

薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況

○平成15年7月～平成16年3月分

報告日	回収開始年月日	回収対象製品	製造番号	対象本数
03.07.29	03.07.03	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	31-3837-5529	1
		新鮮凍結血漿「日赤」160ml	03-0329-5033	1
		新鮮凍結血漿「日赤」80ml		1
	03.07.04	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	33-2521-8795	1
		新鮮凍結血漿「日赤」450ml	28-0039-4566	1
	03.07.08	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	77-2829-4368	1
		新鮮凍結血漿「日赤」160ml	03-0329-4672	1
	03.07.09	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	44-5124-0174	1
		新鮮凍結血漿「日赤」80ml	25-4525-6507	1
		新鮮凍結血漿「日赤」80ml	25-4528-4780	1
	03.07.10	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	20-0221-4228	1
	03.07.11	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	38-4228-2168	1
新鮮凍結血漿「日赤」160ml		50-0729-5454	1	
03.08.18	03.08.13	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	46-0327-0547	1
03.09.25	03.08.20	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	20-2525-0684	1
		照射赤血球M・A・P「日赤」400ml 由来		1※
03.10.22	03.10.09	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	58-0327-8447	1
03.11.18	03.11.07	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	02-2338-1231	1
03.12.15	03.11.17	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	31-3939-8775	1
03.12.19	03.12.10	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	21-7920-5837	1
04.01.16	03.12.22	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	31-3235-4535	1
04.02.05	04.01.06	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	03-4027-6621	1
04.02.05	04.01.07	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	78-3132-5651	1
04.02.17	04.01.13	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	22-1528-5132	1
04.02.17	04.01.13	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	70-6528-6091	1
04.02.25	04.01.29	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	02-0526-9332	1
04.03.05	04.02.03	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	16-0228-3882	1
04.03.19	04.02.19	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	21-8426-0193	1
04.03.19	04.02.18	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	08-0428-5143	1

※該当製品なし

○平成16年4月～平成16年7月分

報告日	回収開始年月日	回収対象製品	製造番号	対象本数
04.04.05	04.02.26	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	15-0424-2188	1
04.04.05	04.03.02	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	01-0728-2094	1
04.05.11	04.04.05	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	02-0529-2166	1
	04.05.08	照射赤血球M・A・P「日赤」 200ml 由来	26-0317-9854	1
04.05.20	04.04.15	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	36-8620-2537	1
04.05.20	04.05.06	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	15-0520-1455	1
04.06.02	04.05.26	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	08-3228-9081	1
04.06.14	04.06.07	新鮮凍結血漿「日赤」450ml	17-2939-8320	1
04.06.18	04.06.10	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	47-1222-0692	1
04.06.22	04.06.16	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	01-1121-6200	1
04.07.15	04.07.07	新鮮凍結血漿「日赤」80ml	49-1125-0758	1
04.07.22	04.07.12	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	28-3020-3461	1
04.07.22	04.07.21	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	01-1121-5687	1
04.07.30	04.07.23	新鮮凍結血漿「日赤」160ml	02-0228-8709	1

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の実施状況について
(平成16年8月10日時点)

○ 経 緯

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月7日付け薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号。以下「通知」という。)の実施状況について、(社)日本血液製剤協会に所属し、血漿分画製剤を製造又は輸入している会員企業に対し報告を求めたところ、以下の結果が得られた。

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

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、ウイルス・プロセスバリデーションが行われていた。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、必要な書類等の整理及び保存が行われていた。

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

ウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、国内血漿を原料としている2製剤、海外血漿を原料とし、日本国内に輸入されている3製剤がある。輸入血漿を原料とし、日本国内で製造されている製剤には、9未満の製剤はない。

該当する製剤がある製造業者又は輸入販売業者の製造元においては、バリデーション結果の見直し、新たな不活化工程の追加等の検討等が行われている。

なお、米国及び欧州で採血された場合は、それぞれの地域における遡及調査ガイドラインに基づいた対応がなされている。

④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおけるNATの実施の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社の製造元のいずれにおいても、原料のプールにおけるNAT検査が実施されている。

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

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・検討が行われ、平成15年12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承を得たところであり、平成16年1月から2月にかけて、血漿分画製剤及び人血液を用いる血液製剤代替医薬品の添付文書が改訂された。

ただし、血漿分画製剤のうち2製剤については改訂が行われていない。当該製剤の製造業者によると、これらについては新規の流通を行う予定がないが、在庫がある間は、(独)医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品の添付文書情報(検索ページ)」に改訂済みの添付文書を掲載する方向で検討中とのこと。

