

【クロスエイトM 製造工程における ウイルス不活化・除去率について】

献血由来製剤であるクロスエイトMは問診から検査、保管、製造、供給に至るまで様々な安全対策を施しています。製造工程における対策は下記の通りであり、ウイルス不活化・除去率は裏面の通りです。

ナノフィルトレーション(35nm)工程を導入

ウイルスに対する安全対策を強化するため、孔径35nmのPLANOVA35N(銅アンモニア法再生セルロース中空糸膜)を用いたナノフィルトレーション(ウイルス除去膜ろ過)工程を導入しました。ナノフィルトレーションは、ウイルス粒子の大きさに依存してウイルス除去効果を発揮します。HBV、HCV、HIVなどのウイルスは、これにより除去することが可能です。

原料血漿についてミニプールNATを実施

NAT(核酸増幅検査 / Nucleic acid Amplification Test)は従来の抗原・抗体検査に比べ検出感度が高く、ウィンドウピリオドを短縮できる検査法です。日赤では原料血漿について500検体をプールして、HBV、HCV、HIVのNATを実施しています。検査結果が陽性となった場合には、陽性血液を特定し、それを原料から排除しています。

HBV、HCV、HIVの不活化・除去

クロスエイトMは、SD処理によるウイルス不活化、イムノアフィニティークロマトグラフィー、ナノフィルトレーションによるウイルス除去工程を採用しており、これらの工程を合わせるとHBV、HCV、HIVをそれぞれ 10^{10} 以上、不活化・除去することが、モデルウイルス等を用いた実験(バリデーション)結果から期待できます。SD処理はエンベロープのあるウイルスを効率よく不活化します。イムノアフィニティークロマトグラフィーはエンベロープの有無に関わらずウイルスを除去する効果があります。

最終製品についてHBV、HCV、HIVのNATが陰性であることを確認しています

ヒトパルボウイルスB19の低減化をはかっています

ヒトパルボウイルスB19は、いわゆるリンゴ病(伝染性紅斑)の原因ウイルスです。このウイルスは熱に強くエンベロープが無いため加熱処理、SD処理による不活化が困難であり、また小さなウイルスであるためナノフィルトレーションによっても除去しきれません。

現在、日赤血液センターではヒトパルボウイルスB19のスクリーニング(RHA法)を世界で唯一試行的に実施し、原料血漿へのウイルス混入量を低減化することに努めています。

