

## 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（案）

### 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<sup>Sc</sup>）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」を発表している。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、感染性と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プリオン除去効果の評価状況 (平成16年10月20日現在)

各工程毎に異常プリオンのクリアランス評価を行った製品の数に記載： 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					その他分画 PEG分画 グリシン分画	精製工程 イオン交換、アノニオン、ナノフィルトレーション	その他の処理
			FI	FII+III	FIII	FIV-1	FIV-4			
フィブリノゲン	フィブリノゲンHT-Wf、ベリプラスト/Pコンビセット、タココンプ、ボルヒール、ティシール-デュオ(未発売)、ティシール	1.6~4.9	2/6					2/6	1+(1)/6	2/6
									文献5	
トロンビン	トロンビン・ヨシトミ、献血トロンビン経口・外用剤、注射用アナクトC、ボルヒール、ベリプラスト/Pコンビセット、ティシール-デュオ(未発売)、ティシール	1.5~7.2	1+(3)/7						6+(1)/7	1/7
			文献2,4,7						文献3,5,8	
血液凝固第Ⅷ因子	コンコエイトHT、コンファクトF、クロスエイトM	1.7~10.7	(1)/3					(1)/3	2/3	
			文献10					文献2		
血液凝固第Ⅸ因子/ 複合体/迂回活性複合体	PPSB-HT「ニチャク」、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	1/5				(1)/5	3+(1)/5	
			文献3,4,7					文献7	文献3,5,8	
血液凝固第ⅩⅢ因子	ボルヒール、ティシール-デュオ(未発売)、ベリプラスト/Pコンビセット、フィプロガミンP	1.8~8.2	2+(1)/4	2/4				1/4	1/4	2/4
			文献2,7							
人アンチトロンビンⅢ	ノイアート、献血ノンスロン注射用、アンスロビンP(献血)、アンスロビンP-ベリリング、(タココンプ、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	2+(1)/4					1+(1)/4	2/4
			文献1,2,4	文献1,2,3					文献5	
人免疫グロブリンG	グロブリン-Wf、ガンマグロブリン-ニチャク、ヒスタグロビンベリグロビンP	5.0~13.3	1+(3)/4	1/4	2+(2)/4			1/4	1+(2)/4	
			文献1,2,4,7	文献2	文献1,3,4				文献5,8	

