000, Février 2004.
<http://afssaps.sante.fr>
- 34b Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labiles. Actualisation des données du rapport du groupe *ad hoc* de décembre 2000, Mars 2003.
<http://afssaps.sante.fr>
- 34c Analyse du risque de transmission de la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob par les médicaments d'origine humaine et par les produits sanguins labile. Actualisation des données du rapport du groupe *ad hoc* de décembre 2000, Février 2002.
<http://afssaps.sante.fr>
- 34d Analysis of the risk of transmission of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood and its derivatives", Recommendations of expert group convened at the initiative of AFSSaPS, 11 December 2000.
<http://afssaps.sante.fr>

- 34e Revision of measures to minimise the risk of TSE transmission via blood products”, Report of expert group convened under the aegis of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) and the Etablissement Français du Sang (EFS), February 2000. <http://afssaps.sante.fr>

欧州医薬品審査庁 (EMA) CJD 及び 血漿・尿由来医薬品に関する 医薬品委員会 (CHMP) 見解声明を発行

欧州医薬品審査庁は、2004年6月23日に、「クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 及び血漿・尿由来医薬品に関する医薬品委員会 (CHMP) 見解声明」(EMA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1) を発行した。

これは、1998年2月に発行された「新変異型CJD及び血漿由来医薬品に関するCPMP見解声明」(CPMP/201/98) に代わって2003年2月に発行された「クロイツフェルト・ヤコブ病及び血漿・尿由来医薬品に関するCPMP見解声明」(EMA/CPMP/BWP/2879/02) の第1回改訂版である。

最近、英国において輸血を介するvCJD伝播の2番目の可能性例が確認され、血液や血液製剤を介するvCJD伝播への関心が高まっていることから、以下に本見解声明の翻訳を紹介することとした。

欧州医薬品審査庁 (EMA)

ロンドン、2004年6月23日
EMA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 及び血漿・尿由来医薬品に関する CHMP 見解声明

要約

これまでの疫学的証拠からは、孤発性・家族性・医原性のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) が、血漿由来医薬品によって伝播されるかどうかは証明されていない。供血者が孤発性・家族性・医原性のCJD患者であることが後に確認された場合、それが血漿由来医薬品を回収する正当な理由とはならないという、これまでのCPMPの見解に変化はない。

変異型CJD (vCJD) は新興疾患であり、その最終患者数は不明である。vCJDでは、末梢組織における感染性・異常プリオン蛋白質が孤発性CJDに比べて広範囲かつ高濃度で分布している。感染性がヒト血液中に存在するかどうかは知られていないものの、輸血により伝播された可能性のあるヒトvCJD例が最近報告されている。

英国滞在歴がvCJDの危険因子と見なされている点を踏まえて、英国政府は自国の血漿からの分画の廃止を決定した。危険期間中に長期に及ぶ英国滞在歴のある供血者を分画用血液および血漿供血の対象から除外することは、この決定と一貫したものである。1980年の初めから1996年の末までの間に、累積で1年以上の英国滞在歴がある供血者を分画用血液および血漿供血の対象から除外する内容の勧告がなされている。ある供血者の英国滞在歴が除外の対象に該当すると供血後に判明した場合、当該パッチを回収すべきとの勧告はなされていない。これは非常に控えめな予防策であるためである。

ヒト血漿中にvCJD感染性が存在したとしても、血漿由来医薬品の製造工程によって感染性が抑制されることが、これまでに得られたデータによって示されている。現在、製造業者は、自社の製造工程による感染性抑制能力を、段階的な取り組みによって評価するよう求められている。また、この評価の節ごとに、製造業者は管轄官庁と協議することが推奨されている。CHMPおよび同庁のバイオテクノロジー作業部会 (BWP) は、これらの勧告や検討中の措置について今後も継続して取り組む予定である。

この勧告の補助的手段として、CHMPおよびBWPは、外部の専門家の協力を得て、vCJDのリスクに関して製造工程をどのように調査するべきかを示す手引きを作成中である。また、CHMPおよびBWPは、今後起こりうる問題点を検討する準備を整えつつある。

こうした見解の根拠として、採取血液および血漿から血漿由来医薬品を製造している園でさらに多くのvCJD患者が今後発生したとしても、特定の工程によって伝達性海綿状脳症 (TSE) の感染性が除去されるとすでに証明されていれば、過去の製品の安全性が再保証され、分画製造の継続が正当なものであるとの証明の一助となりうる点が挙げられる。

2001年、TSEに罹患した動物およびヒトの尿から異常プリオン蛋白質が検出されたとの報告がなされた。現在この分野における研究成果が待たれている一方、尿由来医薬品の製造工程に関する情報が集められつつある。その総説では、比較的小規模で充分に限定された尿提供者の集団に製品が由来する場合、尿提供者選別基準の適用が実施可能な方策であることが示された。さらに、TSEが出発原料に存在したとしても、TSEの感染性を理論的に除去させる処理段階が、少なくとも1つは製造工程に含まれていることが示された。尿由来医薬品は英国で集められた尿を原料としていないことは注目される。

この総説やその他の考察に基づき、実施可能な場合は、予防策として、選別のための除外基準を尿提供者集団に適用することが推奨される。CJDおよびvCJDに関しては、血漿由来医薬品製造の出発原料を提供する供血者に対して用いられるのと同じ除外基準を適用すべきであるが、供血者の場合とは異なり、提供の度に確認されることはないと思われる。自社の製造工程が感染性除去能をいまだ理論的に評価していない尿由来医薬品の製造業者は、この評価を実施し、結果を管轄官庁に報告するべきである。

