

バイクロット(乾燥濃縮人血液凝固第Ⅹ因子加活性化第Ⅶ因子)について

資料1-2-①

○ 需給

在庫(7/17現在)				推定卸在庫 消尽日	推定最短出荷再開日	
メーカー	販社	卸	医療機関(推定)		在庫出荷	新たに製造
0本	(直販)	234本	(0本)	8/6	最短で10月下旬	最短で10月上旬

医療現場で
2ヶ月以上欠品

○ 出荷再開のための安全性確認の状況

添加されているヘパリンの安全性について

- 添加されているヘパリンは、厚生労働省が定める基準を満たした安全なものである。
- 最終製品でのヘパリン残存量は定量限界未満である → バイクロットの血液凝固能に影響はないと考えられる。
- ※活性化第Ⅶ因子及び第Ⅹ因子の力価は国家検定でも確認している。

製造工程におけるウイルス不活化・除去について

血漿分画製剤は、以下によりウイルスに関する安全性を確保。

原材料 —
{

 献血者に対する問診
 血漿に対するウイルス検査

}
 日赤が確認。

製造工程 — ウイルス不活化・除去
(ウイルス不活化・除去の性能は、試験により評価)

製造方法の変更がウイルス不活化・除去の性能に影響を与えているか、評価が必要。
 (ヘパリンは、添加した直後の工程で検出限界以下まで除去されており、大きな影響は与えないものと考えられる。)



バイクロットの在庫品に含まれる血液由来の成分			
活性化第Ⅶ因子	第Ⅹ因子	アンスロビン	アルブミン
ウイルス不活化・除去の性能が確認された製造方法により製造。		製品により、ウイルス不活化・除去の性能を評価した試験に用いた検体とヘパリンの量が異なる可能性がある。 →念のため試験を実施。	

最終製品 HIV、HBV、HCV、HAV及びヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査を実施し、陰性を確認。

○ 代替策案

※化血研の全例調査等によると、現在35名の患者(小児～高齢者)に使用中

- バイクロットは、凝固因子製剤で投与された凝固因子のインヒビター(中和抗体)を保有する血友病患者用の治療のための製剤(バイパス製剤)であるため、類似のバイパス製剤であるノボセブンHI(ノボ ノルディスク ファーマ)、ファイバ(バクスター)の使用を代替とする。
- しかし、これら類似の2製剤を用いた場合、医療上の重大な支障を来す場合があることから(十分な止血効果が得られない、手術を延期する弊害など)、バイクロットでないと対応できない患者もいる。
- したがって、こうした生命に影響を及ぼす危険性の高い患者の治療に應えるため、緊急避難対応として、出荷待ちとなっているバイクロットの在庫の一部出荷を認めることとする。
- ただし、バイクロットを使用する場合、その使用基準を明らかにするとともに、安全性確認の状況等インフォームド・コンセントの徹底を図ることとする。
→使用基準については別紙1のとおり、インフォームド・コンセントの内容は別紙2のとおりとする。

バイクロットの安全性確認について



【原料血漿】

・献血由来の血漿。HBV、HCV、HIV等のウイルスチェックを実施

【承認書に記載のない工程でヘパリンを添加】

・厚生労働省で定める基準を満たしていることを確認
→ 不純物が原因でアレルギーが発生する可能性は低い

【有効成分】

・活性化血液凝固Ⅶ因子
・血液凝固Ⅹ因子
→ ウイルス不活化・除去の性能が確認された製造方法により製造

バイクロット®配合静注用の製品写真



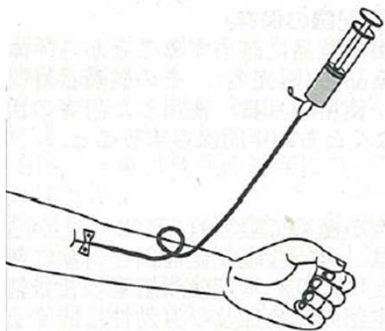
【添加剤】

・アンスロビン(ATⅢ)
・アルブミン
→ 製品により、ウイルス不活化・除去の性能を評価した試験に用いた検体とヘパリンの量が異なる可能性があるため、念のため試験を実施する必要がある

【最終製品での確認】

・ヘパリン残存量は定量限界未満
→ 血液凝固能には影響はない
・HBV、HCV、HIV、HAV、ヒトパルボウイルスB19について核酸増幅検査(NAT)は陰性
→ これらのウイルスに感染する可能性は低い

この確認に
2ヶ月以上
必要



化血研におけるバイロットの在庫について

ロット番号	本数	安定剤アンスロビン (アンチトロンビンⅢ)	安定剤アルブミン	備 考
BY001	220	ロット番号: 3AT235 ヘパリン含有比率 添加有/無: 5/2	ロット番号: 25SA1386 ヘパリン含有比率 添加有/無: 2/2	<ul style="list-style-type: none"> 平成26年7月の承認、11月の出荷後、当該ロットのみが出荷され、既に医療現場で使用されている。 現在のところ、健康被害は確認されていない。
BY002	2,953	ロット番号: 3AT235 ヘパリン含有比率 添加有/無: 5/2	ロット番号: 25SA1396 ヘパリン含有比率 添加有/無: 2/2	<ul style="list-style-type: none"> 安定剤アンスロビンはBY001と同じロットのもの。 安定剤アルブミンはBY001と同じヘパリン含有比率。
BY003	3,664	ロット番号: 3AT238 ヘパリン含有比率 添加有/無: 5/2	ロット番号: 25SA1400 ヘパリン含有比率 添加有/無: 3/1	<ul style="list-style-type: none"> 安定剤アンスロビンはBY001、BY002と同じヘパリン含有比率。 安定剤アルブミンのヘパリン含有比率はBY001、BY002と異なる。 ウイルス不活化・除去の性能に関する試験の結果が10月下旬に確認できる。