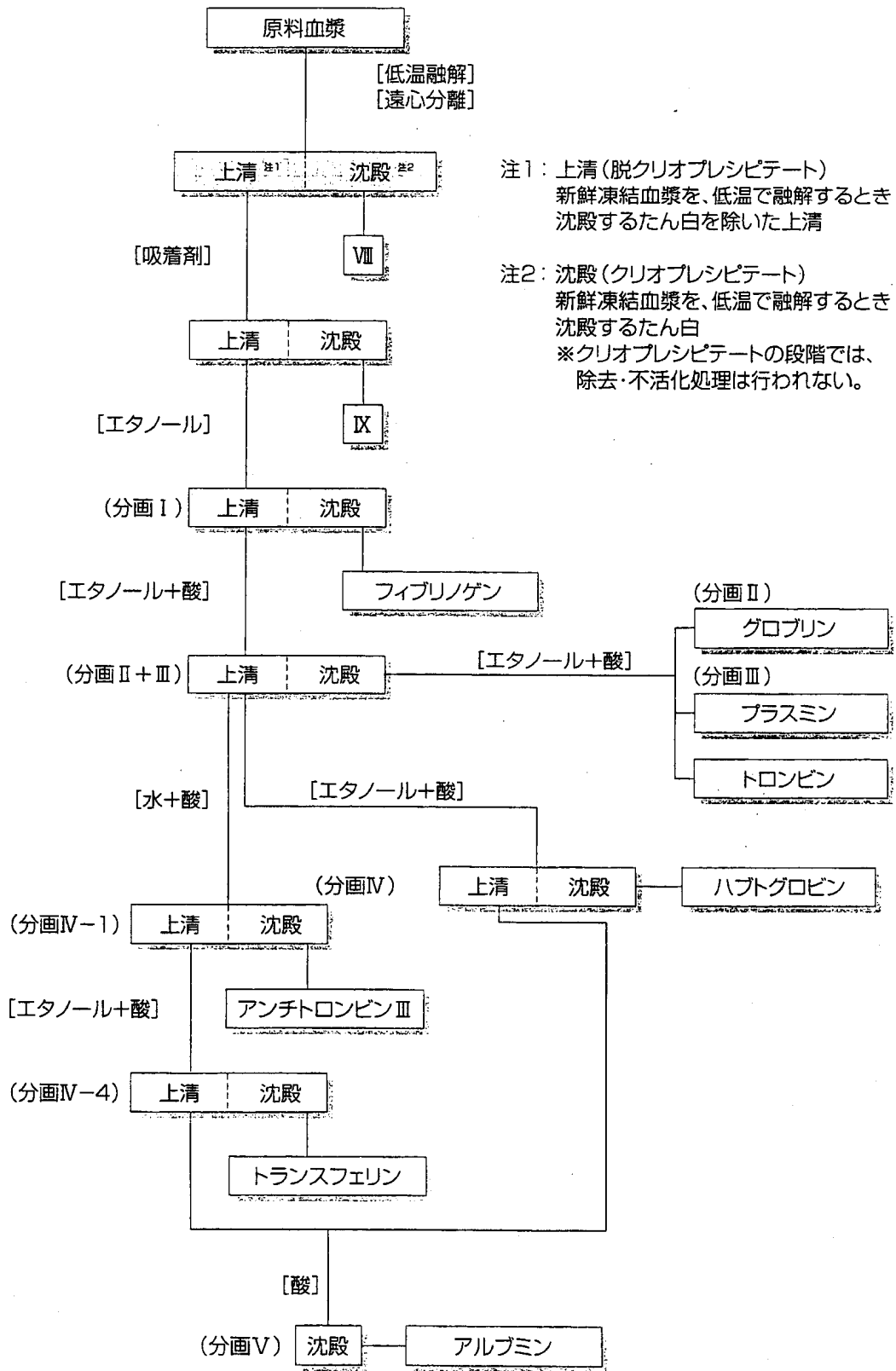
一般名	販売名	推定 Rf 値 の 範 囲 (Log)	エタノール分画					その他分画 PEG分画 グリシン分画	精製工程 イオン交換、アフ ニティ、ナノフィル ーション	そ の 他 の 処 理
			F I	FII+III	FIII	FIV-1	FIV-4			
ポリエチレングリコー ル処理人免疫グロブリン	献血グロベニンニキヤク、献血ヴェノ グロブリン-H ヨシトミ、ヴェノ グロブリン-H	5.1~11.0	(2)/3		(1)/3			(2)/3	2+(1)/3	
			文献 1,2,4		文献 3,4			文献 6	文献 5,8	
スルホ化/ペプシン処 理人免疫グロブリン	ベニロン、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	5.5~9.1	1+(3)/4		4/4				3/4	
			文献 2,7		文献 2					
イオン交換樹脂/pH4 処理人免疫グロブリン	ポリグロビンN、サングロポー ル、ガンマガード	5.3~15.2	1/3		2/3				1/3	1/3
			文献 3		文献 3,9				文献 9	
抗HB人免疫グロブリン	静注用ヘブスプリン-H、ヘブス プリン、乾燥 HB グロブリンニキヤ ク、ヘパトセラ、抗 HBs 人免疫 グロブリン「日赤」	5.6~13.3	(5)/5		1+(3)/5			(1)/5	2+(3)/5	
			文 献 1,2,4,7,10		文献 1,3,4			文献 6	文献 5,8	
抗破傷風人免疫グロブ リン/破傷風抗毒素	テタノブリン、破傷風グロブリン ニキヤク、テタノセラ、テガタム P、テタノブリン-H	5.0~13.3	(3)/5	1/5	2+(2)/5			(1)/5	2+(3)/5	
			文献 1,2,4,7	文献 2	文献 1,3,4			文献 6	文献 5,8	
抗D人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン-Wf、 抗Dグロブリンニキヤク	6.1~13.3	(2)/2		(2)/2				(2)/2	
			文献 1,2,4		文献 1,3,4				文献 5,8	
人血清アルブミン 人血漿たん白	献血アルブミン-Wf、献血アル ブミンニキヤク、献血アルブミン “化血研”、赤十字アルブミン、 ブミネート、アルブミン「バクスタ ー」、アルブミン・カッター、アル ブミナー、アルブミン・ベアリング、 献血アルブミネートニキヤク、プラ ズマネート・カッター、プラズマ プロテイン フラクション	5.0~15.8	4+(5)/12	8+(4)/12		6+(6)/12	3+(1)/12		1/12	
			文 献 1,2,3,4,7,10	文 献 1,2,3,11		文 献 2,3,4,11	文献 3			
活性化プロテインC、人 C1インアクチベータ ー、人ハプトグロビン	ハプトグロビン注-ヨシトミ、ベリ ナートP、注射用アナクトC2500 単位	3.1~19.8	1+(2)/3		(1)/3			(1)/3	1+(1)/3	1/3
			文献 1,2,4,7		文献 1,2,3			文献 3,7	文献 5	

