

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

<製造再開に関するQ&A>

Q1：クロスエイトMC製造再開の進捗状況はどうか（7月3日追加）

A1：6月18日（水）からクロスエイトMCの製造を再開しました。
※供給再開時期（患者様にお届けできる時期）は、10月下旬頃を目指しています。

Q2：製造再開を決定した根拠は（7月3日追加）

A2：<製造再開に向けた対応に関するQ&A> A3に示すPST*¹および実際のバイアルを使用した確認試験*²において、異物混入がないことおよび無菌医薬品を製造する環境等が管理できていることを十分に確認できたため、製造を再開しました。

*1：無菌医薬品を製造する環境等が管理できていることを確認する試験

*2：日局注射用水と同じ製造工程から製造されたバイアル（瓶）の全数目視検査において、バイアル（瓶）内に球体ガラス異物が検出されないことを確認する。

Q3：供給再開がなぜ10月下旬までかかるのか（7月3日追加）

A3：血漿分画製剤は、一般的な医薬品と異なりリードタイム（製造開始から製品化までの期間）が長いうえに、国家検定に合格して初めて供給が可能となるためです。

Q4：クロスエイトMCの全規格の製造を再開したという理解で良いか（7月3日追加）

A4：まずは、1000単位と2000単位の2規格から、製造再開しております。
なお、一定量の在庫が準備できるまでは限定出荷*¹を続ける予定としております。

*1：市場の全ての需要に応えることができない状況であり、メーカーからの供給量に応じた出荷を行うこと

Q5：クロスエイトMCの全規格を同時に製造開始しない理由はなにか（7月3日追加）

A5：全ての規格を同時に製造した場合、供給再開がさらに時間を要するため、まずは、1000単位と2000単位の2規格から、製造を再開することといたしました。

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

<製造再開に向けた対応に関するQ&A>

Q1：クロスエイトMCの製造を中止することはありえるのか (4月8日追加)

A1：製造を中止することはありません。

※球体ガラスを除去*¹した後、混入経路を閉塞*²し、異物の発生がないことを確認してから製造を再開します。その後、クロスエイトMCの製品在庫を積み上げ、新しい乾熱滅菌装置「DHT」に入れ替える作業を行います。

*1：除去：ブラッシング、スチームクリーナー、吸引器具等を使用し、吸引・清掃を行う作業。

*2：混入経路を閉塞：異物除去の完了後、更なる対策として、混入経路となりえるフレーム等を溶接やコーキング（耐熱シリコン充填剤を使用して隙間や継ぎ目などを無くすこと）で封じ込める。

Q2：乾熱滅菌装置「DHT」内に球体ガラスが残存していないことをどのように確認するのか

(4月8日追加)

A2：乾熱滅菌装置「DHT」内部、外部の球体ガラスを除去した後、混入経路を閉塞し、製造レーンにトレーを敷き詰めた状態での試験運転を行い、異物の発生がないことを確認します。
(DHTの役割については、下記の<製造に関するQ&A>のQ4をご参照ください)

Q3：製造再開に向けた作業は、現時点でどの程度まで進んでいるのか (5月27日追加)

A3：乾熱滅菌装置「DHT」内部、外部の球体ガラスを徹底的に除去した後、製造レーンにトレーを敷き詰めた試験運転を繰り返し行い、異物の発生がないことを確認しました。その後、乾熱滅菌装置「DHT」内部は全て溶接*¹にて、外部はコーキングと溶接にて、異物混入経路を閉塞しました。

そして、5月20日、コンベアを稼働させた通常運転状態において、製造レーンにトレーを流し、3回の試験運転を実施しました。いずれの試験運転においても異物の発生は確認されませんでした。今後、PSTおよび実際のバイアルを使用した確認試験を実施し、最終確認を行う予定です。

*1：内部は溶接で混入経路を閉塞できたため、コーキングは実施していない

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

< 製造に関するQ&A >

Q1：今回のクロスエイトMCの製造トラブルはどのように判明したのか

A1：2024年10月にJB千歳工場においてクロスエイトMCと同じ生産ラインで製造しているクロスエイトMC溶解用の日局注射用水の全数目視検査において、バイアル（瓶）内に球体ガラス異物が検出され、判明しました。

