

平成 16 年 2 月 2 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

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」製剤においての医薬品副作用・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 $5 \log_{10} \text{GE/mL}$ 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）

備考

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 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】

タココンブにおいて、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】

タココンブの原料であるフィブリノゲン原料血漿において、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 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 [pH 4 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 1 mL 中) に残存する理論的最大量は pH 4 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 P P V 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
プロブックス 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 2 ヒトバルボウイルス 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バルボウイルス 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、ヒトバルボウイルス 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、ヒトバルボウイルス 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、ブタバルボウイルス (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:サングロボール)に付きまして、下記の通りご報告致します。

記

第2 ヒトバロウイルス 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