

## 血漿分画製剤の核酸増幅検査結果等について

1. 血漿分画製剤の核酸増幅検査結果について  
(3/8 合同開催資料 1-1、1-2)  
(別紙 1)  
【1 ページ】
2. 第一回合同会議資料の一部修正等について  
(3/8 合同開催資料 2-1、2-2)  
(別紙 2)  
【19 ページ】



厚生労働科学研究費補助金（レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

過去の血漿分画製剤に対する核酸増幅法による

HCV 遺伝子検査に関する研究

報告書(案)

研究代表者 岡田 義昭

国立感染症研究所 血液・安全性研究部

## (研究の概要)

これまでに、フィブリノゲン製剤等によるC型肝炎ウイルス (HCV) の感染については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第IX因子製剤によるC型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」が制定されているところである。フィブリノゲン製剤以外の過去の血漿分画製剤に対しては、製造販売業者に対し、ウイルス性肝炎又はその可能性のあった症例の提出を求めるなど、平成19年11月から厚生労働省により調査が行われた。この調査の結果については、平成22年6月23日に薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会と同医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同開催において、過去の血漿分画製剤の製造方法や症例報告の情報に基づいて評価された。

この際、企業から提出されたウイルス安全性のデータを評価するのみならず、別途現存する過去の血漿分画製剤に対し、核酸増幅検査 (NAT) により、C型肝炎ウイルス遺伝子の検査を行う必要性について検討された。

その結果、

客観的にリスクの高いもの (血液凝固因子製剤、生体接着剤等)

少なくとも製造方法の種類ごと

過去のもので、原料血漿のNAT検査が行われていない時期のもの

について、調査を行う必要性が指摘された。

本研究班では、原料血漿のNATが実施されていない時期の製剤ではあるが、製造工程でHCVは除去・不活化されており製品に混入するHCVは、混入していても極めて微量な量であると推定された。そのため、通常血漿からのHCV検出法を用いての検出は感度的に困難であると考へ、下記のような大容量からの核酸抽出法と組み合わせることで「超高感度検出法」を考案し、最終製剤からのHCV遺伝子の検出を行った。

## (血漿分画製剤からのHCV検出法の概要)

### 1. 抽出法

HCV検出感度を向上させるために、QIAamp Circulating Nucleic Acidキット (QIAGEN社) を使用した。このキットは、試料をグアニジンによるタンパク変性とタンパク分解酵素 (proteinase K) を組み合わせてタンパクを除き、これを核酸と親和性のある膜に吸着させ、洗浄液で洗浄することによって核酸以外の夾雑物を取り除くことができ、さらにDNaseを作用させることによってDNAを除去し、高純度のRNAを得ることができる。

このキットは最大5mLの血漿から核酸抽出できる性能があるため、検査対象の血漿分画製剤を用法通りに溶解し、5mLを検査に用いた。なお、2mLの製剤は、PBSを添加して5mLとして抽出を行った。それぞれの製剤から55 $\mu$ LのRNAを抽出し、その50 $\mu$ Lを下記の増幅・検出に用いた。抽出に際しては、抽出の工程とその後の増幅・検出工程をモニターするために、コバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キット (Roche社) に添付されている internal control (IC) をQIAGEN社の抽出バッファーに添加して一連の操作を行った。

### 2. 増幅・検出法

HCV-RNAの増幅・検出には、血液のHCVスクリーニング検査に用いられているコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットを使用した。核酸を増幅するためのバッファーに上記で抽出

した 50  $\mu$ L の RNA 溶液を添加し、増幅・検出を行った。

原理：抽出した HCV-RNA と IC はビオチン標識された HCV 増幅用のプライマー（IC を増幅するためのプライマーを含む）により増幅される。増幅された産物は、変性後にそれぞれ自動的に HCV の検出系と IC 検出系とに分けられ、それぞれの検出系で、磁気ビーズが付いたプローブと hybridization することによって増幅産物のみトラップされる。これに酵素を結合させたアビジンを添加すると増幅産物のプライマー部分と結合する。洗浄後に基質を加え、増幅産物と酵素と基質の反応によって発色するため、その吸光度を測定することによって HCV-RNA と IC の増幅産物の有無をそれぞれ定性するものである。

(判定)

判定は、下記のようにコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットに準じる。

HCV 陽性 : HCV-RNA 陽性、

HCV 陰性 : HCV-RNA 陰性、IC 陽性

判定保留 : HCV-RNA 陰性、IC 陰性

## 結果

検査を実施した 65 ロットのうち、試験が成立した 58 ロットからは HCV 遺伝子は検出できなかった。

製剤	製造所	HCV 陽性ロット/ 検査成立ロット数	感度 (IU/5ml)	備考
ティシール (フィブリノゲン) (トロンビン)	日本臓器	0/7	3	7 ロット
		0/14	3	判定保留
クリスマシン-M	ベネシス	0/12	3	
コンコエイト-HT	ベネシス	0/6	10	
トロンビン	ベネシス	0/33	3	

- 1) 5mL の血漿及びフィブリノゲンに HCV 国内標準品を添加し、検出感度を評価した。その結果、検出感度は 3 IU/5mL とし、その 3 倍の 10IU/5mL を試験成立の条件とした。
- 2) 予備検査として、現在市販されている製品を指定されている容量に溶解後、5mL に 3 IU と 10IU の HCV をそれぞれ添加し、感度を評価した。その後、古い製剤の検査を実施した。
- 3) ティシールは、日本での販売が中止されているため感度評価のための製品が入手できなかった。そのため、日本で市販されている静注用フィブリノゲンをティシールと同濃度 (90mg/mL) に溶解して感度評価を実施した。7 ロットで判定保留となったのは、ティシールのフィブリノゲンには界面活性剤が添加されており、これが添加した IC の核酸 (短い RNA) の回収を抑制したため IC が陰性となったと推定している。
- 4) コンコエイトの検査では、ランコントロールの 3 IU が陰性のため感度は 10IU とした。

1 販売名：ティシール（ロット各1検体ずつ）

日本臓器製薬株式会社

(1) フィブリノゲン	試験実施日	平成23年2月16日 (抽出)
		平成23年2月17日 (検出)
(2) トロンビン	試験実施日	平成23年2月 2日 (抽出)
		平成23年2月10日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	フィブリノゲン トロンビン	陽性 陽性	陽性 陽性
4	システムコントロール (フィブリノゲン)	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -
5	システムコントロール (トロンビン)	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

ティシール

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	5.0mL	D001 (1994.11)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
2	5.0mL	D002 (1995.1)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性

3	2.0mL	C042 (1994.5)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
4	2.0mL	C043 (1994.6)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
5	2.0mL	C044 (1994.7)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
6	2.0mL	C045 (1994.8)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
7	2.0mL	C046 (1994.11)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
8	2.0mL	C047 (1994.12)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
9	2.0mL	C048 (1995.2)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
10	2.0mL	C049 (1995.4)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
11	2.0mL	C050 (1995.4)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
12	2.0mL	C051 (1995.6)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陰性 陽性	判定保留 陰性
13	2.0mL	C052 (1995.10)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性
14	2.0mL	C053 (1995.10)	フィブリノゲン トロンビン	陰性 陰性	陽性 陽性	陰性 陰性

2 販売名：クリスマシン-M (献血由来)  
株式会社ベネシス

試験実施日 平成23年2月14日 (抽出)  
平成23年2月15日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	1000U	B006MXB (1997.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
2	1000U	B007MXB (1998.1)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
3	1000U	C008MXB (1998.3)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
4	1000U	C010MXB (1998.12)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
5	1000U	D011MXB (1999.3)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
6	1000U	D012MXB (1999.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
7	1000U	E013MXB (2000.5)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
8	1000U	E014MXB (2000.10)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
9	1000U	E015MXB (2001.1)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
10	1000U	F016MXB (2001.4)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
11	1000U	F017MXB (2001.8)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性



1 2	1000U	F018MXB (2001.12)	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性	陰性
-----	-------	----------------------	---------------	----	----	----

3. 販売名：コンコエイト-HT (献血由来)  
株式会社ベネシス

試験実施日 平成23年2月25日 (抽出)  
平成23年2月25日 (検出)

コントロール

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陰性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	血液凝固 第IX因子	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	500U	B001SXB (1997.11)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
2	500U	C002SXB (1998.10)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
3	500U	D003SXB (2000.2)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
4	500U	F004SXB (2001.8)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
5	500U	G005SX (2002.7)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性
6	500U	G006SX (2002.7)	血液凝固 第VIII因子	陰性	陽性	陰性

4 販売名：トロンビンミドリ (献血由来)  
株式会社ベネシス

試験実施日： 平成23年1月26日 (抽出)：ロット B005VX~F021VX (17ロット)  
平成23年1月27日 (抽出)：ロット F022VX~J019HX (16ロット)  
平成23年1月27日 (検出)：ロット B005VX~F021VX (17ロット)  
平成23年1月28日 (検出)：ロット F022VX~D008HX (9ロット)  
平成23年2月 3日 (検出)：ロット D009HX~G014HX (5ロット)  
平成23年2月10日 (検出)：ロット G015HX~J019HX (2ロット)

コントロール (第1回目：平成23年1月27日 (検出)：ロット B005VX~F021VX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	トロンビン	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第2回目：平成23年1月28日 (検出)：ロット F022VX~D008HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	陰性コントロール	トロンビン	陰性	陽性
2	ランコントロール 3 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
3	陽性コントロール 10 IU/5 mL	トロンビン	陽性	陽性
4	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第3回目：平成23年2月 3日 (検出)：ロット D009HX~G014HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

コントロール (第4回目:平成23年2月10日 (検出):ロットG015HX~J019HX)

No.	規格	製剤成分	HCV	IC
1	システムコントロール	-ACH +ACH	陰性 陽性	- -

No.	規格	ロット番号 (製造日)	製剤成分	HCV	IC	判定
1	1万U	B005VX (1998.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
2	1万U	C006VXA (1999.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
3	1万U	C007VX (1999.3)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
4	1万U	C008VX (1999.4)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
5	1万U	C009VX (1999.5)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
6	1万U	C010VX (1999.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
7	1万U	C011VX (1999.10)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
8	1万U	D012VX (1999.12)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
9	1万U	D013VX (2000.3)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
10	1万U	D014VX (2000.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
11	1万U	D015VX (2000.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
12	1万U	D016VX (2000.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
13	1万U	E017VX (2001.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
14	1万U	E018VX (2001.5)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
15	1万U	E019VX (2001.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
16	1万U	E020VX (2001.10)	トロンビン	陰性	陽性	陰性

17	1万U	F021VX (2002.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
18	1万U	F022VX (2002.2)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
19	1万U	F023VX (2002.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
20	1万U	F024VX (2002.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
21	1万U	F025VX (2002.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
22	1万U	G026VX (2003.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
23	1万U	H029VX (2004.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
24	1万U	C006HX (1999.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
25	1万U	C007HX (1999.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
26	1万U	D008HX (2000.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
27	1万U	D009HX (2000.9)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
28	1万U	E011HX (2001.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
29	1万U	E012HX (2001.11)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
30	1万U	F013HX (2002.6)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
31	1万U	G014HX (2003.1)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
32	1万U	G015HX (2003.8)	トロンビン	陰性	陽性	陰性
33	1万U	J019HX (2005.4)	トロンビン	陰性	陽性	陰性

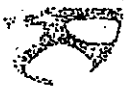
## 血漿分画製剤のHCV核酸増幅検査結果について

### ○試験検体

販売名：ペリプラスPコンビセット

製造年月：2006年7月

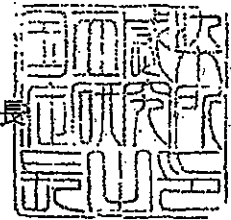
主なHCV安全対策：原料血漿へのHCV-NAT検査及び液状加熱処理（60℃、10時間）



感染研行第07068号  
平成23年2月3日

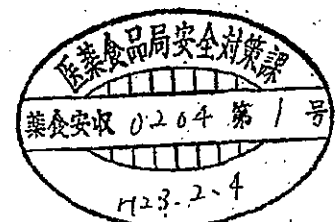
厚生労働省医薬食品局安全対策課長 殿

国立感染症研究所長



血漿分画製剤に係るC型肝炎ウイルスの核酸増幅検査の実施について (回答)

平成22年7月14日付薬食安発0714第3号をもって依頼のありました  
標記について、別添のとおり報告いたします。



## 試験検査成績書

1. 依頼者：厚生労働省医薬食品局安全対策課
2. 試験検査の名称  
「ベリプラス P コンビセット」製造番号 6 K018C6 F0 1  
上記血漿分画製剤からの核酸増幅法を用いた C 型肝炎ウイルス遺伝子の  
検出
3. 検体の種類と数量  
「ベリプラス P コンビセット」製造番号 6 K018C6 F0 1  
3mL 製剤（フィブリノゲンとトロンビン各 1 本から構成）計 4 キット
4. 試験法  
3mL 製剤 2 キットを溶解し、フィブリノゲン 5mL、及びトロンビン 5mL  
から C 型肝炎ウイルス遺伝子の検出を行なった。  
試験法の概要は別紙 2 参照。
5. 試験検査成績  
1 回目：陰性（3IU/5mL を検出できる測定系において感度未満）  
2 回目：陰性（3IU/5mL を検出できる測定系において感度未満）  
詳細は別紙 1 参照。



別紙1 試験結果

1. 1回目(平成23年1月21日実施)

製剤		HCV 遺伝子	IC
陰性コントロール	フィブリノゲン	陰性	陽性
	トロンビン	陰性	陽性
ランコントロール (3IU/5mL)	フィブリノゲン	陽性	陽性
	トロンビン	陽性	陽性
陽性コントロール (10IU/5mL)	フィブリノゲン	陽性	陽性
	トロンビン	陽性	陽性
検体 (6K018C6F01)	フィブリノゲン	陰性	陽性
	トロンビン	陰性	陽性

IC: インターナルコントロール

2. 2回目(平成23年1月24日実施)

製剤		HCV 遺伝子	IC
陰性コントロール	フィブリノゲン	陰性	陽性
	トロンビン	陰性	陽性
ランコントロール (3IU/5mL)	フィブリノゲン	陽性	陽性
	トロンビン	陽性	陽性
陽性コントロール (10IU/5mL)	フィブリノゲン	陽性	陽性
	トロンビン	陽性	陽性
検体 (6K018C6F01)	フィブリノゲン	陰性	陽性
	トロンビン	陰性	陽性

IC: インターナルコントロール

## 別紙 2

### ベリプラスト P コンビセットに関する HCV 検出法の概要

#### (始めに)

本試験法は、ベリプラスト P コンビセット (以下「ベリプラスト」という。) の最終製品から RT-PCR 法により高感度に HCV-RNA を検出するために構築し、ベリプラストを構成するフィブリノゲン末とトロンビン末にそれぞれ希釈した HCV 国内標準品 (日本輸血学会雑誌、第 51 巻、515-519、2005) を添加して検出感度を評価した方法である。試験法は、RNA の抽出法と遺伝子の増幅・検出法の 2 つから構成され、製品中の HCV-RNA の検出を行うものである。

