

血漿分画製剤用の個別血漿に対するALT検査について

はじめに

ALT 検査は 1960 年代後半から、特に非 A 非 B 型肝炎ウイルスのスクリーニングのために導入され利用されてきた。しかしその後、C 型肝炎ウイルスが同定され、その検出法として血清学的検査及び NAT 検査（核酸増幅検査）が導入されるに至り、その役割を終えたと考えられる。

ALT 検査に関して以下に、1) 導入の経緯・今日の必要性、2) 主要各国の規制状況、3) ZLB ベーリング社製品における肝炎ウイルスへの安全対策、4) 弊社における今後の予定について述べる。

1) 血漿分画製剤の個別血漿に対する ALT 検査導入の経緯・今日の必要性

ALT 検査は、C 型肝炎ウイルスがまだ十分に同定されていない 1960 年代に非 A 非 B 型肝炎ウイルスのスクリーニングのために導入され利用されてきた。その後 1988 年に C 型肝炎ウイルスが同定され、その特異的検出法として抗 HCV 抗体検査（1990 年代前半）及び HCV の NAT 検査（1990 年代後半）が導入されたことにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの検出のための ALT 検査の意義はほとんど無くなったと考えられている。更に、HAV（2000 年代初頭）及び HBV（1970 年代前半）の特異的検出法も導入された今日では、肝炎ウイルス検出のための ALT 検査はその有用性が無くなったと考えられている。加えて、血漿分画製剤の製造過程にウイルス除去・不活化工程が導入されているため、血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の安全対策上の必要性はないと考えられる。

2) 主要国における血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の規制状況

主要各国における ALT 検査の規制状況については別紙にまとめ、以下にその内容を説明する。

• 北米（米国、カナダ）

1995 年 1 月、NIH のコンセンサスパネル（The NIH Consensus Panel on Infectious Disease Testing for Blood Transfusions）は抗 HCV 抗体検査導入後において、ALT 検査は代用マーカーとしては、実施しなくてもよい旨の見解を発表した¹⁾。それを受けて同年 3 月、米国 FDA では血液諮問委員会（Blood Product Advisory Committee）がこの内容を確認し了承した²⁾。従って、米国においては血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の法的義務は 1995 年以降もない。

カナダでも、アメリカの方針に同調し法的義務を課さなかったため規制はない。

• 欧州

欧州審査庁医薬品委員会（CPMP）が 1999 年に、ALT 検査の意義を評価し、最終的な勧告事項として「ALT 検査を行わずに収集された分画用原料血漿の使用に異議を唱える科学的根拠というものはない」旨を発表した³⁾。それを受けて 2002 年に欧州評議会（The

council of Europe) は、「血液成分の調製、使用および品質保証に関する指針」の第 8 版から、ALT 検査の要件を削除した⁴⁾。

更に、ドイツでは 2003 年に血液製剤諮問委員会 (Arbeitskreis Blut) が血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の廃止を推奨し⁵⁾、2004 年に出荷要件から削除した。このような動きを受けて、それまで ALT 検査を法的に義務付けていたドイツ以外のフランス、スイス、オーストリアなどの欧州主要国では血漿分画製剤用の個別血漿に対して ALT 検査の法的規制を廃止した。英国、スペインでは、それらの国々より以前から血漿分画製剤用の個別血漿に対して、ALT 検査の法的義務は無かった。イタリアでは、これまで血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査を法的に義務付けていたが、2007 年度に廃止する予定である。

- 日本

血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査は法的に義務付けられていない。

なお、輸血用製剤に対する各国の ALT 検査規制状況については、参考までに別紙にまとめた。

3) ZLB ベーリング社製品における肝炎ウイルスへの安全対策

現在、弊社での製品製造工程では、まず原料となる個別血漿に対しては、HBs 抗原及び抗 HCV 抗体の血清学検査を実施すると共に、ミニプール血漿及び製造プール血漿に対しては、各々 HBV、HCV、HAV の NAT 検査を実施している。加えて、製品製造工程にウイルスの除去・不活化プロセスを組み入れ、肝炎ウイルスに対する安全対策を講じている。

なお、HIV についても同様に、NAT 検査と共にウイルスの除去・不活化プロセスを実施し、安全性を確保している。

HEV に関しては、これまで血漿分画製剤による伝播は報告されていない。仮に HEV が存在する場合にも、液状加熱 (パスツリゼーション) または pH 4 処理による製造工程により HEV が低減することから、当社の全製品に対する HEV に関する安全性は確保できると結論できる。

