

平成 26 年 10 月 21 日

薬事・食品衛生審議会

安全技術調査会資料

日本赤十字社

原料血漿の貯留保管期間の見直しについて

1. はじめに

日本赤十字社では、血漿分画製剤の回収を防止するため原料血漿の貯留保管を平成 9 年に開始し、献血後情報の実績、貯留保管施設の整備状況等に応じて貯留保管期間を段階的に 6 か月まで延長し、現在に至っている。

平成 12 年に 50 プール NAT 導入後、ウイルスプロセスバリデーションにより、HBV、HCV、HIV が混入した場合の血漿分画製剤の安全性は担保されていることから、平成 15 年の下記通知により回収の必要がないとされている。今般、個別検体によるスクリーニング NAT を導入したことで HBV、HCV、HIV に係る情報提供の事例もほとんど無くなることから、貯留保管期間の見直しについて検討した。

2. 貯留保管の経緯

- (1) 平成 9 年当時は、血漿分画製剤の製造後にウイルス、特に HBV、HCV および HIV 陽性の原料血漿が混入していたことが判明した場合には、最終製品を回収することとなっていた。その対策として、同年より血漿分画センターにおいて自主的に 2 か月間の貯留保管を開始した。
- (2) 平成 10 年に、製造後にウイルス陽性血漿の混入が判明した製品は回収する旨の「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（以下「3 課長事務連絡」という。）（参考 1）が発出された。
- (3) その後、貯留保管の期間を徐々に延長し、平成 12 年には原料血漿の有効期間と献血後情報の実績等を勘案し、効果的にウイルス陽性血漿を排除できる期間として 6 か月間を設定した。
- (4) 平成 10 年に血漿分画センター、平成 12 年に血液管理センター、それぞれに貯留保管施設を設置した。当該施設の稼働により平成 13 年度からは国内製造 3 社にも 6 か月間貯留後の原料血漿の送付を開始した。
- (5) 平成 15 年には、『混入したウイルスの種類及び量が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されてい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』旨の「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 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知（以下「4 課長通知」という。）（参考 2）が発出された。また、当 4 課長通知をもって平成 10 年 11 月 2 日付 3 課長事務連絡は廃止された。

（6）平成 22 年 4 月には、貯留保管した原料血漿量が血漿分画センター及び血液管理センターの保管可能量を上回ることが予想されたことから、危機管理と輸送費削減を目的に、九州センターにも貯留保管施設を設置した。