Q2：球体ガラス異物混入の発生原因は何か

A2：発生原因は、約30年前に製作したバイアル（瓶）を滅菌する乾熱滅菌装置「DHT」の金属表面加工のために使用された球体ガラスが、DHT内の金属フレーム内部に侵入・残存しており、経年使用によりこの金属フレーム接合部に隙間が生じたことでDHT内に漏出してバイアル（瓶）内に混入したものと推定しておりますが、今なお原因の究明にあたっています。

※DHTは毎年定期的に点検を行っており、直近の定期点検は2024年8月26日から30日に実施し、異常は確認されていません。

Q3：球体ガラス異物混入の発生原因は特定できたのか（4月8日追加）

A3：上記< 製造に関するQ&A >のQ2に記載している事象が原因であると判断いたしました。

Q4：乾熱滅菌装置「DHT」は何をするための装置か

A4：乾熱滅菌装置「DHT」は、何も入っていない空のバイアル（瓶）を洗浄した後、装置内の予熱ゾーン、滅菌ゾーン、冷却ゾーンを通すことにより乾燥させ、約300°Cで滅菌する装置です。滅菌した空のバイアル（瓶）は、次の分注工程に自動で搬送され、薬液または注射用水が分注されます。

Q5：乾熱滅菌装置「DHT」の製造メーカー名について教えてほしい（2025年2月19日追加）

A5：本事象の原因が製造メーカーの責任によるものと特定されているわけではないため、公表は差し控えさせていただいております。

Q6：金属表面加工のために使用された球体ガラス異物が何故、金属フレーム内部に残存しているのか

A6：乾熱滅菌装置「DHT」の表面加工時に球体ガラスが金属フレーム内部に入り込み、その後の装置の製作過程ではそれを完全に除去することができなかつたためと推察しますが、詳細は現在確認中です。

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

Q7：過去に同様の事象は起こっていないのか

A7：製造開始以降、今回のトラブル発生までの間において、全数目視検査による球体ガラス異物の検出はありません。

Q8：乾熱滅菌装置「DHT」の耐用年数は規定されているのか (2025年2月19日追加)

A8：明確な耐用年数の基準はありません。
※定期的に製造メーカーによる点検や修繕を実施し使用してまいりました。

Q9：今回の事象（球体ガラス異物混入）への対策は

Q9：クロスエイトMCの製造を一時停止して乾熱滅菌装置「DHT」の製造メーカーとともに発生箇所と漏出の原因特定に努めており、球体ガラス異物の混入リスクを完全に排除した後、製造を再開します。

Q10：製造再開はいつ頃の予定か

A10：現在、製造再開に向けた対策を鋭意進めておりますが、クロスエイトMCの製造および供給再開時期は未定です。

Q11：球体ガラス異物の大きさは

A11：検出されている球体ガラス異物は約0.1mm (100 μ m) です。

Q12：日局 注射用水とは何か

A12：クロスエイトMCの溶解に使用するために添付している日局 注射用水です。

Q13：クロスエイトMCと日局 注射用水は同一生産ラインで製造しているのか

A13：同一生産ラインで製造しています。
※クロスエイトMCと日局 注射用水はそれぞれ別日に製造しております。

Q14：混入した球体ガラスは何のために使用されたものなのか

A14：乾熱滅菌装置「DHT」の製作時に、金属の表面加工（研磨等）をするために使用されました。

Q15：異物として検出された球体ガラスが割れ、破片が混入することはないのか

A15：検出されたガラス異物は全て球体形状を保っていることから、残存している球体ガラスに割れや欠け等は生じていないものと考えております。

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

Q16：球体ガラス異物が混入した製剤が出荷されている可能性はないのか

A16：クロスエイトMCは凍結乾燥品であり、目視検査による異物の検出には限りがあります。そのため球体ガラス異物が混入した可能性のある期間に製造したクロスエイトMCは、出荷しておりません。

Q17：クロスエイトMC以外のJB製剤に球体ガラス異物の混入はないか

A17：クロスエイトMC専用の生産ラインにて本事象が発生しておりますので、JBの他製剤で同様の事象が発生することは考えられず、混入はありません。

<安全性に関するQ&A>

Q1：現在出荷している製剤の安全性に問題はないか

A1：現在流通している全てのクロスエイトMCにつきましては、異物混入が認められた時点より前に製造したものであり、品質に問題はございません。
また、今までに同様の球体ガラス異物のクレームについて、医療機関、患者様からの問い合わせはなく、同事象に起因すると思われる副作用情報は寄せられておりません。

