

平成15年12月18日

薬事・食品衛生審議血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課 御中

日本製薬株式会社

## 血漿分画製剤のウイルス安全対策について（回答）

平成15年12月9日付事務連絡にてご依頼のありました掲題の件に関し、下記のとおり、ご報告申し上げます。

記

### 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

当社血漿分画製剤の全製品について、製造工程におけるHIV、HBV、HCVに関するウイルス・プロセスバリデーションを実施しており、その試験成績は別紙（1）のとおりです。

なお、HBV及びHCVについてはウシ下痢症ウイルス(BVDV)をモデルウイルスとして評価しております。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

回答

上記①に関する書類等は整理及び保存しております。

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

回答

HBV、HCVに関しては、ウイルスクリアランス指数が9未満の製剤はありません。HIVに関しては別紙（1）に示すとおり輸入血漿由来の3製品及び国内献血血漿由来の血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤、計4製品が該当します。

なお、当該製品の本成績はウイルスクリアランス指数9以上を表面上クリアーしておりませんが、ウイルス・プロセスバリデーション試験実施時に評価していな

かった工程を含め全ての製造工程を対象として、且つ感度の高い測定法を用いたウイルス・プロセスバリデーションを実施することで、ウイルスクリアランス指数9以上をクリアーしていることが確認できるものと考えております。現在、そのウイルス・プロセスバリデーションを米国FDA、イギリス、ドイツ、日本及びOECDのGLPに適合しているBIORELIANCE社(英国)にて実施中であり、判明次第報告させていただきます。

**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**  
回答

原料のプール血漿において、HIV、HBV、HCVについては100IU/mL未満の感度のNAT検査を実施しております。

**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

該当事項なし。

**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、その事例の結果報告**  
回答

当社血漿分画製剤投与によるヒトパルボウイルスB19(以下「B19」と略す)の感染症例報告は入手しておりません。

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

(1) 国内献血血漿由来の製剤について

当社国内献血血漿由来の血漿分画製剤は、日本赤十字社が採血時にRHA法(Receptor mediated Hemagglutination)にてB19をスクリーニングし、適合した献血者血漿を用いて製造しています。

文献<sup>1, 2)</sup>によるとRHA法の感度は $10^{5\sim6}$ コピー/mLと報告されていますので、RHA法に適合したB19感染の献血者1人の血漿が200mL使用された場合のB19の混入量は最大 $2 \times 10^6$ コピー [ $10^6$ コピー/mL $\times$ 200mL]と推定されます。

1) 佐藤博行：日本輸血学会雑誌, Vol.42, No.3, 74~82, 1996

2) C.Wakamatsu, et al. : Vox Sanguinis, 76, 14~21, 1999

(2) 輸入血漿由来の製剤について

輸入の原料血漿の受入試験において、B19の15人ミニプールNAT検査を実施しています。NAT検査の検出限界は約100コピー/mLですので15人ミニプールNAT検査陰性で、個別NAT検査陽性の血漿が800mL使用された場合のB19の混入量は最大 $1.2 \times 10^6$ コピー [100コピー/mL $\times$ 15人 $\times$ 800mL]と推定されます。

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

当社血漿分画製剤の全製品について、製造工程におけるB19に関するウイルス・プロセスバリデーションを、ブタバルボウイルス(PPV)をモデルウイルスとして実施しており、その試験成績は別紙(2)のとおりです。

以上