

過去に個別 NAT で陽性となった血液が混入した原料血漿に由来する
血漿分画製剤に係る健康被害調査結果について

かつて過誤により HBs 抗原陽性の原料血漿 1 バッグ (HBV DNA 濃度 10^9 コピー/mL、容量約 200mL) を用いて製造した第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」と人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン」が使用されたことが判明しました。本事例において、当該製剤を投与された患者さんの健康被害調査を実施した結果、健康被害は認められませんでした。

1) 本事例の詳細

本事例は、薬事法 77 条の 4 の 3 並びに薬事法施行規則第 64 条の 5 の 3 の規定に基づき、平成 10 年 3 月 31 日付厚生大臣宛報告書 (別添) にて報告しており、その詳細を以下に示します。

一般名	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人血清アルブミン		合計
販売名	クロスエイト M 1000	赤十字アルブミン		
製造承認番号	(03AM) 第 667 号	(44E) 第 459 号		
製造承認年月日	1991 年 8 月 27 日	1969 年 12 月 24 日		
許可年月日	1991 年 8 月 27 日	1983 年 6 月 1 日		
医薬品統一 商品コード	4987525014339	4987525011222		
薬価基準収載 医薬品コード	6343406X8019	6343410X6080		
製造番号	2M174	2A528	2A529	
製造年月日	1997 年 2 月 17 日	1997 年 2 月 21 日	1997 年 2 月 28 日	
国家検定合格日	1997 年 5 月 14 日	1997 年 6 月 9 日	1997 年 6 月 9 日	
最終有効年月日	1999 年 5 月 13 日	1999 年 6 月 8 日	1999 年 6 月 8 日	
製造本数	3,419	17,705	17,748	38,872
供給本数	3,226	17,204	10,591	31,021
供給医療機関数	96	352	192	640
回収期間	1997 年 11 月 28 日～1998 年 3 月 12 日			
回収理由	事務的過誤 (陽性結果の入力エラー) により送付された HBs 抗原陽性の原料血漿を用いて当該製剤を製造していたことが判明したため。			
医療機関在庫	231	2,015	1,089	3,335
患者宅在庫	464	0	0	464
回収対象本数	695	2,015	1,089	3,799
回収済み本数	695	2,015	1,089	3,799
回収率	100%	100%	100%	100%
使用本数	2,531	15,189	9,502	27,222

2) 健康被害調査結果

当該ロットの製剤は合わせて 27,222 本（クロスエイト M 2,531 本、赤十字アルブミン 24,691 本）使用されましたが、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、69 施設の医療機関に調査をお願いし、126 名（クロスエイト M 11 名、赤十字アルブミン 115 名）の患者さんにご協力いただきました。これらの患者さんの HBs 抗原は全て陰性でした。また、当該製剤投与前後の記録があり、評価可能な 36 名（クロスエイト M 3 名、赤十字アルブミン 33 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 抗原は陰性で、HBs 抗体 (0/13)、HBc 抗体 (0/3) の陽転、ALT (0/31) 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。

なお、本事例の詳細は国際的な学術雑誌に報告しており、当該論文及びその邦訳を別添いたしました。（Murozuka et.al.: Vox Sanguinis 1999; 76: 181-186）



平成10年3月31日

報告書

厚生大臣
小泉 純一郎 様

住所 東京都港区芝大門一丁目1番3号

氏名 日本赤十字社
社長 藤 森 昭

1. 会社の概要

(1) 設立年月日

日本赤十字社	明治10年5月1日	日本赤十字社の前身である「博愛社」として設立
	明治20年5月20日	日本赤十字社に改称
	昭和27年8月14日	日本赤十字社法制定（特殊法人となる）
血液分画センター	昭和58年6月1日	北海道千歳市に設立

