

陽転供血者の過去採血血漿の取扱い等について
(武田薬品工業株式会社提出資料)

●陽転供血者の過去採血血漿の血漿分画製剤の原料血漿への使用の有無

採血された血漿が陽転供血者の血漿であることが使用前に判明した場合、倉庫に保管されている未処理品については選別し使用を中止します。
原料血漿の使用までに陽転供血者の血漿であることが判明せず、製造プールに使用される可能性があります。陽転者からの陰性血液が使用された場合にはリスクアセスメントを実施し、最終製品の出荷にリスクがないことを確認します。

●陰性確認の NAT について

「陰性」を確かめるのは 96 検体プール NAT です。
採血された血漿が陽転供血者の血漿であることが使用前に判明した場合、倉庫に保管されている未処理品については選別し使用を中止します。
HAV、HBV、HCV 又は HIV の確定陽性献血が製造プールに入ったことが判明した場合、当社では米国・欧州の規定に準拠しリスクアセスメントを実施しています。

●回収の要否に関わる米国・欧州の規定

- ・米国：21 CFR Subchapter A, Part 7, Subpart C—Recalls
- ・欧州：Annex 14 Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma

●陽転供血者の過去採血血漿（NAT 陰性血）の取扱い

製造プールにおける陽転供血者の血漿の使用の影響（NAT 検査結果は陰性だが、遡及調査対象である）は、遡及評価の範囲内で評価されます。

評価条件：

- ・単一献血レベル（96 検体からなるプール）での 4 つの NAT 検査の結果が全て陰性であること
- ・当社にて試験した製造用プール液が陰性であること
- ・欧州の公的試験機関（Official Medicines Control Laboratory）で検査した製造プールは陰性であること

上記の評価条件を満たす場合においては、Annex 14 Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma 及び「EMA CHMP BWP 706271 2010 Guideline on Plasma Derived Medicinal Products」に準拠し、陽転供血者の血漿が製造プールに入ったことを示す兆候はないため、米国・欧州の規制に基づく回収は実施されません。

●新鮮凍結血漿に使用する予定だった血漿が、陽転供血者の過去採血血漿に該当することが判明した場合の取扱い

当社では新鮮凍結血漿を血漿プールに使用しておりません。また、新鮮凍結血漿の製造も行っておりません。

●遡及調査に関して

遡及調査に関する運用は米国・欧州の規制に準拠しており、当該規制によって定められた運用を実施しています。

米国：21 CFR Subchapter F, Part 610, Subpart E—Testing Requirements for Relevant Transfusion Transmission Infections

欧州：EMA CHMP BWP 706271 2010 Guideline on Plasma Derived Medicinal Products および Annex 14 Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma

●供血者からの採漿に関して、採漿後の採漿禁止期間（ある人が採漿してから次に採漿するまでの最短期間）

以下の二点を考慮して決定されています：

1. 供血の種類（血液、血漿、その他）
2. 米国および欧州各国の規制

欧州の規制：EDQM Blood Guide

([https://urldefense.com/v3/___https://www.edqm.eu/en/blood-guide_;;!!KDurfCY!uYbsV1couYY3ENDDJsv4S69F10pbY7iKI5pHKncaS6pZh2RyqA1M89hu-4DUjkQPaRk\\$<https://urldefense.com/v3/___https://www.edqm.eu/en/blood-guide_;;!!KDurfCY!oU3kbqByQzM1waakCTb-9VbxC2NP9IH0piQadVBE746U-SARKU1fRpiXN7pEtouw\\$>](https://urldefense.com/v3/___https://www.edqm.eu/en/blood-guide_;;!!KDurfCY!uYbsV1couYY3ENDDJsv4S69F10pbY7iKI5pHKncaS6pZh2RyqA1M89hu-4DUjkQPaRk$<https://urldefense.com/v3/___https://www.edqm.eu/en/blood-guide_;;!!KDurfCY!oU3kbqByQzM1waakCTb-9VbxC2NP9IH0piQadVBE746U-SARKU1fRpiXN7pEtouw$>)) に基づく欧州諸国での採漿禁止期間に係る推奨事項は以下の通りです。

「標準的な全血献血は、男性からは最大で年 6 回、女性からは最大で年 4 回、標準的な全血献血の間は最低 2 カ月間隔で行うことができる」

なお、EU 加盟国においては各国で独自の採漿禁止期間を設けている場合があります。

●原料血漿の貯留保管（原料血漿を製剤の製造に使用するまでに血漿を保管しておく期間）の運用について

米国・欧州の基準に準拠した運用となっています。

●採漿後のインベントリーホールドに関する米国・欧州の規制

欧州における医薬品管理規則、The European Commission Health and Consumers Directorate-General in the EudraLex Volume 4 (EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use), Annex 14 (Manufacture of Medicinal Products Derived from Human Blood or Plasma) Section 3.7 に以下の記載があります：

「感染性物質及び新たな感染性物質によるリスクを最小限にするため、適切な安全対策を講じる必要がある。この戦略には以下のリスク評価が含まれるべきである：

- 血漿を処理する前、すなわち、Look Back Unit (遡及調査ユニット)を除去する前に、在庫保管期間（内部隔離時間）を規定し、
- ウイルス除去及び/又は感染性病原体や代替物に関する試験のすべての側面を考慮し、
- ウイルス除去能力、プールサイズ及び製造工程の他の関連する側面を考慮する」

米国では 2020 年 4 月に FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) より、医薬品業界向けガイダンスが発出されました。

ガイダンス“Alternate Procedures for Blood and Blood Components during the COVID-19 Public Health Emergency” では、原料血漿のインベントリーホールド期間の短縮が認められています。

原料血漿のインベントリーホールド期間の設定については、21 CFR 640.69(f) の記載に基づきます。

ガイダンスにはさらに

「血液採取施設は 21 CFR 630.30 の献血適合性に関する要件を引き続き遵守しなければならないため、COVID-19 パンデミック中の隔離保管の時間枠を短縮することで、原血漿及び血漿由来製品の安全性を損なうことなく、原血漿の利用可能性を高めることが期待される。また、21 CFR 640.69 (e) の配布に関する追加の非拘束的勧告 4 制限を含む」と記載されています。

●血漿分画製剤の原料血漿の安全性確保のための NAT について

一人のドナーから採取した検体を他のドナーから採取した 95 検体と併せて 96 検体のミニプールとし、NAT 検査 (HAV、HBV、HCV、HIV、PVB 19) を実施しています。

陽性結果が得られた場合、陽性単位（陽性供血者）を特定するために分離度検査を実施します。分離度検査により、これら 96 個の検体のうちいずれが陽性であるかが特定されます。加えて、製造用プール液（検体ではなく、プールした血漿。1000～10000 供血分）を採取し、当社及び欧州の公的試験機関（Official Medicines Control Laboratory）で NAT 検査を実施します。