

薬食審査発第 1107001 号
薬食安発第 1107001 号
薬食監発第 1107001 号
薬食血発第 1107001 号
平成 15 年 11 月 7 日

(社) 日本血液製剤協会理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

標記については、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成 15 年 9 月 17 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査（以下「NAT」という。）を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」（平成 10 年 11 月 2 日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡）については、本通知をもって廃止することとします。

記

1 血漿分画製剤（以下「製剤」という。）の製造前には、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省令第210号）第2の2の（6）の規定に則り、その原血漿について、ウイルス（HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。）のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2 副作用等の報告（薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNATにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（ \log_{10} 値）で表したものをいう。以下同じ。）が9以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。

3 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

（1）ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和31年法律第160号）の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期

にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2) 原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

4 以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。

(1) 遡及調査等により原血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合。

(2) 3の(2)に規定する原料のプールを製造した際の検査でNATの陽性が判明した場合。

なお、当該報告があった場合は、「NATガイドライン(仮称)」が策定されるまでの間、第三者機関においてNATの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。

5 副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、3の(1)及び(2)に掲げる措置が講じられていない等、2の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」(平成12年3月8日付け医薬発第237号別添1)の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤(ロット)と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

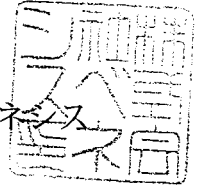
6 既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」(平成15年5月15日医薬発第0515005号)に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の1.(1)⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。

平成 16 年 12 月 13 日

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局
厚生労働省医薬食品局血液対策課 御中

株式会社ベネシス



血漿分画製剤のウイルス安全対策について(追加報告)

平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」においてご要請のありました『ウイルス・プロセスバリデーション試験実施結果』等の事項につきましては、平成 15 年 12 月 18 日付でご報告いたしましたが、当該報告書の中で「ウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤」としてフィブリノゲン HT-Wf 及びコンコエイト-HT を報告しております。

フィブリノゲン HT-Wf につきましては、平成 16 年 7 月 2 日付で、ウイルスクリアランス指数が 9 を上回ったことをご報告いたしました。

今般、コンコエイト-HT につきましても、ウイルスクリアランス指数が 9 を上回ることを確認いたしましたので下記にご報告申し上げます。

記

- ① コンコエイト-HT においてウイルスクリアランス指数が 9 未満であった HIV について、試験デザインを改善して試験を実施した。
- ② その結果、HIV に対するウイルスクリアランス指数は ≥ 12.2 であることを確認した。

なお、当該製剤に係る工程毎のウイルスバリデーション試験結果等の詳細を別紙に添付いたします。

以上

平成 17 年 1 月 20 日

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局
厚生労働省 医薬食品局 血液対策課 御中

バクスター株式会社

血漿分画製剤のウイルス安全対策について（追加報告）

平素、ご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」にてご要望のありました事項について、平成 15 年 12 月 18 日付でご報告いたしました。「ウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤」の対応について、その進展をご報告いたします。

<平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡>

③ 通知記の 3 (1) 後段に規定するウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤の有無及び該当する製剤がある場合は、ウイルスの除去・不活化の工程の改善の検討状況

【回答】

平成 15 年 12 月 18 日付でご報告した「ウイルスクリアランス指数 9 未満」として 3 製剤が該当しておりました。

1 製剤については、ウイルスプロセスバリデーション試験を再度精査し、ウイルスクリアランス指数 9 以上の結果を得ました [PRV (HBV) >12.3, BVDV (HCV) >9.7, HIV>18.3] .

