

血漿分画製剤のウイルスに対する 安全性確保について

血漿分画製剤の安定供給の推進のための業務提携の有り方検討会

武田薬品工業株式会社

一般社団法人日本血液製剤機構

KMバイオロジクス株式会社

血漿分画製剤の安定供給の推進のための業務提携の在り方検討会（以下、3社検討会）とは

【背景】

- ◆ 2016/10に厚生労働省から発出された「ワクチン・血液製剤タスクフォース 顧問からの提言」を受け、血漿分画事業が抱える課題を抽出し、これらのうち3社連携により改善が期待できる課題について検討することを目的として2017/8に本検討会を設置した。
- ◆ 本検討会では、「**安定供給**」、「国内自給」、「国内企業の経営基盤の強化」、「献血血液の有効利用」の4つの基本的コンセプトに基づき検討すべき項目をまとめ、日本の血漿分画事業のあるべき姿を描きながら3社の業務提携の実現を目指している。
- ◆ 検討内容については血液事業部会 運営委員会へ、その概要を適宜報告（2018年5月、2019年6月、2021年9月、2023年6月）。また、免疫グロブリン製剤の需要増加に伴う原料血漿必要量の将来動向や原料血漿確保に向けた献血推進策について日本赤十字社と共に協議する等の活動を継続。

- 安全かつ高品質な製品の安定供給体制の継続を達成するにむけ、そのテーマの検討母体の一つとして「ウイルス安全性に関する技術交流会」を3社検討会の分科会として設定。
- 2018年から継続中。これまでに計11回を開催している。

<主な検討項目>

- 国内ウイルスクリアランス試験受託機関の評価
- ウイルス安全性に関するガイドライン改正についての意見交換
- ウイルスクリアランス試験実施方法に関する検討について等。

本とりまとめ資料でご留意頂きたい事項

- 本資料は、血液対策課より3社検討会宛てに事務連絡「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保について」（令和6年4月15日）を頂きましたことから、3社検討会メンバー（3社）にてとりまとめました。
- 国内分画メーカー3社の有する血漿分画製剤の検査工程、製造工程でのウイルス除去・不活化処理及び、そのウイルスクリアランス能の評価情報の内、公表可能なものを用いて本とりまとめ資料を作成しております。

検査箇所及び検査対象等

改正ガイドライン 記載箇所及びガイドライン要件	検査箇所	内容説明
3.1 工程前検査 一人の供血者の血液から製造された血漿ではその特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いて HBV、HCV 及び HIV の血清学的検査を行うこと。	原血漿 (日本赤十字社による採漿)	武田薬品工業、日本血液製剤機構、KMバイオロジクス： 日本赤十字社において、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体、抗HIV-2抗体、抗HTLV-1抗体陰性を確認している。ALT値でスクリーニングを実施している。ヒトパルボウイルスB19について血清学的検査によるスクリーニングを実施している。HBV、HCV、HIV及びHEVについて核酸増幅検査（NAT）を実施し、検出されないことを確認している。
プール血漿	ミニプール血漿	KMバイオロジクス： ミニプールにてHAV及びヒトパルボウイルスB19のNATを実施し、適格性を確認している。 日本血液製剤機構： 一部製剤で、HAV、HEV、及びヒトパルボウイルスB19のすべてについて検出されないことを確認している。もしくは、HAVについて検出されないことを、B19について基準値未満であることを確認している。 武田薬品工業、日本血液製剤機構、KMバイオロジクス： プール血漿において、HBV、HCV、及びHIVのNATを実施し、検出されないことを確認している。 武田薬品工業： プール血漿において、HAVのNATを実施し、検出されないことを確認している。
3.2 中間血漿分画物（中間原料の管理） 中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても、製剤の製造業者が原料の受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある	中間原料受入れ	武田薬品工業、日本血液製剤機構、KMバイオロジクス： 中間原料の受入れについては検査の該当/実施なし ※ここでの中間原料は改正ガイドライン中にあるP II、P II+III、P IV-1、P V等を意図している。
3.3 製造工程でのウイルス検査 必要に応じて製造工程での適切なウイルス検査を行うこと	最終製品	武田薬品工業、日本血液製剤機構、KMバイオロジクス： 最終製品にて、HBV、HCV、HIV、HAV及びヒトパルボウイルスB19についてNATを実施し、検出されないことを確認している。 日本血液製剤機構： 最終製品にてHEV-NATを実施し、検出されないことを確認している。