緊急出荷されるバイクロットの使用基準 (案)

- バイクロットについては、平成27年7月21日現在、製造工程のウイルス不活化・除去の性能について念のため評価しているため、この評価が終了し出荷が再開されるまでの間は、類似のバイパス製剤であるノボセブンHI(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)、ファイバ(バクスター株式会社)の2製剤を代替として使用することを推奨いたします。
- 但し、バイパス止血療法が必要な患者^{※1}の方々について、以下の【項目】に照らし合わせ、他のバイパス製剤2剤(ノボセブンHI、ファイバ)と比較して、バイクロット投与の有益性が明らかに上回ると主治医が判断した場合にのみ、患者及びその家族に対して適切なインフォームド・コンセントを実施し、それに基づいてバイクロットが使用できるよう、緊急にバイクロットの在庫の一部を出荷させ、欠品とならないようにします。なお、以下の【項目】は、既にバイクロットを使用している患者及び新規にバイクロットを使用する患者のいずれにも適用します。

※1 バイパス止血療法が必要な患者

最新のインヒビター値が高力価(≥5BU/ml)である、または低力価(<5BU/ml)や不明であってもハイレスポnderである患者

<日本血栓止血学会「インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血療法ガイドライン」参照>

【項目】

- ・ 出血の重症度もしくは手術の内容
 - ・ 既往免疫反応の有無(ファイバ使用によるインヒビター上昇の可能性)
 - ・ 過去の出血に対する製剤の有効性(止血効果、疼痛の改善)の差
 - ・ 半減期の差による製剤の投与容量や投与回数による患者負担
 - ・ 出血後から製剤投与までの時間経過
- バイクロットを使用する場合、製造工程のウイルス不活化・除去の性能について念のため評価していることに鑑み、治療上の必要性を十分にご検討の上、使用をお願いいたします。また、特定生物由来製品としての記録の保存や使用成績調査については、従前のとおり実施していただきますようお願いいたします。

バイクロットを使用されている患者の方々へ(案)

- バイクロットは、化学及血清療法研究所(化血研)が製造し販売している、国内の献血血液から作られたバイパス製剤^{※1}です。

※1 バイパス製剤

血液凝固第Ⅷ因子または第Ⅸ因子のインヒビター(中和抗体)を持っている血友病の患者様の治療法のひとつである、バイパス止血療法に用いられている製剤。

- 化血研は、国が承認した方法とは異なる方法^{※2}で血液製剤を作っていたことが分かったため、出荷を止めるとともに、現在、国が承認した方法とは異なる方法でバイクロットを作った場合、ウイルスをどれだけ取り除くことができるかどうかの確認をしている最中です。なお、現在のところ、バイクロットによる感染症や重篤な副作用の報告はありません。

※2 国が承認した方法とは異なる方法

- ・ 添加物の量が違う。
- ・ 作り方が一部違う。
- ・ 使っていないはずのヘパリン(ブタの小腸から得られた、血液をサラサラにする物質)が使われている。

- 現在、バイクロットの在庫がほとんどない状況ですので、ウイルスをどれだけ取り除くことができるかどうかの確認ができるまでの間、患者の方々に出血があった場合は、類似のバイパス製剤であるノボセブンHI(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)もしくはファイバ(バクスター株式会社)を使用していただくよう、主治医の先生方をお願いしているところです。

- しかし、ノボセブン HI やファイバを使っても出血が止まらない患者の方々で、バイクロットを使うことで出血が抑えられる患者の方々は、主治医の先生とよくご相談いただき、バイクロットを使用していただいても構いません(そのための在庫については、確保いたします)。

- 患者の方々にはお手数をおかけすることもあります。どうぞよろしく願いいたします。

○ ヘパリンの影響について

- a) 現在、製造中に使われるヘパリン（血液をサラサラにする物質）が、ウイルスを取り除く性能に影響を及ぼさないことの確認を行っています。
- b) 最終製品にはヘパリンは入っていません。
- c) 最終製品に含まれる血液を固まりやすくする凝固因子の効果（第Ⅶ因子活性と第Ⅹ因子活性）は、国の機関による試験でも確認されています。

○ 感染症に対する安全性について

- a) 献血から得られた血液は、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIV（エイズウイルス）、ヒトパルボウイルス B19、梅毒などを、最新の検出技術で調べられており、基準に合格したもののみ、原材料として使用しています。ただし、検出できないくらいごくわずかな量のウイルスや、調べていないウイルスが残っている可能性は否定できません。
- b) 製造工程の中で、ウイルスを減らす処理（乾燥加熱処理、ウイルス除去膜による濾過、化学的処理など）を行い、さらに最終製品の中に、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、A型肝炎ウイルス、HIV（エイズウイルス）、ヒトパルボウイルス B19 が混入していないかどうか、核酸増幅検査（NAT）という遺伝子検出技術を使って調べています。ただし、検出できないくらいごくわずかな量のウイルスや、調べていないウイルスが残っている可能性は否定できません。