1. 緒言

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）は希少な神経変性疾患であり、1年に100万人あたり約15～2人が死亡している。CJDは、自然発現したり（孤発性）、特定の遺伝的変異を有する家系において高頻度で現れたり（家族性）、医療行為による感染性物質への曝露によって発生したり（医原性）する。1996年には変異型のCJD（vCJD）が発見された。vCJDが、ウシの海綿状脳症（BSE）に関連する病原体によって起きることを示す強力な証拠が挙げられている。BSE汚染された食品への曝露を通じてvCJDが発生するというのもっとも可能性が高い仮説である。

1998年1月、1999年1月、1999年12月、2000年5月、2000年12月に開催されたEMEAの専門家会議およびワークショップで、vCJDを含むヒトTSEが議題となった。1998年2月には変異型CJDおよび血漿由来医薬品に関するCPMP見解声明が発表され、その後の会議の成果はEMEAのウェブサイトで公開された。2002年6月19日から21日にかけて、ヒトTSEおよび医薬品に関するEMEA専門家ワークショップが開催された。この会議で提出された科学的根拠に基づき、新しいCPMP見解声明が2003年に発行された。その後、2004年1月にもEMEA専門家ワークショップが開催され、vCJDに関する知見の現況が再検討された。このとき焦点となったのは、輸血によるヒトへの伝播の可能性に関する新たな報告であった。さらにこのワークショップでは、vCJDに関する製造工程調査についてのCPMP討議資料の討論が行われた。2004年1月の会議の報告書は、EMEAのウェブサイトで公開される予定である。

輸血用の血液および血液成分については、この見解声明では対象としない。欧州共同体における供血者の適格性および供血された血液のスクリーニングに関する勧告は、閣僚理事会勧告98/263/ECに記述されている。ヒト血液および血液成分に関する欧州法は、2003年2月8日に施行され、加盟国は2005年2月8日までにこれを国内法に移行させることとなっている。この法律に基づき、供血者の適格性基準を含む「血液および血液成分に関する特定の技術的要求事項に関する欧州委員会指令」が、2004年4月に施行された。

輸血によるvCJD伝播の疑い例が公表された後、2003年12月にバーン委員は、vCJDに関するEUの活動を強調し、英国から提出された最新の情報を検討するための血液管理委員会作業部会の開催を通知する声明を発表した。この会議は翌1月に開催され、概要声明が発表された。

欧州委員会の科学運営委員会（SSC）および医薬品医療機器科学委員会（SCMPMD）は、TSEに関して数多くの見解を公表しており、その中で輸血用の血液・血液成分または血漿由来医薬品とTSEとの関連性を指摘している。生物学的医薬品および医薬品との関連におけるTSEについてのWHOのガイドラインもまた、輸血用血液成分と血漿由来医薬品の両方がTSEとの関連性を有するとしている。欧州議会は、輸血用血液および血液成分に関する勧告を発表した。

2. 変異型CJDの現況

2004年6月の時点で、英国の公式発表によるvCJD患者数は、確定および疑い症例の合計で146人である（香港で発生した1例は英国人であり、英国の患者数に含まれている）。英国以外では、アイルランド、米国、カナダに各1人の患者が確認されており、おそらく英国で感染したと考えられる。しかし、フランスの患者6人とイタリアの患者1人には英国滞在歴がない。これら以外の国で患者が発生する可能性は否定できない。遺伝子型が決定されたすべての患者は、プリオン蛋白質（PrP）遺伝子の129番コドンにメチオニンのホモ接合体を有する。

英国における四半期ごとの死亡率の解析結果からは、英国でのvCJD発生率は今のところ低下しつつあることが示され

ている。しかし、発生率のグラフは長く尾を引いた形となったり、複数の流行のピークを示したりすることがあるため、データの解釈には注意が必要である。

外科的に切除された虫垂および扁桃から、リンパ網内系におけるプリオン蛋白質が沈着している検体をスクリーニングする研究が英国で行われ、vCJDが潜伏している可能性のある人の数の推定が試みられた。12,674件の虫垂および扁桃検体をスクリーニングした結果、3件の虫垂検体が陽性であった。しかし、これらのうち2件は、リンパ網内系における沈着のパターンがvCJD患者で見られるものとは異なっていたことから、これらは偽陽性であった可能性が高まっている。この可能性に関しては、リンパ網内系にプリオン蛋白質が免疫組織化学的に沈着することがvCJDに特有かどうかは不明であるが、他のどんな疾患（他のヒトプリオン病、種々の炎症状態、感染状態を含む）においても、このような現象は記述されたことがないと著者らは発表している。

発見された3件の陽性検体に関する統計解析から、vCJDが潜伏している可能性のある人の数について、次のような推定が得られた。

人口100万人あたり237人が感染（95%信頼区間(CI)：100万人あたり49～692人）

この推定を10～30歳の人口に適用すると、10～30歳の人口のうち、3,808人（95%CI：785～11,128人）にvCJDが潜伏している可能性があると考えられる。

これらの推定値は、臨床データのモデリングから得られた最新の予測値（95%信頼区間の上限は540人）よりも大きい。潜伏期にある人が後に臨床的に発病するかどうかは不明である。しかし、潜伏期例の推定数は、潜伏期間中の二次伝播（例えば供血や手術器具を介した伝播）の可能性という観点から重要である。英国で集められた供血からは、血漿由来医薬品は製造されていないことに注意する必要がある。