その結果について、別添にてご報告させていただきます。

以上

供血者からの遡及調査により個別に核酸増幅検査(以下「個別NAT」という。)を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿に由来する血漿分画製剤について

<個別NATを実施した結果、陽性となった血漿の用途別数量>

個別NAT陽性判明件数 (平成16年10月31日現在)	242件(245バッグ)	(内訳:平成16年12月15日付け血安第1068号記載) ・HBV陽性239件(242バッグ) ・HCV陽性2件(2バッグ) ・HIV陽性1件(1バッグ)
判明時点の用途	数量(バッグ数)	備考
製造工程投入前 (個別バッグの段階)	43	※ 日本赤十字社における①貯留保管中確保、②廃棄済み、原料血漿配分先のメーカーにおける①製造工程投入前確保、②日本赤十字社へ返却済みが含まれる。
製剤の製造に使用	163	※ 製造工程投入後何らかの理由で廃棄されるなどして、最終的に出荷されなかったものも含まれる。
輸血用血液の製造のみ	39	

<個別NAT陽性血液が混入した原料血漿に由来する血漿分画製剤の供給本数とその比率(平成16年10月31日現在)>

供給年度	製剤の種類 (換算規格)	アルブミン	人免疫グロブリン	乾燥濃縮人アンチロリンⅢ	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子	トロンピン	組織接着剤	血液凝固第Ⅷ因子
		(25% 50ml)	(2.5g)	(500単位)	(1,000単位)	(10,000単位)	(cm ²)	(1,000単位)
平成9年度	合計(本)	91,840	35,667	22,456	4,813	0	687,840	8,678
	総供給数に対する比率	1.8%	3.2%	6.4%	24.5%	0.0%	7.6%	4.2%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	6.9%	5.7%	10.2%	24.5%	0.0%	19.7%	7.8%
平成10年度	合計(本)	81,298	81,912	36,221	1,144	485	1,079,875	12,496
	総供給数に対する比率	1.7%	6.4%	10.7%	4.6%	0.2%	12.0%	5.9%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	6.1%	10.6%	18.4%	4.6%	0.2%	31.1%	15.0%
平成11年度	合計(本)	200,238	77,453	83,333	4,053	648	1,710,540	3,743
	総供給数に対する比率	4.3%	5.7%	23.0%	15.3%	0.3%	17.5%	1.7%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	15.9%	8.4%	39.0%	15.3%	0.3%	48.6%	4.7%
平成12年度	合計(本)	317,002	306,885	85,813	3,433	0	2,534,825	26,560
	総供給数に対する比率	7.6%	21.8%	24.8%	12.8%	0.0%	25.4%	11.4%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	25.4%	32.4%	40.8%	12.8%	0.0%	70.3%	33.2%
平成13年度	合計(本)	389,958	600,790	99,102	4,559	111,645	1,414,800	41,296
	総供給数に対する比率	10.0%	41.4%	30.7%	15.3%	58.0%	14.6%	17.8%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	29.8%	50.4%	45.9%	15.3%	58.0%	37.4%	31.4%
平成14年度	合計(本)	129,217	180,024	90,797	7,639	0	896,890	46,611
	総供給数に対する比率	3.4%	12.1%	27.0%	26.1%	0.0%	8.9%	19.5%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	8.9%	14.4%	36.2%	26.1%	0.0%	21.8%	38.9%
平成15年度	合計(本)	274,222	512,603	121,663	3,380	41,135	1,118,320	54,328
	総供給数に対する比率	7.9%	37.9%	35.4%	10.9%	54.1%	11.8%	20.8%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	16.6%	43.6%	41.9%	10.9%	54.1%	28.4%	47.1%
平成16年度 (4月～10月)	合計(本)	32,330	97,359	48,077	2,449	1,200	202,340	12,358
	総供給数に対する比率	1.6%	11.9%	22.2%	11.2%	4.3%	3.5%	7.4%
	国内献血由来製剤供給数に対する比率	3.1%	13.5%	25.6%	11.2%	4.3%	8.2%	18.5%

【留意事項】

- ① 集計の対象は、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」(平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号)に基づき、日本赤十字社が実施した遡及調査により、個別NAT陽性血液の混入が判明した原料血漿に由来する血漿分画製剤に限る。
- ② 表中の「製剤の種類」とは、「平成十六年度の血液製剤の安定供給に関する計画」(平成16年厚生労働省告示第170号。以下「需給計画」という。)別表第一の「種類」の欄に掲げる血液製剤の種類をいう。
- ③ 表中の合計本数は需給計画別表第一の「換算規格」の欄に掲げる規格により換算した血漿分画製剤の本数をいう。