

平成 15 年 12 月 18 日

厚生労働省 医薬食品局
血液対策課 金井雅利課長 様

アベンティス ファーマ株式会社

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の報告書

平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」に基づき、平成 15 年 12 月 9 日付けの薬事・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 血液対策課の事務連絡により下記ご報告申し上げます。

記

本、資料につきましては、一般には報告書のみを公開（添付資料は非公開）でお願い申し上げます。

第 1 通知の実施状況に係る以下の事項

① 通知記の 3(1) 前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施した場合はその結果

血漿分画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したウイルス・プロセスバリデーションの結果を添付します（添付資料 1）。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

輸入先製造業者において、上記①に関する必要な書類を整理及び保管しております。

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

全てのウイルス・プロセスバリデーション結果からウイルスクリアランス値（HBV, HCV, HIV 或いはそのモデルウイルス）はいずれも 9 以上であることを確認しております。

④ 通知の記の 3(2) に規定する原料のプールにおける NAT 検査の実施の有無

原料のプールにおいて、NAT 検査を実施し、該当ウイルスが検出限界（HCV: 20 IU/mL、HBV: 10 IU/mL、HIV: 20 IU/mL の精度）未満であることを確認しております。

⑤ 通知記の 6 に規定する添付文書の改訂の有無

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協

議・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行います。尚、DSU（医薬品安全対策情報）にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

⑥上記①から⑤について、実施していない事項があれば、当該事項ごとの実施時期の目途若しくは検討状況

第1 ①弊社が輸入している血漿分画製剤中、「アルブミン5%」「アルブミン25%」につきましては、ウイルス・プロセスバリデーションは実施しておりますが、結果につきましては現在取り寄せ中ですので、入手次第報告します。

第2 ヒトパルボウイルスB19 が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る以下の事項

①国内で製造され又は国内に輸入されている血漿分画製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例の有無及び該当事例がある場合は、その事例の調査結果

ヒトパルボウイルスB19 による感染が疑われた事例については、弊社が輸入しております「ベリプラスト」製剤における医薬品副作用・感染症症例報告書を添付致します（添付資料2）。

尚、いずれの症例も因果関係を完全には否定することは出来ないと考えますが、パルボウイルスは、飛沫により感染する事が知られており、本剤以外による可能性も否定できないと考えております。

②血漿分画製剤の製造工程において同ウイルスの検査の実施の有無及び実施している場合は、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量

ヒトパルボウイルスB19の検査は、NAT検査を実施し、ウイルス値が高値なものを除外しています（High Titer Screening）。この検査により、原料となるプール血漿のヒトパルボウイルスB19のウイルスクリアランス値は $5\log_{10}GE/mL$ 未満であることを確認しています。

③血漿分画製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施している場合は、その結果。

弊社が輸入している血漿分画製剤においては、ヒトパルボウイルスB19 のウイルス・プロセスバリデーションを実施しており、モデルウイルスとしては、CPV（イヌパルボウイルス）を使用しております（添付資料1参照）。

パルボウイルス B19 に関する参考資料（添付資料3）

以上

平成 15 年 12 月 18 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 殿

鳥居薬品株式会社
(担当者)
品質管理部長 菊池利夫

血漿分画製剤のウイルス安全対策に関する資料

表題の件につきまして、「血漿分画製剤のウイルス安全性対策について」(平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号。以下「通知」とする。)の対応状況等について、以下に回答させていただきます。

何卒、宜しくお願い申し上げます。

記

第 1 通知の実施状況に係る以下の事項

- ① 通知記の 3 (1) 前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施した場合は、その結果

【回答】

タココンブの原料であるフィブリノゲン製造工程において、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しており、そのウイルスクリアランス指数は 4 種のウイルスに対して全て 9 以上であることを確認しております。

