

#### 4. 保管製品のNATの実施

弊社において保管している当該ロットの製品並びに同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の4ロットの製品についてNATを行った結果、HCV-RNAがいずれも陰性であることを確認致しました。

4. 当該C型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、当該患者の治療歴（透析を含む。）、海外渡航歴の有無等の関連情報の提供を依頼すること。

当該C型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、追跡調査を実施致しました。その結果、当該患者の治療歴、海外渡航歴等の関連情報において、特にC型肝炎感染に係る関連情報はありませんでした。弊社より原料血漿の遡及調査の結果及び製造工程の確認結果を医療機関に対して情報提供致しました。その結果、特に追加情報はありませんでした。

## II. 調査結果を踏まえた企業の見解（参考資料3参照）

1. 製造元における原料血漿の遡及調査の結果、当該ロット製品製造に使用された原料血漿は、同じドナーが再度供血したときの個別の血清学的検査の結果がHCV陰性であり、並びにミニプールのNATの結果がHCV-RNA陰性であることが確認されたものが使用されていることを確認した。
2. 原料血漿から最終製品までの製造工程でのウイルスクリアランス値は15以上であることを確認し、製造元での当該ロットのフィブリノゲン及び製品の製造工程において、GMP上定められた製法からの逸脱はなかったことを確認した。
3. 弊社保管当該ロット製品のNATの結果、HCV-RNA陰性であることを確認した。
4. C型肝炎の感染・発症の確認については、1,628件の確認が終了し、本剤使用後にC型肝炎の感染又は発症したとの新規情報は0件であった。そのうち、162件がHCV検査による確認が行われ、いずれも陰性であった。
5. 日本以外に出荷された当該ロット製品での感染症報告はないことを確認した。

以上のことから、当該製品によりC型肝炎が感染する可能性は否定的であると考えます。

以上

## ウイルス減少係数 (Log10)

原料血漿からフィブリノゲン原薬までの製造工程（ウイルス不活化処理を含む）

| 製造工程                                                              | BVDV（ウシウイルス性下痢ウイルス） |            |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|
| 血漿                                                                | Run A               | Run B      |
| ↓                                                                 |                     |            |
| クリオプリシピテーション (Stage1)                                             |                     |            |
| ↓                                                                 |                     |            |
| Al(OH) <sub>3</sub> 、グリシン沈殿、<br>第2回Al(OH) <sub>3</sub> 吸着(Stage2) | (1.7±0.2)*          | (1.3±0.1)  |
| ↓                                                                 |                     |            |
| 60℃20時間 液状加熱処理 (Stage3)                                           | ≥ 9.1±0.3           | ≥ 8.9±0.2  |
| ↓                                                                 |                     |            |
| グリシン沈殿(Stage4)                                                    | 2.1±0.1             | 1.8±0.1    |
| ↓                                                                 |                     |            |
| 凍結乾燥(stage5)                                                      |                     |            |
| ↓                                                                 |                     |            |
| フィブリノゲン（シート原料用）                                                   |                     |            |
| 各累積減少係数<br>[log <sub>10</sub> ] ±SE                               | ≥ 11.2±0.3          | ≥ 10.7±0.2 |
| 累積減少係数<br>[log <sub>10</sub> ] ±SE                                | ≥ 11.0±0.2          |            |

\* : ( ) 内の数値は累積減少係数には加えていない

## 最終製品におけるウイルス不活化工程

| 製造工程 | PRV<br>(偽狂犬病ウイルス) |             | PI-3<br>(パラインフルエンザウイルス3型) |             |
|------|-------------------|-------------|---------------------------|-------------|
|      | Run A             | Run B       | Run A                     | Run B       |
| γ線照射 | ≥ 4.79±0.25       | ≥ 4.67±0.23 | ≥ 4.32±0.28               | ≥ 3.96±0.32 |

