

平成 15 年 12 月 18 日

厚生労働省医薬食品局
血液対策課 御中

(財) 化学及血清療法研究所

血漿分画製剤のウイルス安全対策について (報告)

平成 15 年 12 月 9 日事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全性について」で要請のありました件に関して、下記のとおりご報告申し上げます。

記

第 1. 通知 (平成 15 年 11 月 7 日付け) の実施状況に係る事項

- ① 【調査事項】 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。

【報告】 ウイルス・プロセスバリデーションを実施しております。その結果は、別紙 1 に示します。

- ② 【調査事項】 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無。

【報告】 ウイルス・プロセスバリデーションに関する書類等は整理し保存しております。

- ③ 【調査事項】 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。

【報告】 該当する製剤はありません。

- ④ 【調査事項】 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。

【報告】 原料プールにおける NAT 検査を実施し、陰性であることを確認しています。

- ⑤ 【調査事項】 通知記の 6 に規定する添付文書の改訂の有無。

【報告】 添付文書への記載内容、記載場所等について、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 【調査事項】 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。

【報告】 該当するものはありません。

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 [調査事項] 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当該事例がある場合は、その事例の調査結果。

[報告] ヒトパルボウイルス B19 は HBV、HCV、HIV と異なり、主として飛沫感染するウイルスであり、製剤に起因するかどうかを特定することは難しいのですが、フィブリノゲン加第 XIII 因子製剤投与後に白血球数減少として報告された症例でヒトパルボウイルス B19 の感染が疑われた事例がありました。この当時はヒトパルボウイルス B19 のスクリーニング検査がまだ行われていない血漿が原料として使用されていた時期であったことから、同ウイルスの感染が疑われた事例です。また、フィブリノゲン加第 XIII 因子製剤投与後にヒトパルボウイルス B19 感染疑いとして報告された事例がありましたが、この事例については、既にパルボウイルス B19 の検査等が実施されていること、担当医師も因果関係には否定的な見解であることから、製剤による感染の可能性は極めて低いと考えます。

- ② [調査事項] 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。

[報告] ヒトパルボウイルス B19 のスクリーニングとして、国内献血血漿は日本赤十字社で個別血漿毎に RHA 検査を実施しています。更に、弊所において、ヒトパルボウイルス B19 の NAT (500 人ミニプール) を実施しています。すなわち、原理の異なる 2 つの方法でヒトパルボウイルス B19 の検査をし、陰性であることを確認した後、製造に投入しています。また、製造後の最終製剤においても、ヒトパルボウイルス B19 の NAT を行い、陰性であることを確認しています。NAT の感度は約 10^2 コピー/ml です。したがって、ヒトパルボウイルス B19 が混入する理論的可能性は、約 10^2 コピー/ml 以下と考えられます。

一方、FDA/CBER/BPAC (June. 17, 1999) において、SD プラズマによるヒトパルボウイルス B19 感染事例の検証結果から、約 10^4 コピー/ml の製剤 (SD プラズマ) では全く感染がなかったこと (感染があった製剤は約 10^7 コピー/ml であったこと) が報告されています。これを受けて、米国においては、品質管理試験としてヒトパルボウイルス B19 の NAT を行うことが推奨され、その目安として、FDA/CBER/BPAC (Dec. 12, 2002) ではプール血漿で約 10^4 コピー/ml 以下とされています。

- ③ [調査事項] 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。

[報告] その結果を別紙 2 に示します。

以上