(2) 職員数（平成9年4月16日現在）

日本赤十字社	51,086人
（血液事業関係	6,313人
（血液分画センター	209人）

(3) 総資産額（平成7年度決算より）

日本赤十字社	4,998億8,100万円
（血液事業関係	275億8,500万円
（血液分画センター	23億3,200万円）

(4) 薬事法に基づく薬事許可状況

医薬品製造業（薬事法第18条の規定に基づく）

2. 回収理由等

当血漿分画センターが日本製薬株式会社に送付した血漿分画製剤の中間原料（ペースト）の受入れ試験を同メーカーが実施したところ、EIA法でHBs抗原検査陽性であったとの連絡がありました。血漿分画センターにおいて、保管されている当該ペーストを再検査したところ、EIA法並びにHBV-PCR法で検査陽性を確認しました（血漿分画センターにおける当該ペースト出庫時のRPHA法による検査結果は陰性でありました）。

直ちに、当該原料血漿の送付血液センター及び採血番号等を調査し、当該原料を構成する約15,000本について、それぞれの送付血液センターにおいて保管検体で再検査を行っていたところ、うち1本について血液センターにおける事務的過誤（陽性結果のコンピュータへの入力エラー）により陽性血漿が送付されていたことが判明いたしました。

当社の赤十字アルブミンは加熱処理、クロスイトMはS/D処理によりウイルス不活化処理がなされており、さらに最終製品のPCR検査でも陰性であることを確認しております。また、世界的に見てもこれらのウイルス不活化対策を講じた製剤において、HBV感染の報告は1例もありません。しかし、日本赤十字社といたしましては、当社の過誤により発生した事態を重く受け止め、当該原料血漿から製造した製品を自主的に回収することとし、平成9年11月27日、全国血液センターに対し医療機関及び患者さんに当該製品の使用中止の周知徹底と在庫品の回収を指示致しました。

3. 製造所の名称等

(1) 製造所の名称

日本赤十字社血漿分画センター

(2) 製造所の所在地

北海道千歳市泉沢1007-31, 30及び46

(3) 医薬品製造業の許可年月日

平成7年1月1日（新規許可：昭和58年6月1日）

(4) 医薬品製造業の許可番号

（北）第94号

(5) 薬事法に基づく業態許可状況

医薬品製造業（薬事法第18条の規定に基づく）

(6) 医薬品製造管理者

伊藤 碩侯（昭和58年6月1日に薬事法第15条第2項の管理者承認を受ける）

(7) 添付資料

医薬品製造業許可証（写）（資料1）
医薬品製造管理者承認書（写）（資料2）

4. 回収品の名称、製造業者の住所及び氏名等

(1) 回収品の名称

一般名	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子	人血清アルブミン	
販売名	クロスエイトMI000	赤十字アルブミン	
製造番号	2M174	2A528	2A529
製造承認番号	(03AM)第667号	(44E)第459号	
製造承認年月日 ¹⁾	平成3年8月27日	昭和44年12月24日	
許可年月日	平成3年8月27日 ²⁾	昭和58年6月1日	

1) 承認書(写) — 資料3

2) 許可書(写) — 資料4

(2) 回収品の製造業者

住所：東京都港区芝大門一丁目1番3号

氏名：日本赤十字社

5. 回収品の製造数量等

HBs抗原陽性血漿が混入していた製剤原料から製造した製品は、クロスエイトM 1000（製造番号：2M174）及び赤十字アルブミン（製造番号：2A528, 2A529）の計3ロットであります。これら3ロットについては、通常通り全国の血液センターに出庫致しました。

(1) 製造年月日、及び製造数量

一般名	製造者名	人血清アルブミン		合計
商品名	クロスエイトM 1000	赤十字アルブミン		
製造番号	2M174	2A528	2A529	
医薬品統一商品コード	4987525014339	4987525011222		
薬価基準収載コード	6343406X8019	6343410X6080		
製造年月日	1997年 2月17日	1997年 2月21日	1997年 2月28日	
国家検定合格年月日	1997年 5月14日	1997年 6月 9日	1997年 6月 9日	
最終有効年月日	1999年 5月13日	1999年 6月 8日	1999年 6月 8日	
製造本数 (最終製品本数)	3,419	17,705	17,748	38,872

(2) 製造本数 (最終製品本数)

(本)