従って、今日においては、肝炎ウイルススクリーニングのために血漿分画製剤用の個別血漿に対して ALT 検査を行う必要性はないと考えている。

4) ZLB ベーリング社における今後の予定

海外製造元の ZLB Behring では、主要国で血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の法的義務が撤廃されることを受けて、2006 年 12 月末をもって ALT 検査の終了を予定している。このため日本には、早ければ 2007 年 4 月中旬頃から ALT 検査を実施していない血漿で製造された製剤が入荷される予定である。

なお、日本での現在の添付文書中では「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に

「ALT (GPT)」の記載がある。そのため、添付文書から「ALT (GPT)」の記載を削除することとしている。

(引用文献)

- 1) National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Infectious disease testing for blood transfusion. January 1995.
- 2) Blood Products Advisory Committee, 23-24, 1995.
- 3) CPMP Position Paper on ALT Testing dated 29, July 1999
(Corrected September 1999)
- 4) Excerpt from Recommendation No. R (95) 15: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 8th edition, January 2002.
- 5) National Advisory Committee 'Blood' Recommendation:
Abandoning the determination of alanine aminotransferase (ALT) levels as a criterion for release of blood components for transfusion and plasma for fractionation, dated 1 October, 2003

別紙

欧米、日本における血漿分画製剤の原料血漿に対する ALT 検査の規制状況

日本	米国及びカナダ	欧州及びドイツ
<p>・ALT 検査の法的義務はない。</p>	<p>・1995年:NIHのコンセンサスパネルが、抗HCV抗体検査導入後においては、ALT検査は代用マーカーとしては、実施をしなくてもよいとの勧告を発表¹⁾。</p> <p>・1995年:FDAの血液諮問委員会がこの内容を確認し了承²⁾。従って、米国においては血漿分画製剤用の個別血漿に対するALT検査の法的義務は1995年以降もない。</p> <p>カナダでも、アメリカの方針に同調し法的規制はない。</p>	<p>・1999年:欧州審査庁医薬品委員会(CPMP)がALT検査について「ALT検査を行わずに収集された分画用原料血漿の使用に異議を唱える科学的根拠というものはない」との見解を発表³⁾。</p> <p>・2002年:欧州評議会(The Council of Europe)は、「血液成分の調製、使用および品質保証に関する指針」の第8版から、ALT検査の要件を削除⁴⁾。</p> <p>・2003年:ドイツでは2003年に血液製剤諮問委員会(Arbeitskreis Blut)が血漿分画製剤用の個別血漿に対するALT検査の廃止を推奨し⁵⁾、2004年に出荷要件から削除した。</p>

欧州主要国の血漿分画製剤の原料血漿へのALT検査の動き

フランス、スイス、オーストリア	英国、スペイン	イタリア
<p>1999年の欧州医薬品局の見解、2002年の欧州評議会の指針を受けて、それまでALT検査の法的義務があったフランス、スイス、オーストリアなどでは法的規制を廃止した。</p>	<p>血漿分画製剤用の原料血漿に対するALT検査を法的に義務付けたことはない。</p>	<p>血漿分画製剤の原料血漿に対するALT検査の法的義務規制を2007年に廃止する予定である。</p>

【参考：主要国における輸血用血液製剤に対するALT検査の規制】

日本	米国、カナダ、英国、ドイツ、フランス	スイス	イタリア
<p>ALT検査の法的義務はない。</p>	<p>ALT検査の法的義務はなし。</p>	<p>ALT検査廃止の動きがあるが、現在は法的義務がある。</p>	<p>2007年以降も輸血用血液製剤に対しては、規制を継続する予定。</p>

参考資料

添付文書「使用上の注意」新旧対照表（案）

改訂内容

改訂後（下記__部改訂）	改訂前（下記__部削除）
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体の検査を実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV 及び HCV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体、抗 HIV-2 抗体陰性で、かつ ALT（GPT）値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV、HBV 及び HCV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。</p>

血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査について

はじめに

ALT 検査は 1960 年代後半から、特に非 A 非 B 型肝炎ウイルスのスクリーニングのために導入され利用されてきた。しかしその後、C 型肝炎ウイルスが同定され、その検出法として血清学的検査及び NAT 検査（核酸増幅検査）が導入されるに至り、その役割を終えたと考えられる。

ALT 検査に関して以下に、1) 導入の経緯・今日の必要性、2) 主要各国の規制状況、3) バクスター社製品における肝炎ウイルスへの安全対策、4) 弊社における今後の予定について述べる。

