

## 命 令 書

日本赤十字社  
社長 藤森 昭一  
東京都港区芝大門 1-1-3

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 69 条第 3 項の規定により、供血者の供血歴の確認等の徹底について（平成 15 年 6 月 12 日付け医薬血発第 0612001 号通知）に基づき講じた措置について平成 15 年 7 月 29 日までに当職あて報告することを命ずる。

なお、本命令に基づく報告をせず、又は虚偽の報告をした場合は、同法第 87 条第 1 項第 7 号の規定により罰金に処せられることがある。

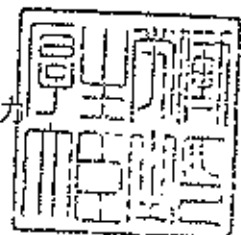
また、本命令に基づく報告については、公表する可能性があることを申し添える。

## 理由

日本赤十字社が製造する輸血用血液製剤について、その安全性確保策の実態を正確に把握する必要があるため。

平成 15 年 6 月 16 日

厚生労働大臣 坂口 力

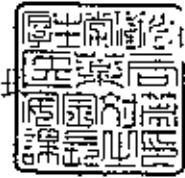




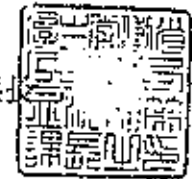
医薬安発第 0617001 号  
医薬血発第 0617002 号  
平成 15 年 6 月 17 日

日本赤十字社社長 殿

厚生労働省医薬局安全対策課長



厚生労働省医薬局血液対策課長



### 血漿分画製剤の安全性確保について

今般、平成 13 年 6 月 26 日に採取された血漿が HBV 陽性と判明した供血者から同年 4 月 10 日に採取された HBV 陰性血漿を原料とする輸血用血液製剤による感染の可能性が考えられる事例が、平成 15 年 6 月 10 日付け医薬品副作用・感染症症例報告書において、貴職から厚生労働大臣あてに報告された。これを踏まえ、平成 13 年 6 月 26 日及び同年 4 月 10 日に採取された血漿から製造された血漿分画製剤の安全性に関し、下記の 1 の事項については、平成 15 年 6 月 20 日までに、下記の 2 の事項については、平成 15 年 6 月 30 日までに報告されたい。

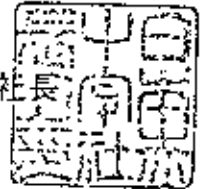
#### 記

- 1 供血血液に係る血清学的検査及び核酸増幅検査の結果、梅毒トレポネーマ、HBV、HCV 及び HIV について陰性であったが、同一供血者がその後、供血した際に陽性が判明した場合、これ以前に採取された血漿を用いて製造された血漿分画製剤の安全性に係る科学的所見
- 2 平成 13 年 4 月 10 日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイトM」に関し、
  - (1) 当該製剤の流通在庫、医療機関等在庫の有無及びその数量
  - (2) 当該製剤が使用された患者の有無及び使用対象患者数
  - (3) 当該製剤の使用の中止及び回収の必要性に係る科学的所見
  - (4) 上記(2)における使用対象患者の健康状態の確認の必要性に係る科学的所見

血事第 217 号  
平成 15 年 6 月 30 日

厚生労働省医薬局安全対策課長 様  
厚生労働省医薬局血液対策課長 様

日本赤十字社社長



血漿分画製剤の安全性確保について（報告）

平素から日本赤十字社の血液事業に対しご指導ご協力を賜り厚くお礼申し上げます。

平成 15 年 6 月 17 日付医薬安発第 0617001 号、医薬血発第 0617002 号でご指示のありました事項の血漿分画製剤の安全性確保については、平成 15 年 6 月 20 日に中間報告を提出したところです。

今般、別添のとおり、「クロスエイトM」、「赤十字アルブミン」及び「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」の製造フローを追加し、記載順等を整理したうえ、他の指示事項とともにご報告いたします。

なお、平成 13 年 6 月 26 日に採血された血液につきましては、採血時の血清学的検査が陽性であったため、生物学的製剤基準の規定に従い、医療に供しておりません。

また、本報告については、現時点までの情報に基づいて作成したものであり、正確を期すため、今後、新たな情報が得られた場合には改めてご報告することを申し添えます。

**【記1】供血血液に係る血清学的検査及び核酸増幅検査の結果、梅毒トレポネーマ、HBV、HCV 及び HIV について陰性であったが、同一供血者がその後、供血した際に陽性が判明した場合、これ以前に採取された血漿を用いて製造された血漿分画製剤の安全性に係る科学的所見**

日本赤十字社の製造する血漿分画製剤の原料血漿は、全て献血由来であり、かつて売血から献血制度に移行しただけで、輸血後肝炎発症率が 50.9%から 16.2%に激減したことから、献血血液はより一層安全と考えられます<sup>1)</sup>。

また、献血時の問診、HBc 抗体、HTLV-1 抗体、ヒトパルボウイルス B19 を含む感染症に関する血清学的検査、肝機能 (ALT) 検査、HBV、HCV 及び HIV に対する核酸増幅検査 (NAT) など、輸血用血液と同じ安全対策を実施しています。さらに、1996 年より、献血された血液の検体は全て保管しており、精緻な遡及調査を可能にしています。

原料血漿として製造に供する前に、6 か月間の貯留保管を行い、当該献血者の血液に関わる輸血後感染症等の情報 (献血後情報) が無い血漿のみを血漿分画製剤の原料として使用しています。感染症に関する献血後情報の約 80%は 6 か月間の貯留保管期間中に寄せられており、安全性に疑いのある血漿を排除して血漿分画製剤の安全性を高めています。

これらの対策により可能な限り安全性を向上させた原料血漿を用いて血漿分画製剤を製造しており、その上、製造段階で病原体を除去し (除去工程)、これに加えて感染力をなくす工程 (不活化工程) を導入しています。さらに、製品は最終段階で HBV、HCV 及び HIV に対する NAT が陰性であることを確認した後、医療機関へお届けしています。

