

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不活化性複合体
プロブックス ST	乾燥人血液凝固第Ⅲ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次元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。