なお、詳細については、別添 1 (非公開) を参照して下さい。

- ② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

【回答】

関連書類については、整理及び保存されています。

なお、当該書類等は Aventis の企業上の秘密事項であることから整理及び保存は Aventis で行われております。

- 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】

該当製剤はありません。

- ④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおける NAT 検査の実施の有無

【回答】

タココンプの原料であるフィブリノゲンは原料プール血漿において、HIV-1、HCV、HBV に対する NAT (PCR) 検査を実施しており、陽性時には、その個別血漿については使用しない事になっております。

また、当該 NAT (PCR) の検出限界が、100IU/ml 以下の精度に該当する否かにつきましては、現在詳細を調査中です。

- ⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂

【回答】

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「添付文書改訂のお知らせ」を用いた情報伝達を行います。なお、DSU(医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

- ⑥ 上記①から⑤について、実施していない事項があれば、当該事項ごとの実施時期の目途若しくは検討状況

【回答】

上記①から⑤については、全て実施しております。

第2 ヒトパルボウイルス B19が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る以下の事項

- ① 国内で製造され又は国内に輸入されている血漿分画製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例の有無及び該当事項がある場合は、その事例の調査結果

【回答】

タココンプにおいて、ヒトパルボウイルス B19の感染が疑われた事例は1例もありません。

- ② 血漿分画製剤の製造工程において同ウイルスの検査の実施の有無及び実施している場合は、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量

【回答】

タココンプの原料であるフィブリノゲンは原料血漿において、ヒトパルボウイルス B19 に対する NAT (PCR) 検査を実施し、ウイルス値が高値なものを除外しております。

(High Titer Screening) この検査によるプール血漿のパルボウイルス B19 のウイルス値は 10^5 IU/mL 未満となることが確認されております。

- ③ 血漿分画製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施している場合は、その結果

【回答】

タココンプの原料であるフィブリノゲンの製造工程における、ヒトパルボウイルス B19 に対するウイルス・プロセスバリデーションの実施につきましては現在調査中です。

以上

平成 15 年 12 月 9 日付けの事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の実施状況について以下のようにご報告致します。

なお、別紙 表 1～5 は一般には公開しないようお願い致します。

第 1 通知の実施状況に係る以下の事項

- ① 通知記の 3 (1) 前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施した場合は、その結果

[回答]

実施している。

HIV-1、HCV、HBV のウイルスバリデーションの結果については、別紙 表 1～表 4 中、それぞれのモデルウイルスである HIV-1、BVDV、PRV の項を参照。

- ② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

[回答]

保存している。

- 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]

ウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤は無い。

- ④ 通知記の 3 (2) に規定する原料のプールにおける NAT 検査の実施の有無

[回答]

原料プールで実施している。

- ⑤ 通知記の 6 に規定する添付文書の改定の有無

[回答]

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行います。なお、DSU(医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

- ⑥ 上記①から⑤について、実施していない事項があれば、当該事項ごとの実施時期の目処若しくは検討状況

[回答]

①～④については実施している。

第2 ヒトパルボウイルス B19 が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る以下の事項

- ① 国内で製造され又は国内に輸入されている血漿分画製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例の有無及び該当事例がある場合は、その事例の調査結果
[回答]

パルボウイルス B 1 9 感染症

年度	感染件数	コメント
1999	1*	発生機関：京都府内 発症前に他社製剤を含めた3製剤の投与がありましたが、いずれの製剤もPCRによる試験結果は陰性であり製剤投与と発症との因果関係は確認出来ませんでした。
2000	0	
2001	0	
2002	0	
2003	0	

*：詳細は表5参照

- ② 血漿分画製剤の製造工程において同ウイルスの検査の実施の有無及び実施している場合は、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量
[回答]

弊社の血液製剤 [pH4処理人免疫グロブリン (商品名：ポリグロビンN)、人血清アルブミン (商品名：アルブミン(5%)・カッター、アルブミン(25%)・カッター、加熱人血漿蛋白 (商品名：プラスマネート・カッター)] の原料血漿はヒトパルボウイルス B19 の NAT 検査を実施している。

