

使用上の注意改訂のお知らせ

特殊免疫グロブリン製剤の原料血漿（輸入血漿）のALT検査廃止について

平成21年10月
日本製薬株式会社

この度、輸入血漿を原料として製造しております特殊免疫グロブリン製剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意(1)」に記載している「原料血漿における検査」に関する部分につきまして、改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

なお、流通在庫の関係から改訂添付文書の封入された製品がお手元に届くまでには、若干の日数がかかりますが、ご了承くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用等の治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

■対象品目（輸入血漿を原料としている特殊免疫グロブリン）

一般名（生物学的製剤基準名）	対象製品名 ^{注）}	旧販売名
乾燥抗HBs人免疫グロブリン	乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニヤク」 乾燥HBグロブリン筋注用1000単位「ニヤク」	乾燥HBグロブリンニヤク
乾燥抗破傷風人免疫グロブリン	破傷風グロブリン筋注用250単位「ニヤク」	破傷風グロブリンニヤク
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニヤク」	抗Dグロブリンニヤク

注）医療事故防止対策の一環として、販売名を変更いたしました（平成21年6月承認）。

■「重要な基本的注意(1)」に記載している「原料血漿における検査項目」に記載していました「ALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している」の記載を削除しました。

[__部：改訂箇所]

改訂後	改訂前
(1) 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、・・・(以下略)	(1) 本剤の原材料となる血液については、HBs抗原、抗HCV抗体、抗HIV-1抗体及び抗HIV-2抗体陰性で、かつALT (GPT) 値でスクリーニングを実施している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV及びHCVについて核酸増幅検査(NAT)を実施し、・・・(以下略)

■改訂理由

- ・現在、高力価の抗体を含有する特殊免疫グロブリン製剤用の原料血漿は、日本国内での確保が困難であることから、米国からの輸入血漿より製造しております。
- ・既に米国、EUでは国内製造用の個別血漿に対するALT検査は実施されておらず、米国の採血業者から「日本向けに供給している血漿についてもALT検査を廃止したい。」との連絡がありました。（海外でALT検査が廃止された背景については、裏面をご覧ください。）
- ・そこで国内の特殊免疫グロブリン製造販売会社3社（財団法人化学及血清療法研究所、株式会社ベネシス、日本製薬株式会社）は、ALT検査の廃止について検討した結果、以下の理由からALT検査を廃止しても安全性に特段の問題はないものと考えました。
- ・また、2007年1月、及び7月に開催された血液事業部会運営委員会で「ALT検査を廃止しても製剤の肝炎ウイルスに対する安全性に特段の問題は無い。」との見解が了承され、今後ALT検査を行っていない輸入血漿も原料に使用することがあることを踏まえ、添付文書の「重要な基本的注意」の当該記載を削除いたしました。

個別血漿に対してHBs抗原及び抗HCV抗体の血清学的検査を実施している。
ミニプール血漿においてHBV、HCV、HAVについて核酸増幅検査(NAT)を実施している。
製造工程にウイルス除去・不活化プロセスを組み入れている。

[注：日本赤十字社では、献血血漿についてのALT (GPT) 検査を採血時に実施していることから献血由来製剤は現行どおりの記載です。]

<海外でALT検査が廃止された背景>

- ALT 検査は、C 型肝炎ウイルスがまだ十分に同定されていない 1960 年代に非 A 非 B 型肝炎ウイルスをスクリーニングする目的で導入され利用されてきました。その後 1988 年に C 型肝炎ウイルスが同定され、その特異的検出法として抗 HCV 抗体検査(1990 年代前半)及び HCV の NAT 検査(1990 年代後半)が導入されたことにより、非 A 非 B 型肝炎ウイルスの検出のための ALT 検査の意義は殆どなくなると考えられています。
- また海外では、個別血漿に対して HBs 抗原及び抗 HCV 抗体検査を実施するとともに、ミニプール血漿において HBV、HCV、HAV の NAT 検査も実施されています。
- 更に血漿分画製剤の製造工程では、ウイルス不活化・除去工程が導入されているため、今日では、血漿分画製剤用の個別血漿に対する ALT 検査の安全対策上の必要性はないと考えられています。
- 米国、EU の規制上の位置付けは以下のとおりです。

米国	<ul style="list-style-type: none"> 1995年:NIHのコンセンサスパネルで抗HCV抗体検査導入後においては、ALT検査は代用マーカーとして実施をしなくてもよいことが勧告され¹⁾、同年、FDAの血液諮問委員会がこの内容を確認し了承²⁾。 米国においては血漿分画製剤用の個別血漿に対するALT検査の法的義務はない。
EU	<ul style="list-style-type: none"> 1999年:欧州審査庁医薬品委員会(CPMP)がALT検査について「ALT検査を行わずに収集された分画用原料血漿の使用に異議を唱える科学的根拠というものはない」との見解を発表³⁾。 2002年:欧州評議会(The Council of Europe)は、「血液成分の調製、使用および品質保証に関する指針」の第 8版⁴⁾ から、ALT検査の要件を削除。 2004年以降、ドイツ、スイス、オーストリアなどの主要国で順次血漿分画用の個別血漿に対するALT検査の法的義務を廃止。 英国、スペインでは血漿分画用の個別血漿に対するALT検査の法的義務はない。

[引用文献]

- 1) National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Infectious disease testing for blood transfusion. January 1995.
- 2) Blood Products Advisory Committee, 23-24,1995.
- 3) CPMP Position Paper on ALT Testing dated 29,July 1999(Corrected September 1999)
- 4) Excerpt from Recommendation No.R(95)15:Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components, 8th edition, January 2002.

※海外より輸入されている特殊免疫グロブリン製剤につきましては、2007 年 1 月に開催された血液事業部会運営委員会の見解に基づき、個別血漿に対する ALT 検査を行っていない原料血漿を用いて製造された製品を出荷する旨の案内が、当該企業より 2007 年 4 月に行われています。

以上