(※ 波線部：平成15年12月時点からの更新)

(※ 破線部：平成16年4月時点からの更新)

薬食審査発第 1107001 号
薬食安発第 1107001 号
薬食監発第 1107001 号
薬食血発第 1107001 号
平成 15 年 11 月 7 日

(社) 日本血液製剤協会理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

標記については、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成 15 年 9 月 17 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査（以下「NAT」という。）を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」（平成 10 年 11 月 2 日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡）については、本通知をもって廃止することとします。

記

- 1 血漿分画製剤（以下「製剤」という。）の製造前には、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省令第210号）第2の2の（6）の規定に則り、その原血漿について、ウイルス（HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。）のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。
- 2 副作用等の報告（薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNATにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（ \log_{10} 値）で表したものをいう。以下同じ。）が9以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。
- 3 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

（1）ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和31年法律第160号）の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期

にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2) 原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

- 4 以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。
- (1) 遡及調査等により原血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合。
- (2) 3の(2)に規定する原料のプールを製造した際の検査でNATの陽性が判明した場合。
- なお、当該報告があった場合は、「NATガイドライン(仮称)」が策定されるまでの間、第三者機関においてNATの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。

- 5 副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、3の(1)及び(2)に掲げる措置が講じられていない等、2の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」(平成12年3月8日付け医薬発第237号別添1)の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤(ロット)と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

- 6 既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」(平成15年5月15日医薬発第0515005号)に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の1.(1)⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

- ・ 製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。



平成 16 年 7 月 15 日

薬事・食品衛生審議会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、12 月 18 日付にてご報告申しあげましたが、

「第 1 通知の実施状況にかかわる以下の事項」

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

につきましてご報告申しあげます。

平成 15 年 12 月 18 日の時点ではウイルスクリアランス指数が 9 未満であった製剤につきまして、以前のウイルス・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も対象として、且つ最新の精度の良い測定法を用いたウイルス・プロセスバリデーションを順次実施してまいりました。

その結果を別添に示しますが、いずれの製剤でもウイルスクリアランス指数は 9 以上であることが確認できましたので、ご報告申しあげます。

また、平成 16 年 2 月 24 日付で製造承認を取得致しました人血清アルブミン（25%製剤）のウイルス・プロセスバリデーション試験成績（ウイルスクリアランス指数：9 以上）もご報告申しあげます。

以上

平成 16 年 7 月 22 日

薬事・食品衛生審議会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

株式会社ベネシス

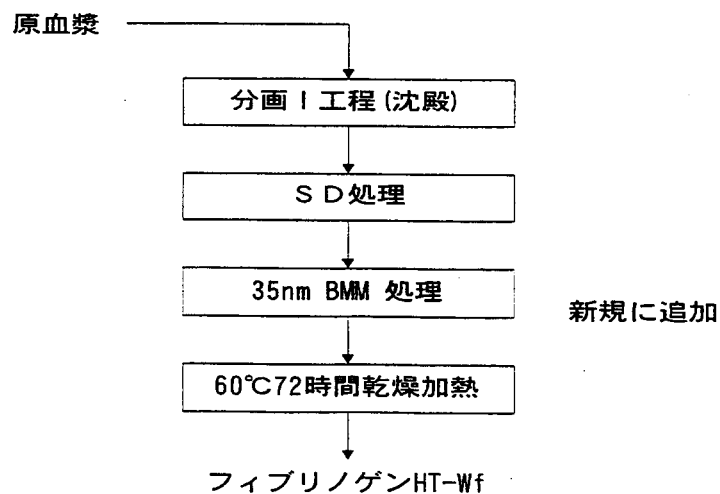
血漿分画製剤のウイルス安全対策について（追加報告）

平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」にてご要請のありました事項について、平成 15 年 12 月 18 日付でご報告いたしましたが、当該報告書の中で「ウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤」のひとつであるフィブリノゲン HT-Wf について、その後の進展を下記にご報告申し上げます。

記

- ① ナノフィルトレーション処理（平均孔径 35nm）を追加することで、総ウイルスクリアランス指数が HIV \geq 17.7log、HBV (BHV/BVD) \geq 10.2log、HCV (BVD) \geq 10.7log と、いずれも 9log を上回った。
- ② 平成 16 年 5 月 14 日付でナノフィルトレーション処理導入の製造方法一部変更の承認を取得した。
- ③ 平成 16 年 7 月 14 日から、上記②の新製法による製品の供給を開始した。

なお、新製法の工程概略図を以下に示します。また、当該製品の工程毎のウイルスバリデーション試験結果につきましては別紙に添付いたします。



以上