

演題 2 輸血用血液製剤の製造について

演者：仲川 寛斎 関東甲信越ブロック血液センター埼玉製造所 製剤二部

スライド 1



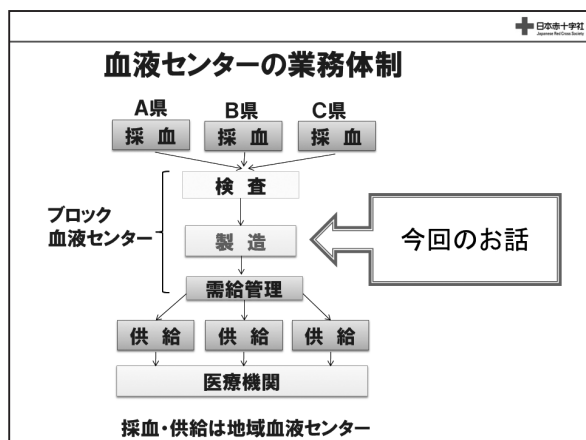
本日は、血液製剤の製造についてお話させていただきます。

埼玉製造所は、東松山市に位置する製造所で、検査・製造に特化した施設となっています。

こちらで、年間約 85 万本の原料血液から血液製剤の製造を行っています。

全国で製造所は 11 箇所ありますが、その中で一番多い処理本数となっています。

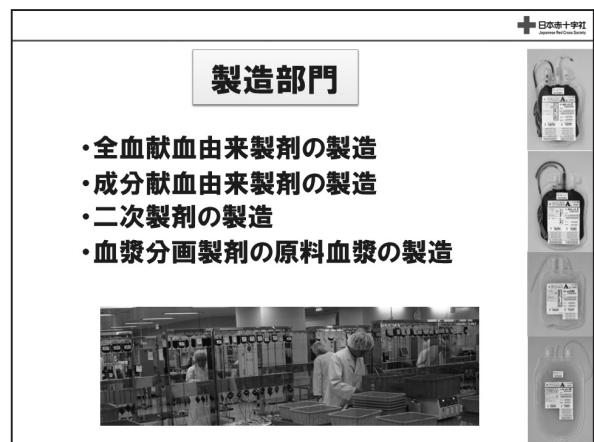
スライド 2



今回お話するのは、血液センターの業務プロセス

スの中でこちらの「製造」に関する内容となります。

スライド 3



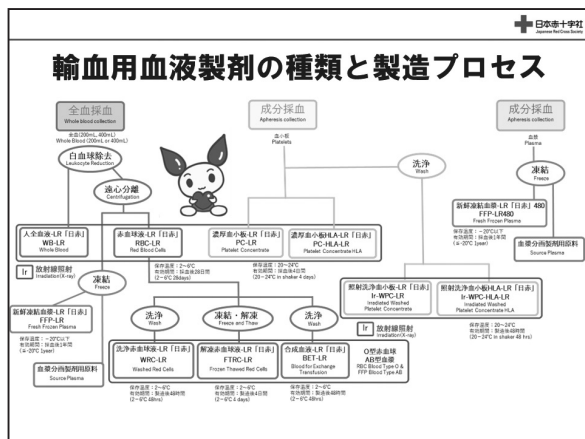
製造部門における製造業務について、こちら 4 項目に分けて説明させていただきます。

スライド 4

輸血用血液製剤の種類			
	品目	保存温度	有効期間
全血製剤	(照射)人全血液-LR「日赤」	2～6℃	採血後21日間
	(照射)赤血球液-LR「日赤」		採血後28日間
	(照射)洗浄赤血球液-LR「日赤」		製造後48時間
	(照射)合成血液-LR「日赤」		製造後4日間
血漿製剤	新鮮凍結血漿-LR「日赤」 120/240、同480	-20℃以下	採血後1年間
	(照射)濃厚血小板-LR「日赤」		採血後4日間
血小板製剤	(照射)濃厚血小板HLA-LR「日赤」	20～24℃ 要・振とう	製造後48時間 (ただし、採血後4日間を超えない)
	照射洗浄血小板-LR「日赤」		
	照射洗浄血小板HLA-LR「日赤」		