製造番号	.2M174	2A528	2A529
分注本数	3,515	17,880	17,935
検査用サンプル	-3	0	0
外観不良	-2 ¹⁾	0	0
製品用分注本数	3,510	17,880	17,935
製品課引渡本数	3,510	17,880	17,935
外観検査落ち	0	-123 ²⁾	-135
自家試験用	-40	-29	-29
自家試験用再抜取	-12 ³⁾	0	0
国家検定試験用	-18	-2	-2
国家検定申請数	3,440	17,726	17,769
参考品	-21	-21	-21
最終製品本数	3,419	17,705	17,748

1) 凍結乾燥後、外観に不良を認めたもの

2) 内1本は加温時に破損

3) 第Ⅷ因子力価試験再検査の為

(3) 供給年月日、供給先及び供給数量

当血漿分画センターで製造している全ての製剤は、全国の血液センター（資料5）を通じて各医療機関へ供給しており、今回の対象であるクロスエイトM製剤1ロット及び赤十字アルブミン製剤2ロットについても同様です。

回収の対象とした当該3ロットに関する供給状況を下表に示しました。また、血漿分画センターから各血液センターへの出庫状況は資料6、血液センターから各医療機関への供給状況は資料7のとおりです。

一般名	血液センターから血液センターへ	人血清アルブミン		合計
商品名	クロスエイトM 1000	赤十字アルブミン		
製造番号	2M174	2A528	2A529	
最終有効年月日	1999年5月13日	1999年6月8日	1999年6月8日	
血漿分画センターから血液センターへの出庫期間	1997年6月10日 } 1997年9月4日	1997年8月26日 } 1997年9月9日	1997年9月1日 } 1997年10月2日	
製造本数 (最終製品本数)	3,419	17,705	17,748	38,872
血液センターへの出庫本数	3,419	17,705	16,748	37,872
分画センター在庫	0	0	*2 1,000	1,000
血液センター在庫	193	499	6,157	6,849
血液センター減損	0	*1 2	0	2
医療機関への供給本数 (医療機関数)	3,226 (96)	17,204 (352)	10,591 (192)	31,021 (640)

*1 試験研究用として、血液センターで使用したもの。

*2 クロスエイトMの安定剤用として、自社使用するために確保した在庫分。

6. 回収状況

平成10年11月28日、日本赤十字社として当該3ロットの回収を実施する旨を厚生省へ報告してから、回収が終了した平成10年3月12日までを回収期間としてご報告致します。

回収状況は、回収対象本数 3,799本全てを回収しており、回収率は100%であります(詳細は表①)。各医療機関からの回収状況は資料7のとおりです。

各血液センターから血漿分画センターへの回収状況は資料8のとおりです。回収決定後に各血液センターへ発行された文書は資料9のとおりです。

なお、回収品の本数確認及び焼却については、北海道千歳保健所と日程調整のうえで薬事監視員による確認を受けることとしております。

①回収状況

一般名	経口人血製剤	人血清アルブミン		合計
商品名	加圧1M1000	赤十字アルブミン		
製造番号	2M174	2A528	2A529	
最終有効年月日	1999年5月13日	1999年6月8日	1999年6月8日	
回収開始年月日	1997年11月28日	1997年11月28日	1997年11月28日	
医療機関在庫 (医療機関)	231 (96)	2,015 (352)	1,089 (192)	3,335 (640)
患者宅在庫	464	0	0	464
回収対象本数	695	2,015	1,089	3,799
回収済本数	695	2,015	1,089	3,799
回収率	100%	100%	100%	100%

7. 今後の対策について

血漿分画センターでは、製剤の安全性をより一層確保するため、HBs抗原検査法として従来から実施してきたRPHA法に加え、EIA法も実施することとしました。さらに、これらのロット単位での血清学的検査に加えて、平成9年11月より原料血漿について500検体をミニプールし、HBV、HCV、HIVについて、PCR検査を実施しております。この方法は、現時点で実行可能な最も感度の高い検査方法であります。

なお、日本赤十字社は、今回事務的過誤によりHBs抗原陽性血漿を送付した血液センターについては、厳重な注意をするとともに、改善すべき事項を指示いたしました。また、他の血液センターについても、改めて適正な業務の遂行を徹底してまいり所存です。