また、小分け製品 (バイアル1mL中) に残存する理論的最大量は pH4処理酸性人免疫グロブリンで $10^{-9.3}/\text{mL}$ 以下、人血清アルブミンで $10^{-6.8}/\text{mL}$ 以下、加熱人血漿たん白で $10^{-2.1}/\text{mL}$ 以下となる。

- ③ 血漿分画製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施している場合はその結果
[回答]

実施している。

ヒトパルボウイルス B19 のウイルスバリデーションの結果については、別紙 表1～表4中のモデルウイルスでPPVの項を参照。

平成 15 年 12 月 18 日

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」の回答
(平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡)

< 該当品目 >

現在、弊社で販売している血漿分画製剤を以下の表にまとめました。

表 弊社で販売している血漿分画製剤品目

製品名	一般名
ファイバ	乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体
プロプレックス ST	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体
ガンマガード	乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン
アルブミン 25% 「バクスター」	人血清アルブミン
ブミネート 5%	人血清アルブミン
ブミネート 25%	人血清アルブミン
プラズマプロテインフラクション	加熱人血漿たん白
ティシール	(生物学的組織接着剤)

< 回答 >

第 1 通知の実施状況に係る以下の事項

- ① 通知記の 3 (1) 前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施した場合は、その結果

【回答】

弊社では、すべての製剤についてウイルス・プロセスバリデーションを実施しております。

血漿分画製剤は、「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」(医薬発第 1314 号、平成 12 年 12 月 26 日付) もしくは「薬事法施行規則の一部改正等に伴う事務取扱い等について」(医薬審発第 0520001 号、平成 15 年 5 月 20 日付) に指示される申請を行っており、この際にウイルス・プロセスバリデーションに関する情報を申請資料として提出しております。各製剤の結果は別添 1 をご参照ください。

- ② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

【回答】

血漿分画製剤は、「ヒト又は動物」申請(医薬発第 1314 号) もしくは「法生」申請(医薬審発第 0520001 号) の申請資料として、各製剤のウイルス・プロセスバリデーションに関する情報収集を行いました。本申請に用いた書類は、弊社で整理及び保存を行っております。

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】

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」（薬食審査発・薬食安発・薬食監発・薬食血発第1107001号、平成15年11月7日付）に示されるウイルスクリアランス指数に関して、現在、弊社の参加団体であるPPTAを通じて検討中であり、弊社製品の製造工程について再評価もしくは検討を行えない状態です。

更に、当該通知に示される「NATの検出限界が100 IU/mLの精度」の記載についても、その評価基準の根拠、試験方法及び科学的根拠が明確にされておらず、弊社で実施した試験方法及びその結果の比較検討ができません。

HBV、HCV及びHIVのモデルウイルスもしくは関連ウイルスに対して、当該通知で示された「ウイルスクリアランス指数が9以上」に達しない血漿分画製剤として、弊社ではプロブックスST、ガンマガード及びティシールが該当します。

しかし、ウイルスクリアランスとして複数のモデルウイルスを用い、試験を実施している場合があります。例えば、ウイルス除去・不活化工程として2つの工程（仮に、A工程及びB工程とする）を評価する場合、A工程ではCウイルスをモデルウイルスとして用い、B工程ではDウイルスをモデルウイルスとして評価を行っております。

このウイルスクリアランス指数は、あくまでも各ウイルス除去・不活化工程に対する各モデルウイルスのクリアランス指数を表わしていることにご留意ください。

④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおけるNAT検査の実施の有無

【回答】

弊社ではすべてのプール血漿に対して、NAT検査を実施しております。

弊社の血漿分画製剤の製造に際しては、512人分を一つの単位としたミニプール血漿を3次的に組合わせた方法により、ウイルス陽性血漿を排除しています。

さらに、製造用のプール血漿についてもNAT試験を実施しています。

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

【回答】

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行います。なお、DSU（医薬品安全対策情報）にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

