

審査報告書

平成 18 年 9 月 29 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

- [販 売 名] 人全血液-LR「日赤」 他 10 製剤（別紙参照）
- [一 般 名] 人全血液 他 10 製剤（別紙参照）
- [申 請 者] 日本赤十字社
- [申 請 年 月 日] 平成 18 年 2 月 28 日
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（9 の 3）その他の医薬品
- [剤 形 ・ 含 量] 別紙参照
- [特 記 事 項] 迅速審査
- [審 査 担 当 部] 生物系審査部

審査結果

平成 18 年 9 月 29 日

[販 売 名] 人全血液-LR「日赤」他 10 製剤（別紙参照）

[一 般 名] 人全血液 他 10 製剤（別紙参照）

[申 請 者] 日本赤十字社

[申請年月日] 平成 18 年 2 月 28 日

[審査結果] 保存前白血球除去製剤は、製造工程において原料血液より白血球を除去した後、製造した製剤であることから、現在実施されている保存後又はベッドサイドにおける白血球除去処理では予防困難な保存障害や輸血関連副作用の低減が期待できること、保存前白血球除去は管理された製造工程の一環として行われ、残存白血球数について一定の基準値が設定されることから、より品質の恒常性が保たれた白血球除去製剤の提供が可能となること、白血球除去工程を追加することによる実測値及び安定性への特段の影響は認められていないことから、既存の非白血球除去製剤を保存後又はベッドサイドで白血球除去するよりも臨床的有用性があると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、これら製剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 既存の非白血球除去製剤と同じ（別紙参照）

[用法・用量] 既存の非白血球除去製剤と同じ（別紙参照）

[承認条件] なし

審査報告

平成 18 年 9 月 29 日

・ 品目の概要

[販 売 名]	人全血液-LR「日赤」他 10 製剤（別紙参照）
[一 般 名]	人全血液 他 10 製剤（別紙参照）
[申 請 者]	日本赤十字社
[申請年月日]	平成 18 年 2 月 28 日
[剤型・含量]	別紙参照
[申請時効能・効果]	既存の非白血球除去製剤と同じ（別紙参照）
[申請時用法・用量]	既存の非白血球除去製剤と同じ（別紙参照）
[特記事項]	迅速審査

・ 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

循環血液中の白血球は、免疫反応や食作用など生体防御に関わる重要な細胞成分であるが、同種血輸血においては、塞栓、発熱反応、同種免疫反応などの輸血関連副作用の原因となることから、これら輸血関連副作用を予防する手段として、輸血用血液製剤から白血球を除去する手法が用いられるようになった。全血採血由来の輸血用血液製剤における白血球除去は、白血球除去フィルターを用いたろ過により行われており、本邦においては、現在、採血して保存した赤血球製剤を、血液センターがフィルターろ過した特殊製剤として医療機関に供給する方法（保存後白血球除去）又は輸血時にベッドサイドにおいてフィルターろ過する方法（ベッドサイドフィルトレーション）が実施されている。前者としては、「人赤血球濃厚液」から、採血後 10 日以内に白血球除去フィルターを用いて白血球を除去した「白血球除去人赤血球浮遊液」が販売されている。

輸血用血液製剤に残存する白血球に起因する有害事象としては、白血球が保存中の輸血用血液に対して悪影響を及ぼす保存障害と、輸血用血液中の白血球又はその産生物が受血者に輸注されることにより生じる輸血関連副作用に大別される。これら有害事象の一部は保存後白血球除去又はベッドサイドフィルトレーションによりある程度予防することが可能である。しかし、これらの手法では、製剤化後、実際に輸血に使用されるまでの保存期間中に白血球から産生されるサイトカインなどの生理活性物質や白血球の残骸などは除去することができないため、これらに起因する凝集塊、溶血などの保存障害及び発熱反応、同種免疫反応などの輸血関連副作用に対し十分な効果が得られない。

