

平成 31 年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
研究分担報告 (4)

海外の原料血漿採取方法の安全性に関する研究

研究分担者 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 野島 清子

研究要旨

血漿分画製剤の世界的な需要の増加に伴い、必要とされる分画用原料血漿量も増加している。

我が国では、血液法で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需給計画を定め、製造販売業者への配分している。

近年グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に血漿分画製剤の需要が益す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題である。本分担研究では、各国の状況を把握するために生物由来原料基準、ヨーロッパ薬局方、アメリカ連邦規則集等に記載されているドナースクリーニングに関する内容を整理し、さらに各国関連施設へアンケート調査を行うことにより、安全対策の一環として分画用原料血漿にどのような感染症マーカーのスクリーニングをどのような文書に基づいて実施しているのか、またはボランティアに実施しているのか等、血漿分画製剤の安全性確保の実態を調査し、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上の方策に役立てる。

A. 研究目的

血漿分画製剤の世界的な需要の増加に伴い、必要とされる分画用原料血漿量は年々増加している。

原料血漿の配分量は、血液法で定めた血液製剤の安全性の向上・安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)に従い、厚生労働大臣が毎年血液製剤の安定供給に関する需給計画を定め、血漿配分量を定めて製造販売業者へ配分している。近年グロブリン製剤の適応が拡大して世界的に血漿分画製剤の需要が益す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題である。日本の生物由来原料基準には、輸血用と血漿分画用の血漿に

対して異なる検査項目が定められているが、実際は、全て日本赤十字社が採血、検査、製造、配布しており、輸血用と分画用血漿の両方に対して同じ検査を実施している。一方、世界では輸血用と血漿分画用の血漿は採血所が異なり、施設毎に定めた試験法でその国で求められスクリーニング項目を検査しているであろうと考えられる。

各国の状況を把握するために、まずは生物由来原料基準、ヨーロッパ薬局方、アメリカ連邦規則集等に記載されている血漿分画用のドナースクリーニングに関する内容を整理する。さらに各国関連施設へアンケート調査を行うことにより、安全対策の一環として分画用原料血漿にどのような感染

症マーカーのスクリーニングをどのような文書に基づいて実施しているのか、また、どのようなスクリーニング項目をボランティアに検査しているのか等、血漿分画製剤の安全性確保の実態を調査する。これらの本研究の成果は、我が国の血漿分画製剤の安定供給と安全性向上に貢献できると考えられる。

B. 方法

1. 各国の基準書等の文書確認

生物由来原料基準（第2血液製剤総則、2血漿分画製剤総則）、ヨーロッパ薬局方（European Pharmacopeia）、アメリカ連邦規則集 CFR（Code of Federal Regulations, Title 21, Chapter I, Part 610）、アメリカ薬局方（U.S. Pharmacopeia）、FDA NAT ガイドライン（NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry, PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) ガイドライン（QSEAL NAT Testing Standard version 2.0）等の文書を確認し、血漿分画製剤の原料血漿に対してそれぞれどのような病原体スクリーニングが求められているかについてまとめた。また、実際の血漿分画製剤について（特に日本へ輸入され製剤）のスクリーニング項目については、各メーカーのホームページよりダウンロードした各製剤のインタビューフォームより確認した。

2. アンケート調査

アンケート調査は、自国の血漿を用いて血漿分画製剤を製造している国と対象とし、各国の National Control Laboratory、Red Cross、分画製剤製造所にメールで調査の依頼を行い、本年度はスペインより回答を

頂いた。

C. 結果

1. 分画用血漿に対する各国の感染症マーカースクリーニング項目の必修状況

European Pharmacopeia、CFR、U.S. Pharmacopeia、PPTA ガイドラインで求められている感染症マーカーに関する検査項目、及び日本において分画用血漿に対して実際に行っている検査項目を図1にまとめた。日本においては生物由来原料基準、2血漿分画製剤総則に従い実施している検査項目と、ボランティアに実施している検査項目が区別できるように記載した（生物由来原料基準で核酸増幅検査（NAT 検査）は原血漿に対して求めてられているため対象欄は原血漿としたが、実際は原材料に対して実施されている）。

日本との違いが何点か見いだせた。European Pharmacopeia には NAT 陰性の定義が記載されており、NAT の感度維持のため、100IU/mL を陽性コントロールにおき、陽性コントロールが陽性でインターナルコントロールが陰性の場合に結果を陰性とする、と記載されている。日本も同様の対応をしているが実際は NAT ドラインで定められている。

日本の分画用プラズマは原薬等登録原簿（218MF10700）として登録され、その製法や保管温度については公開されていないが、ヨーロッパでは、不安定な成分の製造に用いる血漿かそうでないか、フェレーシス採血由来か全血由来の違いを含めて、凍結するまでの時間や、保管温度についても European Pharmacopeia で規定されていることが分かった。

日本は分画用血漿に対して血清学的検査としてヒトパルボウイルス B19 の検査を実施しているが、生物由来原料基準では B19

のスクリーニングは求めている。ヨーロッパ薬局方にも記載はない。しかし、アメリカでは別途 FDA より B19 の検査に関するガイドラインが発出され (NAT to reduce the possible risk of Human Parvovirus B19 Transmission by plasma-derived products, Guidance for Industry)、プール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められており、さらに PPTA のガイドラインでも同様にプール血漿で 104IU/mL 以下であることを求められている。日本に輸入される海外の血液製剤の原料血漿として、B19 検査済のものが用いられているかは、各社ホームページからダウンロード出来る製剤のインタビューフォームで確認することが可能であり、B19 の NAT 検査に適合した原料より製造されていることが分かった。