現在、より大規模の研究が実施予定である。この研究では、通常の扁桃摘出により除去された扁桃組織を全年齢層から10万人分集めて、将来に向けた国立の保管施設を設立し、試験を実施することになっている。

3. ヒトにおける感染性・異常プリオン蛋白質の組織分布性

組織分布性は、異常プリオン蛋白質（rPsc/PrPres）*を検出するか、または感染価測定によって調べられてきた。今までのところ、組織中におけるPrPscの検出は常に感染性を伴っているが、動物実験ではある種の状況において、PrPscが検出されなくても感染性が存在しうることが示されており、この点に注意が必要である。この知見は、PrPscの分析法の限界と関連している可能性があるが、原因が不明な例もある。したがって、異常プリオン蛋白質の組織または体液における分布に関するすべての研究において、感染価測定による確認を行うことが推奨される。

vCJDでは、孤発性CJDと比べて、PrPscのヒト末梢組織（リンパ網内系を含む）における分布範囲が広く、濃度が高いことが見いだされている。組織の感染価測定により得られているデータはわずかであるが、PrPscに関する知見と一致している。

※ PrPscは、哺乳類の多くの細胞で表面に結合している天然の蛋白質であるPrPcの異常なアイソフォームである。PrPcとPrPscは、proteinase K処理に対する耐性が異なっている。内在性のPrPcはproteinase Kによって完全に分解されるが、PrPscは部分的に分解されずに残る（PrPres濃度が上昇する）。

4. 血液中の感染性と血液を介した伝播性

4.1 動物の血液

TSE病原体を実験的に感染させた齧歯類の血液中には、低濃度の感染性が見いだされている。実験により、感染性の約半量は細胞性成分（主にバフィーコート）に存在し、残りは血漿中に存在することが示された。R111/Ta/Dkマウスに感染させたvCJD病原体は、家族性CJD病原体と定量的・定性的に同様の挙動を示すことが実験的に明らかにされている。マカザルで馴化されたBSE株を実験的に感染させたハイロネズミキツネザル（原猿類の一種）でも、バフィーコートで感染性が検出された。

齧歯類血液中の感染性は静脈注射によって伝播されたが、その効率は脳内投与の5～7分の1であった。マウス馴化vCJD病原体に関する研究において、バフィーコート画分の伝播効率は静脈内投与と脳内投与で同等であったが、血漿画分の場合は投与経路によって効率が異なることが見いだされた。しかし、霊長類における実験では、感染脳材料を静脈内投与し

た場合と脳内投与した場合の生存時間はほぼ同じであった。さらに、現在行われている種内輸血実験で得られた情報は、経口感染させたヒツジの実験的BSEや、自然に感染したヒツジのスクレイピーが、輸血によってヒツジに伝播しうることを示している。これらの実験からは、ヒツジ血液中に含まれる感染性の程度は確立できなかった。

欧州連合では、動物における伝播性に関するプロジェクトに資金を提供しており、それらの中には現在進行中の研究も含まれる。

4.2 ヒトの血液

英国では監視システムが構築され、後にvCJDを発症した供血者からの血液の受血者においてvCJDが発生しているかどうか調べられている。2003年12月18日の時点で、これに該当する供血者からの受血者が17人生存していた。

このように、後にvCJDを発症した英国の供血者から輸血された受血者を追跡した結果、1件の二次伝播疑い例が明らかになった。この患者が赤血球の輸血を受けた相手の供血者は、輸血の3年4ヵ月後にvCJDの症状を示した。輸血の6年半後、受血者にvCJDの臨床的徴候が初めて現れた。この患者は、確認されているvCJD患者の中で2番目に高齢である（60代後半）。この患者は、プリオン蛋白質遺伝子の129番コドンがメチオニンのホモであった。受血者のvCJD感染が食品汚染に起因するものである可能性を否定することはできないものの、統計解析によりその可能性は非常に低いことが示唆されている。この疑い例は、感染の臨床的徴候が発現する以前に、血液中の感染性が伝播するという、ヒツジの伝播実験から得られた知見と一致している。

1998年に、分画製剤の原料血漿は英国外のものとするという方策が実施されたが、1998年以前の分画製剤用の血漿プールには、後にvCJDを発症した供血者から得られた血漿20単位が含まれていた。2004年2月の時点で、血液分画製剤への曝露歴を有するvCJD患者は確認されていない。

上記の監視システムは、供血者の全国データベースの重要性や、供血者から受血者（およびその逆）の適及性を維持することの重要性を強調している。供血者の全国データベースが存在しなければ、vCJD患者が供血者であったかどうかを確認することは非常に困難である（英国での経験では、患者が供血したことがあるかどうかを家族に質問しても、信頼できる情報は得られないことが示されている）。適及性は、指令2002/98/ECの第14条に示された具体的必要条件である。

扁桃や脾臓といった末梢組織で感染性やPrP^{sc}を検出できる手法を用いても、vCJD患者の血液から感染性やPrP^{sc}が検出されないことから、感染性が血液に存在するとしても、そのレベルはこうした検出方法の感度を下回るものであることが示されている。CJD患者（孤発性、医原性、変異型）の血液に含まれる感染性物質を検出する伝播実験の検討からは、伝播報告はいくつかあるものの、大半の研究では感染性物質が検出できなかったことが分かる。ヒトPrP^{sc}導入トランスジェニックマウスを用いた試験で、孤発性CJD患者の血液において感染性物質は検出されなかった。他にも、ヒト血液の感染性物質を検出するための実験が進行中である。