標記血液は問診、血清学的検査、肝機能 (ALT) 検査及び NAT の全てに適合しており、たとえ極微量の病原体が存在し得たとしても、以下に述べるとおり、製造段階で十分に除去されるか感染力を失います。

したがって、献血血漿を用いて日本赤十字社が製造する血漿分画製剤の可能

<sup>1)</sup> 西岡久壽海、日本赤十字社「輸血後肝炎に関する特定研究班」研究報告書 1993-1995

な限りの安全性は確保されています。

## 1. 原料血漿の安全性について

### (1) 献血由来であること

我が国では、昭和 39 年の閣議決定を受けて、売血から献血制度への移行が進み、それに伴って輸血後肝炎の発症率が 50.9%から 16.2%に激減しました<sup>2)</sup>。この事例は献血血液の安全性の高さを示すものです。

### (2) 医師による健康診断

毎回、献血いただく際の間診において、献血者ご自身の健康状態や病歴などを医師が確認し、問診に合格した方のみから献血をしていただいています。

### (3) 血清学的検査及び NAT

献血いただいた全ての血液に対し、梅毒トレポネーマ、HBs 抗原、HBc 抗体、HCV 抗体、HIV-1/2 抗体、HTLV-1 抗体、ヒトパルボウイルス B19 の血清学的検査及び肝機能 (ALT) 検査を実施しています。その上、検査感度ならびに特異性の極めて高い HBV、HCV 及び HIV の NAT を実施し、これらに合格した血液のみを使用し、さらに安全性を高めています。

日本赤十字社は有効期間が採血後 72 時間以内と短い血小板製剤を含め、全ての献血血液が NAT 陰性であることを確認し、医療機関にお届けしており<sup>3)</sup>、「我が国の輸血医療を世界で最も安全なものにしている」と行政からも評価をいただいています<sup>4)</sup>。

なお、輸血用血液に HCV、HIV の NAT を導入している外国の例では、その

<sup>2)</sup>西岡久壽彌、日本赤十字社「輸血後肝炎に関する特定研究班」研究報告書 1993-1995 (再掲)

<sup>3)</sup> Japanese Red Cross NAT Screening Research Group, Jpn. J. Infect. Dis., 2000; 53: 116-123, Nationwide Nucleic Acid Amplification Testing of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1 for Blood Transfusion and Follow-Up Study of Nucleic Acid Amplification Positive Donors: 輸血のための HBV、HCV、及び HIV-1 の核酸増幅検査と核酸増幅検査陽性献血者の追跡調査

<sup>4)</sup> 平成 14 年 12 月 18 日付医薬発第 1218001 号厚生労働省医薬局長通知「40 歳未満者を対象とした肝炎ウイルス検診について (依頼)」

結果が在庫に間に合わない場合もあると報告されています<sup>5)</sup>。

## 2. 日本赤十字社が製造する血漿分画製剤のウイルス除去・不活化

日本赤十字社の血漿分画製剤は、平成 11 年 8 月 30 日付医薬発第 1047 号厚生省医薬安全局長通知「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて」に基づき製造されています。同ガイドラインは、血漿分画製剤の製造段階に、ウイルス・プロセスバリデーション<sup>6)</sup>によって検証された「2つ以上の異なる方法によるウイルス除去・不活化工程」を導入することを勧奨しています。

日本赤十字社の血漿分画製剤におけるウイルス除去・不活化工程は 7～10 ページの図 1～4 に示したとおり、「クロスエイト M」には原理の異なる 4 つの工程、「赤十字アルブミン」及び「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」には原理の異なる 2 つの工程があり、HBV、HCV 及び HIV に対する安全性は現時点でなし得る最高レベルのものとなっています。

### 1) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」には、以下の 4 つの異なるウイルス除去・不活化工程を導入しています（7 ページの図 1）。

<sup>5)</sup> L. Sherman, Arch. Pathol. Lab. Med. 2002; 126: 1463-1466, Impact of nucleic acid testing for human immunodeficiency virus and hepatitis C on blood product availability, outdated, and patient safety. 「HIV、HCV の NAT の施行で血液製剤の有用性、期限切れ、患者の安全性に及ぼした衝撃について」

<sup>6)</sup> ウイルス・プロセスバリデーションとは、実製造を模した特定の製造段階に意図的にウイルスを添加し、ウイルス除去・不活化能力を定量的に評価するものです。日本赤十字社では、同ガイドラインに示されたウイルス例の中から、ウイルスの特性（DNA ウイルス及び RNA ウイルス、脂質膜の有無、粒子径の大小等）を考慮して、モデルウイルスを選択しています。HBV については仮性狂犬病ウイルス（PRV）、HCV 及び HIV についてはウシ下痢症ウイルス（BVDV）を用いています。また、除去・不活化工程の一部については HIV を用いて評価しています。工程の前後におけるウイルス力価の減少量の対数を対数減少値（LRV）と呼び、除去・不活化能力の評価に用いています。

①有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理

（有機溶媒と界面活性剤によりウイルスの脂質膜を破壊し、不活化する）

②イムノアフィニティークロマトグラフィー

（第Ⅷ因子を特異的に吸着し、病原体を含む不純物を洗浄・除去する）

③ナノフィルトレーション

（孔径 35nm のウイルス除去膜により、病原体をろ過して除去する）

④イオン交換クロマトグラフィー

（電氣的に吸着する原理を利用して第Ⅷ因子を吸着し、病原体を含む不純物を洗浄・除去する）

特に、上記①の S/D 処理は脂質膜のある HBV、HCV 及び HIV などのウイルスを瞬時に不活化することができる極めて効果的なウイルス不活化法であり、S/D 処理を施した製剤は世界中で使用されていますが、HBV、HCV 及び HIV の感染の報告は一例もありません。