HAV の検査については、PPTA のガイドラインで検査実施が求められおり、日本に輸入される海外の血液製剤のインタビューフォームを確認すると、日本の市場にある海外からの輸入製剤は HAV-NAT 検査が実施されていることが分かった。梅毒の血清学的検査はアメリカの薬局方で実施が求められている。

2. アンケート調査の結果

各国の National Control Laboratory、Red Cross、分画製剤製造所にメールで調査の依頼を行い、本年度はスペインより回答を頂きその結果を図 2 に示した。

分画用血漿に対しては HBV, HIV, HCV の NAT 検査は求められておらず、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1/2 抗体実施されていないこと、ボランティアにシャーガス抗体、HTLV-1/2 抗体、サイトメガロウイルス検査が実施されている等の特徴が見られた。輸血用にボランティアに実施されている HEV とウェルトナイルウイルス(WNV)の

NAT 検査は分画用には実施されていないことが分かった。

D. 考察

日本では、輸血用と血漿分画用の血漿に対して異なる検査項目が生物由来原料基準で定められているが、実際は、全て日本赤十字社が一括して採血、検査、製造、配布していることから、輸血用と分画用血漿の両方に対して同じ検査を実施し、高い安全性が保たれていると考えられた。

生物由来原料基準では、分画用血漿に対して B19 検査は求めているが、2013 年の日本赤十字社の論文によると、(TRANSFUSION 2013;53:2556-2566.) CLEIA 法導入後は米国や PPTA ガイドラインで求めているレベル以下に保たれているとの報告がある。今後、新規参集する製造所等がある場合には、現状日本の市場で確保されている安全性と同等レベルが確保されているかについて、特に B19 ついては注意が必要になる可能性が考えられた。

原料血漿の保管温度や凍結するまでの時間等について、他国では局方レベルで規格が定められているが、日本ではそれらの情報が公開されておらず規格が明確ではない可能性が考えられた。

グロブリン製剤の適応が拡大し世界的に血漿分画製剤の需要が益す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題であり、他国が、それぞれの国の局方等に従ってどのように安全性を確保している、それぞれの国の疫学的背景を考慮してどのように安全性に関する検査を上乗せしているのか、来年度も継続してアンケート調査する実施する。

E. 結論

日本と海外の比較により、日本の分画用原料血漿は高い安全性が保たれていると考えられた。グロブリン製剤の適応が拡大し世界的に血漿分画製剤の需要が増す中であって、いかに原料血漿を確保するか、安全性を確保するかは重要な課題であり、他国が、それぞれの国の局方等に従ってどのように安全性を確保している、それぞれの国の疫学的背景を考慮してどのように安全性に関する検査を上乗せしているのか、調査する必要があると考えられる。

F. 研究発表

1)論文発表

該当なし

2)学会発表

VIRAL SAFETY ASSESSMENT IN THE

DEVELOPMENT OF HTLV-1 HYPERIMMUNE GLOBULIN

K. Nojima 30th Regional Congress of
the ISBT, November 16-19,2019

F.健康危険情報

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1)特許取得

該当なし

2)実用新案登録

該当なし

3)その他

該当なし

図1. 分画用血漿に対する各国の感染症スクリーニング項目の必修状況

	日本			ヨーロッパ			US			PPTA		
	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	文書管理	対象	スクリーニング項目	対象	
HBV	HBs抗原	生物由来原料基準	原材料	HBs抗原	Europe Pharmacopeia 10	Individual	HBs-Antigen	U.S. Pharmacopeia Federal Regulation	Individual	HBV-NAT	Mini pool	
	HBc抗体	Voluntary	-									Pooled Plasma
	HBV-DNA	生物由来原料基準	原血漿									
HCV	HCV抗体	生物由来原料基準	原材料	HCV抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	Anti-HCV	U.S. Pharmacopeia Federal Regulation	Individual	HCV-NAT	Mini pool	
	HCV-RNA	生物由来原料基準	原血漿									HCV-RNA(*1)
HIV	HIV-1/2抗体	生物由来原料基準	原材料	HIV-1/2抗体	Europe Pharmacopeia 10	Individual	Anti-HIV-1/2	U.S. Pharmacopeia Federal Regulation	Individual	HIV-NAT	Mini pool	
	HIV*-1/2 RNA	*生物由来原料基準	原血漿									HIV-1/2抗体
B19	B19 antigen	Voluntary	-	-	-	-	B19-NAT (Mini pool)	FDA NAT guidance (<10 ⁴ IU/mL)	Mini pool	B19-NAT (<10 ⁴ IU/mL)	Mini pool	
Syphilis	Syphilis	Voluntary	-	-	-	-	Syphilis	U.S. Pharmacopeia Federal Regulation	Individual	-	-	
T.cruzi	T. cruzi抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HTLV-1	HTLV-1/2抗体	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HEV	HEV-RNA (北海道のみ)	Voluntary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HAV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	HAV-NAT	Mini pool	

(*1) 100IU/mL を陽性コントロールにおき、陽性コントロールが陽性、インターナルコントロールが陰性、HCV-RNA陽性の時に陰性とする

図2 スペインの感染症マーカースクリーニング項目

スクリーニング項目	輸血用		分画用	
	Voluntary	Mandatory	Voluntary	Mandatory
HBs抗原		○		○
HBc抗体				
HBV-DNA	○			
HCV抗体		○		○
HCV-RNA		○		
HIV-1/2抗体		○		○
HIV-1*/2 RNA		○		
B19 antigen				
Syphilis antibody		○		○
T. cruzi抗体	○		○	
HTLV-1/2抗体	○		○	
Cytomegarovirus	○		○	
HEV-RNA	○			
WNV-RNA	○			
ALT		○		