（7）平成 24 年 10 月からは、血漿分画事業の統合により血漿分画センターが担ってきた原料血漿に係る業務を当面の間、日本血液製剤機構に委託することとした。

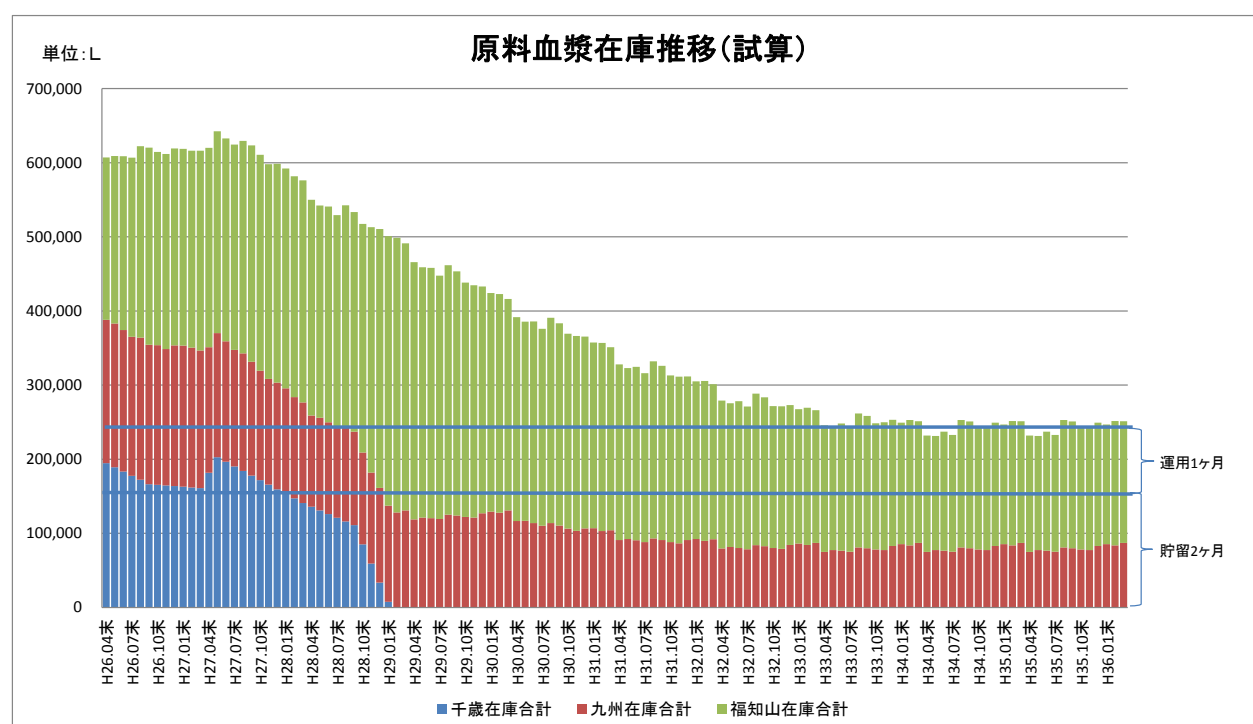
（8）平成 26 年 8 月 1 日に個別 NAT を導入した。

3. 安全性等について

別紙参照

4. 見直し案

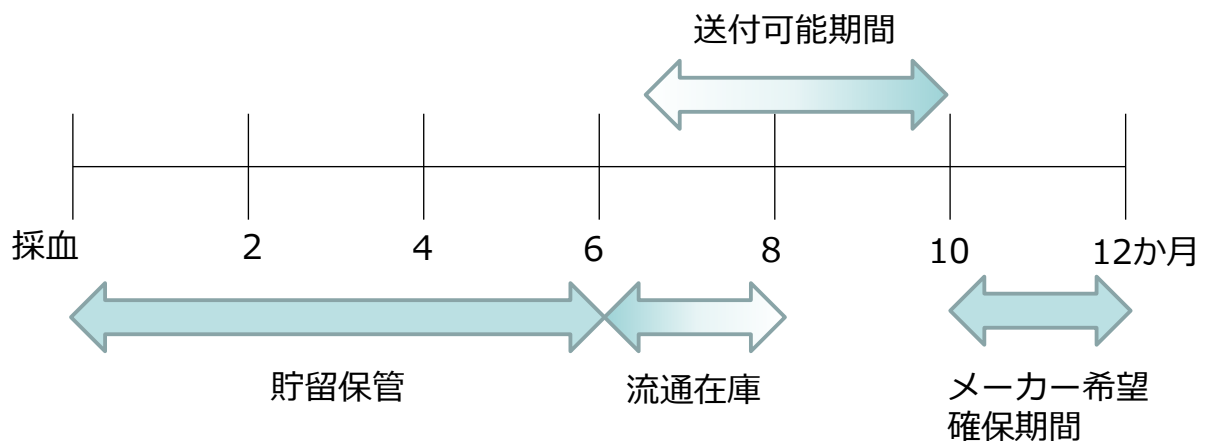
より円滑な原料血漿の供給に資するため、およそ 1 か月分を流通在庫として確保した上で、現在の 6 か月の貯留保管期間を 2 か月間に変更する。その際、献血者確保の観点から、数年間かけて在庫量を徐々に減少させることとする。



なお、輸血用の新鮮凍結血漿・L R「日赤」については、6 か月間の貯留保管は継続する。

5. 期待される効果

貯留保管は採血後 6 か月間であるが、製造メーカーへの送付には運用上採血から最大 8 か月を要している。また、製造メーカーからは 2 か月以上の有効期間の確保を求められている。凝固用原料血漿の有効期限は採血後 1 年であり、送付可能な期間は 2 か月間 + α しかないため、採血状況により送付に苦慮することが多い。



貯留保管期間を 6 か月間から 2 か月間に短縮することにより運用に余裕ができることから、より一層の安定送付が可能となる。また、製造メーカーにおいても有効期間が延びることから、より安定した製造に寄与できるものと思料される。