2) 人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」

人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」には、以下の 2 つの異なる除去・不活化工程を導入しています（8 ページの図 2、9 ページの図 3）。

①低温エタノール分画

（血漿に低温度でエタノールを添加しアルブミンを精製する過程でウイルスを除去・不活化する）

②60℃10 時間の液状加熱処理

（アルブミン溶液を 60℃で 10 時間加熱することによりウイルスを不活化する）

<sup>2)</sup> T. Murozuka et al., Vox Sang 1999; 76 ,181-186 : Removal and inactivation of hepatitis B virus from contaminated pooled plasma in a large-scale manufacturing process for Factor VIII and human serum albumin. : 第Ⅷ因子製剤と人血清アルブミン製剤の製造工程における B 型肝炎ウイルスの不活化/除去（184 ページの図 2）

アルブミン製剤は開発された当初から上記①の低温エタノール分画と②の60℃10時間の液状加熱処理が施されている極めて安全な製剤で、およそ60年前から世界中で使用されていますが、ウイルス感染の報告は一例もありません。

### 3) 抗HBs人免疫グロブリン製剤「抗HBs人免疫グロブリン『日赤』」

抗HBs人免疫グロブリン製剤「抗HBs人免疫グロブリン『日赤』」には、以下の2つの異なる除去・不活性化工程を導入しています。(10ページの図4)。

#### ①低温エタノール分画

(血漿に低温でエタノールを添加しグロブリンを精製する過程でウイルスを除去・不活化する)

#### ②ナノフィルトレーション

(孔径35nmのウイルス除去膜により、病原体をろ過して除去する)

このように、ウイルス・プロセスバリデーションにより検証されたウイルス除去・不活性化工程を経た日本赤十字社の血漿分画製剤によるHBV、HCV及びHIVの感染の報告は一例もありません。

また、平成14年11月5日の薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、「米国由来の血漿を原料とする血漿分画製剤におけるウエストナイルウイルスへの対応については、現在行われているウイルスの不活性化処理により安全性が確保されているものと考えられる」との意見が取りまとめられたところです。

ウエストナイルウイルスと同様、平成11年8月30日付医薬発第1047号厚生省医薬安全局長通知「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて」に従い検証されたウイルス除去・不活性化工程を行うことにより、HBV、HCV及びHIVも除去・不活性化されると判断することが妥当です。



### 3. 製品の最終段階での安全性確認

日本赤十字社の血漿分画製剤は、出庫前に HBV、HCV 及び HIV の NAT を実施し、陰性を確認して医療機関にお届けしています。

### 4. 梅毒トレポネーマ

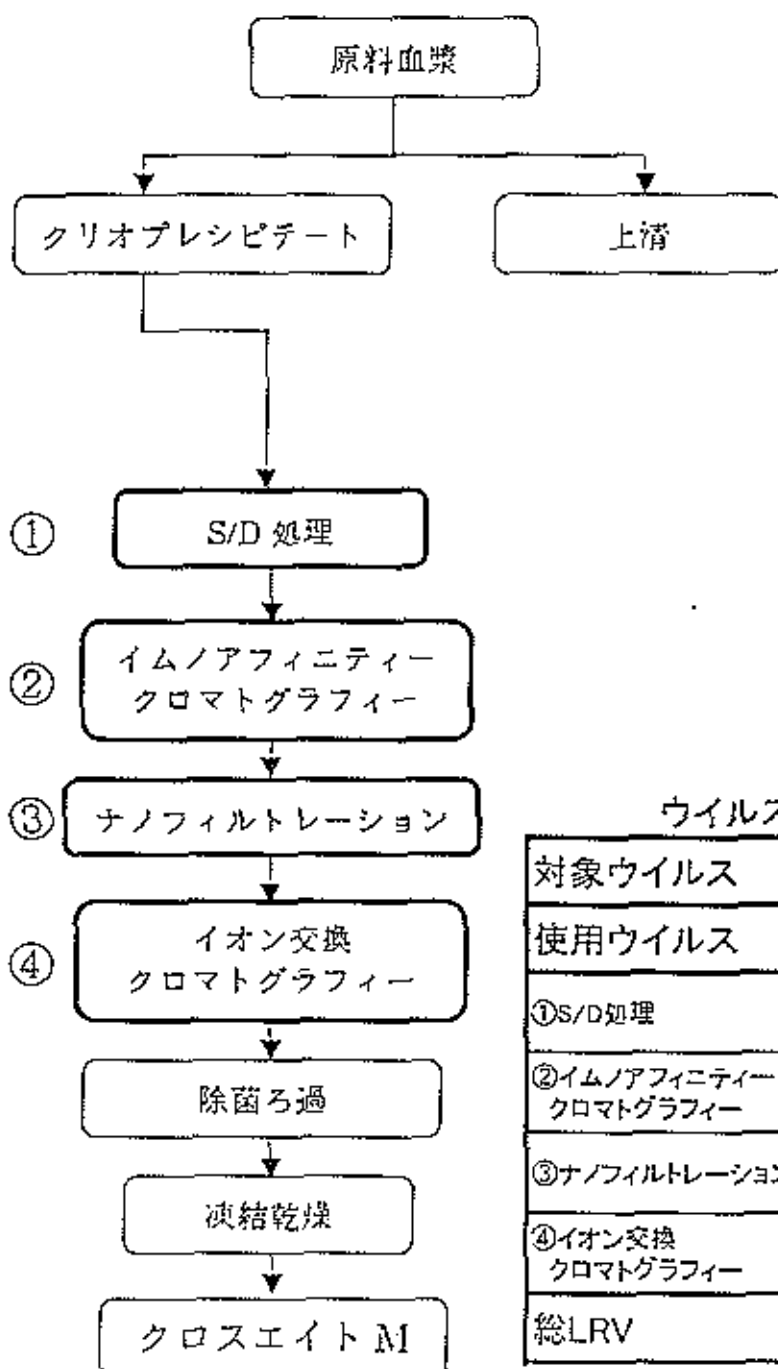
梅毒トレポネーマについては、冷蔵保存された場合、72 時間～96 時間以上生存できないことが報告されています<sup>8)</sup>。また、全ての血漿分画製剤において最終的に行われている除菌ろ過工程でも除去されることにより、血漿分画製剤では梅毒伝播の可能性は無いことが世界的に認められています。