1) 血漿分画製剤の個別血漿に対する ALT 検査導入の経緯・今日の必要性

ALT 検査は、C 型肝炎ウイルスがまだ十分に同定されていない 1960 年代に非 A 非 B 型肝炎ウイルスのスクリーニングのために導入され利用されてきた。その後 1988 年に C 型肝炎ウイルスが同定され、その特異的検出法として抗 HCV 抗体検査（1990 年代前半）及び HCV の NAT 検査（1990 年代後半）が導入されたことにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの検出のための ALT 検査の意義はほとんど無くなったと考えられている。更に、HAV（2000 年代初頭導入）及び HBV（1970 年代前半導入）の特異的検出法も利用できる今日では、肝炎ウイルス検出のための ALT 検査はその有用性が無くなったと考えられている。加えて、血漿分画製剤の製造過程にウイルス除去・不活化工程が導入されているため、血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の安全対策上の必要性はないと考えられる。

2) 主要国における血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の規制状況

主要各国における ALT 検査の規制状況については別紙にまとめ、以下にその内容を説明する。

北米（米国、カナダ）

1995 年 1 月、NIH の検討委員会（The NIH Consensus Panel on Infectious Disease Testing for Blood Transfusions）は抗 HCV 抗体検査導入後において、ALT 検査は代用マーカーとして実施しなくてもよい旨の見解を発表した¹⁾。それを受けて同年 3 月、米国 FDA では血液製剤諮問委員会（Blood Product Advisory Committee）がこの内容を確認し了承した²⁾。従って、米国においては血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の法的義務は 1995 年以降もない。

カナダでも、アメリカの方針に同調し法的義務を課さなかったため規制はない。

欧州

欧州審査庁医薬品委員会（CPMP）が 1999 年に、ALT 検査の意義を評価し、最終的な勧告事項として「ALT 検査を行わずに収集された分画用原料血漿の使用に異議を唱える科学的根拠というものはない」旨を発表した³⁾。それを受けて 2002 年に欧州評議会（The

Council of Europe) は、「血液成分の調製、使用および品質保証に関する指針」の第 8 版から、ALT 検査の要件を削除した⁴⁾。

更に、ドイツでは、2003 年に血液製剤諮問委員会 (Arbeitskreis Blut) が血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の廃止を推奨し⁵⁾、2004 年に出荷要件の規準から削除した。このような動きを受けて、それまで ALT 検査を法的に義務付けていたドイツ以外のフランス、スイス、オーストリアなどの欧州主要国では血漿分画製剤用の個別血漿に対して ALT 検査の法的規制を廃止した。英国、スペインでは、それらの国々より以前から血漿分画製剤用の個別血漿に対して、ALT 検査の法的義務は無かった。イタリアでは、これまで血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査を法的に義務付けていたが、2007 年度に廃止する予定である。

日本

血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査は法的に義務付けられていない。

なお、輸血用製剤に対する各国の ALT 検査規制状況については、参考までに別紙 1 にまとめた。

3) バクスター社製品における肝炎ウイルスへの安全対策

現在、弊社での製品製造工程では、まず原料となる個別血漿に対しては、HBs 抗原及び抗 HCV 抗体の血清学検査を実施すると共に、ミニプール血漿及び製造プール血漿に対しては、各々 HBV、HCV、HAV の NAT 検査を実施している。加えて、製品製造工程にウイルスの除去・不活化プロセスを組み入れ、肝炎ウイルスに対する安全対策を講じている。

なお、HIV についても同様に、NAT 検査と共にウイルスの除去・不活化プロセスを実施し、安全性を確保している。

HEV に関しては、これまで血漿分画製剤による伝播は報告されていない。仮に HEV が存在する場合にも血漿分画製剤にはウイルス・不活化工程が導入されているため HEV に関する安全性は確保できる。

従って、今日においては、肝炎ウイルススクリーニングのための血漿分画製剤用個別血漿に対する ALT 検査の必要性はないと考えている。

4) バクスター社における今後の予定

海外製造元の Baxter Healthcare Corporation, BioScience では、主要国で血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の法的義務が撤廃されることを受けて、2007 年早期に ALT 検査の終了を予定している。このため日本には、早ければ 2007 年中に ALT 検査を実施していない血漿で製造された製剤が入荷される予定である。

なお、日本での現在の添付文書中では「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に「ALT (GPT)」の記載がある。そのため、添付文書から「ALT (GPT)」の記載を削除すること

としている。

(引用文献)