リスク評価の目的からは、静脈内投与と脳内投与の相対的な伝播効率 $1:1$ であるという最悪の仮説を採用することが推奨される。これは、動物実験によって現在までに得られている情報から、静脈内投与が効率のよい伝播経路となりうること、また、場合によっては脳内投与と同程度の伝播速度や潜伏期間を与えることが示されているためである（4.1節を参照のこと）。

5. 検出技術

血液中におけるPrP^{sc}の検出を目的とした複数の技術が、現在開発中である。代用マーカーに基づく手法も研究途中の段階にある。どの手法も、開発とバリデーションは進行中であるが、スクリーニングテストはまだ実施されていない。

WHOは数種類の標準試料を提供しており、他の材料も開発中である。これらの標準試料は、感染性生物学的検出法に対する検出法の校正に利用することができるであろうし、また、異なる検出法の性能を比較する共同研究に用いて、それらの検出法が十分な感度と特異性を有し、血液スクリーニング用としてさらなる評価を行う価値があるかどうかを調べることができる。

6. 白血球除去

白血球除去は、血液および血液成分に含まれる白血球の濃度を減少させる目的で輸血製剤に施される。予防的方策として白血球除去を考慮することの根拠には、次のようなものがある。

・vCJDにおけるリンパ網内系の関与

・細菌類を用いた実験での、バフィーコート（白血球と関連する）における低レベル感染性の検出

輸血用血液および血液成分における白血球除去に関するSCMPMDの見解では、できるだけ完全に白血球を除去することは予防手段となりうると述べられている。分画用の血漿に関するSCMPMDの見解を以下に記す。

「結論としては、vCJD伝播の予防として、白血球除去や細胞および細胞断片を除去するその他の手法を、分画用の血漿に導入すべきであることを示すような科学的な根拠はこれまでのところ存在しない。この疑問は、実験によりさらに探求すべきである。」

血漿由来医薬品に関しては、白血球除去によって、白血球からの感染性の解離が促進され、結果として血漿部分の感染性が増加するのではないかとという理論的な懸念がある。

ただし、2002年のEMAワークショップで報告された、英国における白血球除去に関する研究の結果では、白血球除去によって細胞の断片化や溶解が惹起されることはないことが示されている。

白血球除去が分画用の血漿に含まれる感染性を有効に除去することを支持するようなデータは現時点では存在しない。2004年のEMAワークショップで報告された、ハムスターを用いたある研究では、全血からの白血球除去により、感染性が約50%抑制されたという結果が出ている。感染血の白血球除去については、感染価測定法によりさらに調査する必要がある。白血球除去に関する調査プロジェクトは現在、欧州連合から資金提供されている。

7. 血漿由来医薬品の製造工程

現在実施されている研究の多くは、異なる病原体株や、起源および精製度が異なるスパイク物質を用いて行われており、また、PrPresや感染性の分離状況を追跡するための分析方法も、研究によって異なっている。製造工程を調査するためのスパイク試験については*in vitro* assayを有効に用いることができるが、そのようにして得られた結果は、この分野の文献で過去に報告されている感染価測定の結果と関連づけることが重要である。

こうした研究では、種々の製造工程（遠心分離、デプスフィルトレーション、クロマトグラフィー、ナノフィルトレーションなど）について、感染性除去の効果が調べられてきた。得られたデータは、血漿由来医薬品の製造に一般的に利用されている工程によって、感染性が除去されることを支持している。しかし、データの解釈には注意が必要である。なぜなら、ある工程の有効性は多くのファクター（工程の条件、検体中の病原体の状態など）に依存するからである。したがって、感染性除去の有効性は、製造業者によって異なると考えられる。

脳内接種により感染させた細菌類の血液を用いた実験により、分画工程が血漿に内在する感染性の除去に寄与することが示されている。2002年および2004年のEMAワークショップにて報告された予備的な情報は、内在する感染性が、スパイク試験から予想されるよりも多くの製造工程をすり抜けて残存しうることを示唆している。この分野では、内在する感染性の分離および除去や、スパイク試験で得られたデータとどの程度比較できるかについて、さらに研究を進める必要がある。

8. 尿中の感染性

Shakedらは、TSEを発現したハムスター・ウシ・ヒトの尿において、プロテアーゼ耐性型PrPアイソフォーム(UPrPsc)が検出されたことを報告した。しかし、この研究においてUPrPscをハムスターの脳内に接種しても、プリオン病の臨床的徴候は起こらなかったことは注目に値する。これらの知見はまだ確認が必要な段階であり、追試が実施されているところである。

尿由来医薬品（特にgonadotrophins）が広く利用されてきた過去25年間に得られた疫学的証拠からは、孤発性CJDに起因するリスクは示されていない。なお、下垂体由来gonadotrophinsの使用を通じたCJDの医原性伝播が、疫学的証拠により数例特定されていることから、尿由来gonadotrophinsからの伝播が起っていたとすれば、これまでに発見されているであろうと考えられる。

9. 勧告と提案

9.1 孤発性・家族性・医原性CJDと血漿由来医薬品

これまでに集められた疫学的証拠は、孤発性・家族性・医原性CJDが、血液、血液成分、血漿由来医薬品によって伝播

することを示していない。それにもかかわらず、供血者選別基準には、CJD発症リスクが高い供血者を除外する項目が含まれている。下記の永久供血停止基準は、欧州委員会指令2004/33/ECに明記されている。

