

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

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

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」にてご要請のありました事項について、以下のとおりご報告申し上げます。

#### 記

##### 報告事項 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

弊社では、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試験を実施しております。その結果を別紙 1 に示します。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

弊社のウイルス・プロセスバリデーション試験は試験の客観性を担保するため、英国の GLP 適合施設である第三者機関で実施しております。当該試験にかかわる計画書、報告書及び関連資料並びに弊社が作業した実験部分の生データは弊社で、第三者機関が実施した作業の生データは当該機関にて保管しております。

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

弊社の製剤で、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未満の製剤に該当するのはフィブリノゲン HT-Wf及びコンコエイト-HTの2製剤です。

これら製剤のウイルスクリアランス指数は以下の通りであり、フィブリノゲン HT-WfについてはHBV及びHCVの、コンコエイト-HTについてはHIVのウイルスクリアランス指数が9未満となっています。

	HBV (BHV/BVD)	HCV (BVD)	HIV
フィブリノゲン HT-Wf	≥4.4	≥4.9	≥11.9
コンコエイト-HT	≥11.3	≥11.6	≥7.4

フィブリノゲン HT-Wfについては、ナノフィルトレーション処理(平均孔径35nm)を追加するための一変申請を本年2月に行いました。弊社はウイルスバリデーション試験を英国の第三者試験機関にて行っていますが、去る12月5日、この工程について行った試験成績の速報(audit実施前の報告)を入手しました。

速報によると、HBV (BHV/BVD)については≥5.9、HCV (BVD)については≥6.1との結果でした。この速報値を加算すると、フィブリノゲン HT-Wfの工程全体の総ウイルスクリアランス指数はHBV (BHV/BVD)で≥10.3、HCV (BVD)では≥11.0となります。なお、auditを経た最終報告は今年度中に入手できる見込みです。

コンコエイト-HTについては、BHV及びBVDに関しては十分なウイルスクリアランス指数が得られていることから、HIVについてのウイルスクリアランス指数が低いのは実際の不活化能力が低いのではなく、実験手法の問題による過小評価であると考えています。すなわち、本年9月11日付報告書でも申し述べたとおり、たとえばSD処理では、SD処理後1時間の時点で検出限界未満にまで不活化されるため(実製造では6時間処理される)、SD処理の実際のウイルス不活化能はウイルスバリデーション試験で得られるウイルスクリアランス指数を大きく上回っているものと推定しています。そのため、試験デザインを工夫(工程前ウイルス量並びに検出感度の改善など)してウイルスバリデーションの追加試験を行うことにより、より実態を反映したデータが得られるよう検討に着手しております。

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

通知記の3(2)の規定に基づき、下表のとおり全ての原料のプール血漿についてNATを実施しております。

表 原料のプールにおけるNAT実施状況

原料入荷状態	原料プール血漿についてのNAT実施状況 (2003年11月以降に製造した原料のプールについて)
個別の分離血漿(国内/輸入) 及び脱クリオ血漿(国内)	弊社で実施
中間体(国内)	日本赤十字社で実施
中間体(輸入)	弊社で実施(原料のプールのサンプルを取寄せて実施)

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内容及び記載場所について、社団法人日本血液製剤協会・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解が得られましたので、速やかに添付文書を改訂すると共に、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行ないます。なお、DSU(医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底も図ってまいります。

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

上記の通り、実施していない項目はございません。

報告事項 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

現在までに、弊社血漿分画製剤投与に関連してヒトバルボウイルスB19感染が疑われた事例を7例受けておりますが、因果関係が確認された事例報告は1例もございません。

**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**

製造工程における同ウイルスの検査については、別紙2に示すように国内及び輸入血漿とも原料段階でスクリーニングを実施しています（国内血漿に関してはドナー毎のRHA検査及び一部でミニプールNATを、輸入血漿ではミニプールNATを実施）。

さらに弊社では、製剤の小分け段階で全ロットについて同ウイルスのNATを行い陰性を確認しています。

混入する理論的可能性のある最大ウイルス量については、ドナーにおける同ウイルスの検出頻度（文献におけるNAT検出頻度の最大値：0.6%）から計算すると、別紙2に示すように原血漿1ロット（全容量を3000Lとし、容量200mLの個別の分離血漿を15,000バッグプールするとした場合）にウイルス含有バッグが最大で90バッグ混入し、上述の原料段階での各検査の検出限界値から計算して、原血漿1ロット中に $6 \times 10^8 \sim 4 \times 10^{11}$ コピー含有する可能性があるかと推定されます。

なお、平成12年6月26日の安全技術調査会において、日本赤十字社からRHA検査導入後に製造した実際の原血漿のNAT成績が示されています。それによると原血漿のウイルス濃度は $1 \times 10^8$ コピー/mL程度のもので僅かにあるが、ほとんどが $1 \times 10^4$ コピー/mL以下であるとのことから、原血漿1ロット中のウイルス量は概ね $3 \times 10^{10}$ コピー（3000L/プール血漿と仮定： $1 \times 10^4$ コピー/mL $\times$ 1000mL $\times$ 3000）以下と考えられます。この成績は、上述の検出頻度の文献値とNAT検出感度から推定した最大ウイルス量とほぼ一致した結果になっております。

**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**

弊社においては、全ての血漿分画製剤についてヒトバルボウイルスB19と同じバルボウイルス属に属しているCPV（イヌバルボウイルス）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試験を実施しています。

本試験により現在得られております総ウイルスクリアランス指数につき、別紙3に示します。

以上