注) 偽狂犬病ウイルス(PRV)及びパラインフルエンザウイルス (PI-3) は、BVDVと同様にエンベロープを持つ RNA ウイルスであり、本邦及び欧州におけるガイドライン\*1.\*2で、ウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルスとして例示されている。これらのウイルスは本剤の最終製品製造工程における γ線照射によって、4 log<sub>10</sub> 以上不活化されることが確認された。

\* 1 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン（平成 11 年 8 月 30 日）

\* 2 “The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses” CPMP/BWP/268/95, “Note for Guidance on Plasma-Derived Medical Products” CPMP/BWP/269/95 ver.2. The Requirement, Paul-Ehrlich-Institut in May 1994

2005 年 4 月 27 日

侍史

ZLB ベーリング株式会社  
営業統轄本部 本部長

## 「タココンブ」に関する調査のお願い

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、この度、弊社製品「タココンブ」の以下の製造ロット使用患者において HCV 感染の疑いに関する報告を医療機関より受け、薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項の規定に基づいて、厚生労働省に対し感染症症例報告致しました。

厚生労働省の見解では当該製剤の原料血漿の PCR 検査結果及びウイルスの不活化・除去に係るウイルスクリアランス値からみて当該製剤による感染の可能性は低いと考えるが、念のため、該当ロットについて以下の対応をするよう指示を受けました。

該当ロット（632040 レギュラーサイズ）を供給した医療機関に対して、在庫の有無の確認と在庫があった場合は念のため使用を見合わせて頂く依頼、当該ロットの製品を使用した患者に C 型肝炎（ジェノタイプ Ia 型）が感染あるいは発症した情報がないかどうかの確認を取るようにとの事でありました。なお、本剤の当該ロットと同一ロットにおける感染症の報告例は現在までのところございません。

また、同じ原料血漿から他に 4 ロット（レギュラーサイズの 631920・631940・632020、ハーフサイズの 632120A）製造されているため、4 ロットについても在庫の有無等を確認させていただきたいと存じます。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮に存じますが、調査へのご協力の程宜しくお願い申し上げます。

謹白

2005 年 4 月 27 日

侍史

ZLB ベーリング株式会社  
安全管理責任者

## 「タココンブ」に関する C 型肝炎調査のお願い

謹啓

時下、先生には益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社ならびに弊社製品に格別のご高配を賜り有難く厚く御礼申し上げます。

さて、この度、弊社製品「タココンブ」(ロット NO.632040)による C 型肝炎の疑い例の報告に関連して、厚生労働省医薬食品局安全対策課・血液対策課事務連絡(平成 17 年 4 月 22 日付)により、当該ロットと同一の製品を使用した患者に C 型肝炎(ジェノタイプ Ia 型)が感染又は発症した情報が無いかどうか確認するように指示を受けました。

本剤は原料血漿の PCR 検査結果が陰性で、十分なウイルスの不活化・除去が行われているため、本剤による感染の可能性は低いと考えますが、念のため報告した製品と同一ロットを供給した医療機関に対して調査をお願いする次第です。

つきましては、貴施設において該当するロットの製品を使用した患者さんがいらっしゃいましたら、現在貴施設で所持・保管されている資料・データ(カルテ等)をご確認いただき、C 型肝炎の感染あるいは発症が無かったかどうかを確認いただいた上で、ご報告賜りたいと存じ上げます。