#### (抽出法)

HCV 検出感度を向上させるために、QIAamp Circulating Nucleic Acid キット (QIAGEN 社) を使用した。このキットは、試料をグアニジンによるタンパク変性とタンパク分解酵素 (proteinase K) を組み合わせてタンパクを除き、これを核酸と親和性のある膜に吸着させ、洗浄液で洗浄することによって核酸以外の夾雑物を取り除くことができ、さらに DNase を作用させることによって DNA を除去し、高純度の RNA を得ることができる。

このキットは最大 5mL の血漿から核酸抽出できる性能があるため、ベリプラスト製剤のフィブリノゲン末とトロンビン末をそれぞれ用法通りに溶解した 5mL の検体から、それぞれ 55 $\mu$ L の RNA 溶液を抽出し、その 50 $\mu$ L を下記の増幅・検出に用いる。抽出に際しては、抽出の工程とその後の増幅・検出工程をモニターするために、コバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キット (Roche 社) に添付されている internal control(IC)を添加した抽出バッファーを用いて行なう。

#### (増幅・検出法)

HCV-RNA の増幅・検出には、血液の HCV スクリーニング検査に用いられているコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットを使用した。核酸を増幅するためのバッファーに上記で抽出した 50 $\mu$ L の RNA 溶液を添加し、装置にセットすると自動的に増幅・検出が行なわれる。

原理は、抽出した HCV-RNA と IC はビオチン標識された HCV 増幅用のプライマー (IC を増幅するためのプライマーを含む) により増幅される。増幅された産物は、変性後にそれぞれ自動的に HCV の検出系と IC 検出系とに分けられ、

それぞれの検出系で、磁気ビーズが付いたプローブと hybridization することによって増幅産物のみトラップする。これに酵素を結合させたアビジンを添加すると増幅産物のプライマー部分と結合する。洗浄後に基質を加え、増幅産物と酵素と基質の反応によって発色するため、その吸光度を測定することによって HCV-RNA と IC の有無をそれぞれ定性する。

#### (判定)

判定は、下記のようにコバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キットに準じる。

HCV 陽性：HCV-RNA 陽性

HCV 陰性：HCV-RNA 陰性、IC 陽性

判定保留：HCV-RNA 陰性、IC 陰性

判定保留の場合は、試験不成立のため再試験とする。

#### (試験)

##### 1) 1回の試験に必要な検体及びコントロールの本数

陰性コントロール-1 (陰性フィブリノゲン末1本)

陰性コントロール-2 (陰性トロンビン末1本)

ランコントロール-1 (陰性フィブリノゲン末に 3 IU の HCV を添加した物 1 本)

ランコントロール-2 (陰性トロンビン末に 3 IU の HCV を添加した物 1 本)

陽性コントロール-1 (陰性フィブリノゲン末に 10 IU の HCV を添加した物 1 本)

陽性コントロール-2 (陰性トロンビン末に 10 IU の HCV を添加した物 1 本)

HCV 検査を行う製剤-1 (フィブリノゲン末 2 本) \*

HCV 検査を行う製剤-2 (トロンビン末 2 本) \*

陰性コントロールは、本検出法で陰性を確認したベリプラストと同一ロットを使用し、ランコントロールと陽性コントロールは陰性を確認したベリプラストと同一ロットに希釈した HCV 国内標準品を添加したもの。

\*：検査検体は 3mL 製剤であるため、1回実施のために各 2 本使用した。

##### 2) 抽出および増幅・検出

抽出：QIAamp Circulating Nucleic Acid キット (QIAGEN 社)

増幅・検出：HCV コバスアンプリスクリーン HCV v2.0 キット (Roche社)

### 3) 判定

陽性：HCV が陽性

陰性：HCV が陰性、IC が陽性、陽性コントロールが陽性

判定保留：HCV が陰性、IC が陰性

又は、IC が陽性であっても陽性コントロール陰性

判定保留の場合は、試験不成立のため再試験を実施する。

以上の試験を日を変えて2回実施し、それぞれの結果を報告した。

#### (参考資料)

上記検査法の実施にあたり、血漿とベリプラストでは組成が異なることから、ベリプラスト及び静注用フィブリノゲン 5mL にそれぞれ 1~30IU に希釈した HCV 国内標準品を添加し、検出感度を求めた。

#### 1) フィブリノゲンにおける感度評価

市販されている静注用フィブリノゲン (ベリプラストのフィブリノゲンと同じ 80mg/mL に溶解したもの) に希釈した HCV 国内標準品を添加し、検出感度を求めた。

静注用フィブリノゲン：3 IU 100%陽性

(IC 4 $\mu$ L と HCV3 IU を添加した場合：10 回の試験で 10 回陽性

IC 6 $\mu$ L と HCV3 IU を添加した場合：10 回の試験で 10 回陽性)

#### 2) ベリプラストにおける感度評価

市販されているベリプラスト (5mL 規格) のフィブリノゲンとトロンビンを 5mL に溶解し、HCV 国内標準品を添加して検出感度を求めた。(各濃度 1 回ずつ測定した)

フィブリノゲン：0 IU	陰性	トロンビン：0 IU	陰性
1 IU	陰性	1IU	陽性
3 IU	陽性	3IU	陽性
10 IU	陽性	10IU	陽性
30 IU	陽性	30IU	陽性

資料 2-1

資料 2-1 第一回合同会議資料の一部修正等について

1. エタノール分画以外の製造方法の記載不備について

○平成22年6月23日合同会議 資料1-8 製造工程等一覧において、一部製剤で胎盤由来製造方法の記載を追記

- ・13 アルブミン - ヨシトミノアルブミン - Wf (1971 - 1990 年に胎盤血由来を追記)
- ・29 ヴェノグロブリン (1976 - 1983 年に胎盤血由来を追記)
- ・グロブリン - Wf の追記 (同じく 1965 - 1989 年に胎盤血由来を使用していたため一覧に追記)

2. その他修正について

○平成22年6月23日合同会議 資料1-2 企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について (説明資料)

・資料5頁

誤	正
1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での筋注用抗D免疫グロブリン使用による HCV 感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによる HCV 感染事例～	1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗D免疫グロブリン使用による HCV 感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによる HCV 感染事例～

○平成22年6月23日合同会議 資料1-8 副作用等報告のあった製剤の製造工程等一覧

- ・46 サングロポールに関するHBV血清学的検査実施時期について、HBs抗原検査実施時期1983年を1985年に訂正

以上

※上記修正に係る資料を以降に添付。2. の製造工程一覧の守勢箇所は太枠罫線で枠囲み  
※参考記事を最終24ページに添付

企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤と  
ウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について  
(説明資料)

1. 特定製剤以外の血漿分画製剤の精査の経緯・内容について

平成20年4月30日に厚生労働省医薬食品局より標題の調査結果について公表(資料1-1)したところであるが、この調査は、

I 企業が医療機関から収集・保有していた症例に関する調査について

II 医薬食品局が医療機関から報告を受けて保有していた症例情報に関する調査について

から構成されていた。精査を行うとした内容については次のとおりである。

Iについて

(1) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが(1例を除く)、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として企業が医療機関から収集したもの135例が報告されている。

これら症例については、症状の経過、投与製剤の肝炎ウイルス安全対策(ドナースクリーニング、ウイルス除去・不活化処理等)及び投与製剤と同一ロット製剤での報告の有無等を踏まえ、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連について整理結果を示しているが、当該整理結果を専門家に内容精査いただくとしていた。

(2) 上記(1)の135例以外に川崎病治療やCIDP(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、血漿分画製剤投与後の肝機能検査値(GOT、GPT等)上昇等の症例が1,502例報告されている。

これらの製剤に係る肝炎ウイルス安全対策の現状等を踏まえれば、多くの症例は、肝炎ウイルス感染の可能性は低いのではないかと考えられるが、報告症例の一部に古い時期の症例もあることから、念のため、それらの報告について専門家に内容を精査いただく予定としていた。

## IIについて

- (1) 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例であって、投与製剤との関連は不明ではあるが、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症状に関する記載があったもの5例。

これら製剤の投与とウイルス性肝炎との関連について、専門家に内容を精査いただく予定としていた。

- (2) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ肝機能検査値上昇等がみられたとの記載があったもの7例。

I (2) に示す症例と同様、専門家により精査いただく予定としていた。

今般、上記の内容について、精査を行ったところ以下の通り。

## 2. 精査について

### I (1) の135例について (資料1-4)

平成20年4月の整理結果は資料1-1に記載があるが、概要は次のとおり。

- [1] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が否定できないと考えられる症例・・・1(0)

「コーナインHT」(1986年 不適切な製法の製剤 B型肝炎事例)

- [2] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例・・・79(63)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、トロンピン製剤、アンチトロンピン製剤、ハプトグロビン製剤、血液凝固ⅩⅢ因子製剤、生体組織接着剤

- [3] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が認められないと考えられる症例・・・28(25)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、血液凝固ⅩⅢ因子製剤、生体組織接着剤

- [4] 報告情報からは当該製剤と肝炎ウイルス感染との関連の評価が困難と考えられる症例・・・27(22)

コンコエイトHT、ヘモフィルM、コーエイト、アルブミン製剤、グロブリン製剤

注) ( )内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数で、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性の症例のみならず、単にC型肝炎との症例や、非A非B肝炎(又はその疑い)と報告された症例を含む。

これらについて、整理を行った際の、個別の症例毎の製剤とウイルス性肝炎の関連に



については、資料1-4のとおりである。

[1] [2] [3] の症例については、精査の結果、上記の整理結果を変更すべきと考えられる症例は見当たらなかった。

また、[4] として、関連評価が困難とされる27症例については、さらにI (2) の1,498例の精査における血漿分画製剤とウイルス性肝炎との安全性評価と併せ、改めて評価すると、さらに次のように分類可能と考えられた。分類の結果、なお製剤との関連評価が困難とされた製剤は、ガンマガードの識別番号84、85を除き、いずれも既に受診勧奨の対象とされ、納入医療機関の公表を実施している製剤であった。

1) 血漿分画製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例

- ・液状加熱処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子 (1例) 識別番号7
- ・SD処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子 (3例) 識別番号10, 11, 12
- ・アルブミン製剤 (3例) 識別番号31, 34, 35
- ・グロブリン製剤 (9例) 識別番号47, 53, 55, 61, 65, 76, 79, 83, 86

..... 1.6例

※アルブミン製剤、ガンマガードを含むグロブリン製剤の評価については後に述べる。

2) 製剤との関連評価が困難と考えられる症例 ..... 9例

(1) コンコエイトHT (8例)

肝炎ウイルス不活化に一般に効果が高いと考えられる液状加熱処理 (60℃/10時間) が1988年に導入される以前の製剤については、乾燥加熱処理 (60℃/72時間) が行われていたものである。乾燥加熱処理によるウイルス不活化については、温度・時間のみならず、対象物の含湿度やタンパク質濃度、安定作剤の添加等により効果に大きな差が生じることが知られている。例えばミドリ十字社により製造されていたフィブリノゲンの乾燥加熱処理 (60℃/96時間) では、現在HCVのモデルウイルスとして主に用いられるBVDVに対し、ウイルス低減率 (Log Reduction Factor) は1.8、60℃、72時間では0.0と報告 (平成15年7月25日三菱ウェルファーマ報告書) されており、それら乾燥加熱によるHCV不活化効果は限定的と考えられる。一方、コンコエイトHTの乾燥加熱処理 (60℃/72時間) では、BVDVに対して5.3以上、BHVに対して5.0のウイルス低減率が得られるとされており、当該乾燥加熱処理製剤における感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。ただし、第Ⅷ因子製剤はクリオプレシピテートを原材料としておりコーンの低温エタノール分画によるウイルス除去・不活化効果は期待できない。また、液状加熱が導入される1988年までの使用者数は各年毎の累計で約5,000人程度とされるが、多くの患者は反復使用され、また、本剤の承認前から他の血液凝固因子製剤が使用されるなどしていることから、疫学的な安全性評価も困難であり、本剤投与とウイルス性肝炎の関連については評価不能と考えられた。なお、乾燥加熱処理によるコンコエイトHTは、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

## (2) コーエイト (1例)

1985年には製造が中止されている製剤であり、原料血漿や製品での HBs 抗原検査は実施されているものの、それ以外に有効な肝炎ウイルスの除去・不活化処理は行われておらず、ウイルス感染リスクを否定できないと考えられるが、使用患者においては輸血、本剤投与前の他の血液凝固因子製剤投与などの可能性もあり、評価不能とした。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

## I (2) について

企業から提出された資料のうち、ウイルス性肝炎又はその可能性があると考えられた 135 例以外のものであり、川崎病治療や CIDP (慢性炎症性脱髄性多発神経炎) 治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、一部に古い時期の症例もあることから、念のため精査を行うとしたものである。

資料 1-1 にも述べられているように、これらの副作用報告例は、ウイルス性肝炎マーカーが投与を挟んで陽転化した症例ではなく、肝機能検査値異常の症例がほとんどである。多くの血漿分画製剤については、肝機能検査値異常の副作用が一般的に認められており、これら血漿分画製剤が投与される病態において肝機能検査値異常はまれな所見ではない。また、通常の一般検診者 (人間ドック受診 40 歳以上の男女) においても、10% 内外の GPT 異常が見られるとされる報告もあること、さらに、投与前後の詳細な検査値の推移等がない症例がほとんどであり、臨床検査値や肝炎、肝機能異常等の副作用名だけでは、ウイルス性肝炎の判断は極めて困難であった。このため、先の 135 例の整理と同様、副作用報告が行われている血漿分画製剤の製造方法を踏まえて肝炎ウイルスに対する安全性の評価を行うことにより、精査を実施した。

なお、製剤毎の報告症例の多寡については、そもそもの販売数量、使用成績調査等の積極的調査の実施有無や実施規模によっても大きく異なるため、一概に症例数の多寡でのウイルス安全性評価は困難である。

### 1) コーンの低温エタノール分画法を基にウイルス安全性評価を行い得る製剤

一部の例外を除いて、血漿分画製剤は、別添 1-1、別添 1-2 に示すようなコーン分画法により製造されることが一般的である。

この製造方法は、必要な画分/上清を得るためにアルコールによる分離処理を繰り返し実施するものであり、この分画工程において一定のウイルス除去・不活化効果を得られる。コーン分画法と血漿分画製剤のウイルス安全性については、これまでも様々な報告があることから、当該製法との関連により血漿分画製剤の分類毎に一定の安全性評価が可能と考えられる。