なお、以上より、平成 10 年 11 月 2 日付厚生省医薬安全局安全対策課、同監視指導課、同血液対策課事務連絡「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」は、その目的が達成されたものと考え、現状では廃止するようお願いいたします。

---

<sup>8)</sup> Turner TB, Discker TH : Bull Johns Hopk Hosp 68: 269, 1941: Duration of infectivity of *T. pallidum* in citrated blood stored under conditions obtaining in blood banks. : 血液銀行の条件下で保存されたクエン酸加血液の梅毒トレポネーマ感染性の持続期間

図1 「クロスエイト M」の製造フローとウイルスの除去・不活化



ウイルスの除去・不活化の効果(LRV<sup>\*1</sup>)

対象ウイルス	HBV	HCV	HIV	
使用ウイルス	PRV <sup>*2</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	(HIV)
①S/D処理	>6.3	>7.3	>7.3	(>5.1)
②イムノアフィニティー クロマトグラフィー	4.4	4.1	4.1	—
③ナノフィルトレーション	>4.9	>5.3	>5.3	(>4.4)
④イオン交換 クロマトグラフィー	1.8	2.5	2.5	—
総LRV	>17.4	>19.2	>19.2	—

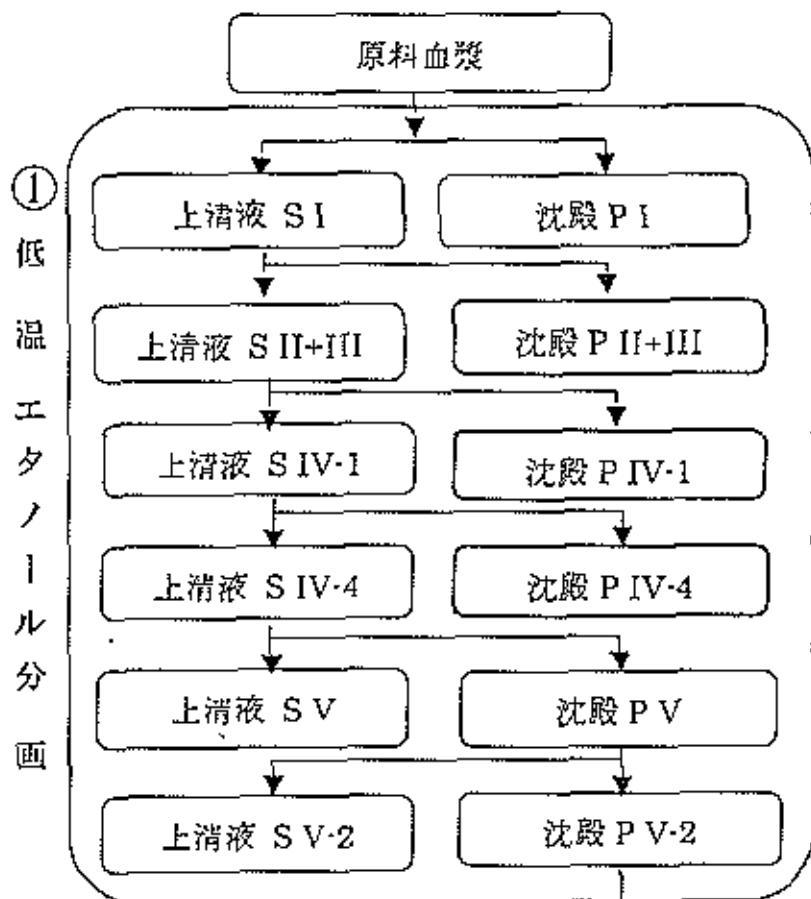
\*1：LRV…対数減少値：工程におけるウイルスの減少を対数で示したものです。LRV が 10 であれば除去・不活化でウイルスが 100 億分の 1 (10<sup>10</sup>分の 1) に減少することを意味します。

\*2：PRV…仮性狂犬病ウイルス

\*3：BVDV…ウシ下痢症ウイルス

(ガイドラインに示されたウイルス例の中から、HBV については PRV、HCV 及び HIV については BVDV を用いています。また、除去・不活化工程の一部については HIV を用いて評価しています。)

図2 「赤十字アルブミン 20」の製造フローとウイルスの除去・不活化



ウイルスの除去・不活化の効果(LRV<sup>\*1</sup>)

対象ウイルス		HBV	HCV	HIV	
使用ウイルス		PRV <sup>*2</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	(HIV)
① 低温エタノール分画	II+III	3.6	2.6	2.6	—
	IV-1	2.4	<1.0	<1.0	—
	IV-4	4.2	>3.6	>3.6	—
②60°C、10時間液状加熱処理		>7.8	>6.9	>6.9	(>5.6)
総LRV		>18.0	>13.1	>13.1	—