- ・ TSE発症リスクにつながる家族歴を有する者
- ・ 角膜または硬膜の移植を受けたことがある者
- ・ ヒト下垂体由来医薬品による治療を受けたことがある者

供血後に供血者のCJDまたはCJD危険因子に関する情報が得られたことによる血漿由来医薬品バッチの予防的な回収は、特定製品の深刻な供給不足をもたらした。

供血者が後になって孤発性・家族性・医原性のCJDであることが確認されたとしても、そのことは血漿由来医薬品を回収する正当な理由とはならないというCPMPの勧告は、現在までの疫学的証拠に基づき、変更なく維持されている。さらなる疫学的試験の実施が望まれる。

9.2 変異型CJDと血漿由来医薬品

変異型CJDは新たに出現した病原体である。今後発生するvCJDの患者数や、感染性が血液中に存在するかどうかについては、まだ不確定である。変異型CJDは、孤発性CJDとは異なる末梢組織分布性を示す。疫学的証拠は、時間尺度の点でも患者数の点でもごく限られたものであり、vCJDが血液、血液成分、血漿由来医薬品によって伝播するか否かに関する結論を得るには不十分である。しかし、現在、輸血によるヒト間伝播の疑い例が1件存在する。

下記の方策は、血漿由来医薬品による病原体伝播のリスクを最小限とすることを目的としている。

9.2.1 除外基準

a) 国に基づく除外に関する考察

明確な疾患を伴う変異型CJD患者は、重症であるため供血は不可能であり、たとえ供血しようとしても供血者スクリーニングの時点で対象から外されると考えられる。しかし、潜伏期間中または初期臨床段階にあると推測される供血者を検出するスクリーニングテストは存在しない。したがって、高リスクを有する可能性がある供血者を特定するためには、他の手法が考慮されている。

英国の血漿

英国滞在歴はvCJDの危険因子と見なされており、そのため英国では、自国の血漿からの分画の廃止を決定した。

英国滞在期間に基づく供血者の除外

英国の供血者は、自国で血漿由来医薬品を製造するための血漿供血の対象から除外されている。これは英国に長期間滞在したことがある供血者を除外することと一貫性が保たれている。これを裏付ける事実として、英国に長期間滞在したという危険因子を有するvCJD患者が他国で見いだされた点が挙げられる。

したがって、1980年の初めから1995年の末までの間に、累積で1年以上英国に滞在したことがある供血者を、分画用血液および血漿供血の対象から除外するべきであるとの勧告がなされている。血漿由来医薬品に関する英国滞在累積期間の上限値の設定については、内在性のBSEリスクや、医薬品製造用の血液・血漿が不足するリスクを考慮して、それぞれの国で計算された利益およびリスクバランスに従って決定することが強く勧められる。国が定める英国滞在累積期間の上限は、1年以下とすることが勧められる。血漿由来医薬品に関しては、除外対象となる英国滞在期間を3ヵ月、6ヵ月、1年のいずれにしても、方策の有効性にはほとんど違いがないからである。

各国は、分画用血液および血漿の供血者の除外に関して、1年よりも厳しい上限値（例えば6ヵ月）を課すことも考えられるものの、上限値が1年までの他国からの血漿由来医薬品は受け入れることになるであろう。

この勧告の根拠にある原則は、英国滞中に起因する高リスクを有する供血者を除外すること、および、自国の血漿からの分画を廃止した英国の決定と一貫性を持つことである。このことは、2003年2月に発行された見解声明の第1版で、さらに詳しく説明されている。

この方策が実行される以前に集められた血液および血漿から製造された製品バッチの安全性は疑われていない。したがって、そうしたバッチはそのまま市中に流通できるし、回収の対象とはならない。

フランスの血漿

フランスは現在、英国以外で唯一、英国滞在歴とは無関係のvCJD患者を数多く抱えている国である。食品経由のBSE曝露に関するフランスのリスクは、英国の20分の1と見積もられている。フランスは2000年12月、フランスの血液や血漿を原料とする分画製剤によるvCJD伝播リスクの解析結果を公表した。その結論は、フランスで集められた血漿は分画用としての使用継続が可能であるというものであった。血漿由来医薬品の安全限界は充分であると考えられた。しかし、製品によっては安全限界をさらに拡大することが勧告された（例：第Ⅶ因子に関するナノフィルトレーション処理が2001年

1月に導入された)。輸血用血漿と同様に、分画用血漿から白血球除去を行うことも予防策として推奨された。

その後、2002年、2003年、2004年に公表された解析結果で、これらの結論が再確認された。

累積で長期間フランスに滞在したことがある供血者

フランス滞りに伴うリスクは、英国滞りと比較して低いため、累積で長期間フランスに滞在したことがある供血者を除外することは推奨されていない。フランスのリスクが英国の20分の1であることに基づくと、英国に累積で1年間滞在した供血者は、危険とされる期間中フランスに20年間滞在した供血者と同等である。

結論

除外される供血者の大半は、後になっても発病することはないため、国に基づく除外は非効率的である。血漿由来医薬品の主要生産国において、その国で集められた分画用の血漿の使用が中止されるようなことがあれば、不足を補うための余剰血漿量が欠乏するであろう。

b) その他の考えられる除外基準

欧州委員会指令2004/33/ECは、vCJD対策としてさらに供血停止基準を設けることが予防策として推奨されるとしている。

その他の考えられる除外基準としては、輸血を受けた者（受血者一般、または英国で輸血を受けた者）、移植を受けた者、脳外科手術を受けたことがある者を恒久的に除外するといったものがある。