陽性となった事例の詳細

- 平成29年度（2017年）第2回血液事業部会安全技術調査会における、議題：血漿分画製剤におけるE型肝炎ウイルス及びヒトパルボウイルスB19に対する安全対策について（非公開）の資料として、各社から各ウイルスの陽性率について報告がなされたと認識しております。
- これを受けて、本資料では、2017年からのアップデートとして、2017～2023年の陽性となった事例について下表にまとめ、陽性となったバッグ、プールは排除されていることを確認しました。

検査箇所	メーカー	説明
ミニプール 血漿	KMバイオロジクス	HAVおよびヒトパルボウイルスB19について、ミニプールNATを実施し、HAVは検出された場合に、ヒトパルボウイルスB19は一定の規格値を設け、それぞれ個別バッグを特定した上で陽性として排除している。
	日本血液製剤機構※	HAV、HEVでの陽性事例はない。ヒトパルボウイルスB19は陽性と判定したものを排除している。
プール血漿	武田薬品工業	HAVにおいて、陽性と判定された1バッチは適切に排除した。 他のウイルスにおいて、陽性となった事例はない。
	日本血液製剤機構 KMバイオロジクス	全てのウイルスにおいて、陽性となった事例はない。
最終製品	武田薬品工業 日本血液製剤機構 KMバイオロジクス	現行の承認されている製剤において、全てのウイルスに関して陽性となった事例はない。

※ミニプールNATは一部の製剤で実施している

各ウイルスに係るウイルス除去及び不活化処理の実施

ガイドラインで求められる要件等 (4項 ウイルスクリアランス試験)	日本血液製剤機構	武田薬品工業	KMバイオロジクス
血漿分画製剤の製造工程における各ウイルスに係るウイルススクリアランス試験の実施の有無。	有り	有り	有り
用いたウイルス (4種以上) (評価対象ウイルス)	エンベロープウイルス：PRVまたはBHV (HBV)、BVDV (HCV)、HIV-1 (HIV, HTLV-1) 非エンベロープウイルス：EMCVまたはHAV (HAV)、PPVまたはCPV (ヒトパルボウイルスB19)		
脂質膜を持つウイルスの除去・不活化については、可能な限り頑健性の高い2つ以上の原理が異なるウイルススクリアランス工程を導入すること。	一部製剤は対応中であるものの、その他は導入済み	導入済み (一部製剤は更なる改善を検討中)	導入済み
脂質膜を持たないウイルスの除去・不活化については、頑健性の高いウイルススクリアランス工程を少なくとも1工程導入することが望ましい。	一部製剤は対応中であるものの、その他は導入済み	導入済み (一部製剤は更なる改善を検討中)	導入済み

- 下線で示した箇所が改正ガイドラインで追加された主要な要件です。3社いずれも満たすことが確認できました。
- 各社の各製剤毎の個別の背景情報及びウイルススクリアランス能の評価結果は非公表情報とさせていただきます。

まとめにかえて

【3社検討会の結論】

- 国内血漿分画メーカー3社において、いずれも各製剤のスクリーニング体制、ウイルスクリアランス工程及び製造工程における検査によりウイルス安全対策を実施しており、改正ガイドラインに示された要件に準拠していることを確認いたしました（一部の製剤では検討・対応中）。従いまして、国内血漿分画メーカーにおけるウイルス安全性対策は、確保された状態にあると考えます。

【3社検討会の所存】

- 3社連携のウイルス安全性に関する技術交流活動を通じて、血漿分画製剤のウイルス安全性の更なる向上を追求していく所存です。