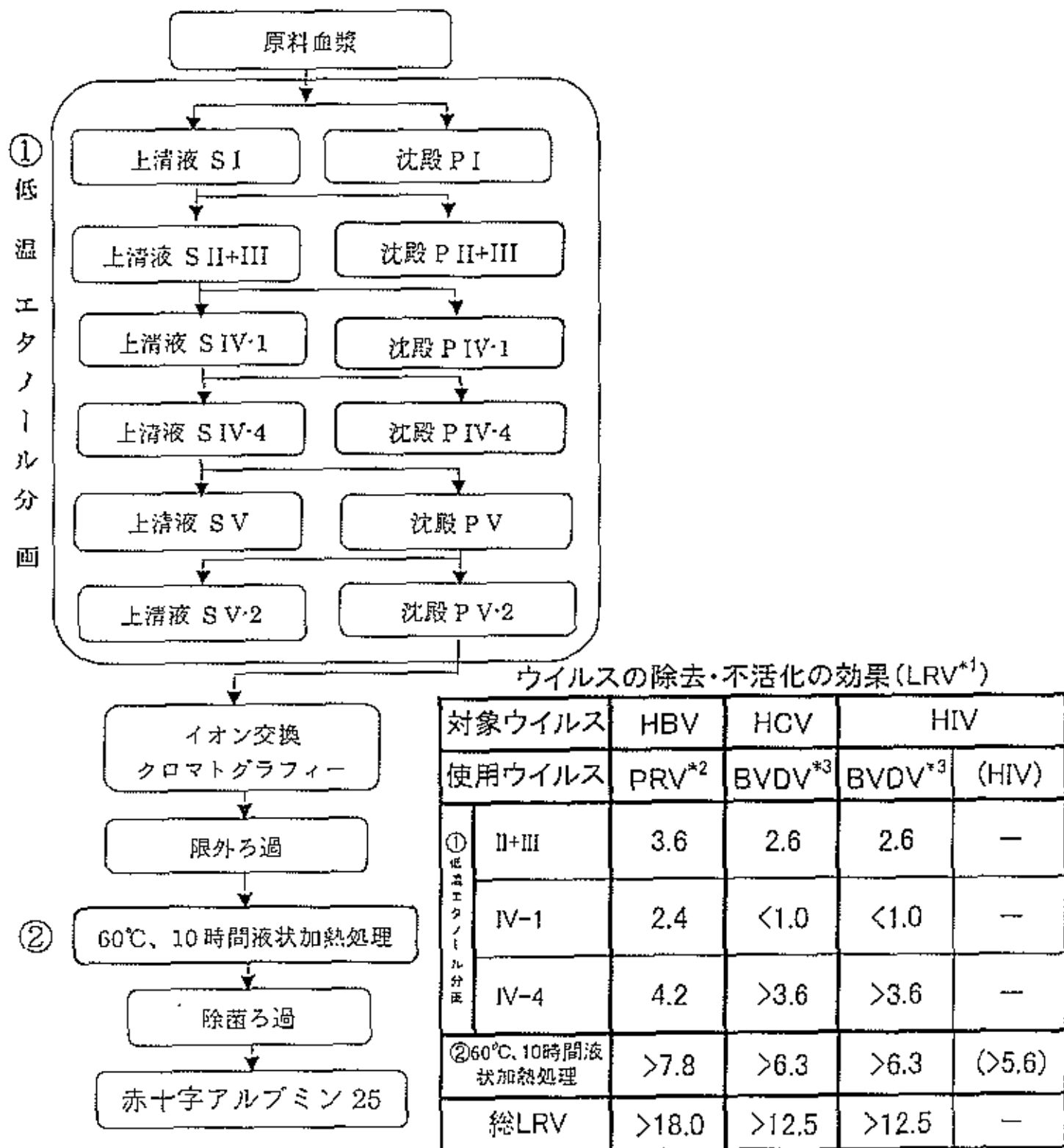
\*1: LRV…対数減少値: 工程におけるウイルスの減少を対数で示したものです。LRV が 10 であれば除去・不活化でウイルスが 100 億分の 1 (10<sup>10</sup>分の 1) に減少することを意味します。

\*2: PRV…假性狂犬病ウイルス

\*3: BVDV…ウシ下痢症ウイルス

(ガイドラインに示されたウイルス例の中から、HBV については PRV、HCV 及び HIV については BVDV を用いています。また、除去・不活化工程の一部については HIV を用いて評価しています。)