製造品目はこちらに挙げた各種輸血用血液製剤、ならびに原薬として血漿分画製剤用の原料血漿となります。

スライド 5



全血献血からは各種赤血球製剤、ならびに血漿製剤、この赤血球製剤をさらに洗浄等の工程を加えた製剤が、成分献血からは血小板製剤、ならびに血漿製剤が製造されていきます。

スライド 6



まず、全血献血由来製剤の製造から紹介いたします。

スライド 7



血液製剤になるまでの過程について、順を追って紹介させていただきます。

スライド 8



まずは原料血液の受入です。

こちらで、各献血会場から運搬された容器を受け取ります。

埼玉製造所の受入対象地域は、埼玉県・茨城県・栃木県・群馬県・山梨県・長野県・新潟県・東京都（西部地区）となっています。

輸送時間内は温度維持できるようバリデートされた容器・梱包方法で輸送されています。

受取時は、伝票との本数チェックや、保冷剤・蓄熱材の状態をチェックします。

その後、製造工程に入れるための受入入力を行います。

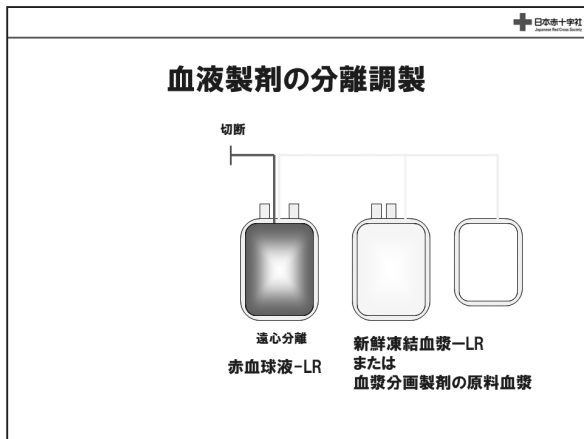
このような装置のコンベヤに流して処理するのですが、

この時、血液の重量や表面温度を計測しています。

重量が規定に満たないものや、温度が 1 ～ 30℃に入らないものは NG として排除されます。

温度が高いものは、冷蔵庫でいったん冷ましてから再度温度を確認して工程に入れます。

スライド 9



(アニメーション)