このような知見に基づき、コーン分画法により製造されるアルブミン及びグロブリン製剤に関する安全性評価について以下のように考察した。

#### (1) アルブミン製剤 (資料1-8の11~22の製剤)

アルブミン製剤については、コーン分画法により、最下流の画分である画分VまたはIVから製造されるものである。

アルブミン製剤は本製造工程により、分画工程のみでもウイルス除去が行われる他、熱安定性も高いことから、当初より液状加熱処理 (60°C/10時間) も行われている。コーン分画法と液状加熱処理により製造されたアルブミン製剤に関しては、肝硬変、熱傷、ネフローゼなどの疾患に広く使用されているが、ウイルス性肝炎の感染を生じたとの報告は確認されておらず、B型及びC型肝炎に対する感染リスクは極めて低いと考えられる。

#### (2) 免疫グロブリン製剤 (資料1-8の23~50の製剤)

免疫グロブリン製剤については、筋注用グロブリン、静注用グロブリンともに、コーン分画法により画分II又は画分II+IIIから製造される。静注用グロブリンはこれらの画分からポリエチレングリーコール処理やスルホ化処理、ペプシン処理などの工程を経て製造される。

製品毎に、製造条件、試験条件等が異なるため、ウイルスクリアランスの数値が異なるが、通常、画分IIにいたるまでにBVDVで4程度以上のウイルス低減率が得られる他、製品によって、PEG処理やイオン交換クロマトグラフィー処理等のウイルスリダクション効果が得られる工程が組み合わされる。さらに、現在は通常、ウイルス除去膜処理、SD処理、加熱処理等のウイルスの除去・不活化を目的とした工程が含まれる。

免疫グロブリン製剤は古くから、無又は低ガンマグロブリン血症や、重症感染症一般、麻しんやA型肝炎に使用されており、製品によって、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や川崎病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) やギランバレー症候群等にも使用される他、B型肝炎や破傷風など特定の抗体投与を目的とした製剤も使用されており、免疫グロブリン製剤のウイルス性肝炎感染リスクに関する文献報告なども多く公表されている。それらの広範で長年の使用実績の中で、これまでに市販された免疫グロブリン製剤でのHCV感染は、1978~1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗D免疫グロブリン使用によるHCV感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによるHCV感染事例とされており、これら以外には、過去に、市販された免疫グロブリンで一般にHCV感染は確認されておらず、免疫グロブリン製剤の肝炎ウイルス感染リスクについては、極めて低いと考えられる。

#### 《 「ガンマガード」 について 》

静注用免疫グロブリン製剤であるガンマガードについては、1994年に海外でHCV

感染報告が見られたため、全世界で回収措置が講じられており、わが国でも1994年2月に自主回収措置が講じられている。

わが国で使用された免疫グロブリン製剤のうち、HCV感染が確認されたとされる唯一の製品でもあることから、改めて、当時の状況、報告を確認したところ、本剤については、1994年の自主回収の際に、全納入医療機関に対し自主回収措置が講じられ、13ロット8,000本余りが回収されるとともに、医療機関への感染疑い者の有無の調査、一部医療機関ではHCV抗体検査の実施、保管製剤でのHCV-PCR検査が行われ、それらの状況は当時の厚生省にも報告された。当該報告によれば、国内では感染者は確認されず、また、保管製剤に対するHCV-PCR検査では全ロットでウイルスは検出されなかったとされている。

ただし、今回の肝炎関連症例調査において、135例中のNo.84、85が回収時期に合致する症例であり、特にNo.84は、投与前未検査から投与後抗HCV抗体陽性が確認されている症例であるため、当時の調査状況を確認したところ、回収当時の厚生省（当時）への調査報告には含まれていなかった。これについて報告企業は、「投与3年前の抗HCV抗体検査の陰性結果は偽陰性であり、従来からの感染である」との医師見解が確認された症例No.85と同一症例であり、No.84の詳細調査結果がNo.85と考えられたが、社内記録では確認できないため今回の症例調査への報告に含めたとされており、改めて、該当すると考えられる医療機関への調査も行ったが、医療機関の診療記録も処分されており、状況が確認できないとのことであった。

当時のガンマガードのHCV感染についてはその後、詳細に調査・評価されている。当該詳細調査によれば、ドナーの抗HCV抗体スクリーニングを第2世代抗体検査により実施した製剤ロットの一部でHCV感染が発生したとされており、当時のドナーのうち、その後の追跡により、HCV感染が判明したドナー由来の血漿が含まれる製剤3ロットの特定等の調査も行われていることから、再度、国内供給ロットとの関係を確認したところ、第2世代抗HCV抗体スクリーニングによるガンマガードは1993年8月以降、国内に3ロット供給されているが、うち1ロットは原料血漿プールがその3ロットの1つと共通していることが判明した。（原料血漿はそれぞれ2つのプール血漿から製造されており、共通するのはうち1プール血漿のみ。また、最終製品に関し、プール血漿の1つが国内製品と共通し、海外で感染が発生したとされるロットにHCV-RNAが検出される一方、国内のロットでは、製品中にHCV-RNAは検出されていない。）

当時回収の対象としたロット（抗体検査法に関係なく）について、国内ではあわせて約80,000本が使用され、そのうち、上記の原料血漿プールが共通する第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる1ロットの使用は約5,000本、その他の第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる2ロットの使用は約6,000本と推定されている。当時の全納入機関への調査によって、国内感染例の報告はなかったとされているが、投与患者に対する抗体検査が一部機関にとどまっており、また、製剤中にHCVが検出され、感染事例が確認された海外のロットと原料血漿が一部共通していた国内の1ロットを含め、国内に流通した3ロットはHCV-PCRで陰性が確認されていることか

ら、海外で HCV 感染が確認されたロットに比較して感染リスクは低いと考えられ、あるいは、リスクがない可能性も考えられるが、完全に否定することはできず、その一部にのみ感染が生じていたような場合、当時の調査では十分に確認できていなかった可能性もある。また、No.84、85 の症例での本剤による感染を否定する症例の経過や医師所見が正確なものか現時点では記録上確認できない状況となっている。

これらの状況から当該製剤については、第 2 世代抗体スクリーニング導入前の製剤に関しては、ウイルスクリアランス数値は低いものの、従来よりウイルス性肝炎に対し安全とされるとともに、第 1 世代抗体スクリーニング導入前の製品に対しても感染調査等によって安全性評価がなされた上で、感染が第 2 世代抗体スクリーニング製品に由来とすると報告されていることから、それら製剤の感染リスクは低いと考えられるが、No.84、85 の症例に関しては、第 2 世代抗体検査の海外での感染報告のある製剤と共通する原料血漿プールが使用された 1 ロット、あるいは、その他の第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの投与の可能性も否定できず、現在確認できる状況からは、評価が不能と言わざるを得ない。

以上のように、当時の調査、検査結果から感染が生じていない可能性も高いが、第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの使用の一部に感染が発生していた可能性も明確に否定できないこと。そのような場合には、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。(平成 6 年当時の回収は約 700 施設を対象に行われているが、第 2 世代抗体検査製品の国内納入先は 427 施設とされている)

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

## 2) アルブミン、グロブリン以外の製剤

### (1) 血液凝固第Ⅷ、Ⅸ因子製剤 (資料 1-8、1~7 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあったもののうち、液状加熱処理 (60℃/10 時間)、SD 処理、ウイルス除去膜処理が行われているもののウイルス性肝炎感染リスクは極めて低いと考えられるが、次に挙げる製剤については、これまでもウイルス性肝炎検査の受診勧奨が行われているものである。

コンコエイト HT については、2. I. 2) (1) に述べた通り、肝炎ウイルスの不活化に有効な乾燥加熱処理 (60℃/72 時間) が行われており、感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。

コンファクト F については、乾燥加熱処理 (65℃/96 時間) が行われており、BVDV で 5.2 以上のウイルス低減率が得られている他、この乾燥加熱処理条件はチンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験によって、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されており、本製剤の感染リスクは相当に低いと考えられるものである。

また、参考であるが、コーナイン HT についても乾燥加熱処理 (68℃/72 時間) が行われており、Sindbis ウイルスにおいて、4.0 以上のウイルス低減率が確認されている他、チンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験により、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されている。

以上から、下記の 5 製剤の中でも、加熱処理により一定の不活化が推定されるコン

コエイト HT、コンファクト F 及びコーナイン HT と、有効な不活化処理が行われていないプロフィレート及びコエイトでは感染リスクは異なると考えられるが、これら製剤の効能・効果を踏まえると使用患者数は限られており、使用状況、報告状況からこれらの相違を把握することも困難である。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) コンコエイト HT・・・液状加熱処理 (60℃/10 時間) 導入前の製剤 (11 例)
- イ) コンファクト F・・・ウイルス除去膜 (35nm) 処理導入前の製剤 (1 例)
- ウ) コーナイン HT・・・(参考 I (1) の 1 例のみ)
- エ) プロフィレート・・・(1 例)
- オ) コエイト・・・(2 例)

#### (2) その他の血液凝固因子製剤 (資料 1-8、8~10 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、副作用報告のあったもののうち、ウイルス除去膜処理、SD 処理、蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 等が行われているもののウイルス安全性は高いと考えられるが、次に挙げる製剤については、肝炎ウイルス感染リスクを十分には否定できないと考えられ、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) ファイバ「イムノ」・・・蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 導入前の製剤 (2 例※蒸気加熱処理の可能性も高い)

#### (3) アンチトロンビン製剤 (資料 1-8、51~54 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アンチトロンビン製剤に関しては、コーン分画法による上清 I 又はそれ以降の上清/画分から製造され、各種クロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等も経て製造されており、初期のアンスロビン P 以外は BVDV に対して 9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、初期のアンスロビン P (ペーリング) についても、上清 I から製造され、液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは極めて低いと考えられる。

#### (4) その他の血漿分画製剤 (資料 1-8、55~59 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アフィニティクロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等により、BVDV に対し、9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、資料 1-8 の 58, 59 のリゾチーム注、セルロプラスミンに関しては、使用時期が極めて古く、具体的なウイルス低減率の算出、推計は困難とのことであったが、リゾチーム注ではウイルス不活化に有効な液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていること、セルロプラスミンではコーン分画による画分 IV-I から製造され、BPL +UV 処理が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは低いと考えられる。なお、リゾチーム、セルロプラスミン共に治験での使用のみで、一般に販売されるには至っていない。

#### (5) 生体接着剤等 (資料 1-8、60~70 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあった製剤のうち、液状加熱処理 (60°C/10 時間)、乾燥加熱処理、ウイルス除去膜処理等により、BVDV に対するウイルス低減率が 9 以上とされるものについては、ウイルス性肝炎感染リスクは低いと考えられる。

それら以外のものについては、以下に考察した。

#### ア) ティシール

当該製剤の副作用症例はいずれも治験中の 3 例とされており、この治験 (1980~84 年) では、556 例に加熱処理等のウイルス不活化処理を実施していない非加熱製剤のフィブリノゲンを用いた製剤が使用されている。当該製剤の治験報告書においては、NANB 肝炎の発生が見られたとの記載はなく、また、治験参加者に対してこれまでも HIV 感染調査が実施されており、それに伴う一部の健康状況調査の実施においても肝炎報告はないとされている。さらに、非加熱製剤の海外での使用においても、NANB 肝炎の発生は確認されていないとされている。

しかしながら、当時の治験報告書等では、被験者に対する観察期間が不明な報告もあり、全ての症例に対して十分な観察が行われていたことは確認できないこと、また、その後の HIV 感染調査でも、明示的に肝炎検査の実施は行われていなかった。一方で、海外でも非加熱製剤について 50 万人相当の使用実績があることが確認されている。

以上のように、当時の調査や海外での同一製品の使用状況から勘案し、感染が生じていない可能性もあるが、当時は明示的に肝炎検査が行われておらず、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

また、治験の途中段階から乾燥加熱処理が導入されており、承認を取得した 1988 年から 1991 年までは乾燥加熱処理フィブリノゲンが使用されていた。当該乾燥加熱条件 (60°C/30 時間) については、当時、耐熱性モデルウイルスとして Sindbis ウイルスによりウイルスクリアランス試験が行われており、4.7 以上のウイルス低減率が確認されている。乾燥加熱処理は液状加熱処理に比べて処理時の組成等の条件により、不活化効果に差が出ることが知られているが、当該製剤における加熱条件においては、安定剤としてのクエン酸ナトリウムやショ糖の添加は行われておらず、それらを使用した場合より比較的安定した不活化効果が推定されるものの、当時、BVDV を用いたウイルスクリアランス試験は行われておらず、当時のウイルスクリアランス試験成績のみで十分な肝炎ウイルスへの安全性が確保されていたと評価することは難しい。

一方で、本剤は乾燥加熱製剤となって以降、日本国内の他、ドイツ、イタリ

ア、デンマーク、アイルランド、カナダ等、海外でも使用され、それらの国でも、乾燥加熱処理製剤として、早い国（ドイツ）で1985年2月に認可、また、蒸気加熱処理は早い国（ドイツ）で1989年3月に認可され、最も遅い国（ベルギー）では1997年1月に至って認可されたとされており、その間企業によれば、欧州で少なくとも数十万例に使用されたとされるが、ウイルス性肝炎の感染を確認する報告はないとのことである。また、国内では、蒸気加熱処理導入が1991年3月に行われるまでに約4万本（推定使用者数4万人）の販売が行われたとされている。当時、本剤は使用成績調査を実施しており、同調査の計5,593例中、4,805例が乾燥加熱製剤に対して調査されているが、これら症例において、肝炎の報告は見られていないとされている。

以上のことから、乾燥加熱処理製剤のウイルスクリアランス試験のみでは、当時、試験の対象とされるウイルスは現在よりも限定的であったことから、十分な安全性の確認には至らないものの、当時、国内外で広く使用されている際に肝炎の報告はなく、ウイルス性肝炎の感染が確認された事例もないとされていることから、乾燥加熱処理による本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

なお、1991年3月に蒸気加熱処理が導入されたフィブリノゲンの製造工程におけるウイルス低減率はTBEVによる評価で8.2以上である。この際にBVDVを用いた評価は実施されていないが、後に申請されたティシールデュオにおけるウイルスクリアランス試験データにおいて、本剤の凍結乾燥・蒸気加熱処理工程と同一条件で、BVDVに対しても、加熱蒸気化処理の3時間までに、検出限界以下となる4.6～5.1以上のクリアランスが確認されており、ウイルス性肝炎感染リスクは非常に低いと考えられる。また、1994年以降ウシ由来からヒト由来に切り替えられているトロンビンの蒸気加熱処理についても同様である。

#### イ) フィプロガミン

本剤は1980年に承認されており、胎盤を由来とし、有効なウイルス不活化工程としては、リバノール沈殿、塩化セチルピリジニウム（CPC）処理が行われていたものである。当時においては、HCVウイルスの同定は行われておらず、BVDVでのクリアランス評価は実施されていない。しかしながら、同処理においても、HIVのウイルス安全性評価が実施されており、CPC処理により、HIV-2で5.2以上のウイルス低減効果が確認されている。また、リバノール沈殿処理工程は計2回行われているが、同工程の1回処理でHIV-2に5.8以上のウイルス低減効果が確認されている。CPC処理は同成分の界面活性作用によるものであり、ウイルスのエンベロープの破壊作用によるもので、SD処理と同作用であること、SD処理は通常、HIVとBVDVで近似した不活化効果が得られることがわかっている。また、リバノールに関して、直接的な試験結果はないが、reoウイルスやIBRVに不活化作用を有するとの報告があり、