一方、製造工程において原料血液より白血球を除去した後、製造した製剤を保存する方法（以下、保存前白血球除去）では、保存中の白血球による影響を受けにくく、保存後白血球除去及びベッドサイドフィルトレーションでは効果の低い有害事象に対しても高い予防効果が期待できる（表）。さらに、保存前白血球除去の工程は、血液センター内で管理された製造工程の一環として行われ、残存白血球数について一定の基準値が設定されることから、より品質の恒常性が保たれた白血球除去製剤を供することが可能である。本申請は、採血バッグシステム中に組み込まれた白血球除去フィルターを用いて、管理された製造工程の一環として保存前に白血球除去を行うことにより、白血球に起因する種々の有害事象を予防・低減化し、輸血用血液製剤の安全性を更に向上させることを目的としたものである。

表 製剤中の残存白血球による有害事象（日本輸血学会誌，44:1-11，1998）

白血球による有害事象		白血球除去	
		保存前	保存後又は ベッドサイド
保存障害	凝集塊発生	++	-
	溶血	++	-
輸血関連 副作用	発熱反応	+++	+
	輸血関連急性肺障害	+	+
	同種免疫反応	++	+
	輸血関連移植片対宿主病	+	+
	免疫変調	+	+
	ウイルス感染	++	+
	細菌感染	++	+

効果，-：なし，+：あり，++：良好，+++：より良好。

海外においては、平成 10 年からイギリス、カナダ、フランスなどで保存前白血球除去の導入が開始され、平成 15 年時点では、16 か国で実施されている。これら諸外国における白血球数の基準値は、1 バッグあたり $1 \sim 5 \times 10^6$ 個未満が採用されている。

本邦においても、平成 11 年の厚生省中央薬事審議会血液製剤特別部会において保存前白血球除去の導入の方針が決定され、平成 15 年の厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会では、白血球数の基準値について、海外の基準値を参考に 1 バッグあたり 1×10^6 個以下とする意見がとりまとめられた。これらを踏まえ、申請者である日本赤十字社は、輸血用血液製剤の保存前白血球除去の開発を進め、平成 16 年には成分採血由来血小板製剤、平成 18 年には成分採血由来血漿製剤の保存前白血球除去を導入し、今般、全血採血由来の保存前白血球除去に係る本申請がなされたものである。

2. 品質に関する資料

白血球除去フィルターの白血球除去効果並びに白血球除去が各製剤の実測値及び安定性に及ぼす影響を確認するための試験が実施された。

白血球除去フィルターの性能評価は、 $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ 又は $28\pm 2^{\circ}\text{C}$ に保存した血液を用いて、
[] ([]) 及び [] ([]) の血液バッグシステムについて検討がなされた。その結果、いずれのバッグシステムとも、残存総白血球数は1バッグあたり 1×10^6 個以下、平均赤血球回収率は85%以上のフィルター性能を示し、保存前白血球除去製剤の製造に使用可能であることが確認された。これを踏まえ、各製剤は、採血後24時間以内に原料血液から白血球を除去した後、既存の非白血球除去製剤と同様の製造方法で製造することとされた。

また、白血球除去が実測値及び安定性に与える影響を確認するために、各製剤について長期保存試験が実施された。本申請においては、赤血球製剤の血液保存液が、赤血球機能向上のために、従来のACD-A(acid citrate dextrose-A)液からCPD(citrate phosphate dextrose)液に変更されている。それに伴い、pH及び2,3-ジホスホグリセリン酸が、試験開始時から既存の非白血球除去製剤と比較して高値であるものの、白血球除去フィルター処理による実測値及び安定性への特段の影響は認められなかった。また、本申請の他製剤についても、白血球除去による特段の影響は認められなかった。