この後の血液の処理イメージです。

採血バッグはこのような4連バッグになっていて、クローズドの状態では赤血球と血漿の分離調製ができるようになっています。

まず、採血されたこちらのバッグから、白血球除去フィルターを通してこちらのバッグに移します。

元のバッグは不要になりますので、切り離します。

次に、遠心分離をかけて、赤血球を沈降させます。

上澄みの血漿成分をこちらのバッグに移し替えて赤血球と血漿に分離します。

最後に、こちらのバッグに入った保存液（MAP 液）を赤血球バッグに添加します。

こちら2つのバッグがそれぞれ赤血球製剤と血漿製剤になります。

スライド 10



こちらが白血球除去の工程です。

このようなフック付きの台にバッグを吊り下げて作業しています。

こちらの白血球除去フィルターを通して、血液中の白血球の大部分を除去します。

フィルターの性能上、血液の温度が 30℃以下、ろ過落差 140cm としています。

受入の時点で温度を確認しているのはこちらの温度規定によるものです。

スライド 11

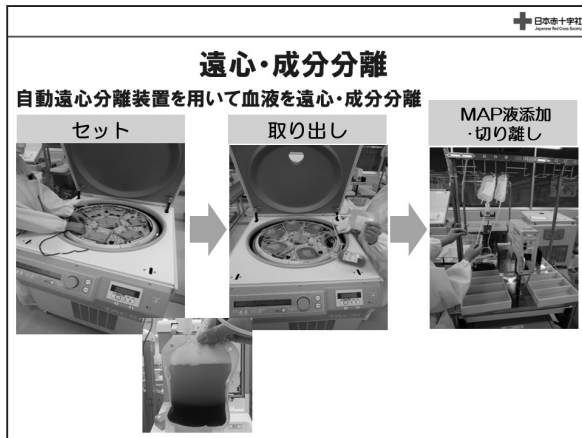


白血球除去フィルターはこのようなものを使用しています。

メインフィルターの繊維に吸着させることで白血球を除去します。

ろ過にかかる時間は、400 mL 採血で 20 分程度です。

スライド 12



遠心・成分分離の工程です。

このような自動遠心分離装置を用いて、赤血球と血漿を分離します。

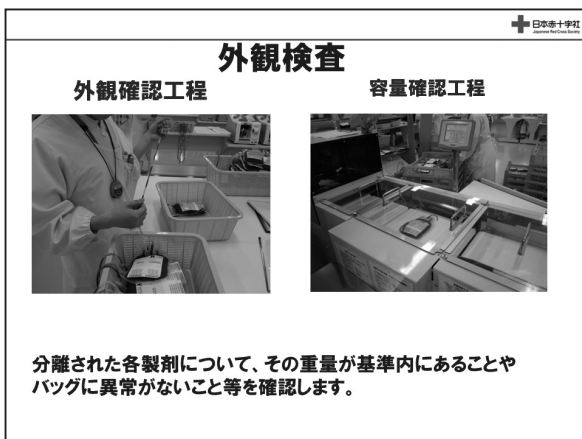
この装置では、遠心と分離を同時に行えるようになっています。

一度に6バッグセットでき、15分程度で分離が完了します。

分離後は取り出して、人の手で MAP 液を赤血球に添加し、各バッグを切り離します。

赤血球は採血後 24 時間以内に分離することになっている（生物基）ので、時間を管理して作業を行っています。

スライド 13



次に外観等の確認工程となります。

分離された赤血球・血漿それぞれについて、外観上の異常がないか、重量が基準内にあるか、を確認します。

重量の確認は、このようなオートチェッカーにて確認・選別しています。

スライド 14



次に放射線照射の工程となります。

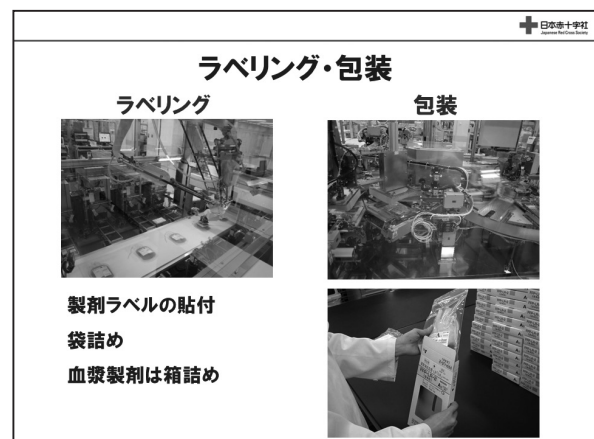
エックス線照射装置を使用し、線量 15Gy のエックス線を照射します。

右の写真にあるような、白いトレイに最大 10 本の血液が入れられます。

1 トレイ 5～6 分程度で照射が完了します。

この工程は重篤な副作用である GVHD を防止する目的で行われています。

スライド 15



保管前の最後の工程でラベリング・包装を行います。

法令上の記載事項や有効期限を印刷したラベルを貼付して、包装袋に封入します。

ここまでは、写真のような機械で処理します。

新鮮凍結血漿はさらに破損防止のために箱詰めします。

これは手作業で行っています。

スライド 16



最後にそれぞれの製品の基準を満たす保管設備に保管します。

赤血球製剤は、2～6℃、血漿製剤は-20℃以下が保管条件となります。

血漿製剤は、液状のものを凍結するため、一旦、急速凍結室に入れたあと、冷凍庫に保管しています。

血漿中の凝固因子（特に第8因子）活性を維持するために、採血後8時間以内に分離し、すみやかに凍結することが必要です。

この時間制限の都合上、新鮮凍結血漿は近隣の県の血液から製造し、他はアルブミン・グロブリン用の血漿分画製剤用の原料血漿としています。

スライド 17



次に、成分献血由来製剤の製造過程を紹介します。

スライド 18



成分献血は血小板献血と血漿献血があります。

血漿献血については、採血時点で血漿のみに分離されていて、外観検査・ラベリング・包装・凍結・保管のみの流れとなります。

スライド 19

白血球除去(成分献血)




採血時に白血球を除去



白血球除去フィルター

除去方法は2とおり

- ・ 採血キットに組み込まれたフィルターで除去
- ・ 遠心で除去

成分献血の場合は、採血時に白血球除去が行われていますので、製造工程での白血球除去はありません。

スライド 20

成分献血由来製剤の製造

外観確認



明るい光源下で、スワーリング・色調・凝集などを確認

血小板数測定(検体作製)