原料血漿の貯留保管期間の見直しについて 別紙
日本赤十字社

血漿分画製剤用原料血漿の貯留保管を2か月間とした場合の安全性について

1. 献血後情報の種類

項目	内容	主な対象
AIDSの 自己申告情報	献血者からの、AIDS等のリスク行為があったため血液を使用しないしてほしいとの申告による情報	HIV、HBV、HCV
献血者 健康情報	献血者又はその家族等から得た、献血者の罹患に関する情報	HBV、HCV、HIV、 細菌、インフルエンザ、デング
感染症報告 に関する情報	医療機関からの、輸血した患者に病原体感染が疑われる情報	感染症全般
複数回献血者 の陽転情報	複数回献血者の感染症検査陽転情報により、過去の献血血液への病原体(HBV、HCV及びHIV)の混入が疑われる情報	HBV、HCV、 HIV
事後連絡情報	特定の問診項目に対して「いいえ」と回答していた献血者から、献血後に回答に誤りがあったと連絡された情報	HIV(検査目的)、 HBV、HCV、マラリア、vCJD、CJD、催奇形性薬剤、ヒト由来プラセンタ
その他安全性 情報	上記の情報に該当しない情報	海外渡航歴、ピアス、 刺青、分画製剤メーカーからの情報、各種 薬剤

2. 献血後情報を入手した際の対応

① 初期対応

当該血液製剤の有効期限、所在を確認し、日赤が在庫している場合は出庫保留とする。

医療機関に供給済みで有効期限内の場合は、使用済みか否かを確認し、未使用の場合は使用停止をお願いする。

情報の内容に応じて、追加検査を実施する。

② 日赤が保有している血液製剤、原料血漿

献血後情報の内容、追加検査結果等に基づき、研究用、原料血漿として使用または廃棄している。

③ 医療機関に供給した血液製剤

献血後情報の内容、追加検査結果等に基づき、必要に応じて当該血液製剤のリスクを医療機関へ伝達する。また、必要に応じて当該製剤を回収する。

④ 分画製剤メーカーに供給した原料血漿

追加検査で陽性が確認されたものおよび vCJD にかかる欧州滞在歴については、分画製剤メーカーへ情報提供する。

追加検査で陰性が確認されたもの等、リスクが低いと評価された情報や、分画工程における希釈、除去もしくは不活化等で安全性が担保されと考えられる情報については情報提供していない。

追加検査項目

NAT: Mpx (BCI)、HBV、HCV、HIV、HEV、HAV、CMV、B19、マラリア、デング等

その他: 抗原抗体検査、マラリア検鏡等

3. 分画製剤メーカーへの情報提供の状況

HBV、HCV および HIV

・献血者の陽転および感染症報告に基づく HBV 個別 NAT 陽性の情報提供が年間 100 例弱発生している。また、2013 年には HCV の陽転事例が 1 件発生した。健康情報、事後連絡等の情報で個別 NAT が陽性となり情報提供した事例は発生していない。

・今後、個別 NAT 陽性の血液はスクリーニングの段階ですべて排除されるため、HBV、HCV および HIV 対策としての貯留保管は必要がない。

・プール NAT でスクリーニングした献血血液の保管検体が年毎に減少していくため、

分画製剤メーカーへの情報提供も順次減少する。

英国・欧州渡航歴

・0～60 日で3.5～6.0% (8～26 件)であるのに対し、61～180 日には19.3～28.4% (41～123 件)の情報が発生しているが、情報件数は年毎に減少している。これまでに日本で vCJD と確定診断されたのは平成 17 年の 1 例のみであり、情報提供した血液の献血者が vCJD と確定診断された事例は発生していない。

上記以外の情報

2011-13 年に、情報の内容、追加検査の結果等からリスクが高いと判断し、分画製剤メーカーへ情報提供した例は HEV を除き、発生していない。

HEV については、貯留保管終了後に送付した原料血漿について、分画製剤メーカーが実施した NAT で HEV の混入が明らかになったことから発生した情報提供が 2011-13 年に 4 件発生している。

表 1 分画製剤メーカーへの情報提供(感染症報告を除く)

項目	年	採血後の期間[日]		
		0-60	61-180	>180
HBV	2011	6	15	72
	2012	4	20	73
	2013	2	4	84
HCV	2013	0	0	1
HEV	2011	0	0	2
	2012	0	0	2
英国・ 欧州 滞在歴	2011	26	103	304
	2012	9	50	200
	2013	8	41	52