また、リバノールが分類されるアクリジン誘導体では、BVDV、IBRV、あるいは、HIV と BVDV で同程度の不活化が得られるとのデータもあり、これらの点から、製造元からは、両工程により直接的なデータはないものの、BVDV に対しても 9 以上のクリアランス値が得られることが推計しうるとの考えが示された。リバノールによる HCV への具体的な推計は困難な部分もあるが、SD 処理と同様の作用である CPC による HCV 不活化効果が同程度に得られると考えることは、一定の合理性が認められ、これに加えて、リバノール処理効果の寄与も考えられること、当時の海外での使用は、1973 年以降、ドイツ、イギリス、オーストリア等で承認・販売されているが、製造元によれば、本剤によるウイルス性肝炎が確認された報告がないとされていること等から、本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。なお、1986 年以降は、これら処理に加え液状加熱処理 (60°C/10 時間) が追加されていることから、より安全性が向上しているものと考えられる。

ウ) ベリプラスト P

本剤については、フィブリノゲンについては当初から BVDV でクリアランス 9 以上のウイルス不活化工程が行われていたほか、製剤中の第 XⅢ 因子に関しては、フィブログミンと同様であるが、当初より液状加熱処理 (60°C/10 時間) が行われていることから、ウイルス性肝炎感染可能性は低いと考えられる。

エ) ジーティーサーティーン

本剤は、食道静脈瘤硬化剤として治験に用いられた製剤であり、第 XⅢ 因子 (フィブログミン) とウシ由来のトロンビンの組み合わせ製剤である。第 XⅢ 因子に関しては、フィブログミンと同様の評価と考えられる。

オ) ケレス

本剤も、第 XⅢ 因子とトロンビンの組みあわせ製剤であり、いずれもベーリングケル社からの導入とされており、フィブログミン及び、ベリプラストに用いられるトロンビンと同様と考えられる。

II (1) の 5 例について (資料 1-5)

これら 5 例については、資料 1-5 に一覧を示したが、いずれも原料血漿スクリーニング、不活化・除去処理工程等から、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は極めて低いと考えられる。

II (2) の 7 例について (資料 1-6)

これら 7 例については、資料 1-6 に一覧を示したが、上記 I (2) の 1,498 例についてのガンマグロブリンの項で既に述べたように、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は

極めて低いと考えられる。

### 3. 日本赤十字社から提出された輸血と血漿分画製剤併用 39 症例の調査について(資料 1-7)

2008 年 4 月 30 日の調査整理結果において、日本赤十字社より、輸血用血液製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として、医療機関から同社が収集した症例のうち、併用薬として血漿分画製剤が投与された症例 39 例が報告されており(22 例については B 型肝炎\*、17 例については C 型肝炎との報告\*)、これらの症例については、併用薬として投与された血漿分画製剤の製造販売業者に対し、当該血漿分画製剤について、必要な調査を行うよう指示するとしていたところである。

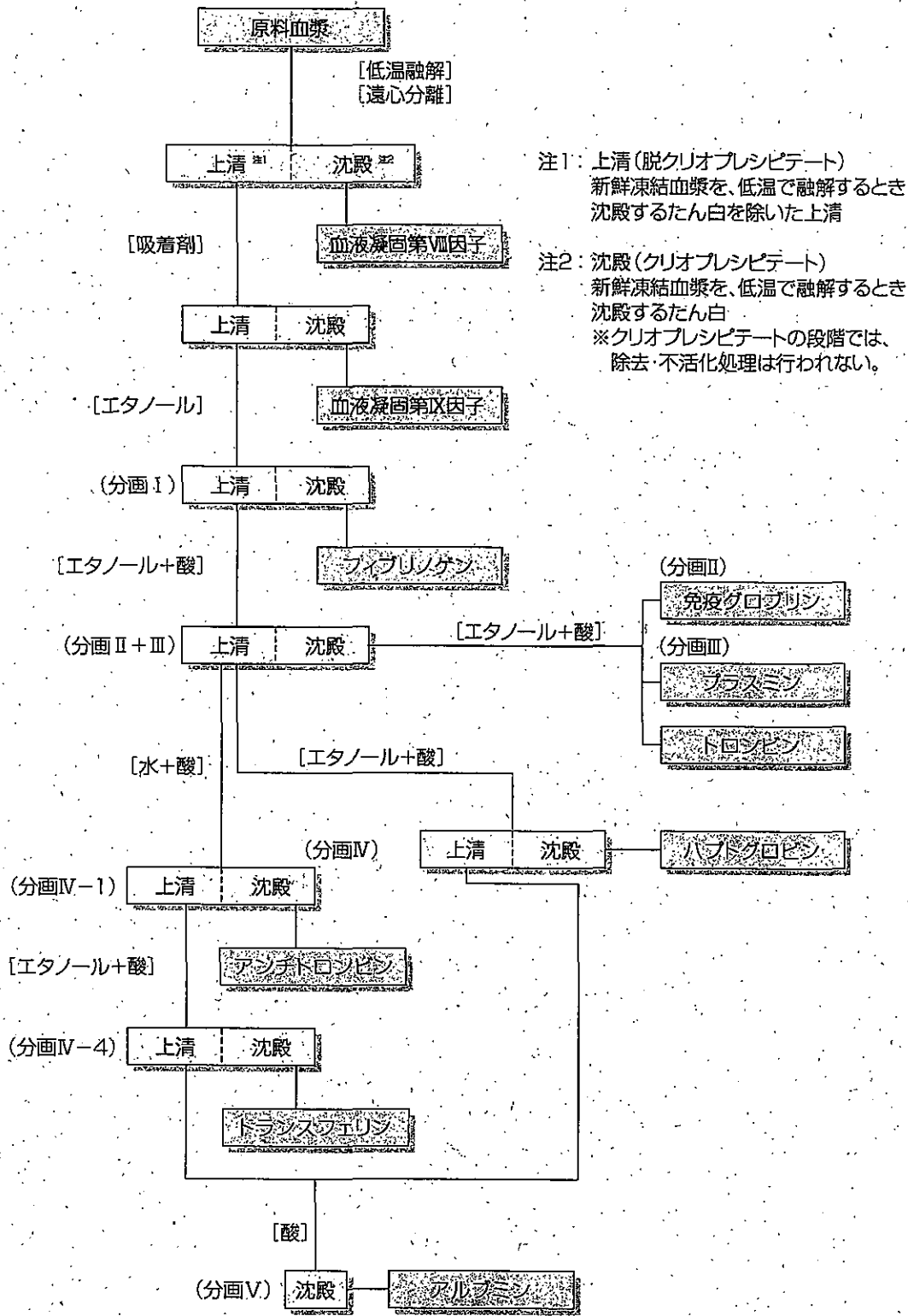
これら 39 例の調査結果は資料 1-7 のとおりであり、製剤としては 55 製剤あるが、そもそも報告医が分画製剤との関連を否定している、あるいは、分画製剤投与前からウイルスマーカーが陽転している等の事例が 29 製剤の評価として見られている他、報告医は血漿分画製剤とウイルス性肝炎の関連を否定していない症例についても、製剤のウイルス安全対策からは、関連は極めて低いと考えられた。

なお、うち 1 例、調査によっても具体的製品が特定できないフィブリン糊とされるものがあったが、特定製剤の可能性のある旨が医療機関にお知らせされている。

### 【 参 考 】

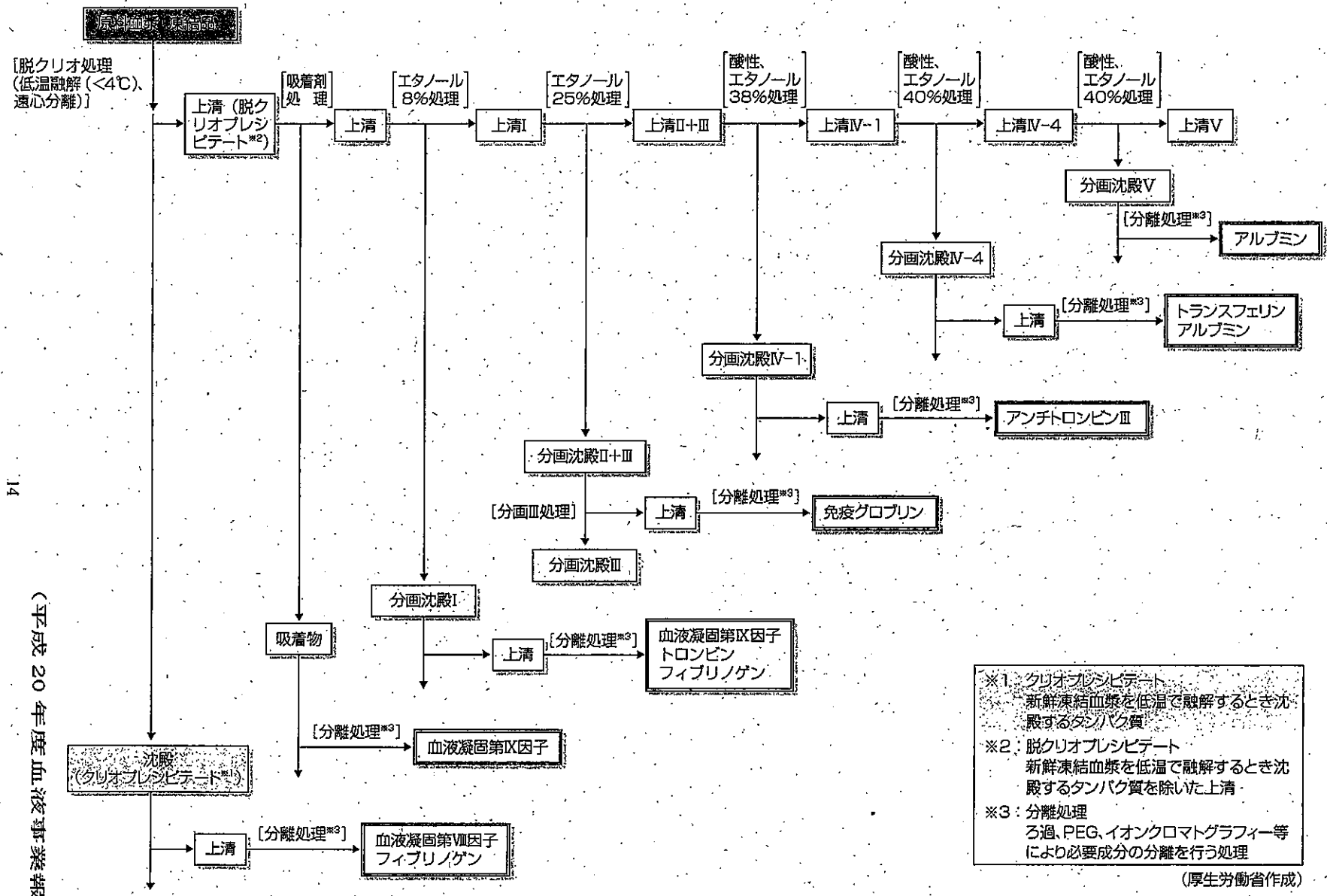
HCV キャリア推計：

2000 年時点の年齢換算で HCV に関し、16-19 歳で 0.13%、20-29 歳で 0.21%、30-39 歳で 0.77%、40-49 歳で 1.28%、50-59 歳で 1.80%、60-69 歳で 3.38%と推計されている。



(厚生省血液事業対策室監修「血液ハンドブック」(薬業時報社)1995年 p.90より一部改変)

図3-22 コーン分画法の一例



14

(平成20年度血液事業報告より)

図3-22 コーン分画法の一例

肝炎・肝機能異常等に関する副作用症例が報告された製剤一覧

(平成22年6月23日合同会議資料)資料1-8

※ 黒字に記号が付けられているものは既に支那移管が行われている

1 血液凝固第Ⅳ因子製剤

販売名	報告企業名※	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治療期間)※	ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※	製造方法						ウイルスクリアランス指数※	備考				
								ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程			
								出発原料(コーン分画)※	クマトグラフィー※	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱				乾燥加熱		
1 コーエイトHT	ベネシス	19 5	8 1	0 0	1988.6-1991.10	第Ⅳ因子	b	クリオ											
					1988.6-1991.10	第Ⅳ因子	b	クリオ					60°C/10h						
					1991.11-1993.8	第Ⅳ因子	bc	クリオ					60°C/10h						
					1995.12-1998	第Ⅳ因子	bc	クリオ							60°C/72h		11.6以上(BVDV)		
2 プロフィルート	ベネシス	1	0	0	1998-	第Ⅳ因子	bc-bncn	クリオ											
					1998-	第Ⅳ因子	bc-bncn	クリオ							60°C/72h		11.6以上(BVDV)		
3 ヘモフィルM	バクスター	5	3	1	1988.7-1991	第Ⅳ因子	b	クリオ	アフィニティ							6.1(BVDV)			
					1991-1993	第Ⅳ因子	bc	クリオ	アフィニティ									6.1(BVDV)	1993年販売中止
4 コンプラクトF	化学及血清療法研究所	1	0	0	1988.6	第Ⅳ因子	b	クリオ						PEG処理	6.2以上(BVDV)	1993年販売中止			
					1988.6-1993	第Ⅳ因子	b	クリオ									5.2以上(BVDV)		
					1989-1990	第Ⅳ因子	b	クリオ										5.2以上(BVDV)	
					1990-1997	第Ⅳ因子	bc	クリオ	イオン交換						65°C/96h	PEG処理	9.8以上(BVDV)		
					1997-1998	第Ⅳ因子	bc-en	クリオ	イオン交換						65°C/96h	PEG処理	9.8以上(BVDV)		
5 コーエイト	バイエル薬品	3	1	0	1988.7-1991.10	第Ⅳ因子	b	クリオ											
					1988.7-1991.10	第Ⅳ因子	b	クリオ											
6 コーエイトHS	バイエル薬品	1	0	0	1988.8-1993	第Ⅳ因子	b	クリオ								6.0以上(SIN)	1994年5月承認整理		

2 血液凝固第Ⅲ因子製剤(特定製剤を除く)

販売名	報告企業名※	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治療期間)※	ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※	製造方法						ウイルスクリアランス指数※	備考		
								ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程	
								出発原料(コーン分画)※	クマトグラフィー※	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱				乾燥加熱
7 コーナインHT	バイエル薬品	1	1	0	1985.11-1989	第Ⅲ因子	b	画分Ⅲ									