供血者が減ること、およびそれによって供給に問題が生じることのリスクを考慮して、注意が必要である。こうした基準は、血液、血液成分、血漿由来医薬品のいずれにも適用できるため、指令2002/98/ECの範囲内でさらに検討を重ねることが妥当である。欧州委員会が2004年1月に招集した血液専門家会議では、血液成分の調製、受血者の追跡および監視、血液の最適な利用などと並んで、除外基準について検討が行われた。

9.2.2 白血球除去

血漿由来医薬品に関しては、何らかの勧告を作成する以前に、白血球除去が血漿（回収血漿またはアフレーシス血漿）中の感染性に及ぼす効果を調べた研究の成果が必要である（この点に関するさらなる考察については前記6.を参照のこと）。

9.2.3 血漿由来医薬品の製造工程

得られているデータは、製造工程の段階で感染性を除去することを裏付けている。製造業者は、自社の製造工程の感染性除去能がどの程度であるかを評価する必要がある。これは、下記の記述や流れ図に示したような、段階的な取り組みによって行われるべきである。また、この評価の節目ごとに、製造業者は管轄官庁と協議することが勧められている。感染価測定を実施したり、感染性除去能を上げるために製造工程を追加したりするなどの決定は、当該製品のすべての利益・危険因子を十分に考慮した後で、初めて行われるべきである。

製造業者はまず最初に、自社の製造工程と感染性除去に関する公表データを比較し、自社の製造工程が有する理論的な感染性除去能力を推定する（下記流れ図の1.）。

製造工程に関する一般的な情報は有用な背景的情報をもたらすものの、ある製造工程の実際の有効性は、その工程に特有の条件に左右されると考えられる。製造業者は、公表データと自社製造工程の関連性を考慮し、感染性除去能がデータと同程度であると期待できるかどうかを検討する必要がある。

当該データと同程度の感染性除去能が期待できないとの結論に至った場合では、自社製造工程の主要な処理段階について、生化学的アッセイを用いた調査を製品ごとに行うことが製造業者に推奨される。その際、除去能が最も低い製品についての調査を優先して行う（下記流れ図の2.）。

類似の工程（エタノール分画など）に関して、生化学的アッセイの結果が感染性のデータと明確に関連づけられている場合は、生化学的アッセイを用いた調査で充分である。しかし、そうした相関が確立されていない場合（新しい処理段階など）や、その処理段階が特定の製品からの感染性除去に必須である場合（その処理段階が唯一の除去工程である場合など）、そうした重要な処理段階については感染価測定により確認調査を行うべきである（下記流れ図の3.）。

これらの段階を経ることにより、製造業者は自社の製造工程の感染性除去能を評価できる（下記流れ図の4.）。

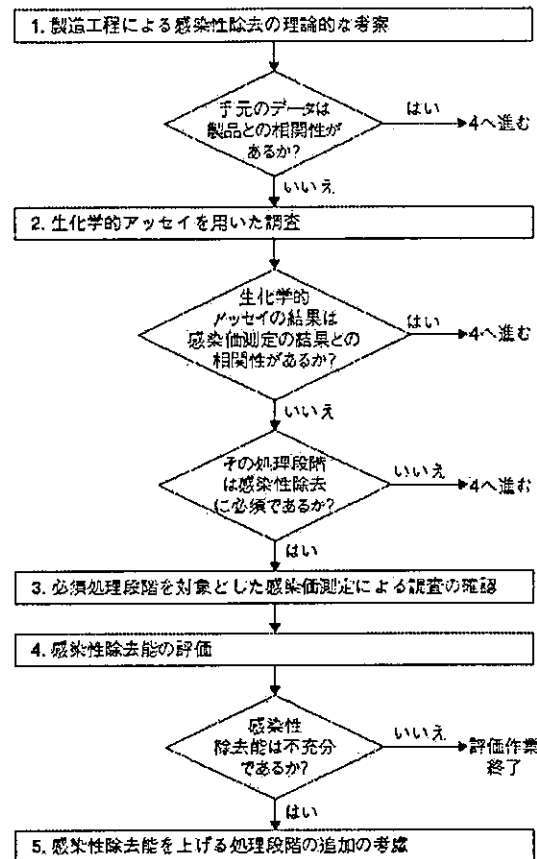
感染性除去能が充分でない場合、安全性や品質、既存の製品の入手可能性に悪影響を及ぼさずに、感染性除去能を上げるような処理段階の追加を実行できるのであれば、製造業者はそうした措置を考慮すべきである。このような場合、管轄官庁との協議が推奨される（下記流れ図の5.）。

製造業者は、製造工程が有する理論的な感染性除去能力の推定結果、および製品ごとの調査結果を、医薬品担当の管轄官庁に報告し、情報を利用できるようにする必要がある。血漿由来医薬品に関して新たな販売認可を申請する業者は、こうした情報を申請書類に添付することが求められる。製品ごとの調査の結果が申請の時点で提出できないのであれば、調

査の予定内容と時期を記載するか、あるいは、それ以上の調査を実施する必要がないことを裏付ける理由を説明する必要がある。理論的な感染性除去能力の推定結果は、申請書に必ず記載されるべきである。