2011-13 年については「>180」の情報を分画製剤メーカーに提供した。ただし、個別 NAT によるスクリーニングを開始したため、今後採血する血液については HBV、HCV の情報提供はほとんど発生しない。

貯留保管期間を短縮した場合、英国・欧州滞在歴の青字の情報提供が増加する。ただし、情報件数は年々減少している。

表 2 感染症報告に基づく分画製剤メーカーへの情報提供

年	件数	採血後の期間
2011	0	
2012	0	
2013	HBV 2	254日、713日

参考:2011-13 年に発生した献血後情報

献血後情報の項目(感染症報告を除く)																											
	自己申告	健康情報 (インフル)	健康情報 (H B V 感染)	健康情報 (H C V 感染)	健康情報 (発熱・下痢)	健康情報 (その他)	陽転情報 (H B V 関連)	陽転情報 (H C V 関連)	陽転情報 (H I V 関連)	事後連絡 (リスク行動)	事後連絡 (輸血歴)	事後連絡 (B型肝炎)	事後連絡 (C型肝炎)	事後連絡 (マラリア)	事後連絡 (英国・欧州)	事後連絡 (C J D)	事後連絡 (チガソン)	その他 (マラリア)	その他 (がん)	その他 (服薬)	その他 (帰国後4週間)	その他 (H E V (+))	その他 (ピアス等)	その他 (その他)	緑小計	その他小計	総計
2011年																											
～10日	29	12			3	6				2	3					1		1	1	6	2		1	13	35	45	80
～20日	9			2		1	2			10	3	1			6	1		4	4	4	3		7	27	30	57	
～30日	9	1				3				19	3				7	1	3	5	4	3	4	2	1	4	32	37	69
～60日	13			1		2	4			67	5				13	1	3	12	7	10	5	2		11	90	66	156
～90日	8			2		3	1			79	16				17	4	3	17	11	11	3	5	3	6	109	80	189
～120日	2		2			4	7			123	31	1			29	1	8	30	28	15	2	7	4	11	170	135	305
～150日						3	4			123	29	4			31	1	8	23	27	12		8	2	10	162	123	285
～180日	1		1	1			3			123	34	4	1		26		14	16	23	10	3	4	2	7	170	103	273
～210日	1					4	2			16	34				29	3	11	14	18	15		2	1	12	54	108	162
～240日			1			5	1			2	25				18	1	9	14	24	13				1	29	85	114
～270日			1			3	3				21	1			28	2	14	9	17	13		1		7	26	94	120
～300日			1	1		2	1				19				22	1	12	5	24	11		1	2	4	24	82	106
～330日			1			2					17	2		1	14		6	4	12	11		2	1	3	21	55	76
～1年							10				35	1			31	1	13	5	19	11		4		3	46	87	133
1年以上	1		1				55				1	15	20	4	162			1	1	4		9			93	181	274
0～60日	60	13		3	3	12	6			98	14	1			26	4	6	22	16	23	14	4	2	35	184	178	362
61～180日	11		3	3		10	15			448	110	9	1		103	6	33	86	89	48	8	24	11	34	611	441	1052
181日以上	2		5	1		16	72			18	152	19	20	5	304	8	65	52	115	78		19	4	30	293	692	985
計	73	13	8	7	3	38	93			564	276	29	21	5	433	18	104	160	220	149	22	47	17	99	1088	1311	2399
2012年																											
～10日	16	10			2	7				1	1						1	3	1	7				19	18	50	68
～20日	7	1		1		2	2			2					3			2	1	4	2		1	10	13	25	38
～30日	2									6	1				2		2	10		2	4	1		5	9	26	35
～60日	6		1	1		2	2			8	3				4		1	18	9	6	11	2	8	19	29	72	101