3 その他の血液凝固因子製剤

販売名	報告企業名※	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治療期間)※	ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※	製造方法						ウイルスクリアランス指数※	備考				
								ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程			
								出発原料(コーン分画)※	クマトグラフィー※	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱				乾燥加熱		
8 トロンピンーヨシトミ	ベネシス				1959-1972	トロンピン	-	画分Ⅲ							クエン酸バリウム吸着リパノール分画、エタノール沈殿(63%)	3.4以上(BVDV)	ここに示した製造方法は1965年の作業指針に基づく		
					1972-1985	トロンピン	b	画分Ⅱ+Ⅲ/画分Ⅲ									クエン酸バリウム吸着リパノール分画、エタノール沈殿(63%)、BPL+UV	5.6以上(BVDV/SIN)	
					1985-1992	トロンピン	b	画分Ⅱ+Ⅲ/画分Ⅲ	イオン交換						60°C/72h			6.1以上(BVDV/Echo)	
					1992-1996	トロンピン	bc	画分Ⅱ+Ⅲ/画分Ⅲ	イオン交換						80°C/72h			12.6以上(BVDV)	
					1996-1998	トロンピン	bc	PTC	イオン交換						60°C/72h			17.7以上(BVDV)	
					1998-	トロンピン	bc-bncn	PTC	イオン交換						60°C/72h			17.7以上(BVDV)	
9 献血トロンピンーニチヤク	日本製薬				1994-1996	トロンピン	bc	上清Ⅰ	イオン交換							65°C/96h	5.58以上(BVDV)	ウイルスクリアランスは、乾燥加熱処理工程のみの値	
					1996-1998	トロンピン	bc	上清Ⅰ	イオン交換							65°C/96h	9以上(BVDV)		
					1998-	トロンピン	bc-bncn	上清Ⅰ	イオン交換						65°C/96h	9以上(BVDV)			

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間 (治験期間)※1	製造方法								ウイルスクリアランス 指数※4	備考	
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※3	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程
								出発原料 (コーン分画)※4	コロト グラフィー※5	ウイルス 除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱			
ファイバイムノ	日本製薬製薬	-	-	-	1986.8-1993	凝固因子抗体反応活性複合体	b	脱クリオ血漿	イオン交換			60°C/10h /1190hPa, 80°C/1h /1375hPa		凍結乾燥	19.5以上 (PRV) 17.5以上 (TBEV)	有効期間からは非加熱製剤使用の可能性も完全には否定できない
		-	-	-	1993-1995	凝固因子抗体反応活性複合体	bc	脱クリオ血漿	イオン交換			60°C/10h /1190hPa, 80°C/1h /1375hPa		凍結乾燥	19.5以上 (PRV) 17.5以上 (TBEV)	
		-	-	-	1995-2000	凝固因子抗体反応活性複合体	bc-bncn	脱クリオ血漿	イオン交換			60°C/10h /1190hPa, 80°C/1h /1375hPa		凍結乾燥	19.5以上 (PRV) 17.5以上 (TBEV)	2000年/バクスター社に承継
ファイバ	バクスター	-	-	-	2000-	凝固因子抗体反応活性複合体	bc-bncn	脱クリオ血漿	イオン交換			60°C/10h /1190hPa, 80°C/1h /1375hPa		凍結乾燥	19.5以上 (PRV) 17.5以上 (TBEV)	

4. アルブミン製剤

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間 (治験期間)※1	製造方法								ウイルスクリアランス 指数※4	備考	
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※3	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程
								出発原料 (コーン分画)※4	コロト グラフィー※5	ウイルス 除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱			
プラスマネート・カッター	バイエル薬品	-	-	-	1961-1980	アルブミン	-	画分IV				60°C/10h		アセトン懸濁	12.9以上 (BVDV)	液状加熱、アセトン懸濁開始時期は不明 (1975.11以前)
		-	0	0	1980-1992	アルブミン	b	画分IV				60°C/10h		アセトン懸濁	12.9以上 (BVDV)	
		-	1	0	1992-1999	アルブミン	bc	画分IV				60°C/10h		アセトン懸濁	12.9以上 (BVDV)	1999年HCV-NATスクリーニング導入 2001年HBV-NATスクリーニング導入 2005年4月承認受理
アルブミン・カッター	バイエル薬品	-	0	0	1980.3-1992	アルブミン	b	画分V				60°C/10h		アセトン懸濁	16.2以上 (BVDV)	
		-	1	0	1992-1999	アルブミン	bc	画分V				60°C/10h		アセトン懸濁	16.2以上 (BVDV)	1999年HCV-NAT導入 2001年HBV-NAT導入 2008年4月承認受理
アルブミン・ヨシトミ・アルブミン-WF	ベネシス	-	-	-	1964-1971	アルブミン	-	画分V				60°C/10h			16.4以上 (BVDV)	1972年Hbs抗原スクリーニング導入 (静脈血由来)
		-	-	-	1971-1990	アルブミン (胎盤由来)	-	画分V				60°C/10h			9.6以上 (BVDV)	胎盤由来は硫酸アンモニウム分画後、静脈血由来のHbL上清に混合して以後静脈血由来と同一工程で製造
		-	2	0	1990-1992	アルブミン	b	画分V				60°C/10h			16.4以上 (BVDV)	
		-	2	0	1992-1998	アルブミン	bc	画分V				60°C/10h			16.4以上 (BVDV)	
		-	2	0	1998-	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h			16.4以上 (BVDV)	
アルブミン・ニチヤク	日本製薬	-	-	-	1970-1971	アルブミン	-	画分V				60°C/10h			9以上 (BVDV)	
		-	0	0	1971-1989	アルブミン	b	画分V				60°C/10h			9以上 (BVDV)	1989年抗HCV抗体スクリーニング導入 1988年HBV・HCV-NATスクリーニング導入 2000年製造中止
アルブミン・ニチヤク	日本製薬	-	-	-	1969-1971	アルブミン	-	画分V				60°C/10h			9以上 (BVDV)	
		-	0	0	1971-1989	アルブミン	b	画分V				60°C/10h			9以上 (BVDV)	1989年抗HCV抗体スクリーニング導入 1982年製造中止
プラスマプロテインフラクシオン	大日本住友製薬	-	1	0	1974-1991	アルブミン	b	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	Hbs抗原スクリーニング導入時期は不明 (1985以前) 1991年抗HCV抗体スクリーニング導入 1992年8月バクスター社に承継
プラスマプロテインフラクシオン	バクスター	-	1	0	1983-不明	アルブミン	-	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	
		-	1	0	不明-1991	アルブミン	b	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	Hbs抗原スクリーニング導入時期は不明 (1987以前)
		-	1	0	1991-1997	アルブミン	bc	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	
		-	5	0	1997-1999	アルブミン	bc-on	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	
		-	2	0	1999-	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h			9.3以上 (BVDV) 10.8以上 (PRV)	

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治験期間)**	製造方法								ウイルスクリアランス指数**	備考		
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング**	ウイルス除去工程		ウイルス不活化工程						その他の処理工程	
								出発原料(コーン分画)**	クロマトグラフィー**	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱				
17 プミネート5%	バクスター	-	-	-	1984-1997	アルブミン	b	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	1991年抗HCV抗体スクリーニング導入
		3	3	0	1997-1999	アルブミン	bc-en	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	
		1	1	0	1999-	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	
18 プミネート25%	バクスター	4	0	0	1983-1991	アルブミン	b	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	1991年抗HCV抗体スクリーニング導入
		1	1	0	1997-1999	アルブミン	bc-en	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	
		2	2	0	1999-	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h				9.3以上(BVDV)	
19 アルブミン25%「バクスター」	バクスター	1	1	0	1999-2005	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h				11.2以上(BVDV)	2005年3月販売中止
20 アルブミンペーリンダ	GSLペーリンダ	-	-	-	1985-1991	アルブミン	b	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	
		1	0	0	1991-1997	アルブミン	bc	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	1997年HBV・HCV-NATスクリーニング導入
21 アルブミン5%	GSLペーリンダ	-	-	-	1988-1997	アルブミン	b	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	1991年抗HCV抗体スクリーニング導入
22 アルブミン25%	GSLペーリンダ	3	3	0	1997-	アルブミン	bc-bncn	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	
		1	1	0	1998-1991	アルブミン	b	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	
		1	1	0	1991-1997	アルブミン	bc	画分V				60°C/10h				9以上(BVDV, PRV)	1997年HBV・HCV-NATスクリーニング導入

5 免疫グロブリン製剤

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治験期間)**	製造方法								ウイルスクリアランス指数**	備考		
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング**	ウイルス除去工程		ウイルス不活化工程						その他の処理工程	
								出発原料(コーン分画)**	クロマトグラフィー**	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱				
23 カンマグロブリンニテヤク	日本製薬	-	-	-	1960-1971	グロブリン	-	画分II								5.06以上(BVDV)	
		1	1	0	1971-1989	グロブリン	b	画分II								5.06以上(BVDV)	1989年抗HCV抗体スクリーニング導入 1998年HBV・HCV-NATスクリーニング導入、ウイルス除去導入
24 グロベニン	日本製薬	22	0	0	1975-1989	ペプシン処理グロブリン	b	画分II	イオン交換					ペプシン処理	5.06以上(BVDV)	1989年抗HCV抗体スクリーニング導入 1998年製造中止	
25 グロベニン-1	日本製薬	86	3	0	1983-1993	PEG処理グロブリン	b	画分II	イオン交換					PEG処理	9以上(BVDV)	うち3例治験症例	
		3	1	0	1993-1996	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換					PEG処理	9以上(BVDV)		
		-	-	-	1996-1998	PEG処理グロブリン	bc-en	画分II	イオン交換	○				PEG処理	9以上(BVDV)	1998年HBV・HCV-NATスクリーニング導入 1999年製造中止	
26 献血グロベニン-1ニテヤク	日本製薬	18	0	1	1982-1996	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換					PEG処理	9以上		
		83	0	0	1996-1998	PEG処理グロブリン	bc	画分II	イオン交換	○				PEG処理	9以上(BVDV)		
		161	1	0	1998-	PEG処理グロブリン	bc-bncn	画分II	イオン交換	○				PEG処理	9以上(BVDV)		
27 HBグロブリンニテヤク	日本製薬	2	1	0	1980-1992	抗Hbsグロブリン	b	画分II							5.06以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1994年製造中止	
28 破傷風グロブリンニテヤク	日本製薬	-	-	-	1970-1998	破傷風抗毒素	-	画分II								5.06以上(BVDV)	1971年HBs抗原スクリーニング導入 1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1996年ウイルス除去導入
		1	1	0	1998-	破傷風抗毒素	bc-bncn	画分II								9以上(BVDV)	

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(治験期間)年 <sup>2)</sup>	ヒト由来有効成分	製造方法				その他の処理工程	ウイルスクリアランス指数 <sup>3)</sup>	備考			
							原料スクリーニング <sup>3)</sup>	ウイルス除去工程		ウイルス不活化工程						
							出発原料(モノ分画) <sup>4)</sup>	クロマトグラフィー <sup>5)</sup>	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱			
グロブリン-WF	ベネシス	-	-	-	1957-1965	グロブリン	-	画分II+III						2.4(BVDV)		
		-	-	-	1965-1974	グロブリン(胎盤由来)	(b)	画分II						6.4以上(BVDV) <1.0	1972年HBe抗原スクリーニング導入(静脈血由来)	
		-	-	-	1974-1979	グロブリン(胎盤由来)	(b)	画分II						6.4以上(BVDV) 4.2(HCV)	1985年から1989年の間、胎盤由来血漿を原料として一部使用。	
		-	-	-	1979-1989	グロブリン(胎盤由来)	(b)	画分II						6.4以上(BVDV) 9.0以上(HCV)		
		-	-	-	1989-1993	グロブリン	b(c)	画分II							6.4以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入
		-	-	-	1993-1998	グロブリン	bc	画分II							13.0以上(BVDV)	
29 ヴェノグロブリン	ベネシス	4	0	0	1976-1979	グロブリン	(b)	画分II						6.4以上(BVDV)		
		-	-	-	1979-1983	グロブリン(胎盤由来)	-	-						4.2(HCV)		
		-	-	-	1983-1993	グロブリン	b	画分II						6.4以上(BVDV)	1992年7月承認整理	
30 ヴェノグロブリン-I	ベネシス	9	0	0	1976-1982	PEG処理グロブリン	b	画分II+III						11.6以上(BVDV)	治験症例	
		16	2	0	1980-1998	PEG処理グロブリン	b	画分II+III						11.6以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 2003年10月承認整理	
31 ヴェノグロブリン-II	ベネシス	11	0	0	1989-1992	PEG処理グロブリン	b	画分II+III			60°C/10h			13.4以上(BVDV)	治験症例	
		40	2	0	1991-1998	PEG処理グロブリン	b(c)	画分II+III			60°C/10h			13.4以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入	
		6	1	0	1998-2006	PEG処理グロブリン	bc-bncn	画分II+III			60°C/10h			18.3以上(BVDV)		
32 献血ヴェノグロブリン-II	ベネシス	95	1	0	1991-1998	PEG処理グロブリン	bc	画分II+III			60°C/10h			13.4以上(BVDV)		
		91	1	0	1998-	PEG処理グロブリン	bc-bncn	画分II+III			60°C/10h			18.3以上(BVDV)	2006年低pHインキュベーション導入	
33 テタノブリン-II	ベネシス	1	0	0	1994-1995	破傷風抗毒素	bc	画分II+III			60°C/10h			13.4以上(BVDV)	治験症例 市販製剤は1998.3発売、1998.5HBeV・HCV-NATスクリーニング導入、1998.11ウイルス除去法導入	
34 抗D人免疫グロブリン ヨシトミ/抗D人免疫グロブリン-wf	ベネシス	-	-	-	1972-1998	抗Dグロブリン	-	画分II						6.4以上(BVDV)	1977年HBe抗原スクリーニング導入、 1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1993年ウイルス除去法導入	
		2	2	0	1998-	抗Dグロブリン	bc-bncn	画分II						11.9以上(BVDV)		
35 H-BIG	ベネシス	1	1	0	1982-1986	抗Hbsグロブリン	b	画分II						6.4以上(BVDV)	1988年10月承認整理	
36 ヘプスブリン	ベネシス	-	-	-	1985-1998	抗Hbsグロブリン	b	画分II						6.4以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1993年ウイルス除去法導入	
		1	0	0	1998-	抗Hbsグロブリン	bc-bncn	画分II						11.9以上(BVDV)		
37 ヘプスブリン-I	ベネシス	-	-	-	1989-1998	PEG処理抗Hbsグロブリン	b	画分II						7.8以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1998年ウイルス除去法導入	
		1	1	0	1998-2001	PEG処理抗Hbsグロブリン	bc-bncn	画分II						13.3以上(BVDV)	2003年10月承認整理	
38 静注用ヘプスブリン-II	ベネシス	1	1	0	2001-	PEG処理抗Hbsグロブリン	bc-bncn	画分II+III			60°C/10h			18.3以上(BVDV)		
		6	0	0	1987-1993	グロブリン	(b)	画分II	イオン交換					9.6(PRV) 7.4以上(TBEV)	HBe抗原検査開始時期不明	
		-	-	-	1993-1996	グロブリン	bc	画分II	イオン交換					9.6(PRV) 7.4以上(TBEV)		
ヒスタグロブリン	化学及血清療法研究所	1	0	0	1996-2002	グロブリン	bc-bncn	画分II	イオン交換				9.6(PRV) 7.4以上(TBEV)	2002年化血研に単承継(輸入・国内製造)		
ヒスタグロブリン	化学及血清療法研究所	2	0	0	2002-	グロブリン	bc-bncn	画分II					10.5以上(BVDV)			