Q2：クロスエイトMCを投与する際には必ず添付の溶解移注針を使用しなければならないか

A2：クロスエイトMCの溶解およびシリンジへの薬液の抜き取りの際には、輸注セットに同梱されている「クロスエイトMC輸注セット使用方法説明書」に沿って、必ず溶解移注針をご使用ください。

Q3：クロスエイトMCの溶解移注針にフィルターは入っているのか

A3：溶解移注針には異物除去フィルタ【メッシュ径 約0.03 mm (30 μm)】が組み込まれています。
この溶解移注針を使用することによって、万一、球体ガラス異物（直径約0.1mm (100 μm)）等の異物が混入していたとしても、理論上シリンジに移行することはありません。

Q4：全数目視検査はどの段階で行っているのか

A4：日局 注射用水およびクロスエイトMC共にバイアル（瓶）にラベルを貼る前の状態で全数目視検査しています。なお、クロスエイトMCは凍結乾燥された状態で異物の混入や外観（瓶の傷等）に異常がないか全数目視検査をしています。

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

Q5：全数目視検査はどのような方法で実施しているのか

A5：目視検査は訓練を重ね、社内認定を受けた職員が担当しています。目視検査は3名の目視検査員が実施しており、同じ製品を2名で異物の検査、1名が外観不良（瓶の傷等）の検査を実施しています。

Q6：全数目視検査以外に異物混入の確認はどのようなことを行っているか

A6：クロスエイトMC、日局 注射用水ともに空瓶の状態では瓶口への異物付着や欠けを検出する自動異物検査を全数実施しています。クロスエイトMCは薬液注入後、凍結乾燥を行う前に液中への異物混入を検出する自動異物検査を全数実施しており、日局 注射用水は注射用水注入後に全数目視検査を行っています。

Q7：自動異物検査機ではどのような仕組みで異物を検査しているのか

A7：光の照射と高精細カメラによる画像処理を組み合わせて異物の有無を判定しています。なお、製剤を凍結乾燥する前の薬液は無色の澄明な液体のため、自動異物検査機で検出が可能となっております。

Q8：なぜ注射用水のみで球体ガラス異物が認められるのか

A8：日局 注射用水は無色澄明であるため、全数目視検査にて球体ガラス異物を検出可能となっております。

<他製剤への切り替えに関するQ&A>

Q1：クロスエイトMCの代わりに使用する薬剤はあるのか

A1：武田薬品工業株式会社様が扱う薬剤（アドベイト、アディノベイト）に関してはクロスエイトMCからの切り替えについて了承を得ております。それ以外の血友病製剤につきましては、それらの製品を製造販売するメーカー様にクロスエイトMCの現状をお伝えしております。主治医の先生とご相談の上、他剤への切り替えのご検討をお願いいたします。

Q2：クロスエイトMC以外の血友病製剤の在庫状況は問題ないか

A2：武田薬品工業株式会社様からは、クロスエイトMCからの切り替えについて了承を得ております。

クロスエイトMC 製造一時停止に関するQ&A

<その他に関するQ&A>

Q1：千歳工場を見学することは可能か (2025年2月19日追加)

A1：現在、千歳工場においては製造再開に向けたメンテナンスに注力しておりますことから、当面の間、見学につきましてはご遠慮いただいております。
製造再開後には工場見学を受け付けいたしますので、今しばらくお待ちください。

Q2：現在、本事象に関連する情報はどこに記されているのか

A2：弊機構のホームページで公開しております。

<患者・ご家族の皆様向け情報 新着一覧>

<https://www.jbpo.or.jp/general/info/>

Q3：本事象に関わる問い合わせ先はどこになるのか

A3：本事象に関するお問い合わせ先は、以下のフリーダイヤルになります。

●専用フリーダイヤル

一般社団法人日本血液製剤機構 総務・法務課

0120-008-988 (受付時間：月曜～金曜日9:00～17:30 (祝日・弊機構休業日を除く))

●製剤に関する問い合わせ

一般社団法人日本血液製剤機構 くすり相談室

0120-853-560 (受付時間：月曜～金曜日9:00～17:00 (祝日・弊機構休業日を除く))