図3 「赤十字アルブミン 25」の製造フローとウイルスの除去・不活化



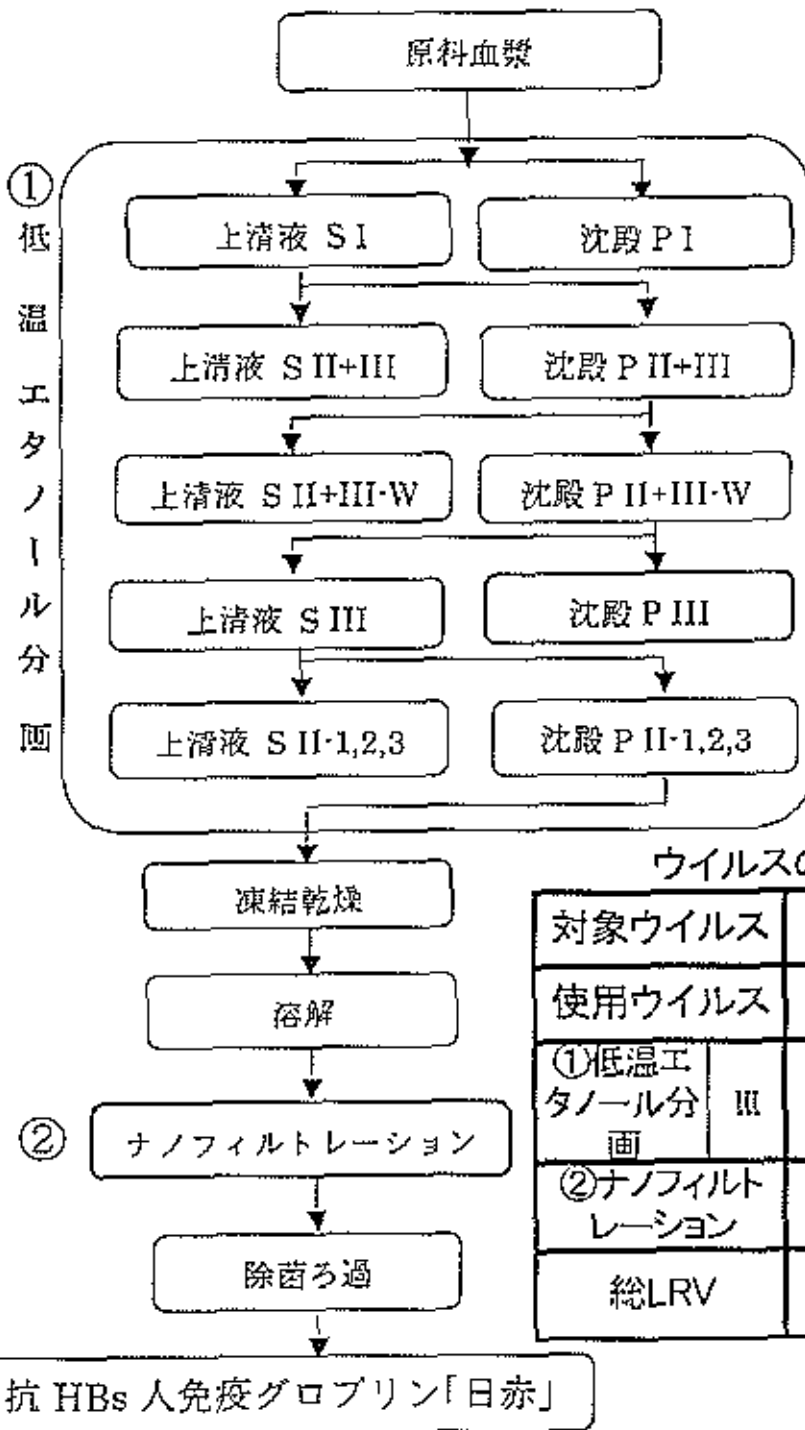
\*1: LRV…対数減少値: 工程におけるウイルスの減少を対数で示したものです。LRV が 10 であれば除去・不活化でウイルスが 100 億分の 1 (10<sup>10</sup>分の 1) に減少することを意味します。

\*2: PRV…仮性狂犬病ウイルス

\*3: BVDV…ウシ下痢症ウイルス

(ガイドラインに示されたウイルス例の中から、HBV については PRV、HCV 及び HIV については BVDV を用いています。また、除去・不活化工程の一部については HIV を用いて評価しています。)

図4 「抗HBs人免疫グロブリン『日赤』」の製造フローとウイルスの除去・不活化



ウイルスの除去・不活化の効果(LRV<sup>\*1</sup>)

対象ウイルス	HBV	HCV	HIV		
使用ウイルス	PRV <sup>*2</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	BVDV <sup>*3</sup>	(HIV)	
①低温エタノール分画	III	1.9	>3.5	>3.5	—
②ナノフィルトレーション		>4.1	>4.8	>4.8	(>6.1)
総LRV		>6.0	>8.3	>8.3	—

\*1: LRV…対数減少値: 工程におけるウイルスの減少を対数で示したものです。LRV が 10 であれば除去・不活化でウイルスが 100 億分の 1 (10<sup>10</sup>分の 1) に減少することを意味します。

\*2: PRV…仮性狂犬病ウイルス

\*3: BVDV…ウシ下痢症ウイルス

(ガイドラインに示されたウイルス例の中から、HBV については PRV、HCV 及び HIV については BVDV を用いています。また、除去・不活化工程の一部については HIV を用いて評価しています。)

【記2の(1)】平成13年4月10日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイトM」に関し、当該製剤の流通在庫、医療機関等在庫の有無及びその数量

標記に該当する製剤は、「クロスエイトM 500」の1ロット、「クロスエイトM 1000」の1ロットです。これらの製剤については、以下のとおり、流通在庫は存在しません。また、以下に述べる理由により、医療機関等の在庫は存在しないと考えられます。

1) 流通在庫

「クロスエイトM 500」

血液センター	0本
血漿分画センター	0本

(医療機関等へお届けした本数：5,235本)

(お届けした期間：平成14年6月4日～平成14年12月25日)

「クロスエイトM 1000」

血液センター	0本
血漿分画センター	0本

(医療機関等へお届けした本数：2,498本)

(お届けした期間：平成14年6月25日～平成14年11月21日)

2) 医療機関等の在庫

ご指示のあった医療機関等の在庫については、以下の理由から、上記2製剤とも存在しないと考えられます。

(理由)

- ①上記2製剤の医療機関等へお届けした状況について調査した結果、「クロスエイトM 500」をお届けした208施設のうち194施設、また、「クロスエイトM 1000」をお届けした112施設のうち110施設については、当該製剤の後で製造されたロットをお届けしていることが確認されました。したがって、これらの施設では当該製剤は既に使用されているものと考えら

れます。

一方、「クロスエイトM 500」をお届けした残りの14施設（総数198本）、及び、「クロスエイトM 1000」をお届けした残りの2施設（総数4本）については、当該製剤をお届けした以降はお届けしていませんが、当該製剤の最終お届け日がそれぞれ平成14年9月26日、平成14年7月14日であり、現在までにそれぞれ9か月以上、11か月以上経過していることから、当該製剤は既に使用されていると考えられます。

②上記2製剤の医療機関等にお届けした状況について調査した結果、最終のお届け日は「クロスエイトM 500」が平成14年12月25日、「クロスエイトM 1000」が平成14年11月21日でした。医療機関等の在庫を1か月とすると、平成15年1月末の時点で当該製剤の在庫は無くなっていると考えられます。

