

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

(財) 化学及血清療法研究所

血漿分画製剤のウイルス安全対策について (報告)

平成 15 年 12 月 9 日事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全性について」で要請のありました件に関して、下記のとおりご報告申し上げます。

記

第 1. 通知 (平成 15 年 11 月 7 日付け) の実施状況に係る事項

- ① [調査事項] 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。

[報告] ウイルス・プロセスバリデーションを実施しております。その結果は、別紙 1 に示します。

- ② [調査事項] 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無。

[報告] ウイルス・プロセスバリデーションに関する書類等は整理し保存しております。

- ③ [調査事項] 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。

[報告] 該当する製剤はありません。

- ④ [調査事項] 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。

[報告] 原料プールにおける NAT 検査を実施し、陰性であることを確認しています。

- ⑤ [調査事項] 通知記の 6 に規定する添付文書の改訂の有無。

[報告] 添付文書への記載内容、記載場所等について、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 [調査事項] 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処若しくは検討状況。

[報告] 該当するものではありません。

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事項

- ①【調査事項】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当該事例がある場合は、その事例の調査結果。

【報告】ヒトパルボウイルス B19 は HBV、HCV、HIV と異なり、主として飛沫感染するウイルスであり、製剤に起因するかどうかを特定することは難しいのですが、フィブリノゲン加第 XIII 因子製剤投与後に白血球数減少として報告された症例でヒトパルボウイルス B19 の感染が疑われた事例がありました。この当時はヒトパルボウイルス B19 のスクリーニング検査がまだ行われていない血漿が原料として使用されていた時期であったことから、同ウイルスの感染が疑われた事例です。また、フィブリノゲン加第 XIII 因子製剤投与後にヒトパルボウイルス B19 感染疑いとして報告された事例がありましたが、この事例については、既にパルボウイルス B19 の検査等が実施されていること、担当医師も因果関係には否定的な見解であることから、製剤による感染の可能性は極めて低いと考えます。

- ②【調査事項】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。

【報告】ヒトパルボウイルス B19 のスクリーニングとして、国内献血血漿は日本赤十字社で個別血漿毎に RHA 検査を実施しています。更に、弊所において、ヒトパルボウイルス B19 の NAT (500 人ミニプール) を実施しています。すなわち、原理の異なる 2 つの方法でヒトパルボウイルス B19 の検査をし、陰性であることを確認した後、製造に投入しています。また、製造後の最終製剤においても、ヒトパルボウイルス B19 の NAT を行い、陰性であることを確認しています。NAT の感度は約 10^2 コピー/ml です。したがって、ヒトパルボウイルス B19 が混入する理論的可能性は、約 10^2 コピー/ml 以下と考えられます。

一方、FDA/CBER/BPAC (June. 17. 1999) において、SD プラズマによるヒトパルボウイルス B19 感染事例の検証結果から、約 10^4 コピー/ml の製剤 (SD プラズマ) では全く感染がなかったこと (感染があった製剤は約 10^7 コピー/ml であったこと) が報告されています。これを受けて、米国においては、品質管理試験としてヒトパルボウイルス B19 の NAT を行うことが推奨され、その目安として、FDA/CBER/BPAC (Dec. 12. 2002) ではプール血漿で約 10^4 コピー/ml 以下とされています。

- ③【調査事項】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。

【報告】その結果を別紙 2 に示します。

以上

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してはおりませんが、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^{1, 2)}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 2×10^8 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 1.2×10^6 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、ブタパルボウイルス(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

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

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

⇒ 日本赤十字社が製造・供給している乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」、人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、平成 11 年 8 月 30 日付厚生省医薬安全局長通知「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について」に沿ったウイルス・プロセスバリデーションを実施している。その結果を別紙 6 に示した。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

⇒ 当該書類等は製造所の GMP に関する規定に従い、整理保存している。

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

⇒ 日本赤十字社の血漿分画製剤のうち 9 以上のウイルスクリアランス指数を示すことができていない製剤は「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」である。今般、9 以上のウイルスクリアランス指数が必要とされたことから、本製剤の製造工程においてウイルス除去効果が期待できるアルコール分画のろ過工程（SⅢのろ過工程）を評価対象に加えることとし、予備試験を行った結果、別紙 7 に示したように、工程全体として 9 以上のウイルスクリアランス指数が得られた。

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

⇒ 実施している。

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

⇒ (社)日本血液製剤協会添付文書検討委員会で協議し作成した添付文書改訂案について、平成 15 年 12 月 17 日、厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ文」等を用いた情報伝達を徹底して行う。

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

⇒ 該当なし

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、その事例の調査結果

⇒ 人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」及び抗 HBs 人免疫グロブリン製剤「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、これまでに、これらの製剤によるヒトパルボウイルス B19（以下、B19）感染が疑われた事例は報告されていない。

一方、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」については、本製剤投与

による一過性の B19 感染が疑われた事例が一例、平成 9 年 9 月に報告されている^{1,2)}。

日本赤十字社では平成 9 年 8 月、「クロスエイト M」の製造工程に孔径 35nm のウイルス除去膜によるナノフィルトレーションを導入し、さらに平成 9 年 9 月には全ての献血血液について B19 の RHA (Receptor-mediated Hemagglutination) 検査を導入しており、その後に製造された「クロスエイト M」による感染が疑われた事例は報告されていない。

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

⇒ 日本赤十字社では全ての献血血液について RHA 検査を実施し、陽性の血漿を排除している。さらに血漿分画製剤の製造用プール血漿及び全ての血漿分画製剤の最終製品について B19 の核酸増幅検査 (以下、NAT) を実施している。

製造用プール血漿はその多くで B19 DNA が検出されるが、別添 1 及び 2 の論文に示されているように、献血血液についての RHA 検査導入以降、製造用プール血漿の B19 DNA 含量は著しく減少している。

「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」及び「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、RHA 検査実施以前もまた以後も、最終製品において全ロットで NAT 陰性である。一方、「クロスエイト M」については、別添 1 及び 2 の論文に示されているように、製造工程変更の効果も相俟って RHA 検査導入以降、最終製品で NAT 陰性となっている。したがって、いずれの血漿分画製剤についても、最終製品に混入する理論的可能性のある最大ウイルス量は 38 IU/mL (NAT の 95%検出限界) である。

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

⇒ B19 は脂質膜を有しない DNA ウイルスであることから、モデルウイルスとして適切と考えられるブタパルボウイルス (PPV) 及び B19 自体を用いてウイルス・プロセスバリデーションを行っている。その結果を別紙 8 に示した。

参考文献

1. 松井ら: モノクロナール抗体精製第Ⅷ因子製剤によるヒトパルボウイルス B19 感染症にて骨髓低形成性貧血を発症した血友病 A. 日本小児血液学会誌 11: 289 (1997).
2. H.Matsui et al.: Transient Hypoplastic Anemia Caused by Primary Human Parvovirus B19 Infection in a Previously Untreated Patient With Hemophilia Transfused With a Plasma-Derived, Monoclonal Antibody-Purified Factor VIII Concentrate. J.Pediatric Hematology/Oncology 21(1), 74-76 (1999).
3. A.Omar et al.: Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration. Transfusion 42, 1005-1010 (2002).
4. J.Blumel et al.: Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. Transfusion 42, 1011-1018 (2002):