血液をチューブに入れ、測定用検体とする

こちらは血小板献血の製造になります。
まず、明るい光源下で外観を確認します。
スワーリングや色調、凝集を確認しています。
スワーリングは、血小板に特徴的な外観で、正常ならば光にかざすと陽炎状に見えるので、それを確認しています。

その後、バッグ中の血小板数を測定するために、チューブに血液を取り、測定用検体として品質部門に引き渡します。

スライド 21

成分献血由来製剤の製造

血小板数測定
(品質管理部門)



自動血球計数装置で血球濃度を測定

単位数の確定



重量(容量)を測定後、単位を決定
単位:血小板数 0.2×10^{11} 個を1単位として計算

品質管理部門では、自動血球計数装置を用いて、血小板濃度を測定します。

製造部門では、血液バッグの重量から容量を算出し、品質管理部門で測定された血小板濃度の結果とかけあわせて、バッグ中の総血小板数を算出します。

この総血小板数から、 0.2×10^{11} 個を1単位として単位数を決定します。

スライド 22

成分献血由来製剤の血小板単位数

製剤名	容量規格 (中央値)	血小板数
PC-LR-5	100mL	$\geq 1.0 \times 10^{11}$ 個
PC-LR-10	200mL	$\geq 2.0 \times 10^{11}$ 個
PC-LR-15	250mL	$\geq 3.0 \times 10^{11}$ 個
PC-LR-20	250mL	$\geq 4.0 \times 10^{11}$ 個



おもな4種類の単位の規格がこちらです。
10 単位の場合は 2.0×10^{11} 個以上となります。

スライド 23

保管
血小板製剤



20～24℃、
要振とう

照射・ラベリング・包装は全血献血と同様に行い、保管します。

保管条件は 20 ～ 24℃、要振とう、となっています。

スライド 24

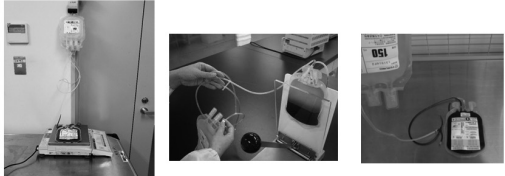
二次製剤等の製造
血漿分画製剤の原料血漿の製造

次に二次製剤や、血漿分画製剤用原料血漿について紹介します。

二次製剤は、一度赤血球液— LR として製造したものを原料として、洗浄などの工程を経て別製剤とするものを指す血液センター内の言葉です。

スライド 25

● **洗浄赤血球液(WRC-LR)** 有効期間: 製造後48時間
⇒血漿成分が原因のじんましんやアナフィラキシーなどの副作用の軽減に有効



赤血球液に
生理食塩水を添加遠心分離し
上清除去生理食塩水を
規定量添加

こちらは洗浄赤血球液です。

調製作業は非常に原始的ですが。

原料となる赤血球液に生理食塩水を添加します。

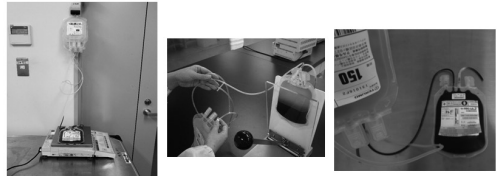
その後、遠心して赤血球を沈降させ、このようなスタンドに挟んで上清を廃液バッグに除去します。

最後に生理食塩水を規定量添加します。

このような工程を経て、残存している血漿成分を除去します。

スライド 26

● **合成血液(BET-LR)** 有効期間: 製造後48時間
⇒母児ABO血液型不適合妊娠により出生した新生児の重症黄疸時の交換輸血に使用



O型赤血球液に
生理食塩水を添加遠心分離し
上清除去AB型FFPを
規定量添加

こちらは合成血液です。

洗浄・混和操作は先ほどの赤血球と似ていますが、原料赤血球に O 型のものを使用する点と、最後に AB 型血漿を添加する点が異なります。

スライド 27

日本赤十字社
Nippon Red Cross Society

●解凍赤血球液(FTRC-LR) 有効期間:製造後4日間
⇒稀な血液型の輸血に使用



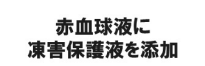
凍害保護液



自動血球洗浄装置



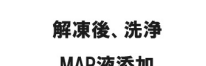
洗浄液



赤血球液に
凍害保護液を添加



自動血球洗浄装置



解凍後、洗浄
MAP液添加

-65℃以下で凍結
保管(10年)