販売名	報告企業名*	肝炎・肝臓病異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定薬剤使用例	販売期間(試験期間)**	製造方法										ウイルスクリアランス指数*	備考	
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング**	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程			その他の処理工程				
								出発原料(コドン分画)**	加圧グラフト**	ウイルス除去機	SD処理	液状加熱	蒸気加熱		乾燥加熱			
40 ベニロン	化学及血清療法研究所	37	7	0	1979-1993	スルホ化グロブリン	b	画分II							スルホ化処理	7.2(BVDV) 11.5以上(PRV)	うち1例試験症例	
		7	0	0	1993-1997	スルホ化グロブリン	bc	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)		
		-	-	-	1997-1998	スルホ化グロブリン	bc-en	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)		
41 献血ベニロン-I	化学及血清療法研究所	1	0	0	1998-2003	スルホ化グロブリン	bc-bnen	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)	うち7例試験症例 うち4例試験症例 うち1例試験症例 うち1例試験症例	
		10	0	0	1991-1994	スルホ化グロブリン	bc	画分II							スルホ化処理	7.2以上(BVDV)		
		8	0	0	1994-1997	スルホ化グロブリン	bc	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)		
		3	0	0	1997-1998	スルホ化グロブリン	bc-en	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)		
42 ヘパトセーラ	化学及血清療法研究所	188	4	0	1998-	スルホ化グロブリン	bc-bnen	画分II							スルホ化処理	13.4以上(BVDV)	治療症例 市販製剤は1985年発売、1993年抗HCV抗体スクリーニング導入、1994年ウイルス除去機導入、1997年HCV-NATスクリーニング導入、1998年HBV-NATスクリーニング導入	
		14	1	0	1981.3-1984.3	抗Hbαグロブリン	b	画分II								4.6(BVDV) 7.0(PRV)		
43 日赤ポリグロビンN注5%	日本赤十字社	1	0	0	2006-	pH4処理グロブリン	bc-bnen	上清III							低pH処理、デブスフィルター	17.6以上(BVDV) 21.6以上(PRV)		
44 ガンマベニン	CSLベーリン	1	1	0	1970-1978	ペプシン処理グロブリン	-	画分II+III							ペプシン処理	5以上 (BVDV-HSV)	1988年7月承認整理	
		10	0	0	1978-1992	ペプシン処理グロブリン	b	画分II+III							ペプシン処理	5以上 (BVDV-HSV)		
45 ガンマベニンP	CSLベーリン	35	1	0	1988-1991	ペプシン処理グロブリン	b	画分II+III				60°C/10h			ペプシン処理	9以上 (BVDV-HSV)	2007年10月承認整理	
		-	-	-	1991-1997	ペプシン処理グロブリン	bc	画分II+III				60°C/10h			ペプシン処理	9以上 (BVDV-HSV)		
		2	1	0	1997-2006	ペプシン処理グロブリン	bc-bnen	画分II+III				60°C/10h			ペプシン処理	9以上 (BVDV-HSV)		
46 サンゴロポール	CSLベーリン	3	0	0	1983-1985	pH4処理グロブリン	-	画分II+III							pH4ペプシン処理	9以上(BVDV,PRV)	治療症例	
		17	0	0	1985-1990	pH4処理グロブリン	b	画分II+III							pH4ペプシン処理	9以上(BVDV,PRV)		
		-	-	-	1990-1998	pH4処理グロブリン	bc	画分II+III							pH4ペプシン処理	9以上(BVDV,PRV)		
		-	-	-	1998-2000	pH4処理グロブリン	bc-bnen	画分II+III							pH4ペプシン処理	9以上(BVDV,PRV)		
47 グロブリン-N	富生レボ	-	-	-	2000-	pH4処理グロブリン	bc-bnen	画分II+III							pH4ペプシン処理	9以上(SFV,SINPRV)	1985年HBs抗原スクリーニング導入 1994年抗HCV抗体、HCV-NATスクリーニング導入 1996年ウイルス除去フィルター導入 2000年6月承認整理	
		1	1	0	1982-1997.4	PEG処理グロブリン	-	画分II							PEG処理	-		
48 ポリグロビン	バイエル薬品	57	0	0	1984.12-1992	7sキル化グロブリン	b	画分II+III							アルキル化処理、 25°C/2週間液状イオン交換	8.4以上(BVDV)	1992年抗HCV抗体スクリーニング導入 1992年12月承認整理	
49 ポリグロビンN	バイエル薬品	17	0	0	1986-1991	グロブリン	b	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	7.7以上(BVDV) 12.5以上(PRV)	1993年抗HCV抗体(第2世代)スクリーニング導入 1994年2月海外でのHCV感染報告による自主回収調査における副作用症例	
		2	0	0	1991.10-1992	グロブリン	b	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	7.7以上(BVDV) 12.5以上(PRV)		
		113	1	0	1992-1998	グロブリン	bc	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	7.7以上(BVDV) 12.5以上(PRV)		
		31	0	0	1998-1999	グロブリン	bc	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	11.9以上(BVDV) 17.1以上(PRV)		
		2	0	0	1999-2001	グロブリン	bc-en	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	11.9以上(BVDV) 17.1以上(PRV)		
		12	0	0	2001-2006	グロブリン	bc-bnen	画分II+III							25°C/2~3週間液状イオン交換	11.9以上(BVDV) 17.1以上(PRV)		
50 SM-4300 (IVGG治療)	大日本住友製薬	6	0	0	1983頃	グロブリン	b	画分II	イオン交換							1.3(BVDV) 7.4以上(PRV)	治療症例	
		4	1	0	1986-1992	グロブリン	b	画分II	イオン交換							1.3(BVDV) 7.4以上(PRV)		
	ガンマガード	バクスター	15	2	1	1985-1991	グロブリン	b	画分II	イオン交換							1.3(BVDV) 7.4以上(PRV)	1993年抗HCV抗体(第2世代)スクリーニング導入 1994年2月海外でのHCV感染報告による自主回収調査における副作用症例
			2	2	0	1991-1994	グロブリン	bc	画分II	イオン交換							1.3(BVDV) 7.4以上(PRV)	
			-	-	-	1994-1997	グロブリン	bc	画分II	イオン交換							9.7以上(BVDV)	
1	1	0	1997-	グロブリン	bc-en	画分II	イオン交換								9.7以上(BVDV)	1999年HBV-NATスクリーニング導入		

販売名	報告企業名 <sup>※</sup>	肝炎・肝機能異常等副作用報告数 うちウイルス肝炎135例 うち特定製剤使用例			販売期間 (治療期間) <sup>※</sup>	ヒト由来有効成分	原料スクリーニング <sup>※</sup>	製造方法						ウイルスクリアランス指数 <sup>※</sup>	備考	
								ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程 <sup>※</sup>
								出発原料 (コーン分画) <sup>※</sup>	クロマトグラフィー <sup>※</sup>	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱			
51 アンスロビンP-ベリンダ	CSLベリンダ	11	0	0	1991-1994	アンチロビンⅢ	bc	上清Ⅰ				60°C/10h			9以上(HSV) 5.4以上(BVDV)	治療症例
		1	0	0	1994.4-1997	アンチロビンⅢ	bc	上清Ⅰ				60°C/10h			9以上(HSV) 5.4以上(BVDV)	
		-	-	-	1997-	アンチロビンⅢ	bc-bnen	上清Ⅰ				60°C/10h			9以上(BVDV,HSV)	2009年6月承認整理
52 アンスロビンP	化学及血清療法研究所	1	0	0	1987-1993	アンチロビンⅢ	bc	上清Ⅰ				60°C/10h			9以上(HSV) 5.4以上(BVDV)	1991年抗HCV抗体スクリーニング導入
		1	1	0	1993-1997	アンチロビンⅢ	bc	上清Ⅰ	アフィニティ			60°C/10h	凍安分画	12.9以上(BVDV)		
		1	0	0	1998-2004	アンチロビンⅢ	bc-bnen	上清Ⅰ	アフィニティ			60°C/10h	凍安分画	12.9以上(BVDV)		
		-	-	-	2004-	アンチロビンⅢ	bc-bnen	上清Ⅰ	アフィニティ	○		60°C/10h	凍安分画	18.7以上(BVDV)		
53 ノイアート	ベネシス	1	0	0	1987-1992	アンチロビンⅢ	b	画分Ⅳ				60°C/10h			10.4以上(BVDV)	
		-	-	-	1992-1997	アンチロビンⅢ	bc	画分Ⅳ又は上清Ⅱ+Ⅲ				60°C/10h			10.4以上(BVDV)	
		-	-	-	1997-1998	アンチロビンⅢ	bc	画分Ⅳ又は上清Ⅱ+Ⅲ			○	60°C/10h			13.4以上(BVDV)	
		2	0	0	1998-	アンチロビンⅢ	bc-bnen	画分Ⅳ又は上清Ⅱ+Ⅲ			○	60°C/10h			13.4以上(BVDV)	
54 献血ソロン	日本製薬	-	-	-	1996-1998	アンチロビンⅢ	bc	上清Ⅰ	アフィニティ、イオン交換				65°C/96h		9以上(BVDV)	
		7	0	0	1998-	アンチロビンⅢ	bc-bnen	上清Ⅰ	アフィニティ、イオン交換				65°C/96h		9以上(BVDV)	

7 その他の血漿分画製剤

販売名	報告企業名 <sup>※</sup>	肝炎・肝機能異常等副作用報告数 うちウイルス肝炎135例 うち特定製剤使用例			販売期間 (治療期間) <sup>※</sup>	ヒト由来有効成分	原料スクリーニング <sup>※</sup>	製造方法						ウイルスクリアランス指数 <sup>※</sup>	備考	
								ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程					その他の処理工程 <sup>※</sup>
								出発原料 (コーン分画) <sup>※</sup>	クロマトグラフィー <sup>※</sup>	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱			
55 ハプトグロビン注-ヨシトミ	ベネシス	1	0	0	1988.8-1992	ハプトグロビン	b	画分Ⅳ				60°C/10h		凍安分画、PEG処理	15.3以上(BVDV)	
		4	0	0	1992-1998	ハプトグロビン	bc	画分Ⅳ				60°C/10h		凍安分画、PEG処理	15.3以上(BVDV)	
		1	1	0	1998-2001	ハプトグロビン	bc	画分Ⅳ			○	60°C/10h		凍安分画、PEG処理	19.3以上(BVDV)	
		1	0	0	2001-	ハプトグロビン	bc-bnen	画分Ⅳ			○	60°C/10h		凍安分画、PEG処理	19.3以上(BVDV)	
56 ベリナートP	CSLベリンダ	-	-	-	1990-1991	C1-インアクチベーター	b	脱クリオ血漿				60°C/10h			9以上(BVDV,HSV)	
		-	-	-	1991-1997	C1-インアクチベーター	bc	脱クリオ血漿				60°C/10h			9以上(BVDV,HSV)	
		1	0	0	1997-	C1-インアクチベーター	bc-bnen	脱クリオ血漿				60°C/10h			9以上(BVDV,HSV)	
57 注射用アナクトG2500単位	化学及血清療法研究所	1	0	0	1989.6-1991.5	活性化アブテインC	b	脱クリオ血漿	アフィニティ				65°C/96h		11.0以上(BVDV)	治療症例
		12	0	0	1991.11-1993.3	活性化アブテインC	bc	脱クリオ血漿	アフィニティ				65°C/96h		11.0以上(BVDV)	治療症例
		4	0	0	2000-	活性化アブテインC	bc-bnen	脱クリオ血漿	アフィニティ	○			65°C/96h		17.2以上(BVDV)	
58 リゾチーム注(ヒト胎盤由来)	ベネシス	1	0	0	1975年頃	リゾチーム(胎盤由来)	-	-				60°C/10h		凍安分画	-	治療症例(開発中止)
59 セルロプラスミンミドリ	ベネシス	2	0	0	1975年頃	セルロプラスミン	-	画分Ⅳ-Ⅰ						BPL+UV	-	治療症例(開発中止)

B 生体接着剤等

販売名	報告企業名※	肝炎・肝腫瘍発生等副作用報告数	うちウイルス肝炎155例	うち特定製剤使用例	販売期間(治験期間)※4	製造方法										ウイルスクリアランス指数※6	備考					
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング※5	ウイルス除去工程		ウイルス不活化工程				その他の処理工程								
						出発原料(コドン分画)※4	90℃ <sub>10分</sub> グラム※5	ウイルス除去法	SD処理	液状加熱	蒸気加熱	乾燥加熱										
60 ティンセル	日本臓器製薬	3	0	0	1982-1983頃	フィブリゲン(XIII因子含有)	b	クリオ										治験症例				
					1988-1991	フィブリゲン(XIII因子含有)	b	クリオ							60°C/30h					4.7以上(SIN)		
					1991-1993	フィブリゲン	b	クリオ							60°C/10h /1190hPa						8.2以上(TBEV)	
						XIII因子	b	画分I							60°C/10h /1190hPa			凍安分画、PEG処理、加熱沈殿(56°C/10min)			12.6以上(TBEV)	
					1993-1994	フィブリゲン	bc	クリオ							60°C/10h /1190hPa						8.2以上(TBEV)	
						XIII因子	bc	画分I							60°C/10h /1190hPa			凍安分画、PEG処理、加熱沈殿(56°C/10min)			12.6以上(TBEV)	
					1994-1996	フィブリゲン	bc	クリオ							60°C/10h /1190hPa						8.2以上(TBEV)	
						トロンピン	bc	脱クリオ血漿	イオン交換						60°C/10h /1190hPa						8.4以上(TBEV/BVDV)	
						XIII因子	bc	画分I							60°C/10h /1190hPa			凍安分画、PEG処理、加熱沈殿(56°C/10min)			12.6以上(TBEV)	
					1996-2000	フィブリゲン	bc+bnen	クリオ							60°C/10h /1190hPa						8.2以上(TBEV)	
						トロンピン	bc+bnen	脱クリオ血漿	イオン交換						60°C/10h /1190hPa						8.4以上(TBEV/BVDV)	2000年バクスター社に承継 2005年販売中止
						XIII因子	bc+bnen	画分I							60°C/10h /1190hPa			凍安分画、PEG処理、加熱沈殿(56°C/10min)			12.6以上(TBEV)	
61 ティンセルデュオ	日本臓器製薬	18	3	0	1996頃	フィブリゲン	bc+bnen	クリオ									5.9以上(TBEV/BVDV) 蒸気加熱処理3hrまで に輸出限界以下	治験症例 2003年承認 2006年承認整理 販売実績無し				
						トロンピン	bc+bnen	脱クリオ血漿	イオン交換										8.4以上(TBEV/BVDV)			
						XIII因子	bc+bnen	画分I						60°C/2h			凍安分画、PEG処理、加熱沈殿(56°C/10min)			12.2以上(TBEV)		
62 フィブロガミン	QSLベアリング	43	1	0	1980-1986	XIII因子(胎盤由来)	—	—														
		22	7	0	1986-1991	XIII因子(胎盤由来)	—	—					80°C/10h									
		2	1	1	1991-1998	XIII因子(胎盤由来)	—	—					60°C/10h			リバノール沈殿×2回・CPC沈殿	リバノール沈殿(1回処理) HIV≧5.8 CPC処理HIV≧2(汁) ※リバノール・CPC処理 4.8(HBV) 5.4(HCV) ※リバノール・CPC処理 4.8(HBV) 5.4(HCV) ※リバノール・CPC処理(14巻)を越す	2002年9月承認整理				