ご多忙中のところ誠に恐縮に存じますが、ご協力の程宜しくお願い申し上げます。

なお、本剤の当該ロットと同一ロットにおける感染症の報告例は現在までのところございません。

今後ともご指導・ご鞭撻の程宜しくお願い申し上げます。

謹白

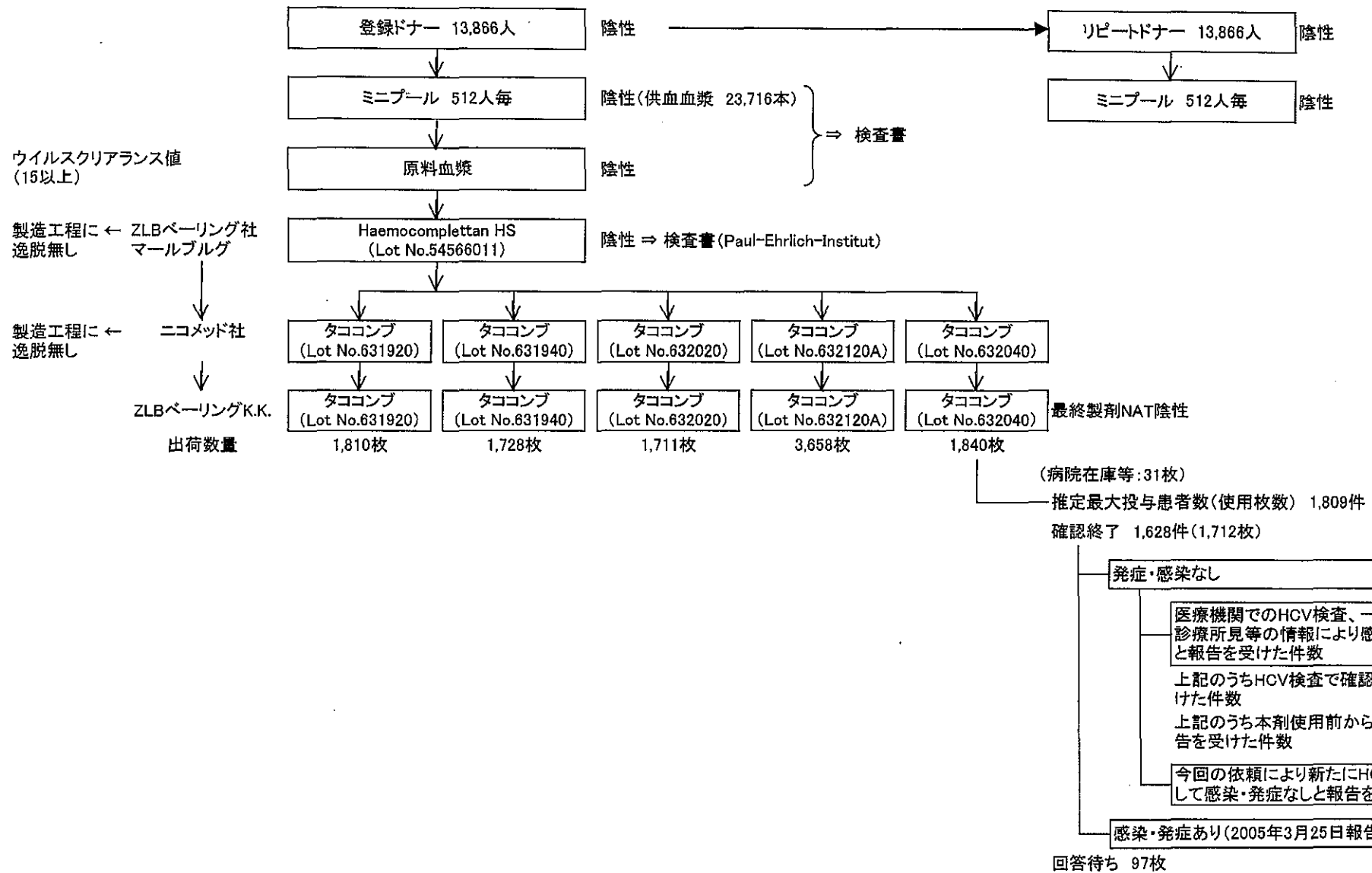
(参考資料 2)

同一原料ロットのフィブリノゲンから 5 ロットのスモールサイズの製品が日本向け以外製造され、その内訳は以下の通りでした。

| 製造番号    | 国名            |
|---------|---------------|
| 631920B | 韓国            |
| 631940B | 韓国            |
| 632020B | 韓国            |
| 632040B | 韓国            |
| 632120B | 韓国 ロシア カザフスタン |

# タココンプによるHCV感染疑い例に関する遡及調査

(参考資料3)