③「クロスエイトM 500」については、上記製剤の出荷終了後、現在までに8ロットが既に出荷されています。また、「クロスエイトM 1000」については、上記製剤の出荷終了後、現在までに29ロットが出荷されています。したがって、当該製剤は既に全て使用されていると考えられます。

なお、医療機関等の在庫数については、現時点までの情報に基づいて推計したものです。今後、医療機関等への調査のご指示を受けた場合には、調査のうえ、医療機関等の在庫数を改めてご報告することとします。

**【記2の(2)】平成13年4月10日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」に関し、当該製剤が使用された患者の有無及び使用対象患者数**

当該製剤が使用された患者の有無：有

使用対象患者数：約 660 名（推計）

（推計根拠）

厚生科学研究費補助金エイズ対策研究事業「血液凝固異常症全国調査」平成12年度報告書によれば、わが国の血友病Aの患者さんの数は2,997名であり、平成14年7月時点で「クロスエイト M」の供給割合は45.4%であったことから、「クロスエイト M」をお使いいただいている患者さんの数は約1,360名と推計されます。

「クロスエイト M」は平成14年度において576施設にお届けしていますが、調査の結果、当該2製剤については、「クロスエイト M 500」を208施設、「クロスエイト M 1000」を112施設にお届けしていました。両製剤ともお届けした医療機関があるため、実際にいずれかの当該製剤をお届けした医療機関は280施設です。したがって、当該製剤をお使いいただいた患者さんの数は約660名（ $1,360 \text{名} \times 280 / 576 \text{施設}$ ）と推計されます。

なお、お使いいただいた患者さんの数については、現時点までの情報に基づいて推計したものです。今後、医療機関等への調査のご指示を受けた場合には、調査のうえ、お使いいただいた患者さんの数を改めてご報告することとします。



## 【記2の(3)】平成13年4月10日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイトM」に関し、当該製剤の使用の中止及び回収の必要性に係る科学的所見

標記の血漿分画製剤は、献血いただく際の間診、献血いただいた血液の血清学的検査、肝機能（ALT）検査及び NAT に適合し、6 か月間の貯留保管により当該献血者の血液に関わる輸血後感染症等の情報が無いことを確認した原料血漿から製造されたものです。これらのことから、間診、検査、貯留保管などの安全性を確保するための手段の限界を超えた極めて少ない量の HBV が存在し得たとしても、4 つの異なるウイルス除去・不活性化工程で十分に不活性化され、さらに除去されることから、ご指摘のありました HBV に対する安全性は確保されているものと判断いたします。

また、「クロスエイト M」の製造段階で、たとえ大量の HBV を含む血漿が製造に供された場合でも、HBV が除去・不活性化され、感染が認められなかったことは Murozuka 等により確認されており、その内容は国際的な学術雑誌に報告されています<sup>9)</sup>。

このような事実から、当該製剤の使用中止及び回収の必要性は無いと考えます。

### 1. 当該原料血漿

平成13年4月10日に献血された方は、献血時の間診で異常が認められず、医師の判断により健康とされています。採取された血液は HBV 関連の血清学的検査、肝機能（ALT）検査及び検査感度ならびに特異性の極めて高い HBV の NAT は全て適合していました。さらに、6 か月間の貯留保管により当該献血者

<sup>9)</sup> T. Murozuka et al., Vox Sang 1999; 76, 181-186 : Removal and inactivation of hepatitis B virus from contaminated pooled plasma in a large scale manufacturing process for Factor VIII and human serum albumin. : 第Ⅷ因子製剤と人血清アルブミン製剤の製造工程における B 型肝炎ウイルスの不活性化/除去 (再掲)

の血液を輸血された患者さんからの輸血後感染症の情報が寄せられていないことを確認し、当該血液は、「クロスエイト M」の十分安全な原料として製造に供されました。したがって、仮に、平成 13 年 4 月 10 日に採取された血液から得た原料血漿中に HBV が存在し得たとしても、その量は極めて少ない量と考えられます。

## 2. 当該製剤における HBV・プロセスバリデーションと HBV に対する安全性

乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」の製造では、以下の極めて強力な 1 つのウイルス不活性化工程とそれぞれ原理の異なる 3 つのウイルス除去工程を組合わせており、安全性を極めて高くする製造方法となっています（7 ページの図 1）。

- ①有機溶媒／界面活性剤（S/D）処理  
（有機溶媒と界面活性剤によりウイルスの脂質膜を破壊し、不活化する）
- ②イムノアフィニティークロマトグラフィー  
（第Ⅷ因子を特異的に吸着し、病原体を含む不純物を洗浄・除去する）
- ③ナノフィルトレーション  
（孔径 35nm のウイルス除去膜により、病原体をろ過して除去する）
- ④イオン交換クロマトグラフィー  
（電氣的に吸着する原理を利用して第Ⅷ因子を吸着し、病原体を含む不純物を洗浄・除去する）

特に、上記①の S/D 処理は脂質膜のある HBV、HCV 及び HIV などのウイルスを瞬時に不活化することができる極めて効果的なウイルス不活性化法であり<sup>10)</sup>、S/D 処理を施した血液製剤は世界中で 3,500 万回以上投与されていますが、HBV、

<sup>10)</sup> T. Murozuka et al., Vox Sang 1999; 76, 181-186: Removal and inactivation of hepatitis B virus from contaminated pooled plasma in a large-scale manufacturing process for Factor VIII and human serum albumin. : 第Ⅷ因子製剤と人血清アルブミン製剤の製造工程における B 型肝炎ウイルスの不活化/除去（184 ページの図 2）（再掲）

HCV 及び HIV 感染の報告は一例もありません<sup>11)</sup>。

「クロスエイト M」の製造に用いている極めて強力な 1 つのウイルス不活化工程とそれぞれ原理の異なる 3 つのウイルス除去工程を組合わせた 4 つのウイルス除去・不活化工程は、平成 11 年 8 月 30 日付医薬発第 1047 号厚生省医薬安全局長通知「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて」に沿ったウイルス・プロセスバリデーションによって検証されており、これらの方法により製造された「クロスエイト M」の安全性は確保されています。