～90日	4			2			1			25	18				8		6	21	10	8	2	1	3	12	53	68	121
～120日						9				25	26		1		16	1	5	23	8	13	4	2	7	13	68	85	153
～150日	2		1			1				32	34		1	2	13	2	6	19	10	5	2	5	3	7	74	71	145
～180日	1		1				9			30	23	1		1	13	3	3	19	10	6		5	4	5	69	65	134
～210日						4				4	34				12	3	11	22	18	8	2	1		7	42	84	126
～240日						2					14	1			13	2	4	7	10	4	3		2	7	19	50	69
～270日						4					21		1	1	10	1	2	12	15	9		2		1	26	53	79
～300日						3					16				13	2	5	7	11	4		1		2	19	45	64
～330日						1				1	21				15	1	3	4	8	7		2			23	40	63
～1年						3					23				21	2	4	3	11	5		3		4	26	53	79
1年以上	1			3			56			5	4	14	28	21	116							7			111	144	255
0～60日	31	11	1	2	2	11	4			17	5				9		4	33	11	19	17	3	9	53	69	173	242
61～180日	7		2	2			20			112	101	1	2	3	50	6	20	82	38	32	8	13	17	37	264	289	553
181日以上	1			3			73			10	133	15	29	22	200	11	29	55	73	37	5	16	2	21	266	469	735
計	39	11	3	7	2	11	97			139	239	16	31	25	259	17	53	170	122	88	30	32	28	111	599	931	1530
2013年																											
～10日	27	5			3	5				4	1				1		2	2	2	6	1			12	32	39	71
～20日	8				1	3	1			3	3				2			3	2	1	2	1		9	15	24	39
～30日	3	1					1			6	4				2		1	1	4	3	7	1	1	12	15	32	47
～60日	4		1							6	7	1			3		4	11	5	6	12	5	6	13	25	59	84
～90日	5		2				2			10	6	2	1		7	1	1	13	8	6	4	4	1	11	29	55	84
～120日	1		1			2				20	17	1	1		14	1	3	22	18	5	3	4		12	43	82	125
～150日	1		1							12	17			1	9		4	13	18	5	5	8		7	31	70	101
～180日			1							11	22				11		4	15	19	3	4	6	2	4	36	66	102
～210日			1				1			4	20				5	2	4	6	16	5	7		2	3	28	48	76
～240日						1					29				8	2	3	12	15	2	1			1	30	44	74
～270日											21	2			7			5	18	3	2			2	23	37	60
～300日						2					10				6		3	6	12	3	1			1	12	32	44
～330日						2					14		1			1	1	5	5	3	2		1	4	18	21	39
～1年	2						3				29	2	2		11	1	4	3	15	3	1		1	5	39	43	82
1年以上	2					1	75	1		4		10	8	4	65		1			1		3			100	75	175
0～60日	42	6	1		4	8	2			19	15	1			8		7	17	13	16	22	7	7	46	87	154	241
61～180日	7		5				4			53	62	3	2	1	41	2	12	63	63	19	16	22	3	34	139	273	412
181日以上	4		1			1	84	1		8	123	14	11	4	102	6	16	37	81	20	14	3	4	16	250	300	550
計	53	6	7		4	9	90	1		80	200	18	13	5	151	8	35	117	157	55	52	32	14	96	476	727	1203

