

# ベリプラストPコンビセットの 安全性対策について

## CSL ベーリングの血漿分画製剤

弊社のベリプラストは、国内外で発売にある当初から製品に関連すると考えられるHIVや肝炎の感染報告がありません。また、現在市販されている製品は、ドナーの選択から、血清学的検査、NAT/PCR検査とインベントリーホールドの組み合わせによる血漿のスクリーニング、分画工程での複数のウイルスの除去工程とパスツリゼーションを代表とする不活性化工程の組み合わせ、ウイルスプロセスバリデーションの実施といった総合安全対策をGMP基準に従って実施することにより、現時点での科学レベルにおいては限りなく安全であることが各国の規制機関、専門家に認められていることです。

## 原料血漿のスクリーニングについて

### 検査項目

質の高いドナーを選択するために外見や居住地、家族背景などの問診に加え、血清学的検査、PCR検査を行っています。

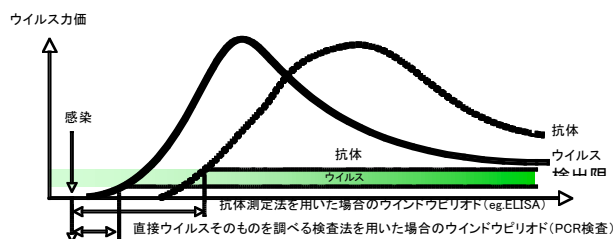
CSLベーリングでは、原料血漿の段階で

**HIV, HCV, HAV, HBV, パルボ B19 (High Titer Screening)**

の5種類のウイルスに対してPCR検査を行っています。(日赤では HIV, HCV, HBV の3 PCR)

### 登録リピートドナーからの採血

また初回供血希望者の供血血液は最長6ヶ月間検疫保管し、その期間に再来してすべてのスクリーニング検査に合格したドナー血漿だけを原料として使用しています。1回しか供血に来なかったり、スクリーニング検査に不合格となったドナーの血漿は廃棄されます。その理由として初回ドナーのほうがリピートドナーよりウイルス陽性率が高いことが明らかになっているためです。



●セロコンバージョン(陽転)してはじめて抗体を測定することができる抗体測定法に比べ、PCR検査法を用いることによってウインドウピリオド\*を短縮し、早期にウイルスの存在を確認することができます。

\* ウインドウピリオド: ウイルス感染後、ウイルスの抗原や抗体が検出されるのに十分な量になるまでに数日かかるため、感染していても検出できない期間のこと。

### 初回ドナーと登録ドナーのウイルス陽性率 <ドイツ赤十字 2002年 >

	HCV	HBV	HIV
初回ドナー	0.0931 %	0.2020 %	0.0041 %
登録ドナー	0.0018 %	0.0012 %	0.0006 %
合計	0.0103 %	0.0199 %	0.0009 %

## インベントリーホールド

さらにCSLベーリングでは、ウインドピリオドのリスクをなくすために、60日間のインベントリーホールド（貯留保管）を実施しています。採取された血漿は60日間保管され、その間採血に訪れるたびにすべての検査を行い、60日経過時点で陽性が確認されたものについて全て廃棄します。また、万一インベントリーホールドの期間に陽転した場合には遡及調査し、そのドナーのすべての血漿が廃棄されます。ドナーをすべて登録することによって初めてインベントリーホールドの実施が可能になります。

## 製造工程におけるウイルス除去、不活化

### 血漿タンパク質の分離・精製

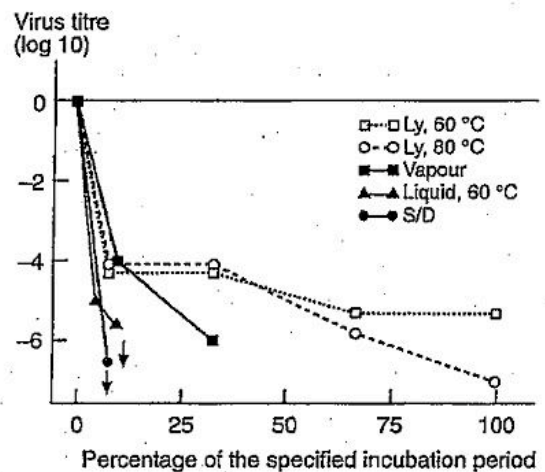
血漿タンパク質の分画によって、目的とするたんぱく質をほぼ100%に近い純度で分離・精製することができます。分画工程には、遠心分離法、沈殿法、吸着法、クロマトグラフィー法、ろ過法などの方法があり、この工程を組み合わせることで、ウイルスなどの不純物を効率良く除去することができます。