(2005.7.11現在)

(追加資料)

2005 年 10 月 20 日

フィブリノゲン配合剤（販売名：タココンブ）による  
C 型肝炎の疑い例の調査報告書に係る追加報告

2005 年 7 月 26 日開催血液事業部会運営委員会並びに 8 月 26 日開催血液事業部会における質問事項につき、以下の通り報告させていただきます。

1. 最終製品の NAT について、検査機関、検査方法等を報告すること

保管している最終製品の NAT につきましては、弊社が外部の検査会社に依頼して検査を実施致しました。

検査方法は、製品固着成分を EDTA 水溶液に溶解し、RT-PCR 法により実施致しました。その検出限界は 50～100 コピーです。

また、試験実施に当たっては、製品を溶解するのに用いた EDTA 水溶液を陰性コントロールとして用いました。さらに、依頼先においては試験系の確認のため、陽性コントロール及び陰性コントロールを設けて試験を実施したと報告を受けました。

なお、当該ロットの製品の製造に使用された原料血漿につきましては、ミニプール血漿及びプール血漿、並びにポール・エーリッヒ研究所において HCV に対する NAT が陰性である事が確認されています。

最終製品における NAT につきましては、補助的データであると考えております。

2. 供血者の供血に来る頻度、検査方法等について報告すること

ZLB ベーリング社では、ドナーから採取した血漿に対する HCV の NAT は、外部機関である NGI (National Genetics Institute) において 512 人のミニプールに対して行っています。NGI における検査方法は RT-PCR 法で、HCV の検出感度は 20IU/ml です。製造プール血漿に関しては、NGI において同様の検査を行うと共に、ドイツのポール・エーリッヒ研究所においても NAT で確認されます。

また、ZLB ベーリング社では、原料血漿の確保に当たり以下の通り基準を設けています。まず、初回に登録されるドナーの選定に当たっては、初回訪問時に問診・健康診断、個別の血清学的検査及びミニプール血漿での NAT を実施し、6ヶ月以内に2回目の訪問があり、同様の検査に合格して適格ドナーとして認定されます。その後の再供血に当たっては、ウ

ウイルス感染のウインドウピリオドを考慮して60日間の個別血漿の保管期間を設け、次回の再供血時に陽性が確認された場合は、保管されている個別血漿は原料血漿として使用されずに破棄されます。

なお、供血ドナーは毎回の供血時に健康診断、個別の血清学的検査及びミニプール血漿でのNATが実施されています。

### 3. HCV ジェノタイプ1a型について確認すること

ジェノタイプ1a型の測定は、当該医療機関が外部の検査会社に依頼し、RT-PCR 法により実施したと報告を受けています。さらに、医療機関に対し保管検体がないかどうか確認を行った結果、医療機関及び検査会社ともに検体は保管されていないと報告を受けています。なお、検体の再検査については、患者本人の同意等を必要とするものであり、困難と考えています。

以上



## 血漿分画製剤でHCV（C型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （3月24日報告）について

### 1. 経緯

平成 17 年 3 月 25 日、製造販売企業からシート状生物学的組織接着・閉鎖剤（販売名：タココンブ）による HCV 感染の疑い事例の報告があった。

### 2. 事例

70 歳代の男性。原疾患は呼吸器腫瘍。平成 16 年 4 月 12 日に手術を受けた際に当該組織接着・閉鎖剤及び生理的組織接着剤を使用される。

手術前の血液検査（平成 16 年 3 月 23 日）では、HCV 抗体検査（第二世代）陰性であったが、手術後の平成 16 年 5 月 11 日に肝機能検査値の異常となり、5 月 12 日の HCV 抗体検査（第三世代）は陰性であったが、HCV-NAT は陽性であった。