## 表の見方に関する注意

- 販売名欄は、製造工程が同じ、同一販売名・規格違い製剤については、一つの販売名に集約して記載した。
- 製造工程中で使用されている血液成分については参考として可能な限り記載したが、添加剤としてのアルブミンについては省略した。それらの成分については、表中の「分母」には含めていない。
- 推定Rf値は、プリオンのクリアランス指数(Log)である。
- 推定Rf値は、文献調査、予備試験結果を含んでおり、また、様々なプリオン検出方法、添加試料を用いて得られたものであることから、統一された試験方法、評価基準がないため、相互に比較が困難であるり、同一分類内の各製剤毎の推定値の範囲を最大値と最小値を目安として表示することに留めるものであることに注意。
- 製品のRf値は各工程の合算値で表しているが、全工程を対象とした実際のRf値は必ずしも工程毎のRf値の合算値と一致しない場合がある。

## 文献

- 1 Cai K. et al. Biochimica et Biophysica Acta 2002; 1597: 28-35
- 2 Vey M. et al. Biologicals 2002; 30: 187-196
- 3 Lee D.C. et al. Transfusion, 2001; 41: 449-455
- 4 Lee D.C. et al. J. Virol Methods 2000; 84: 77-89
- 5 Tateushi J. et al. Biologicals 2001; 29: 17-25
- 6 Baron H. FDA TSE Advisory Committee Feb. 20, 2003
- 7 Stenland C.J. et al. Transfusion 2002; 42: 1497-1500
- 8 Flan B. et al. Cambridge Healthtech Institute's (CHI) TSE Conference Feb 12-13, 2003
- 9 Gregori L et al. Biologicals 2004; 32: 1-10
- 10 Brown P et al. Transfusion 1998; 38: 810-816
- 11 Foster PR Vox Sang 2000; 78: 86-95



(厚生省血液事業対策室監修「血液ハンドブック」(薬業時報社)p.90より一部改変)

## 血液を介したvCJDの伝播の報告を踏まえた採血時の問診の取扱いについて（案）

### 1 課題

英国で輸血によりvCJDが感染したと疑われる第2症例目の報告もあったことなどを踏まえ、人由来の製剤を投与された献血者に対する採血時の問診による対応を検討する。

### 2 現状

問診事項9については、輸血によるvCJD感染例を疑う事例が英国で報告された現在において、人由来製剤の使用者に対する問診について、再度整理を行う必要があると考えるところ。

### 3 検討事項

(1) 次の人由来製品の使用者に関しての対応を検討する。

#### ① 輸血用血液製剤（特定生物由来製品）及び臓器移植

問診事項9において、過去に輸血・臓器移植の治療を受けた人からは採血しないこととされている。英国でのvCJD感染事例を踏まえても、現在の取扱いを継続することを考えている。

#### ② 血漿分画製剤（特定生物由来製品）

現在は問診事項9において判明した場合、作用の持続等の観点から過去3ヶ月又は1年間の投与歴のある献血者から採血しない取扱いとしている。血漿分画製剤については、vCJD発生国での採血を禁止していること、分画・精製等の従来の製造工程中の処理がプリオンの除去に効果があるとされていることから、vCJD伝播のリスクは小さく、感染事例も報告されていないため、現在の取扱いを継続することを考えている。

#### ③ 人胎盤由来製品（例えば、プラセンタエキス製剤）（特定生物由来製品）

現在は血漿分画製剤と同様に問診事項9において判明した場合、過去3ヶ月投与歴のある献血者から採血しない取扱いとしている。人胎盤由来製品については、これまでプリオン病の感染事例は報告されていないが、血漿分画製剤のような製造工程のプリオン不活化の効果も報告されておらず、また、反芻動物においては異常プリオンの検出が報告された事例もある。現在の取扱いを継続してよいか。