参考文献

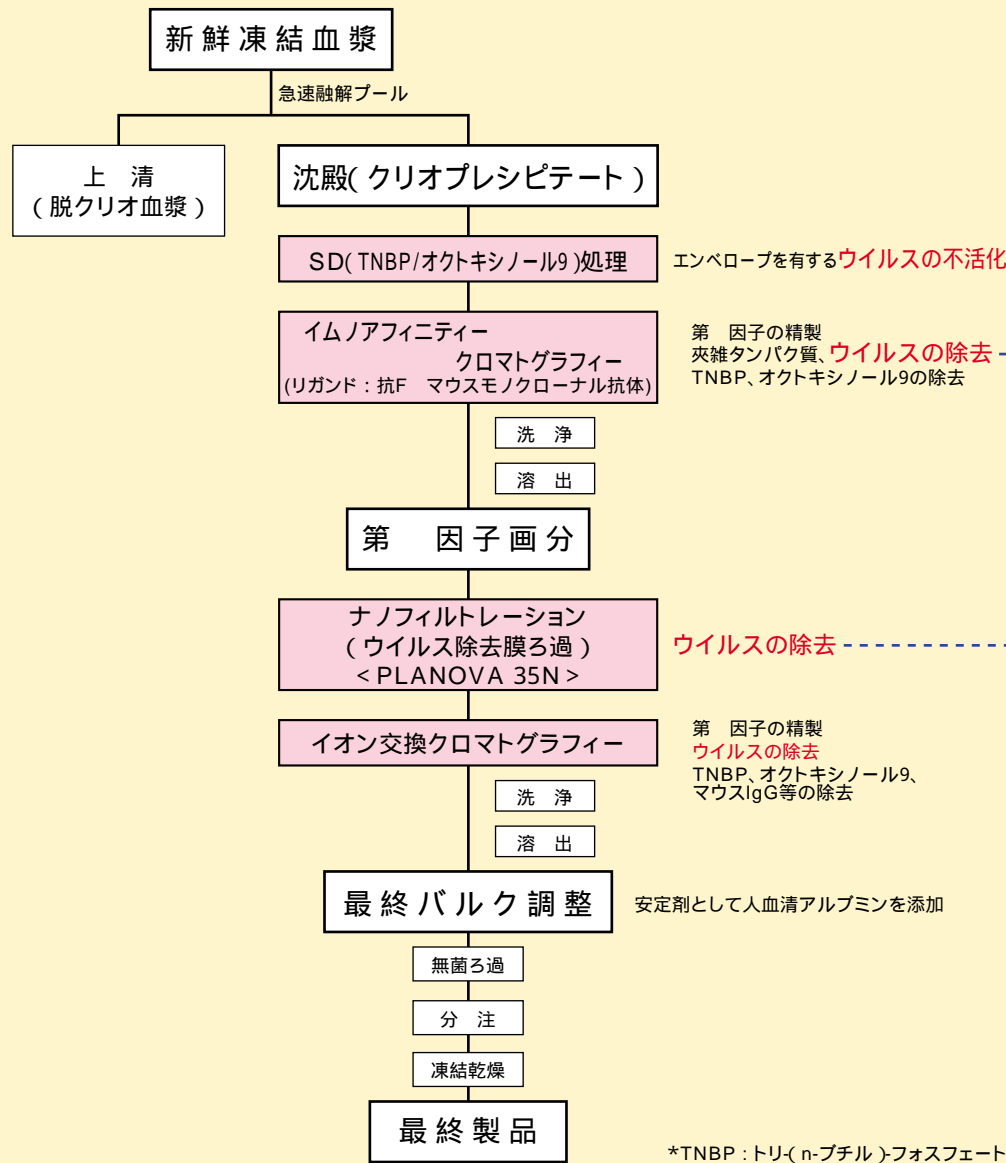
- 1) 室塚剛志, 他; 血漿分画製剤の安全性に関する検討. .モノクローナル抗体精製乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤(クロスエイトM[®])の製造工程におけるウイルス不活化 / 除去効果について. 日本輸血学会雑誌, 45, 349-356, 1999.
- 2) 泉 浩業, 他; 血漿分画製剤の安全性に関する検討. .モノクローナル抗体精製乾燥濃縮人血液凝固第 因子製剤(クロスエイトM[®])及び筋注用免疫グロブリン製剤(抗HBs人免疫グロブリン「日赤」[®], 人免疫グロブリン「日赤」[®])の製造工程におけるウイルス除去膜の効果について. 日本輸血学会雑誌, 45, 357-361, 1999.

日本赤十字社中央血液センター 医薬情報部

〒150-0012 東京都渋谷区広尾4-1-31
TEL:03-5485-6607 FAX:03-5485-7620

お問い合わせ

クロスエイトMの製造工程



ウイルス不活化・除去率(LRV)¹⁾²⁾

ウイルス	HBV	HCV	HIV	B19
エンベロープ	有	有	有	無
核 酸	DNA	RNA	RNA	DNA
大きさ(nm)	42	40~50	100	18~26
	> 5.2 ^{*1} (pfu)	> 5.6 ^{*2} (TCID ₅₀)	> 4.9 (TCID ₅₀)	
	5.1 (PCR-u)	> 5.2 ^{*2} (TCID ₅₀)	> 5.2 ^{*2} (TCID ₅₀)	
	5.0 (PCR-u)	> 4.7 ^{*2} (TCID ₅₀)	> 4.7 ^{*2} (TCID ₅₀)	0.6 (PCR-u)

*1：エンベロープのあるDNAウイルスとしてHSV-1のデータを代用。

*2：エンベロープのあるRNAウイルスとしてSindbis virusのデータを代用。

† TCID₅₀(50% tissue culture infectious dose)：培養細胞の50%を感染させるのに必要なウイルス量。

† pfu(plaque forming unit)：1個のプラークを形成させるのに必要なウイルス量。

† PCR-u：PCRで陽性となる最少のウイルス量。

† LRV(Logarithmic Reduction Value)：工程前に添加したウイルス量と工程後に測定したウイルス量の対数の差。例えば5.0ということは10^{7.0}あったウイルスが10^{2.0}になった、すなわち10万分の1に減少したことを示す。また、「>」は工程後に検出限界以下までウイルス量が減少したので、その値以上にウイルスが不活化又は除去される可能性があることを示す。