- ：送付後に発生した場合情報提供する項目
- ：個別NATスクリーニングの実施により保管検体個別NAT陽性事例がほとんど発生しないもの
- ：送付後に事後検査が陽性となった場合に情報提供する項目(2011-2013年は情報提供は発生していない)

4. 世界の情勢:REGISTRY OF CLOTTING FACTOR CONCENTRATES Ninth Edition, 2012 (WFH)

TABLE 1-B. PLASMA INVENTORY HOLD AND NAT TESTING OF MINI-POOLS

COMPANY OR FRACTIONATOR	INVENTORY HOLD	MINI-POOL SIZE	MINI-POOL NAT TESTS	MANUFACTURING POOL NAT TESTS	NAT ON FINAL PRODUCT
CSL Behring: United States, Germany	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	No
Baxter BioScience: United States, Austria, Italy	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV 1-2, B-19 parvovirus	No
Talecris: United States	60+ days	96 or 480	HBV, HCV, HIV 1, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	No
Grifols: United States, Spain, Czech Republic, Slovakia	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	
Bio Products Laboratory, UK	60 days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV 1-2, B-19 parvovirus	European requirement ¹	
Biotest: Germany	60 days	960	HAV, HBC, HCV, HIV 1, HIV 2, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV	No
Intersero: Germany	60+ days	960	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV	
German Red Cross BSO NSTOB	2 months	48	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	European requirement ¹	
Octapharma: Sweden, Austria, Germany, USA	2 months ⁶	16 - 512	(HBV, B-19 parvovirus, HAV, HCV, HIV-1.	European requirement ¹	No
Finnish Red Cross BS: Finland		1 or 96	HBV, HCV, HIV (individual) HAV, B-19 parvovirus (mini-pool)	FRC BS does not make plasma pools	
Sanquin: The Netherlands		480 or 6	HCV (6), HIV (6), HBV (6), B-19 parvovirus (480), HAV (480)	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	No
LFB: France	80+ days ⁴	(1) 300; (2) 1000	(1) B-19 parvovirus; (2) HAV, HCV ⁵	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	
Kedrion: Italy	60+ days	480 or fewer	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus (HAV if required)	European requirement ¹	
National Bioproducts Institute, South Africa		1 ² and 216	HCV, HIV, HAV, B-19 parvovirus	HCV, HIV, HAV	
CSL Biotherapies, Australia		480	HCV, HIV (see exceptions below)	HCV, HIV, B19 ³ (see exceptions below)	
Australian Red Cross Blood Service Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, B19 ³ (optional)	HCV, HIV, B19 ³	
New Zealand Blood Service Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, B19 ³ (optional)	HCV, HIV, B19 ³	
Hong Kong Red Cross BTS Fractionated at CSL Biotherapies				HCV, HIV	
Blood Services Group, Singapore Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV (optional)	HCV, HIV	
National Blood Centre of Malaysia Fractionated at CSL Biotherapies		480 /512	HCV, HIV	HCV, HIV	
Taiwan Blood Services Foundation Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, HBV, HAV, B19	HCV, HIV (optional HBV, HAV, B19)	
GreenCross: South Korea	45 days	< 450	HAV, HCV	HAV, HBV, HCV, HIV	HAV, HBV, HCV, HIV
Japanese Red Cross: Japan	6 months	20	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Kaketsuken: Japan	6 months	(1) 50, (2) 500	(1) HBV, HCV, HIV-1, (2) HAV, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Benesis, Japan	6 months	50	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Shanghai RAAS Blood Products: China	60+ days	48	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1

1. The European Pharmacopoeia requires HCV testing by NAT.

2. Since October, 2005, NAT tests for HCV HBV and HIV are performed on individual donations.

3. Applicable to Rh(D) plasma and recovered plasma for Rh(D) diluent.

4. A minimal 80 day observation period between the day of collection and thawing, and a minimal 90 day observation period between the day of collection and the first step of the manufacturing process

5. These tests are not performed by LFB when they are already carried out by the local testing centre during the biological qualification of the donation.

6. 60 days inventory hold performed on US Plasma only.

5. まとめ

2011-13年に発生した分画製剤メーカーへの情報提供のほとんどは、HBVの陽転化と英国・欧州渡航歴であり、その他としては2013年に発生したHCVの陽転化の1例のみである。

HBV、HCV、HIVに関する情報提供は、保管検体の個別 NAT 陽性が確認された場合に発生するが、本年8月1日からはスクリーニングで個別 NAT 陰性を確認していることから、今後採血する血液で情報提供が発生するのは、個別 NAT 検出限界濃度以下の検体に限られる。なお、貯留保管期間を10年間かけて徐々に減少させていくため、既に採血し20プール NAT でスクリーニングした血液については、6か月間以上の貯留保管が維持されたまま供給される。HBV、HCV、HIVに関する情報提供が発生しても安全性は確保されており、回収に至ることはない。

英国・欧州渡航歴による情報提供は年々減少していることに加え、情報提供した血液の献血者でvCJDが確定した例はない。そのため、英国・欧州渡航歴に係る情報提供は、採血後2～6か月に全体の2～3割が発生しているが、貯留保管期間を短縮したとしても血漿分画製剤の安全性には影響しないと考えられる。

2011～13年に上記以外の献血後情報に係る検査で病原体が確認され、分画製剤メーカーへ情報提供した事例は、貯留保管終了後に明らかとなった HEV の情報提供を除き、発生していない。また、検査していない項目（服薬等）については、血漿分画製剤の製造工程における希釈、除去、不活化等により安全性は確保されることが考えられることから、現在も情報提供は行っていない。

一方、国外血漿分画製剤メーカーにおける貯留保管は概ね2か月間である。今後、日本赤十字社での貯留保管期間を2か月間に短縮したとしても、流通在庫としてさらに1か月分程度を確保することから、実質的な貯留保管期間は国外メーカーと比較して同等以上が維持される。