その後 6 月 1 日に HCV 抗体検査（第三世代）で陽性となる。患者の HCV は、ジェノタイプ I a であることが判明した。

### 3. 状況

(1) 使用された血液製剤（シート状生物学的組織接着・閉鎖剤）の原料血漿等について

- ① 報告された製剤のロットの原料血漿は米国で採血されたものであった。
- ② 当該原料血漿の 512 人分毎のミニプールの NAT 及びドイツ政府の検定機関（ポール・エーリッヒ研究所）による血漿プールに係る NAT では、ともに HCV-RNA は検出されていない。
- ③ 当該製剤の製造工程（原料血漿から製品の成分であるフィブリノゲンまで）のウイルスクリアランス値は 11 以上である（別紙）。

(2) 同一ロットの製剤

- ① 感染症例に関する自発報告はこれまでに国内外で報告されていない。当該ロットは国内では約 1800 シート（出荷ベースでの数量）、外国での販売数量は確認中。
- ② 本剤に使用されたフィブリノゲンと同一の原料ロットから複数のシート状生物学的組織接着・閉鎖剤の製品ロットが製造されており、①の他に 4 ロットの製品が販売された。当該ロットについても、同様に自発報告はこれまでに報告されていない。

(3) 文献によれば、ジェノタイプ I a は日本人においては少なく、その罹患者は欧米で多い。

### 4. 今後の対応

(1) 当該製剤の原料血漿の検査結果及びウイルスの不活化・除去に係るウイルスクリアランス値からみて、当該製剤による感染の可能性は低いと考えるが、念のため、次の調査を行うよう製造販売業者に指示した。

- ① 報告のあった製剤と同一のロットの製品を供給した医療機関に対して、本件について至急、情報提供するとともに、当該ロットの製品を使用した患者に C 型肝炎（ジェノタイプ I a 型）が感染又は発症した情報がないかどうか確認する。
- ② 当該ロットの製品（同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他のロット製品を含む。以下(1)において同じ。）の在庫がある場合には、その出荷を当分の間、見合わせると同時に、当該ロットの製品を保有する医療機関に対しては、使用を控えるよう情報提供する。

- ③ 当該ロットの製品の製造に関して、ウイルス不活化・除去工程に係る製造管理記録等を確認する。
- ④ 当該 C 型肝炎の疑い例の報告があった医療機関に対し、当該患者の治療歴（透析を含む。）、海外渡航歴の有無等の関連情報の提供を依頼する。
- (2) 調査結果についてフォローし、適切な対策を行う。当該製品ロット以外の他の 4 ロットの製品（同一原料ロットのフィブリノゲンに由来する他の製剤）については、当該ロットの調査状況を見ながらフォローアップを検討する。

(別紙) ウイルス減少係数 (Log10)

| 製造工程                                                                 | BVDV         |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|                                                                      | Run A        | Run B        |
| 血漿                                                                   |              |              |
| ↓                                                                    |              |              |
| クリオ分画 (Stage1)                                                       |              |              |
| ↓                                                                    |              |              |
| Al(OH) <sub>3</sub> 、グリシン沈殿、<br>第 2 回 Al(OH) <sub>3</sub> 吸着(Stage2) | (1.7 ± 0.2)* | (1.3 ± 0.1)  |
| ↓                                                                    |              |              |
| 不活化処理 (Stage3)                                                       | ≥ 9.1 ± 0.3  | ≥ 8.9 ± 0.2  |
| ↓                                                                    |              |              |
| 1,2 回グリシン沈殿(Stage4)                                                  | 2.1 ± 0.1    | 1.8 ± 0.1    |
| ↓                                                                    |              |              |
| 凍結乾燥(stage5)                                                         |              |              |
| ↓                                                                    |              |              |
| フィブリノゲン (シート原料用)                                                     |              |              |
|                                                                      |              |              |
| 各累積減少係数<br>[log <sub>10</sub> ] ± SE                                 | ≥ 11.2 ± 0.3 | ≥ 10.7 ± 0.2 |
| 累積減少係数<br>[log <sub>10</sub> ] ± SE                                  | ≥ 11.0 ± 0.2 |              |

\* : ( ) 内の数値は累積減少係数には加えていない