### パスツリゼーション

パスツリゼーションとはタンパク質の安定剤を加えて行う60°C10時間の液状加熱のことです。血漿分画製剤の加熱処理にはパスツリゼーション（液状加熱）、蒸気加熱、乾燥加熱と3種類あります。この中でもパスツリゼーションは熱の伝導率が良くエンベロープウイルスはもちろん、非エンベロープウイルスにも有効です。フィブリノゲンに対するパスツリゼーションはCSLベーリングの特許技術であり、ベリプラスト発売当時から導入されています。

エタノール分画から始まる精製にかかる全ての工程で、同時に不純物としてウイルスの除去、不活化を行うことができますが、ペリプラストPコンビセットでは、これに加え弊社独自の加熱処理法であるパスツリゼーションを実施しています。



**Figure 1.** Rate of inactivation of human immunodeficiency virus (HIV) in antithaemophilic factor (AHF) concentrates. The inactivation of HIV added to AHF concentrates is as shown. Downward facing arrows indicate that no infectious HIV was detected. Results with dry heat at 60 °C (dotted line) are included as results from clinical use have shown that this procedure eliminates HIV but not hepatitis C virus transmission. Ly, lyophilized product; S/D, solvent-detergent with tri-(n-butyl)phosphate (TNBP)/Tween.

## ウイルスバリデーション試験

ウイルスバリデーション試験は、ラボ用に合わせて製造工程を縮小して実施します。実際に血液に混入する可能性があるウイルス、またはそのモデルウイルスを原料血漿に添加し、各製造工程を経るにつれて減少するウイルスを対数減少値として算出します。最終的に各々の対数減少値を加算して累計対数減少値を求めます。

日本のガイドラインはCPMP（欧州医薬品局）のガイドラインをもとに1999年に作成、2003年に改定され、HBV、HCV および HIV の各ウイルスに対し、ウイルスクリアランス指数が9以上であることが求められています。ペリプラスTPコンビセットでは全ての構成成分について、この数値をクリアしています。

### フィブリノゲン

製造工程	ウイルス対数減少値 (log <sub>10</sub> )				
	HIV-1	BVDV	HSV-1	HAV	HPV-1
低温沈殿法				1.4	
吸着、沈殿法	2.8	(1.5)*	(0.9)*		1.5
パスツリゼーション	≥5.7	≥9.0	≥8.0	4.1	≥7.4
沈殿法	3.9	2.0	1.0	(0.8)*	1.9
凍結乾燥				(2.2)*	
フィブリノゲン					
累計対数減少値	≥12.4	≥11.0	≥9.0	5.5	≥10.8

\*累計対数減少量に含まない

### 血液凝固第ⅩⅢ因子

製造工程	ウイルス対数減少値 (log <sub>10</sub> )				
	HIV-1	BVDV	HSV-1	HAV	HPV-1
低温沈殿法					
エタノール沈殿法					
吸着、脱線維素	≥5.6	2.8	≥7.0	1.3	5.7
イオン交換クロマトグラフィー	4.6	2.6		3.5	5.0
パスツリゼーション	≥7.0	≥7.9	≥7.1	4.2	≥8.5
沈殿法					
凍結乾燥				(2.3)*	
第ⅩⅢ因子					
累計対数減少値	≥17.2	≥13.3	≥14.6	9.0	≥19.2

\*累計対数減少量に含まない

### トロンビン

製造工程	ウイルス対数減少値 (log <sub>10</sub> )				
	HIV-1	BVDV	HSV-1	HAV	HPV-1
低温沈殿法					
イオン交換クロマトグラフィー	2.7		1.7		3.7
パスツリゼーション	≥6.9	≥8.5	≥7.0	4.0	5.7
沈殿法	6.5	1.9	6.6	1.7	2.6
プロトロンビン活性	3.5	2.2	5.0	2.6	(0.6)*
凍結乾燥					
トロンビン					
累計対数減少値	≥19.6	≥12.6	≥20.3	8.3	12.0

\*累計対数減少量に含まない

### アプロチニン

製造工程	ウイルス対数減少値 (log <sub>10</sub> )				
	HIV-1	BVDV	IBR	Reo	MuLV
牛肺抽出		(1.6)*	(0.6)*		
加熱処理(70°C 1h)	1.7	≥4.2	≥3.4	≥6.3	≥2.9
イオン交換クロマトグラフィー	≥3.5				
pH処理		4.6	≥5.1	(0.2)*	≥3.6
イオン交換クロマトグラフィー	2.3				
メンブランフィルター処理	≥4.3	≥4.9	≥4.6	≥4.7	≥5.9
加熱処理(60°C 1h)	(0.3)*	≥5.3	≥5.4	≥4.9	≥5.1
累計対数減少値	≥10.8	≥19.0	≥18.5	≥15.9	≥17.5

\*累計対数減少量に含まない