CHMPおよびそのバイオテクノロジー作業部会（BWP）は、これらの勧告や検討中の措置について今後も活動を続ける予定である。

この勧告の補助的手段として、CHMPのバイオテクノロジー作業部会は、外部の専門家の協力を得て、vCJDのリスクに関して製造工程をどのように調査するべきかを示す手引きを作成中である。



流れ図 血漿由来医薬品の製造工程が有する感染性除去能力の推定

注意事項：この流れ図は、上記の記述と合わせて読む必要がある。この推定の節目ごとに、管轄官庁と協議することが推奨される。感染性除去能力が最も低い製品についての調査を優先して行うこと。

9.2.4 供血後に情報が得られた場合のバッチの回収

vCJDに関する正確な情報が少ない点から考えて、供血者が後になってvCJDを発症した場合に血漿由来医薬品のバッチを回収することは賢明である。その際、血漿由来製剤を賦形剤として含む医薬品も回収対象とすべきである。ただし、いずれの場合も、代替品が利用できない必須医薬品にもたらされる影響について、管轄官庁が慎重に検討するべきである。

血漿由来製剤が他の医薬品の製造に用いられている場合については、個別に検討することが適切であろう。その際検討されるのは、製品の性質、使用量、製造工程および後工程のどこで用いられているかといった点である。

供血がどのように利用されるかは、可能な限りロックバックを実行する必要がある。管轄官庁、公的医薬品管理機関、監視センター、供給チェーンは、そのバッチの供給が終了しているかどうか、すべての製品バッチおよび中間製品について知らされていないなければならない。

ある供血者について英国滞在歴のために除外対象にするべきであると、供血後に判明した場合、当該バッチの回収必要

性についての勧告はなされていない。これが非常に控え目な予防策であるためである（9.2.1節を参照のこと）。

9.2.5 賦形剤として、または製造工程で利用されるアルブミン

アルブミンの製造に用いられる分画工程中の感染性除去に関して得られているデータによって、アルブミンによる感染性伝播リスクは非常に低いことが示されている。それにもかかわらず、血漿プールの対象供血者が後になってvCJDを発症した場合は、アルブミンが賦形剤として用いられている場合であっても、予防策として回収が推奨されている。通常、賦形剤として利用されるのは少量であるため、ある1つのアルブミンのバッチからは、いくつもの医薬品のバッチが作られる可能性がある。その結果、回収は製品在庫すべてに影響を及ぼし、深刻な供給不足をもたらす可能性がある。従って、供給に対する悪影響を避けるため、企業はバッチ回収の可能性ができるだけ低くなるよう、血漿の起源を検討し、原料供給国を選択する必要がある。

賦形剤として、あるいは製造工程で用いられる血漿由来アルブミンの代替品開発が推進されているが、これは困難な作業であり（開発、バリデーションの他、通常は非臨床試験および臨床試験が必要である）、長期間を要すると考えるべきである。

9.2.6 代替品の利用

可能な場合は、血漿由来医薬品の代替品を利用することが考慮できる。これについては、ユーザーが個々の患者のニーズを考慮しながら選択できるように一任されるべきである。アルブミンのような血漿由来製剤は、遺伝子組み換え製品の製造に用いられる点に注意する必要がある。

9.2.7 最適な利用

血漿由来医薬品を最適な条件で利用することが勧められる。そうすることで、リスクに対する利益が最大となるであろう。

9.3 尿由来医薬品

尿由来医薬品に関する勧告は、次のような知見に基づいている。

- 疫学的証拠は、孤発性CJD患者を起源とする尿由来医薬品がリスクを有することを示唆していない。
- UPrPacをハムスターの脳内に接種しても、プリオン病の臨床的徴候は発現しなかった。
- 尿中に感染性が存在するかどうかについてはまだ不確実な部分があり、さらなる研究の成果が期待される。
- 製造工程の検討については下記に述べる。

CPMPのバイオテクノロジー作業部会は、尿由来医薬品の製造工程に関する検討をまとめた。これには、特定の製品（比較的少数で、充分に限定された尿提供者の集団から得られたホルモンなど）に関して、製造業者によっては、除外基準を設けて尿提供者を選別していることを示している。非常に大規模な提供者集団から製造される他の製品（ウロキナーゼなど）に関しては、こうした方策を適用することは困難である。尿由来医薬品は英国で集められた尿を原料としていない点に注目すべきである。

この製造工程に関する総説では、出発原料に感染性が存在したとしても、それを理論的に除去できる処理段階が、個々の製造工程に少なくとも1つは存在することが示された。

これらの知見に基づき、実施可能な場合は、予防策として尿提供者集団に除外規定を適用することが推奨される。CJDおよびvCJDに関しては、血漿由来医薬品の出発原料を提供する供血者と同様の除外基準を適用すべきであるが、供血者の場合とは異なり、提供の度に確認されることはないと考えられる。自社の製造工程による感染性除去能をいまだ理論的に評価していない尿由来医薬品の製造業者は、この評価を実施し、結果を管轄官庁に報告する必要がある。

今後、尿中の感染性の存在に関する研究から情報が得られると考えられるので、こうした状況は引き続き検討されていく。

註) "CHMP POSITION STATEMENT ON CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE and PLASMA-DERIVED AND URINE-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS" (EMA/CPMP/BWP/2879/02/rev 1) は、

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902rev1.pdf>で、

また"CPMP POSITION STATEMENT ON CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE and PLASMA-DERIVED AND URINE-DERIVED MEDICINAL PRODUCTS" (EMA/CPMP/BWP/2879/02) は、