⑥ 上記①から⑤について、実施していない事項があれば、当該事項ごとの実施時期の目途若しくは検討状況

【回答】

弊社でも当該通知に対しては前向きに検討する所存ですが、③については、ウイルスクリアランス指数を「9以上」と判断された際の試験方法及び科学的根拠が明確でないため、弊社で実施した試験結果について評価できていない状況です。そのため、ウイルスクリアランス指数が9に満たない結果が、試験方法に起因するのか、あるいは製造工程に起因するのかどうか判断できない状態です。

第2 ヒトパルボウイルス B19 が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る以下の事項

- ① 国内で製造され又は国内に輸入されている血漿分画製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例の有無及び該当事例がある場合は、その事例の調査結果

【回答】

該当製品に関するヒトパルボウイルス B19 の感染報告事例について、医薬品副作用・感染症症例票を提出します（別添2）。

本邦においては、ヒトパルボウイルス B19 の NAT 検査の導入後（平成 12 年導入）、感染事例は現時点で認められておりません。

- ② 血漿分画製剤の製造工程において同ウイルスの検査の実施の有無及び実施している場合は、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量

【回答】

弊社ではプール血漿において、ヒトパルボウイルス B19 に対する NAT 検査を実施しており、当該ウイルスに対しては 10^5 IU/mL の基準を設けております。これはすべての製造用のプール血漿に対して適用され、この基準に適合しないプール血漿を製造に用いることはありません。

（最大ウイルス量について）

基本的に、血漿分画製剤は原血漿を分画していくことで有効成分を分離・濃縮していきます。そのため、製造工程で希釈を行うかどうかにより最大ウイルス量が決定されます。しかしながら、原分画を得た時点での有効成分の濃度によって、どの程度の希釈を行うかは製剤ロットごとに異なります。

したがって、製造プール中のウイルス量が、PPTA の基準値である 10^5 IU/mL であり、なおかつ、製造工程中でウイルス除去・不活化が行われなかった場合には、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量は 10^5 IU/mL となります。

なお、混入する理論的可能性については、ウイルスクリアランス指数が 0 であることを想定していることをご留意ください。

- ③ 血漿分画製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施している場合は、その結果

【回答】

すべての製剤に対してではありませんが、ブタパルボウイルス（PPV）をモデルウイルスとしたウイルス・プロセスバリデーションを実施しております。その結果については別添 1 をご参照ください。

平成15年12月18日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 殿

ユーシービージャパン株式会社
代表取締役社長 ファブリス・エグロ

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年12月9日付事務連絡)に関する報告

表記の件、弊社の製造(輸入)販売している製品である「乾燥 PH4 処理人免疫グロブリン」(商品名: サングロポール) に付きまして、下記の通りご報告致します。

記

第1 通知の実施状況に係る事項

- ①通知記の3(1)前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無:
 - 製造工程に係るウイルス・バリデーションは製造元である ZLB Bioplasma AG 社において実施されている。結果については製造元へ最新の報告書の送付を依頼中。
- ②上記①に関する必要な書類の整備及び保存の有無:
 - 製造元である ZLB Bioplasma AG 社において整備、保存されている。
- 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:無し
- ④通知記の3(2)に規定する原料のプールにおける NAT 検査の実施の有無:
 - 製造元である ZLB Bioplasma AG 社において、通知に規定された検出限界で実施されており、輸入ロット毎に試験結果(陰性)を確認している。
- ⑤通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無:
 - 添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行う。なお、DSU(医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底を行う。
- ⑥上記①から⑤について、実施していない事項:無し

第2 ヒトパルボウイルス B19 が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る事項

- ①国内に輸入されている当該製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例:
 - 疑い症例が海外で1件報告されているが、使用された製剤と同一ロットの保存試料をPCR法で試験した結果は陰性であり、因果関係は認められなかった。なお、当該報告製品は日本に輸入されていない。
- ②当該製剤の製剤工程において同ウイルスの検査の実施の有無:無し

③当該製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有
無：有り

以上