販売名	報告企業名*	肝炎・肝機能異常等副作用報告数	うちウイルス肝炎135例	うち特定製剤使用例	販売期間(試験期間)**	製造方法										ウイルスクリアランス指数**	備考	
						ヒト由来有効成分	原料スクリーニング**	ウイルス除去工程			ウイルス不活化工程			その他の処理工程				
								出発原料(コン分画)**	クロマトグラフィー**	ウイルス除去剤	SD処理	液状加熱	蒸気加熱		乾燥加熱			
63 フィブロガミンP	CSLベーリン	10	2	0	1994.9-1997	XIII因子	bc	画分I				60°C/10h				AKOH3吸着・脱繊維処理	9以上(BVDV)	
		2	2	0	1997-	XIII因子	bc-bnen	画分I				60°C/10h				AKOH3吸着・脱繊維処理	9以上(BVDV)	
64 ベリプラストP	CSLベーリン	67	4	0	1988.4-1991	フィブリノゲン	b	クリオ				60°C/10h				グリシン沈殿	9以上(BVDV)	1996年7月承認整理
					1991-1996	XIII因子(胎盤由来)	-	-				60°C/10h				リパノール沈殿×2回・CPC沈殿	4.9(HBV) 5.4(HCV) ※リパノール、CPC処理(1巻目)を除く	
						フィブリノゲン	bc	クリオ				60°C/10h				グリシン沈殿	9以上(BVDV)	
65 ベリプラスト	CSLベーリン	12	10	0	1995.8-1997	フィブリノゲン	bc	クリオ				60°C/10h				グリシン沈殿	9以上(BVDV)	2007年10月承認整理
					1997-2007	トロンピン	bc	脱クリオ血漿				60°C/10h				複合沈殿/リン酸カルシウム吸着	9以上(BVDV)	
						XIII因子	bc	画分I				60°C/10h				リパノール沈殿×2回・CPC沈殿	4.9(HBV) 5.4(HCV) ※リパノール、CPC処理(1巻目)を除く	
66 ベリプラストPコンビセット	CSLベーリン	1	1	0	2003-	フィブリノゲン	bc-bnen	クリオ				60°C/10h				グリシン沈殿	9以上(BVDV)	
					トロンピン	bc-bnen	脱クリオ血漿				60°C/10h				複合沈殿/リン酸カルシウム吸着	9以上(BVDV)		
					XIII因子	bc-bnen	画分I				60°C/10h				水酸化アルミニウム吸着/脱繊維	9以上(BVDV)		
67 タココンP	CSLベーリン	1	0	0	1992.8-1993.3	フィブリノゲン	bc	クリオ				60°C/20h				グリシン沈殿処理、7種滅菌(製剤)	9以上(BVDV)	治験症例
					1993.4-1997	フィブリノゲン	bc	クリオ				60°C/20h				グリシン沈殿処理、7種滅菌(製剤)	9以上(BVDV)	
						1997-	フィブリノゲン	bc-bnen	クリオ				60°C/20h				グリシン沈殿処理、7種滅菌(製剤)	
68 ポルヒール	化学及血清療法研究所	4	0	0	1991.11-1992	フィブリノゲン	b	クリオ	イオン交換				65°C/144h				9.1以上(BVDV) 5.7以上(PRV)	
						トロンピン	b	脱クリオ血漿	イオン交換	○			65°C/96h				11.1以上(BVDV) 11.9以上(PRV)	
						XIII因子	b	画分I	イオン交換				65°C/144h				9.9以上(BVDV) 10.1以上(PRV)	
					1992-1998	フィブリノゲン	bc	クリオ	イオン交換				85°C/144h				9.1以上(BVDV)	
						トロンピン	bc	脱クリオ血漿	イオン交換	○			85°C/96h				11.1以上(BVDV)	
						XIII因子	bc	画分I	イオン交換				65°C/144h				9.9以上(BVDV)	
1998-	フィブリノゲン	bc-bnen	クリオ	イオン交換	○			65°C/144h				13.6以上(BVDV)						
	トロンピン	bc-bnen	脱クリオ血漿	イオン交換	○			85°C/96h				10.4以上(BVDV)						
	XIII因子	bc-bnen	画分I	イオン交換	○			65°C/144h				10.9以上(BVDV)						
69 ジーティーサーティーン	ユニチカ	3	0	0	1988.10-1991.3	XIII因子(胎盤由来)	-	-				60°C/10h			リパノール沈殿×2回	4.9(HBV) 5.4(HCV)	治験症例	
70 ケレス	ユニチカ	1	0	0	1994-1995	XIII因子(胎盤由来)	-	-				60°C/10h			リパノール沈殿×2回	4.9(HBV) 5.4(HCV)	1996年9月承認整理	

注1:本表は肝炎又は肝機能異常等の肝臓に関する副作用症例について、当該症例に投与された製剤のウイルス安全性に関する情報を製造方法の変更の経緯を含めて整理したものである。

注2:本表に示したウイルスクリアランス指数については、試験条件(ウイルス添加量等)により過小評価される場合があること、また、必ずしも全製造工程のクリアランスを評価したものではないことから、本表における数値の大小がそのまま各製剤の製造工程のウイルス不活化効力の高低を示すものではない。また、一部の過去に製造されていた製剤については、同等の製造工程のウイルスクリアランスからの推計値を含んでいる。

※1 今回、報告が行われた企業名であり、販売当時の社名とは必ずしも一致しない。

※2 製法変更に係る出荷時期が明確なものは月を記載している。

※3 ドライスクリーニングの記載

- b: ドナーのHBs抗原検査を実施
- c: ドナーの抗HCV抗体検査を実施
- bc: プールミニニブル血漿におけるHBV-NAT検査を実施
- bcn: プールミニニブル血漿におけるHCV-NAT検査を実施

※4 コーン分画の記載

- クリオ: クリオプレシビテート
- PTC: プロトロンビンコンプレックス(エタノール分画を行う前の血漿に陰イオン交換体を添加し、吸着成分を溶出により得る)

※5 クロマトグラフィーの記載

- アフィニティ: イムノアフィニティカラムクロマトグラフィー等
- イオン交換: Sephadex等のイオン交換クロマトグラフィー

※6 モデルウイルスの記載

- BVDV: ウシウイルス性下痢ウイルス
- SIN: シンドビスウイルス
- ECHO: エコーウイルス
- PRV: 仮性狂犬病ウイルス
- TBEV: タニ媒介性脳炎ウイルス
- HSV: 単純ヘルペスウイルス
- SFV: サル泡沫状ウイルス
- HIV: ヒト免疫不全ウイルス

# グロブリンに感染力

## 血液製剤 C型肝炎ウイルス陽性

はしかの予防や治療などに使われた血液製剤「グロブリン製剤」の安全性を研

究してきた北里大の長井辰男(法科学)が行った実験で、一部の製剤が

らC型肝炎ウイルスが感染力を維持したまま混入していることを示す陽性反応が出たことがわかった。

同製剤は製造段階のアルコール処理により、ウイルスが混入しても死滅するとされ、国は感染の危険性を認めていない。同製剤は薬害C型肝炎の被害者救済法の対象外だが、投与された大分市の男性が同法適用を求める訴訟を起こしており、関係者は今回の結果を注目している。

09年以降、ウイルスが生きたままなのか、死んで感染力を失った状態かを検証する実験を継続。ヒトの肝細胞に製剤を4時間触れさせた後、ウイルスを蛍光色素で確認する蛍光抗体法を用いたところ、肝細胞が感染したことを示す反応が表れた。実験は複数回を行い、いずれも陽性反応が出たという。

厚生労働省は07年の実験に基づいて、ウイルスの断片が含まれる可能性を認めただけで、翌年の厚生労働委員

会では「米国での動物実験では感染力は確認されなかった」との結論を示し、グロブリン製剤による感染の危険性を否定してきた。今回の結果については「研究の内容を確認しており、コメントを控えている」としている。

## 資料 2-2

エタノール分画以外の製法によるアルブミン・グロブリン製剤に関する安全性評価  
株式会社ベネシス

アルブミン-ミドリ、ヴェノグロブリン、グロブリン-ミドリについては、2010年6月23日の合同調査会で出発原料が静脈血漿由来と報告していた。しかしながら、アルブミン-ミドリは1971年から1990年の間、ヴェノグロブリンは1975年から1983年の間、グロブリン-ミドリは1965年から1997年の間、胎盤血漿を原料に製造できる承認も取得しており、その製造方法がエタノール分画とは異なることからこれら3製剤について追加のウイルス試験等を行い（別添表1及び別添表2の通り）、安全性評価について以下のように考察した。

### (1) アルブミン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分Vから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合でも硫安分画後に静脈血漿由来の上清II+IIIに混合しコーン分画による画分Vを経て、液状加熱処理が施されていることから（別添図1）、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

### (2) ヴェノグロブリン

本剤は、静脈血漿の場合はコーン分画法の画分IIから製造されるが、胎盤血漿を使用した場合は硫安分画やアクリノール分画などの工程を経て製造される（別添図2の製法B及び製法C）。製法B,Cに共通のアクリノール分画では4以上のウイルス低減率が得られ、さらに製法CにおいてはPEG分画法が追加されている。このことから、本剤については、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

### (3) グロブリン-ミドリ

本剤については、静脈血漿の場合は1957年から1965年の間はコーン分画法の画分II+IIIから、1965年以降はコーン分画法の画分IIから製造されている。一方、1965年以降1989年までは原料に胎盤血漿を用いる製法も存在し、硫安分画法を主とした製法A（1965年～1974年）、製法B（1974年～1979年）及び製法C（1979年～1989年、1990年以降は製造実績なし）を用いて原画分（グロブリン画分）が製造されている（別添図2）。現存する製造記録によれば、静脈血漿由来のグロブリン画分に対して胎盤血漿由来のグロブリン画分を4～10%程度混合するか、もしくは静脈血漿由来のグロブリン画分のみで製剤化している。

上記製法A,B,Cのうち製法B及び製法Cについては、ヴェノグロブリンと同様に工程中に4以上のウイルス低減率が得られるアクリノール分画法が採用されており、

さらに製法 C については PEG 分画法が追加されている。このことから、製法 B 及び製法 C により製造する本剤はウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

これに比して、製法 A では硫酸分画は行われているが顕著なウイルス低減を示す工程が含まれていなかった。しかしながら、次の点で本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

【副作用報告による安全性評価】

製法 A による胎盤血漿由来のグロブリン画分が混合された製剤は、1965 年から 1974 年の間に延べ 200 万人以上に投与されたと推定される（下表参照）。一般的に、血漿分画製剤はそのロットに感染性のウイルスが混入した場合、集団的な感染症例が顕在化すると考えられる。本剤については 1967 年以降現在までに 10 例の副作用報告を入手しているが、肝炎ないし肝機能異常に関する副作用報告はない。

表. グロブリン-ミドリの推定製造本数と推定使用患者数

期間	推定製造本数 <sup>1)</sup> (15% 10mL 製剤換算) (万本)	推定使用患者数 <sup>2)</sup> (万人)
1964 年以前	不明 (資料なし)	不明 (資料なし)
1965 年～1974 年 (製法 A)	141	219
1975 年～1979 年 (製法 B)	108	167
1980 年～1989 年 (製法 C)	94	146

<sup>1)</sup>：販売記録がない 1979 年以前のものについては、人免疫グロブリン国家検定合格数量に旧ミドリ十字の市場占有率 (70% とした) を乗じたものから推定した。

1980 年以降については販売記録に基づいた。

<sup>2)</sup>：成人には 10mL 製剤を 1 本、小児には 3mL 製剤を 1 本投与するとして推定した。したがって、推定使用患者数は推定製造本数よりも多くなる。

また、1965 年から 1983 年に報告された本剤を使用したと明記した論文は 15 報、総症例数は 735 例あった。15 報のうち輸血後肝炎予防目的での使用が 4 報で、うち 2 報 (179 例) が製法 A の製剤を使用した報告であると推定された。そのうち 1 報は、術後 6 カ月にわたり月に 1-2 回肝機能検査を行って肝炎発生の有無を観察した研究であり、もう 1 報は厚生省研究班の輸血後肝炎の診断基準に基づいた研究で、いずれも十分な観察の上で本剤の投与により肝炎の発生及び黄疸の発現を低下させることができたというものであった。さらに、輸血後肝炎予防目的以外の 11 報 (355 例) においても、肝炎伝播に関する記述はなかった。これらのことから、当時のグロブリン-ミドリは肝炎感染リスクを増大させることはなく、原料に胎盤血漿由来のグロブリン画分が含まれていた製剤においても肝炎感染リスクは低いものであったと考えられる。

【参考文献】

- 1) 松岡伊津夫、水痘の疫学的観察及び二、三のウイルス疾患との重感染、小児科、1982;23(4),359-369

- 2) 播磨良一、閉鎖集団における麻疹ワクチンの予防効果 第2編 麻疹流行時、緊急接種としてのワクチン及びγ-グロブリンの効果、日本小児科学会雑誌、1977: 81(12),1291-98
- 3) 側見鶴彦ほか、グロブリンによる血清肝炎の予防、Medical Postgraduates, 1967:5(1),35-38
- 4) 佐藤隆平ほか、γ-globulin 大量投与による血清肝炎予防に関する研究、Medical Postgraduates, 1967:5(1),24-34
- 5) 清水力ほか、輸血後肝炎予防としてのγ-グロブリンの使用経験、Medical Postgraduates, 1970:8(2),31-34
- 6) 細馬静昭ほか、最近3年間の輸血後肝炎の現況、広島医学、1976:29(2),127-133
- 7) 田中博美ほか、小児感染症に対するγ-globulinの使用経験、Medical Postgraduates, 1966:4(10),7-10
- 8) 須貝哲郎、带状疱疹とγ-グロブリン療法、皮膚、1968:10(1),91-97
- 9) 須貝哲郎、带状疱疹に対するγ-グロブリン療法の治験、診療と新薬、1970:7(5),955-961
- 10) 船橋俊行ほか、带状疱疹に対するγ-globulinの治験、新薬と臨床、1968:17(4),519-524
- 11) 大石正夫ほか、ヘルペス性角膜炎に対するγ-Globulin 結膜下注射療法、眼科臨床医報、1968:62(9),848-851
- 12) 倉田和夫ほか、骨髄炎に対する抗生物質とγグロブリンの投与、整形外科、1965:16(14),1253-7
- 13) 世山邦彦、小児科領域におけるγ-globulinの使用経験について、Medical Postgraduates, 1966: 4(10),11-13
- 14) 館野幸司ほか、小児気管支喘息のガンマ・グロブリン微量投与療法、小児科診療、1967:30(5),738-740
- 15) 西田勝ほか、小児喘息性疾患に対するγグロブリン治療成績、小児科臨床、1967:20(2),237-240