3. 審査の概略

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は、保存前白血球除去製剤は、①保存後の白血球除去では予防困難な凝集塊発生、溶血などの保存障害及び発熱反応、同種免疫反応などの輸血関連副作用に対しても効果が期待できること、②保存前白血球除去は管理された製造工程の一環として行われ、残存白血球数について一定の基準値が設定されることから、より品質の恒常性が保たれた白血球除去製剤の提供が可能となること、③白血球除去工程の追加による実測値及び安定性への特段の影響は認められていないことから、既存の非白血球除去製剤を保存後又はベッドサイドで白血球除去するよりも臨床的有用性があると判断した。

白血球数の基準値(1バッグあたり 1×10^6 個以下)については、厚生労働省薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会においてその値が目標値とされていること、及び提出された白血球数試験の成績から、機構は、1バッグあたりの基準値を 1×10^6 個以下とすることは妥当であり、その値を承認書に規定することで品質を担保することが可能であると判断した。

また、生物学的製剤基準「人全血液」の「1本質及び性状」は、白血球除去が行われ

ていない場合の記載となっていることから、白血球除去された人全血液と記載内容との整合性を保つために、白血球除去する場合の記載を追加することとした。

以上の機構の判断は、専門委員からも支持された。

・ 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本申請に係る保存前白血球除去製剤（全 11 製剤）を承認して差し支えないと判断する。

販売名	一般名	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
人全血液-LR「日赤」 及び 照射人全血液-LR「日赤」	人全血液	血液保存液（CPD 液）を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球の大部分を除去した注射剤。	一般の輸血適応症に用いる。	ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
赤血球濃厚液-LR「日赤」 及び 照射赤血球濃厚液-LR「日赤」	人赤血球濃厚液	血液保存液（CPD 液）を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球及び血漿の大部分を除去した赤血球層に赤血球保存用添加液（MAP 液）をそれぞれ約 46mL、約 92mL 添加した注射剤。	血中赤血球不足又はその機能廃絶に適する。	ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
洗浄赤血球-LR「日赤」 及び 照射洗浄赤血球-LR「日赤」	洗浄人赤血球浮遊液	ヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球及び血漿の大部分を除去した赤血球層を生理食塩水で洗浄した後、同液を加えてそれぞれ全量を 200mL、400mL とした注射剤。	貧血症又は血漿成分などによる副作用を避ける場合の輸血に用いる。	ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
解凍赤血球-LR「日赤」 及び 照射解凍赤血球-LR「日赤」	解凍人赤血球濃厚液	ヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球及び血漿の大部分を除去した赤血球層に凍害保護液を加えて凍結保存したものを解凍後、凍害保護液を洗浄除去した注射剤。	貧血又は赤血球の機能低下に用いる。	ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
合成血-LR「日赤」 及び 照射合成血-LR「日赤」	なし	ヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球及び血漿の大部分を除去し、洗浄した O 型の赤血球層に、白血球の大部分を除去した AB 型のヒト血漿をヒト血液 200mL 又は 400mL に由来する相当量加えた注射剤。	ABO 血液型不適合による新生児溶血性疾患に用いる。	ろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
新鮮凍結血漿-LR「日赤」	新鮮凍結人血漿	血液保存液（CPD 液）を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球の大部分を除去し分離した新鮮な血漿の注射剤。	1. 血液凝固因子の補充 （1）複合性凝固障害で、出血、出血傾向のある患者又は手術を行なう患者 （2）血液凝固因子の減少症又は欠乏症における出血時で、特定の血液凝固因子製剤がない	容器のまま 30～37℃ で融解し、融解後 3 時間以内のろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。通常、使用量は 1 日 200～400mL、重篤（ショック、敗血症など）の場合は 800mL

			か又は血液凝固因子が特定できない場合	まを基準とする。ただし、年齢及び症状に応じて適宜増減する。
--	--	--	--------------------	-------------------------------

*申請品目の効能・効果及び用法・用量については、既存の非白血球除去輸血用血液製剤と同じ。