HBV のモデルウイルスとして、上記ガイドラインで指定された仮性狂犬病ウイルス PRV を用いた評価により、各工程での LRV (対数減少値)<sup>12)</sup>は S/D 処理で 6.3 以上、イムノアフィニティークロマトグラフィーで 4.4、ナノフィルトレーションで 4.9 以上、イオン交換クロマトグラフィーで 1.8 であり、全体としては 17.4 以上です (7 ページの図 1)。

当該製剤は製造記録により適正に製造されていたことが明らかであり、上記 4 つの異なるウイルス除去・不活化工程により HBV は確実に除去・不活化されていたことが確認されています。したがって、仮に、当該血漿に極めて少ない量の HBV が存在し得たとしても、当該製剤により HBV に感染する可能性は考えられません。

なお、当該製剤の各製造段階の保管検体及び最終段階の製品についても NAT 陰性であることを確認しています。

---

<sup>11)</sup> B. Horowitz et al.: Virus inactivation by solvent/detergent treatment and the manufacture of SD-plasma. Vox Sang 1998; 74: Suppl 1:203-6 : 有機溶媒/界面活性剤処理によるウイルス不活化と SD 血漿の製造

<sup>12)</sup> 工程におけるウイルスの減少を対数で示したものです。LRV が 10 であれば除去・不活化でウイルスが 100 億分の 1 (10<sup>10</sup>分の 1) に減少することを意味します。

### 3. 製造段階における HBV の除去・不活化

かつて過誤により HBs 抗原陽性の血漿を含む原料血漿から製造された「クロスエイト M」と「赤十字アルブミン」が使用されたことが判明した事例で、各々のウイルス除去・不活化工程毎に保存している試料を用いて HBV 量を測定し、ウイルス・プロセスバリデーションの評価どおり、ウイルス除去・不活化工程で HBV が確実に排除できることが確認されました<sup>13)</sup>。

当該ロットの製剤は 2,531 本使用されましたが、当該製剤を投与された患者さんからは、これまでに一例の感染も報告されていません。さらに、医療機関に HBV 関連の調査をお願いし、当該製剤を投与された 11 名の患者さんにご協力いただきました。当該製剤の投与前後の記録があり、評価可能な 3 名の患者さんは、いずれも当該製剤の投与前と同様に、投与後も HBs 抗原、HBs 抗体は陰性で、ALT の上昇も認められず、患者さんの健康に影響を与えることはありませんでした。

このことから、「クロスエイト M」の HBV に対する安全性は確認されています。なお、本事例の詳細は国際的な学術雑誌に報告しています。

### 4. 「クロスエイト M」の安全性に対する実績

S/D 処理を施した血液製剤は世界中で使用されていますが、HBV、HCV 及び HIV 感染の報告は一例もありません<sup>14)</sup>。

また、「クロスエイト M」については平成 3 年度に製造を開始して以来、約 145 万本をお使いいただいておりますが、この間、HBV、HCV 及び HIV 感染の報告は一例もありません。献血血液のスクリーニングに NAT を導入する以前の製剤でも感染の報告はありません。

<sup>13)</sup> T. Murozuka et al., Vox Sang 1999; 76: 181-186 : Removal and inactivation of hepatitis B virus from contaminated pooled plasma in a large-scale manufacturing process for Factor VIII and human serum albumin. : 第Ⅷ因子製剤と人血清アルブミン製剤の製造工程における B 型肝炎ウイルスの不活化/除去 (再掲)

<sup>14)</sup> B. Horowitz et al., Virus inactivation by solvent/detergent treatment and the manufacture of SD-plasma. Vox Sang 1998; 74: Suppl 1:203-206 : 有機溶媒/界面活性剤処理によるウイルス不活化と SD 血漿の製造

以上のように、長期間にわたりお使いいただいた実績から、「クロスエイト MJ」の安全性は立証されています。

## 5. 米国における対応

本件のような事例に対する FDA の対応については、1996 年 7 月 19 日付ガイドラインにおいて「HBs 抗原が陽転した血液の前回供血が血漿分画製剤用の原料として既にプールされている場合はクアランティン（隔離）する必要は無い」とされ、製造に用いられ、医療に供されています<sup>15)</sup>。

---

<sup>15)</sup> CBER, July, 19, 1996 : Recommendations for the Quarantine and Disposition of Units from Prior Collections from Donors with Repeatedly Reactive Screening Tests for Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus(HCV) and Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) : HBV、HCV、及び HTLV-I スクリーニング検査反復陽性供血者の従前の血液のクアランティン（隔離）及び廃棄に関する勧告

**【記2の(4)】平成13年4月10日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」に関し、上記(2)における使用対象患者の健康状態の確認の必要性に係る科学的所見**

平成13年4月10日に採取された血漿を原料として製造された血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」に関し、【記2の(3)】の「当該製剤の使用の中止及び回収の必要性に係る科学的所見」において述べたように、原料血漿は全て献血に由来すること、献血時の問診、献血された血液の血清学的検査、肝機能（ALT）検査及び NAT による陰性の確認、当該血液から得られた血漿の6か月の貯留保管、製造段階における HBV の除去・不活化、製品の最終段階における NAT 陰性の確認等により、当該製剤における HBV 感染の可能性は全く考えられません。

このように当該製剤は国民の皆様からいただいた、献血由来で世界一のレベルまで安全性を確認された血漿を使用させていただき製造したものです。その HBV 感染に関する安全性は科学的にも確認できたものであり当該製剤をご使用になられた患者さんが HBV に感染する可能性は現在までの知見では全く考えられません。

したがって、当該製剤をご使用になられた患者さんの健康状態を確認する必要性は無いと考えます。