以上より、貯留保管を現在の6か月間から2か月間に短縮しても、原料血漿の安全性が損なわれることはないと考えられる。

[戻る](#)

事務連絡
平成10年11月2日

(杜)日本血液製剤協会 殿

厚生省医薬安全局安全対策課
厚生省医薬安全局監視指導課
厚生省医薬安全局血液対策課

血液製剤の当面のウイルス安全対策について

今般、中央薬事審議会血液製剤特別部会において、核酸増幅検査陽性が判明した原料血漿の取り扱いについて別添の検討結果が出されたことを踏まえ、核酸増幅検査陽性が判明した原料血漿については、下記の方針で取り扱うことと致しますので、貴協会会員各社におかれましては下記の点について十分御留意頂きますようお願いいたします。

なお、厚生省としては、核酸増幅検査の導入、ウイルスの不活化・除去技術及び製剤の安全性の評価、核酸増幅検査の感度及び検査対象の原料血漿の量の条件設定等についての検討結果を踏まえ、生物学的製剤基準の改正を行う方向で検討しており、下記の方針は、それまでの当面の対応である旨を申し添えます。

記

- 1 血漿分画製剤の製造前に核酸増幅検査陽性が判明した原料血漿(個別の原料血漿も含む)は使用しない
- 2 感染症報告等からの遡及調査で、製剤(ロット)と感染症との因果関係が明らかになった場合については、当該製剤は回収させる
- 3 2以外の場合であって、感染症報告等からの遡及調査が行われたケースで、原料血漿プールで核酸増幅検査陰性が明らかでない製剤(ロット)については、自主回収するよう勧奨する
- 4 対象とするウイルスは、HBV、HCV及びHIVの3種とする

別添

「中央薬事審議会血液製剤特別部会」検討結果概要

平成10年7月21日(火)に開催された中央薬事審議会血液製剤特別部会における検討結果は次のとおり。

核酸増幅検査陽性が判明した原料血漿の取扱いについて

(背景)

- 現在、平成9年1月の日本赤十字社をはじめとして、国内製造業者は自主的に500検体のミニプールによるHIV、HBV及びHCVの核酸増幅検査(NAT)を導入し、ウイルスの原料血

漿への混入を防止している。

- しかし、輸血用血液製剤の使用による感染症発生報告、またはウイルス検査陽性である献血者の過去の献血記録の確認等をきっかけにして、原料血漿プールの保管検体、あるいは平成8年9月から日本赤十字社で保管されている献血血液の個別検体に対してNATを実施した結果、後追いで原料血漿へのNAT陽性が判明するケースが生じている。
- 血漿分画製剤の製造工程においてウイルスの不活化・除去が行われていることから、これらの技術を評価し、NAT陽性が判明した血漿の利用の可否について検討を行った。

(検討結果)

- 現状ではウイルスの不活化・除去が行われているものの、安全性を評価できる指標、根拠が十分でないことから、当面、NAT陽性が判明した原料血漿について使用しない。
- ウイルスの不活化・除去技術及び製剤の安全性の評価等については、引き続き検討する。

[トップへ](#)

[戻る](#)



血漿分画製剤のウイルス安全対策について

○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07日)

(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)

((社)日本血液製剤協会理事長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知)

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(log10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。

○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07日)

(地方厚生局、都道府県業務主管課、日本赤十字社事業局、(社)日本医師会、(社)日本薬剤師会、(社)日本薬剤師会、(社)日本看護協会、(社)日本病院会、(社)全日本病院協会、(社)全国自治体病院協議会あて厚生労働省医薬食品局血液対策課事務連絡) 日頃から、血液事業の推進に格段の御協力をいただき、厚く御礼申し上げます。

さて、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、別添写しのとおり(社)日本血液製剤協会理事長あて通知し、通知日から適用することとなりましたので、参考までに御連絡いたします。

本通知は、近日中に厚生労働省ホームページに掲載する予定です。

本件につき、御不明な点等ございましたら、担当あて御連絡下さい。

(担当) 厚生労働省医薬食品局血液対策課

田中・河村

tel: 03-3595-2395

fax: 03-3507-9064



〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 電話: 03-5253-1111 (代表)

Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Right reserved.