#### ④ 人尿由来製剤（例えば、ウロキナーゼ等）

人尿由来製剤については、vCJD発生国での採尿を禁止していること、尿で検出された異常プリオンには感染力はないとされていること、感染事例も報告されていないことから、特に問診時に使用者の献血を遠慮いただく必要はないと考えている。

(2) 上記(1)について、当調査会での意見を踏まえ、日本赤十字社において問診基準を検討する。

( 参 考 )

「特定生物由来製品」

「特定生物由来製品」とは、薬事法第2条第6項により、「生物由来製品のうち、販売し、賃貸し、又は授与した後において当該生物由来製品による保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置が講ずることが必要なものであって、厚生労働大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて指定するもの」とされているもの。

別紙のように輸血用血液製剤、血漿分画製剤、遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤及びインターフェロン-β 1 b 及びプラセンタ製剤が指定されている。



# 問 診 票

この問診票は、献血される方と輸血を受けられる方の安全を守るためにうかがうものです。  
エイズ検査目的の献血は、血液を必要とする患者さんの安全のためにお断りしています。

質 問 事 項			質 問 事 項		
1	今日の体調はよろしいですか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	9	今までに輸血や臓器の移植を受けたことがありますか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2	この3日間に注射や服薬をしましたか。 歯科治療（歯石除去を含む）を受けましたか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	10	B型やC型の肝炎ウイルス保有者（キャリア）と言われたことがありますか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3	今までに次の病気等にかかったことがありますか。 または現在かかっていますか。 マラリア、梅毒、肝臓病、乾せん、心臓病、脳卒中、 血液疾患、がん、げいれん、腎臓病、糖尿病、結核、 ぜんそく、アレルギー疾患、外傷・手術、 その他（ ）	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11	次のいずれかに該当することがありますか。 ①CJD（クロイツフェルト・ヤコブ病）及び 類縁疾患と医師に言われたことがある。 ②血縁者にCJD及び類縁疾患と診断された人がいる。 ③人由来成長ホルモンの注射を受けたことがある。 ④角膜移植を受けたことがある。 ⑤硬膜移植を伴う脳外科手術を受けたことがある。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4 57	次の病気や症状がありましたか。 3週間以内ーはしか、風疹、おたふくかぜ、帯状疱疹、水痘 1ヵ月以内ー発熱を伴う食中毒様の激しい下痢 6ヵ月以内ー伝染性単核球症	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	12	女性の方：現在妊娠中、または授乳中ですか。 この6ヵ月間に産産、流産をしましたか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5	この1ヵ月間に家族にA型肝炎やリンゴ病（伝染性紅斑）を発症した人はいますか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	13	エイズの検査を受けるための献血ですか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6	この1年間に予防接種を受けましたか。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14	この1年間に次のいずれかに該当することがありましたか。（該当する項目を選ぶ必要はありません） ①不特定の異性と性的接触をもった。 ②男性の方：男性と性的接触をもった。 ③エイズ検査（HIV検査）で陽性と言われた。 ④麻薬・覚せい剤を注射した。 ⑤①～④に該当する者と性的接触をもった。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7	海外に住んでいたことはありますか。 それはどこですか。（国、都市名 ） この1年間に海外旅行をしましたか。 それはどこですか。（国、都市名 ）	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
8	この1年間に次のいずれかに該当することがありましたか。 ①ピアス、またはいれずみ（刺青）をした。 ②使用後の注射針を誤って自分に刺した。 ③肝炎ウイルス保有者（キャリア）と性的接触等親密な接触があった。	はい・いいえ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	回答訂正番号 _____ 番 私は以上の質問を理解し、正しく答えました。 献血した血液について、梅毒、HBV（B型肝炎ウイルス）、HCV（C型肝炎ウイルス）、HIV（エイズウイルス）、HTLV-I（ヒトTリンパ球向性ウイルス-I型）等の検査が行われることを了解し、献血します。		

(注意) 1. 献血される方は、「はい・いいえ」欄の該当する方に ■ 印をご記入願います。  
2. それ以外の欄には、問診を行う者が、必要事項を記入いたします。

署 名	
-----	--