#### 【筋注用グロブリン製剤の安全性に関する報告】

1960年代のWHOの報告においては、胎盤血漿由来グロブリンを含む筋注用グロブリン製剤による肝炎伝播症例は報告されておらず、当時からそのリスクは低いものと認識されていた。さらに、WHOのテクニカルレポート(1967年)には、筋注用グロブリンの製造に汎用されていたと考えられる硫酸分画法についても、血清肝炎の伝播に関して安全な製剤を製造できる製法である旨の記載がある。

一方では、静注用グロブリン製剤の開発初期の1980年代に、イギリス、アメリカ、スウェーデンで肝炎発生の報告があった。そのうちのイギリスでの事例では、静注用グロブリン製剤の治験において、同一の原料から製造された筋注用グロブリン製剤と治験品の静注用グロブリン製剤を先天性低ガンマグロブリン血症の患者に投与したところ、静注用グロブリン製剤を投与された患者12例全例で肝炎の発生があったが、筋注用グロブリン製剤を投与された患者12例には肝炎の発生がなかった。また、筋注用及び静注用グロブリン製剤を介したHCV感染について、投与ルートがウイルス伝播に影響を与えることがPiazzaにより指摘されている。

1990年代に発生したガンマガードによるHCV感染事例では、製造法を変更していないにもかかわらず、HCV抗体検査を第一世代から第二世代に切り替えた後に肝炎が発生したことから、第一世代の検査では排除されなかった抗体が、原料に混入していたウイルスを中和し、製剤による肝炎伝播を防御していたことが示唆された。さらに、ヴェノグロブリン250mg(IgGとして)を輸血液1単位(230mL)ごとに混合してから輸血するという1970年代の研究報告(ヴェノグロブリン投与群380例、非投与群378例)によれば、ヴェノグロブリンをあらかじめ混合しておく輸血後肝炎の発生が抑えられるという結果(輸血後肝障害の発生率:投与群5%vs非投与群13.7%( $p<0.01$ )、発黄発生率:投与群1.3%vs非投与群5.5%( $p<0.01$ ))であった。同様の傾向がグロブリン-ミドリを用いた研究報告でも報告されている。また、約200人の抗HCV抗体陽性のドナーから実験的に調製された静注用グロブリンとインキュベ



ートした感染性のHCVを含む血漿がチンパンジーに感染を起こさなかったのに対し、その感染性の血漿を1000人以上の抗HCV抗体陰性のドナーから製した市販の静注用グロブリンとインキュベートしたものでは感染を引き起こしたという報告がある。これらの結果は、製剤中に含まれた中和抗体が肝炎の防止効果に寄与していたことを示唆するものである。

これらのことから、HCV抗体検査が行われる以前（概ね1990年以前）の本剤については、投与ルートが筋注であったこと及び製剤中の中和抗体の存在が安全性に大きく寄与していたと考えられる。

以上のように、製法Aによるグロブリン画分を混合した本剤については1965年から1974年の間に延べ200万人以上に投与されていたと推定されるが肝炎の発生は報告されていないこと、投与ルートの違いにより静注用グロブリン製剤よりも筋注用グロブリン製剤の方が肝炎発生リスクが少ないことが示唆されていること、さらに、製剤中の中和抗体が作用することでグロブリン製剤の感染リスクを低減させたと考えられることから、製法Aにおいてもウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。また、その他の製法についても、製法Aよりも何らかのウイルス低減率を有する工程を経て製造されていることから、ウイルス肝炎感染リスクは十分に低いと考えられる。

#### 【参考文献】

- 1) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis second edition. WHO Technical Report Series 285. 1964: 1-25
- 2) World Health Organization.. The Use of Human Immunoglobulin: Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 327. 1966: 1-29
- 3) World Health Organization. WHO Expert Committee on Hepatitis nineteenth edition. WHO Technical Report Series 361. 1967: 41-56
- 4) Lane RS: Non-A, non-B hepatitis from Intravenous Immunoglobulin. Lancet 1983;ii: 974-975.
- 5) Lever AML, Webster ADB, Brown D, et al: Non-A, non-B hepatitis occurring in agammaglobulinaemic patients after intravenous immunoglobulin. Lancet 1984;ii:1062-1064.
- 6) Ochs HD, Fischer SH, Virant FS, et al: Non-A, non-B hepatitis and intravenous immunoglobulin. Lancet 1985;i:404-405
- 7) Bjorkander J, Cunningham-Rundles C, Lundin P, et al: Intravenous immunoglobulin prophylaxis causing liver damage in 16 of 77 patients with hypogammaglobulinemia or IgG subclass deficiency. Am J Med 1988;84:107-111.
- 8) Piazza M.: Immunoglobulin transmits hepatitis C. True or false, Hepatology 1999; 29(1):299-300,
- 9) Mey-ying W. Yu, et al: Neutralizing antibodies to hepatitis C virus (HCV) in immune globulins derived from anti-HCV-positive plasma., PNAS 2004; 101(20): 7705-7710.
- 10) 菊池金男ほか、静注用ヒトγ-globulin(Venoglobulin)による血清肝炎予防の試み。日本輸血学会誌 1978:24(1-2): 2-8

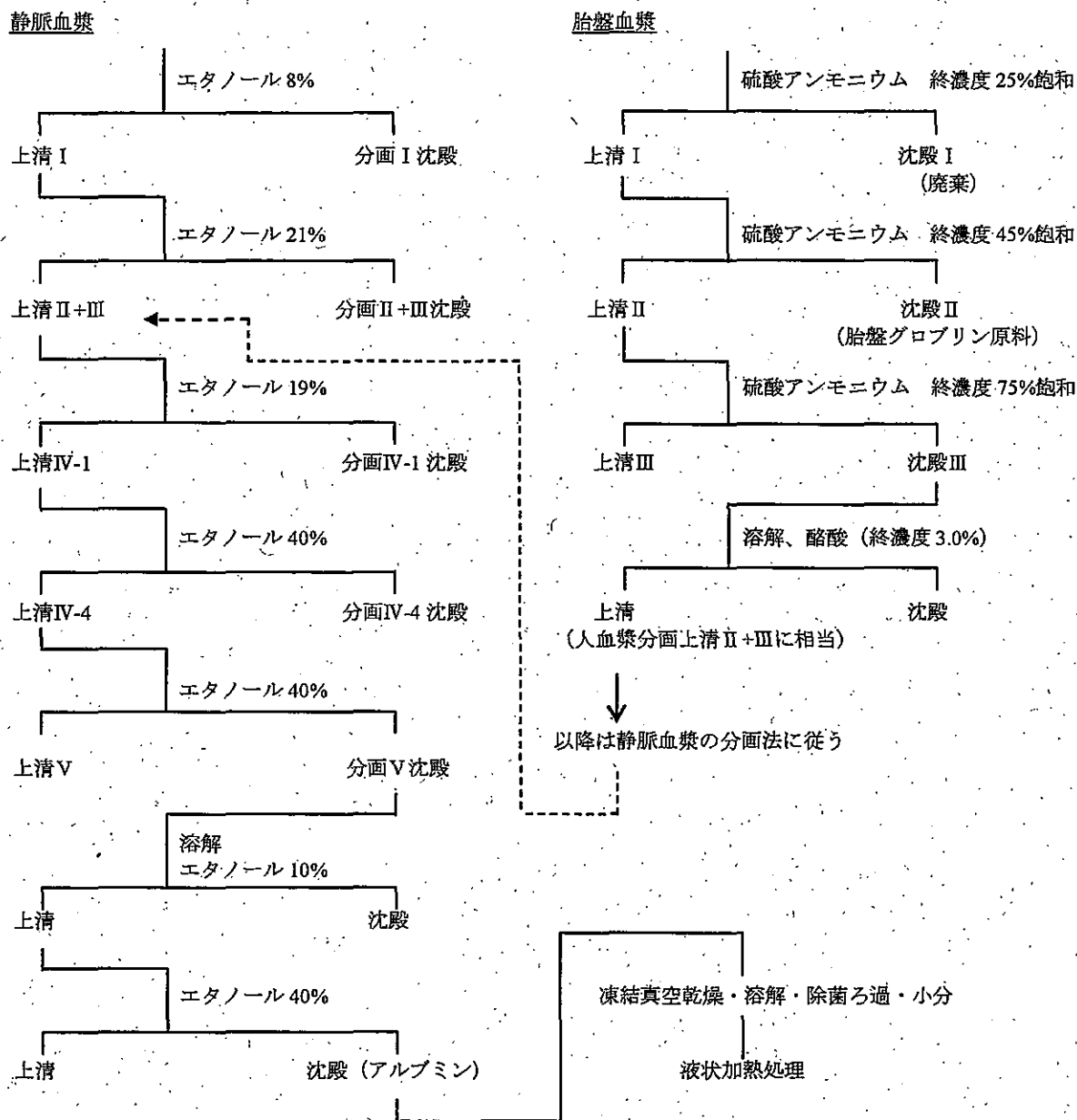


図 1. アルブミンミドリの製造フロー

表 1 アルブミンミドリ製造法のウイルス不活化/除去の評価

ステップ	HCV	BVD
分画 IV-1 + 分画 IV-4	ND	3.6
60℃10 時間 (25%製剤)	ND	≥6.9
(5%製剤)	ND	≥6.0

BVD : Bovine Viral Diarrhoea Virus

HCV : Hepatitis C Virus

ND : Not done (実施せず)

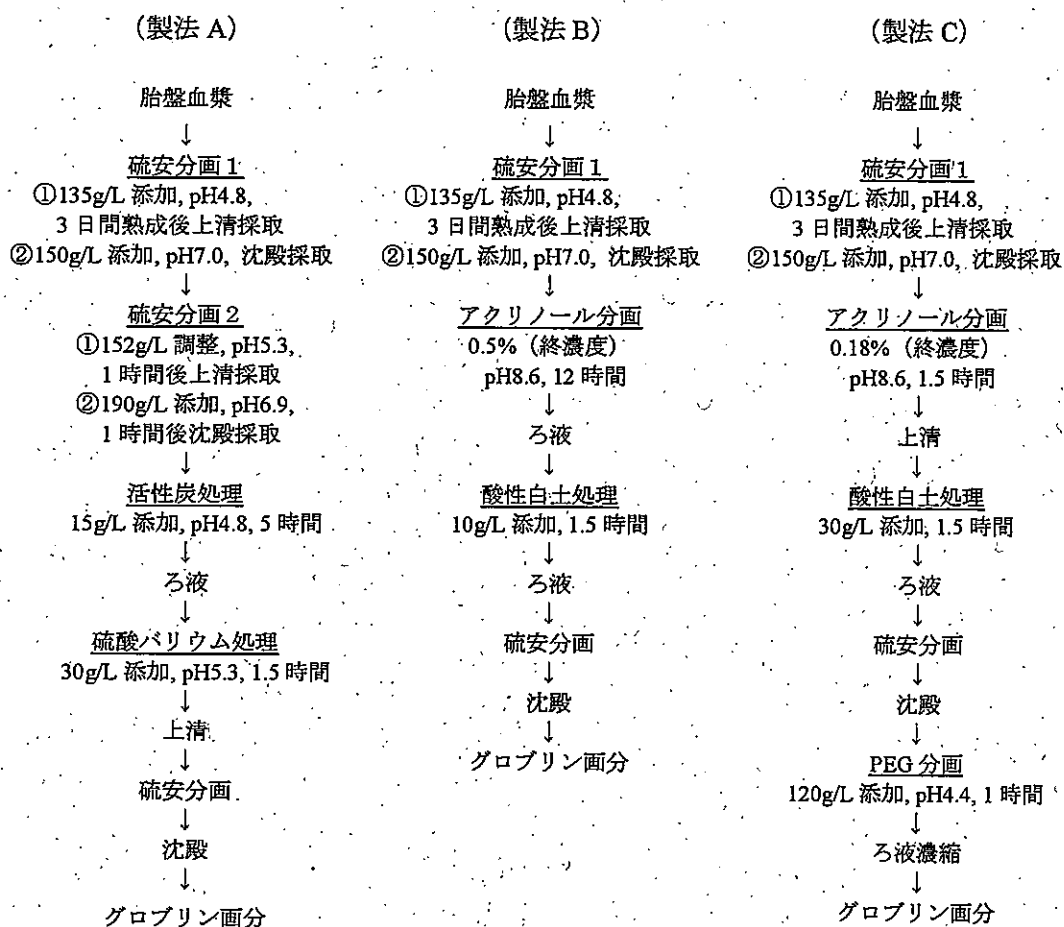


図 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製造法

表 2. 胎盤血漿由来グロブリン画分の製法ごとのウイルス不活化/除去の評価

ステップ	製法 A		製法 B			製法 C		
	HCV	BVD	HCV <sup>1)</sup>	HCV <sup>2)</sup>	BVD	HCV <sup>1)</sup>	HCV <sup>2)</sup>	BVD
硫酸分画 1	<1.0 <sup>3)</sup>	ND	<1.0	ND	<1.0	<1.0	ND	<1.0
硫酸分画 2	—	—	—	—	—	—	—	—
活性炭処理	<1.0	ND	—	—	—	—	—	—
硫酸バリウム処理	<1.0	ND	—	—	—	—	—	—
アクリノール分画	—	—	≥4.0	4.2	—	≥4.0	4.2	—
酸性白土処理	—	—	<1.0	ND	≥2.2 <sup>4)</sup>	<1.0	ND	≥2.2 <sup>4)</sup>
PEG 分画	—	—	—	—	—	≥5.5	≥4.8	<1.0

HCV: Hepatitis C Virus

BVD: Bovine Viral Diarrhoea Virus

ND: Not done (実施せず)

—: 該当工程なし

1): 抗 HCV 抗体の影響を排除した評価系で実施

2): 抗 HCV 抗体の影響を含めた評価系で実施

3): 硫酸分画 1 + 硫酸分画 2 を 1 工程として評価

4): アクリノール分画 + 酸性白土処理を 1 工程として評価

