

EL1

血漿中の ADAMTS13 による血栓症の治療

奈良県赤十字血液センター

藤村吉博

EL2

医薬品を製造する者に求められるもの

独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部

櫻井信豪

von Willebrand 因子 (VWF) は多重体（マルチマー）と呼ばれる巨大分子構造を持つユニークな血漿蛋白で強い血小板凝集能を呈する。VWF の約 80% は血管内皮細胞で作られ、Weibel-Palade 体という小器官に貯蔵され、その後血中に放出される。VWF 機能はマルチマーサイズに依存し、低分子マルチマー優位で機能が弱いと出血を生じ、逆に高分子マルチマー優位で機能が強すぎると血栓を起こす。VWF の持つこの二面性機能 (two-sided coins) は VWF 特異的切断酵素、別名 ADAMTS13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs) と呼ばれる主に肝臓の伊東細胞で産生されるメタロプロテアーゼによって調節されている。血漿 VWF の量的低下あるいは低分子マルチマー優位の質的異常によって出血症状を呈する疾患が von Willebrand 病 (VWD) である。一方、血漿 VWF の著増あるいは高分子マルチマー優位の質的異常によって血栓症状を呈する疾患の代表が血液難病の血栓性血小板減少性紫斑 (TTP) である。即ち、ADAMTS13 遺伝子異常は先天性 TTP (別名 Upshaw-Schulman 症候群) を、またこの酵素に対する活性中和自己抗体を生じると後天性 TTP を生じる。先天性 TTP の治療はほぼ 2 週間毎に新鮮凍結血漿 (FFP) 輸注による ADAMTS13 補充療法で、また後天性 TTP は原則的に血漿交換療法 (PE) で治療する。欧米、特に英国など過去の狂牛病多発地域では、PE には製薬会社の作成した界面活性剤処理血漿等が用いられているが、かかる処理血漿は感染防止の利点以外に、アレルギー反応発現が殆ど無いとされており、本邦でもかかる製剤の出現が待たれる。

製造者の責任を定めた法律のひとつに PL 法（製造物責任法）があるが、製品の欠陥が証明できれば損害賠償を製造者に求めることが出来るという消費者保護のものである。「故意、過失」はこの PL 法には必要とされない。この法律の対象は人工的に製造されたものであり、もちろん医薬品も対象である。また、医薬品は薬事法（医薬品医療機器等法）の中に、業許可や品目の承認、基準適合性や検定、禁止事項、監督、命令、罰則等、様々な製造に関連する規制が敷かれている。このうち、製造管理および品質管理に関する基準として GMP 省令があり、ミニマムな要求事項として、まずは自ら遵守することが求められている。血液製剤の場合、行政側のサンプリングチェックとして、PMDA が該当する製造所の GMP 調査（申請に伴うもの、通常・特別調査）を実施している。この調査で GMP 不適合とされた場合、その不適合内容にもよるが、品質に欠陥がある可能性があるとされ、原則、当該製造所の波及する製品の自主回収が求めされることになる。製造所は、単に PMDA の GMP 調査に通ればいい、ということではなく、日常的に製造管理および品質管理に関連する職員が、常に高い意識で GMP を遵守することが求められる。

本講演では、グローバルの観点から昨年追加された GMP の要求事項を解説するとともに、規制遵守の手前にある Quality Culture といった製造に係わる者に必須となる事項についても解説したい。

EL3**わが国の肝炎ウイルス感染の疫学：現状と課題**

広島大学大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学

田中純子

EL4**採血副作用の防止対策の研究について**

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

佐竹正博

悪性新生物による部位別死因の第3位をしめる「肝」がんについては、近年の高齢化の影響を調整した肝がん死亡の全体リスクは減少傾向を示しているものの、肝がん死亡の実数は依然として3万人を超える。わが国の疾病対策上、重要な疾患のひとつである。これまでの血清疫学的または病理学的研究の成果から、その原因の8割以上が肝炎ウイルスの持続感染を起因としたものであり、特にC型肝炎ウイルス(HCV)に起因するものが多いことが明らかとなっている。現時点のわが国の肝炎ウイルスの感染状況を疫学的視点から検討することは、現在および将来の感染予防対策のみならず、キャリア対策、治療戦略を含んだ医療政策を構築する上にも重要であると考えられる。2000年以後に得られた二つの大規模集団の成績を元にした地域別出生年コホート別にみた肝炎ウイルスキャリア率(prevalence)、一般集団およびハイリスク集団における肝炎ウイルス新規感染率(incidence)の状況を示すと共に、社会に潜在するキャリアの推計数を中心とした肝炎ウイルス感染に関する現状と課題を疫学的視点から紹介する。

採血に伴って献血者に起こる副作用は、血管迷走神経反応、穿刺に由来する神経障害が主なものである。このうち血管迷走神経反応(VVR)は、全献血事例の1%近くを占め、症状も気分不快・嘔気などの軽微なものから、失神、転倒、それによる二次的外傷までさまざまである。これを少しでも少なくするために各血液センターにおいて、様々な取り組みと研究が行われてきた。それらは大きく、リスクの予知を目的とするものと実際のVVRの発生を少なくする手段の開発に分かれる。前者としては、1)献血者の属性(性別、年齢別、採血種別、献血回数別など)の違いによるVVR高リスク群の特定、2)事前のアンケート、献血者の状態の把握などによる高リスク群の特定、3)採血中の血行動態の変化などのモニター、あるいはチャレンジテストによるVVRの予知、などがある。後者としては、1)水分などの積極的な摂取、2)下肢の運動、3)献血者への事前の教育、4)献血会場の環境の整備、などの効果が評価してきた。いずれもそれなりに効果があったものと思われる。しかしながらそれらの中で、永続的にそのセンターで実行されているもの、あるいは多くのセンターにわたって施行されるようになったものは数少ない。その理由としては、財政的な裏付けが貧弱であったこととともに、研究やトライアルがセンター単位で行われた小規模なものであり、統計学的評価が十分になされなかつたことも大きい。このため、共通のテーマに沿って複数のセンターにおいてトライアルを行い、信頼性のあるデータを築き、日赤の採血SOPレベルに持って行ける予防手段を構築することを目指して、平成25年度より本部に採血副作用検討委員会を立ち上げ、研究の統括を行っている。なお、他の先進国においてもVVRの予防は大きなテーマとなっており、塩分を含んだ水分の十分な摂取と下肢緊張運動の励行は、VVR予防に有効な方策として広く認められつつあるようである。