こちらは解凍赤血球液です。

まれな血液型の赤血球は、一部、凍結保管しています。

製造依頼を受けてから解凍処理して出荷する製剤になります。

凍結・解凍いずれもこの写真の自動血球洗浄装置を用いて処理しています。

凍結時は、赤血球液に凍害保護液としてグリセリンを添加します。

この装置では添加速度や振とう混和が自動制御されています。

その後 -65℃以下の冷凍庫で保管します。

この状態で 10 年間保管できます。

製造依頼を受けたら、冷凍庫から取り出して解凍し、ふたたびこの装置を用いて、今度はグリセリンを洗浄除去する処理を行います。

こちらは、濃度の異なる洗浄液の添加、振とう混和、遠心が自動制御されています。

洗浄が完了したら、装置から取り外し、手作業で MAP 液を添加しています。

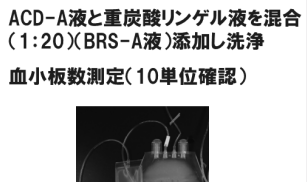
スライド 28

日本赤十字社
Nippon Red Cross Society

●洗浄血小板(WPC-LR)
有効期間:製造後48時間以内 (ただし、採血後4日間を超えない)
⇒血小板輸血による輸血副反応の軽減



重炭酸リンゲル液



ACD-A液

ACD-A液と重炭酸リンゲル液を混合(1:20)(BRS-A液)添加し洗浄
血小板数測定(10単位確認)



自動血球洗浄装置



血小板数測定装置

洗浄血小板です。

血小板製剤中の血漿成分の大部分を洗浄液で洗浄除去した製剤です。

こちらは、洗浄赤血球とは異なり、先ほどと同じ洗浄装置を用いています。

ACD-A 液と重炭酸リンゲル液を 1 : 20 となるよう添加し、遠心洗浄する操作が自動制御されています。

洗浄後は血小板数を測定し、10 単位規格であることを確認しています。

スライド 29

日本赤十字社
Nippon Red Cross Society

製品化・出荷

検査結果等の照合



合格品・不合格品をコンピュータによって照合・仕分け

不合格品は、研究・品質試験などに利用される場合も

出荷



合格品は需給管理部門へ出荷(引渡し)

製品化・出荷の処理です。

製造された製品は、品質部門にて並行して行われている検査結果が確定したら、その検査結果等の照合を行います。

製造数の多い製品は、写真のような機械で自動仕分け処理しています。

ここで合格品となった製品は、品質保証部門による出荷判定の手続きを経て、

出荷となります。

出荷は、隣接する需給管理部門へカウンター越しに引き渡しを行っています。

このあと、各都県の血液センターへ配送される流れとなります。

スライド 30



血漿分画製剤の原料血漿の製造

血漿の一部は輸血用血液製剤(FFP-LR)の他に、血漿分画製剤用の原料血漿として利用します。

原料血漿は専用のコンテナ(クーリングコンテナ)に積載し、近畿ブロック血液センター(福知山分室)、九州ブロック血液センター(福岡県久留米市)、日本血液製剤機構千歳工場(北海道千歳市)の貯留施設へ輸送し、そこから製薬会社に払い出されます。





最後に、血漿分画製剤の原料血漿についてです。

血漿は、輸血用の新鮮凍結血漿のほかに、凝固因子製剤やアルブミン製剤など、血漿分画製剤の原料となる血漿(原薬)としての製造出荷も行っています。

製造後は、専用のコンテナに積載し、国内3か所の貯留施設に輸送後、製薬会社に払い出されます。

スライド 31



ご清聴ありがとうございました



献血キャラクター
けいけちゃん

ご当地けいけちゃん 埼玉(日本人形)

以上、血液センターの製造部門で行われている製造業務についての紹介を終わります。

ご清聴ありがとうございました。