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pos/287902en.pdf>でそれぞれ入手可能である。

(村木 一彦)

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先について 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）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）。
- (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。

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」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」を公表している。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、感染性がその固有の工程でどの程度低減され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) これらの情報については、EU のガイドラインの指摘する評価方法の問題も踏まえつつ、伝達性海綿状脳症対策調査会においても評価をいただく予定である。
- (2) 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。
- (3) 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。

血漿分画製剤の製造工程における異常ブリアン除去効果の評価状況（平成16年10月20日現在）

各工程毎に異常ブリアンのクリアランス評価を行った製品の数を記載：実数は当該製品の工程にクリアランス試験を実施したもの、
 () 内数は文献から考察したもの

分類	販売名	推定 Rf 値の 範囲 (Log)	エタノール分画					その他の分画	精製工程	その他の処理	
			FI	FI+III	FIII	FIV-1	FIV-4				
アイ リ ノ ゲ ン	フィブリノゲン HT-WI、ベリブ ラスト/P コンピ セット、タココ ンブ、ボルヒー ル、ティシール ーデュオ（未発 売）、ティシール	1.6～4.9	2/6						2/6	1+(1)/6 ----- 文献 5	2/6
トロ ン ピン	トロンピン・ヨ シトミ、献血ト ロンピン経口・ 外用剤、注射用 アナクトC、ボ ルヒール、ベリ ブラスト/P コン ピセット、ティ シールーデュオ （未発売）、ティ シール	1.5～7.2	1+(3)/ 7 ----- 文献 2, 4, 7							6+(1)/7 ----- 文献 3, 5, 8	1/7
血液凝 固第 VIII 因	コンコエイト -HT、コンファク トF、クロスエイ	1.7～10.7	(1)/3 ----- 文献 10							(1)/3 ----- 文献 2	2/3

子 血液凝固因子複合性活合体	ト M PPSB-HT「ニチヤク」、ノバクト M クリスマシン-M、プロプレックス ST、ファイバ	1.5 ~ 8.9	(2)/5 文献 3, 4, 7	1/5			(1)/5 文献 7	3+(1)/5 文献 3, 5, 8	
血液凝固因子 XIII	ボルヒール、テイシール-テュオ (未発売)、ベリプラスト/P コンビセット、フイプロガミン P	1.8 ~ 8.2	2+(1)/4 文献 2, 7	2/4			1/4	1/4	2/4
人アトリン III	ノイアート、献血ノンスロン注射用、アンスロピン P (献血)、アンスロンピン P-ベーリング、(タココンブ、ベリプラスト P コンビセットは製造工程中に使用)	3.9 ~ 15.0	2+(2)/4 文献 1, 2, 4	2+(1)/4 文献 1, 2, 3				1+(1)/4 文献 5	2/4
人免疫グロブリン G	グロブリン-WI、ガンマグロブリン-ニチヤク、ヒスタグロビンベリグロビン P	5.0 ~ 13.3	1+(3)/4 文献 1, 2, 4, 7	1/4 文献 2			1/4	1+(2)/4 文献 5, 8	
ポリエンチレン	献血グロベニン-ニチヤク、献	5.1 ~ 11.0	(2)/3 文献 1,				(2)/3 文献 6	2+(1)/3 文献 5, 8	

グー 理 疫 ア ブ リ ン	コ 処 免 グ ロ ブ リ ン -H ヨ シ ト ミ 、 ヴ ェ ノ グ ロ ブ リ ン -H	2, 4	4	4	4								
ス ル ホ ペ ン 人 グ リ ン	5.5 ~ 9.1 ベ ニ ロ ン 、 献 血 ベ ニ ロ ン -I 、 献 血 静 注 グ ロ ブ リ ン 化 血 研 [®] 、 ガ ン マ ・ ベ ニ ン P	1+(3)/ 4 文 献 2, 7	4/4 文 献 2	4/4	3/4								
イ オ 樹 脂 / pH 理 疫 ア ブ リ ン	5.3 ~ 15.2 ポ リ グ ロ ビ ン N 、 サ ン グ ロ ポ ー ル 、 ガ ン マ ガ ー ド	1/3 文 献 3	2/3 文 献 3, 9	2/3 文 献 3, 9	1/3 文 献 9								1/3
抗 人 グ ロ ブ リ ン	5.6 ~ 13.3 静 注 用 ヘ ブ ス ブ リ ン -H 、 ヘ ブ ス ブ リ ン 、 乾 燥 HB グ ロ ブ リ ン -ニ チ ヤ ク 、 ヘ バ ト セ ー ラ 、 抗 HBs 人 免 疫 グ ロ ブ リ ン 「 日 赤 」	(5)/5 文 献 1, 2, 4, 7, 10	1+(3)/ 5 文 献 1, 3, 4	1+(3)/ 5 文 献 1, 3, 4	2+(3)/5 文 献 5, 8	(1)/5 文 献 6							
抗 破 傷 風 人 グ リ ン / 破 傷 疫 ア ブ リ ン	5.0 ~ 13.3 テ タ ノ ブ リ ン 、 破 傷 風 グ ロ ブ リ ン -ニ チ ヤ ク 、 テ タ ノ セ ー ラ 、 テ ガ タ ム P 、 テ	(3)/5 文 献 1, 2, 4, 7	1/5 文 献 2	2+(2)/ 5 文 献 1, 3, 4	2+(3)/5 文 献 5, 8	(1)/5 文 献 6							