- 1) National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Infectious disease testing for blood transfusion. January 1995.
- 2) Blood Products Advisory Committee, 23-24,1995.
- 3) CPMP Position Paper on ALT Testing dated 29, July 1999
(Corrected September 1999)
- 4) Excerpt from Recommendation No.R (95) 15: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 8th edition, January 2002.
- 5) National Advisory Committee 'Blood' Recommendation:
Abandoning the determination of alanine aminotransferase(ALT) levels as a criterion for release of blood components for transfusion and plasma for fractionation, dated 1 October, 2003

別紙

欧米、日本における血漿分画製剤の原料血漿に対する ALT 検査の規制状況

日本	米国及びカナダ	欧州およびドイツ
<p>・ALT 検査の法的義務はない。</p>	<p>・1995 年：NIH が、抗 HCV 抗体検査導入後においては、ALT 検査は代用マーカーとして実施しなくてもよい旨の見解を公表¹⁾。 ・1995 年：FDA の血液諮問委員会がこの内容を確認し了承²⁾。従って、米国においては血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の法的義務は 1995 年以降もない。 カナダでも、アメリカの方針に同調し法的規制はない。</p>	<p>・1999 年：欧州医薬品審査庁医薬品委員会 (CPMP) が ALT 検査について「ALT 検査を行わずに収集された分画用原料血漿の使用に異議を唱える科学的根拠というものは存在しない」との見解を公表³⁾。 ・2002 年：欧州評議会 (The Council of Europe) は、「血液成分の調製、使用および品質保証に関する指針」の第 8 版から、ALT 検査の要件を削除⁴⁾。 ・2003 年：ドイツでは 2003 年に血液製剤諮問委員会 (Arbeitskreis Blut) が血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の廃止を推奨し⁵⁾、2004 年に出荷要件の規準から削除した。</p>

欧州主要国の血漿分画製剤の原料血漿への ALT 検査の動き

フランス、スイス、オーストリア	英国、スペイン	イタリア
<p>1999 年の欧州審査庁医薬品委員会の見解、2002 年の欧州評議会の指針を受けて、それまで ALT 検査の法的義務があったフランス、スイス、オーストリアなどでは法的規制を廃止した。</p>	<p>血漿分画製剤用の原料血漿に対する ALT 検査を法的に義務付けたことはない。</p>	<p>血漿分画製剤の原料血漿に対する ALT 検査の法的義務規制を 2007 年に廃止する予定である。</p>

【参考：主要国における輸血用血液製剤に対する ALT 検査の規制】

日本	米国、カナダ、英国、ドイツ、フランス	スイス	イタリア
<p>ALT 検査の法的義務はない。</p>	<p>ALT 検査の法的義務はない。</p>	<p>ALT 検査廃止の動きがあるが、現在は法的義務がある。</p>	<p>2007 年以降も輸血用血液製剤には法的義務規制を継続する予定。</p>

参考資料

添付文書「使用上の注意」の新旧対照表 (案)

改訂内容

・対象製品

製品名	一般名
プラズマ プロテイン フラクション	加熱人血漿たん白
ブミネート 5%	人血清アルブミン
ブミネート 25%	人血清アルブミン
ガンマガード	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
ファイバ	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

改訂案(下記____部改訂)	現行(改訂案では下記____部削除)
<p>[使用上の注意]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、FDA で認可された方法で HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 及び HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。以下略</p>	<p>[使用上の注意]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の原材料となる血漿については、FDA で認可された方法で HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 及び HIV-2 抗体陰性であることを確認し、かつ ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA 及び HAV-RNA について核酸増幅検査 (NAT) を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。以下略</p>

・対象製品

製品名	一般名
リコネイト 250、500、1000	遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤 ルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

リコネイト 250、500、1000

改訂案(下記____部改訂)	現行(改訂案では下記____部削除)
<p>[使用上の注意]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p>	<p>[使用上の注意]</p> <p>2. 重要な基本的注意</p>

<p>(1) 本剤添加物の人血清アルブミンは、FDAで認可された方法でHBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1及びHIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を本剤の製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。以下略</p>	<p>(1) 本剤添加物の人血清アルブミンは、FDAで認可された方法でHBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1及びHIV-2抗体陰性であることを確認し、かつALT(GPT)値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HBV-DNA、HCV-RNA、HIV-1-RNA、HIV-2-RNA及びHAV-RNAについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、適合した血漿を人血清アルブミンの製造に使用しているが、当該NATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。以下略</p>
---	--