

平成 15 年 9 月 26 日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 殿

日本製薬株式会社

遡及調査に係る血漿分画製剤に関する調査等の実施について（回答）

平成 15 年 9 月 19 日付事務連絡にてご依頼のありました掲題の件に関し、下記のとおりご報告申し上げます。

記

1. 調査対象血液が混入した原料血漿に由来する血漿分画製剤について、製品の名称と数量、有効期限について調査し報告すること。

（回答）

別紙のとおり。

※別紙：略

2. 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ついて、自主的回収を行った際に実施した当該製剤を投与された患者の健康被害調査の結果を報告すること。また、文献等により同様の事例について報告されたものがあれば併せて情報提供すること。

(回答)

現在、弊社は個別 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の自主的回収を平成 15 年 9 月 13 日付薬食安発・薬食監麻発・薬食血発第 0913002 号に基づき、念のための措置として行っているが、当該製剤を投与された患者について医療機関へ、念のため B 型肝炎に係る検査の実施をお願いしている。なお、現在まで、当該製剤投与による健康被害の報告はない。

また、弊社で調査した結果、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を投与された患者の健康被害調査についての文献等は見出せなかった。

しかし、ウイルス混入の原料血液に由来する血漿分画製剤を投与された患者の健康被害について記載された文献等を 2 報入手したので、その概要を以下に記す。

(1) Murozuka T, et al (日本赤十字社) : Removal and Inactivation of Hepatitis B Virus from Contaminated Pooled Plasma in a Large-Scale Manufacturing Process for Factor VIII and Human Serum Albumin. Vox Sang. , 76, 181~186, 1999. ①

<概略>

われわれは、後に HBs 抗原陽性 (HBV DNA 陽性) の 1 ユニットが混入したことが判明した原料血漿に由来するアルブミン製剤 (HSA) の投与を受けた 115 例および第Ⅷ因子製剤 (FⅧ) の投与を受けた 11 例に対する調査を開始した。この調査は日本中の 69 病院の協力の下、レトロスペクティブに行われた。投与後平均 2.1 カ月後、これらすべての患者から得られた血清は HBs 抗原陰性の結果を示した。

われわれは、HSA の投与を受けたこれら 33 例および FⅧの投与を受けた 3 例から投与前の血清も入手した。

下表に示すように、すべての患者の HBV 感染の血清学的マーカーは、投与前および投与後で陰性であった。投与後の血清 ALT 値は、HSA 投与を受けた 28 例および FⅧ投与を受けた 3 例において増加はみられなかった。われわれは 69 病院すべてに、HBV 感染が発現したら報告してもらうよう協力を要請した。現在までに、いずれの病院からも HBV 感染の報告は、まだない。このため、HSA および FⅧのこれらのロットを投与後、いずれの患者にも HBV 感染を示す事実はないといえる。

	HBsAg (+)		Anti HBs (+)		Anti HBc (+)		Elevation of ALT	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Albumin	0/33	0/33	0/12	0/12	0/3	0/3	0/28	0/28
FⅧ	0/3	0/3	0/1	0/1	-	-	0/3	0/3

(2) Australia to Establish National Blood Authority. AABB Weekly Report,

9(18), 1~2, 2003(5月16日).

<概略>

②

オーストラリアは、近く、連邦政府から委任された5月14日付の独自の報告の推奨を受けて、National Blood Authority(国立血液機関)を設立する予定である。Federal Minister for Health and Ageing(連邦保健・高齢化対策省)の上院議員である Kay Patterson は、この報告において、1990年の数ヵ月間にわたり、血液製剤(免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤等)の製造のためにC型肝炎ウイルス(HCV)抗体陽性血漿が用いられたと、国会で語った。しかしながら、これによるHCV感染は確認されなかった。

3. 個別 NAT 陽性の血液が混入した原料血漿及び当該原料血漿に由来する血漿分画製剤に係る諸外国における取り扱いを調査し報告すること。

(回答)

供血者が後にウイルス関連の検査で陽転したことが判明した場合、前回採血した血液(血漿)についての取り扱いについて調査した結果、以下の情報を入手した。

1. 米国

米国 FDA は 1996 年 7 月 19 日、1998 年 9 月、1999 年 6 月及び 2003 年 4 月 1 日に、HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体、抗 HTLV-I 抗体及び抗 HIV 抗体が繰り返し陽性を示した供血者の前採血ユニットの取り扱い [クアランティン(隔離)、廃棄等] について勧告している。いずれの勧告においても、前採血ユニットのプール前の血漿は隔離・廃棄を求めているが、既に血漿分画製剤を製造するためにプールされたものについてはクアランティン(隔離)を求めておらず、製品のリコール(回収)も求めている。

なお、米国において、NAT 検査を義務付けている勧告は確認できなかった。

(1) FDA CBER(Center for Biologics Evaluation and Research)の 1996 年 7 月 19 日付の勧告

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) :

B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) およびヒト T リンパ球白血病ウイルス I 型 (HTLV- I) に対するスクリーニングテストで繰り返し陽性を示した供血者から得た前採血ユニットの隔離および廃棄処分に関する勧告

「II. 勧告に関する手順」に次の記載がある。

A. HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体または抗 HTLV- I 抗体に対し繰り返し陽性を示した供血者から得た現存する前採血の隔離

供血者が HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体または抗 HTLV- I 抗体に対するスクリーニングで繰り返し陽性と判明した場合には、1 週間以内に、全血および血液成分の有効期限にある前採血在庫を 5 年にさかのぼって確認したうえで該当ユニットを隔離する。繰り返し陽性であった場合で、FDA 認定のスクリーニングテストを用いてその供血者が最も最近の陰性との結果を示すデータが得られていれば、そのテスト時から 12 ヶ月さかのぼった前採血ユニット分を隔離するのみでよい。抗 HTLV- I 抗体に対し繰り返し陽性が判明した供血者の前採血で凍結されている分は隔離しなくてもよい。血液製剤の製造販売業者は、5 年にさかのぼって、または認定のスクリーニングテストで最後に陰性が示された時点から 12 ヶ月さかのぼって該当する有効期限にある前採血分を隔離する旨を 1 週間以内に顧客先に通知する。すでにプールされているかまたは精製過程にある製品は隔離しなくてもよい。HIV 遡及調査の規定に準じ、上記の処置はリコールとして位置付けられるものではない。

Current Good Manufacturing Practice for Blood and Blood Components :

- (1)Quarantine and Disposition of Prior Collections from Donors with Repeatedly Reactive Screening Tests for Hepatitis C Virus(HCV) ;
- (2)Supplemental Testing,and the Notification of Consignees and Transfusion Recipients of Donor Test Results for Antibody to HCV(Anti-HCV) :

血漿／血液成分に関する現行 GMP : (1)HCV スクリーニング検査で繰り返し陽性を示した供血者から以前採取した血液のクアランティーン(隔離)と処分、(2)追加的検査と供血者の抗 HCV 抗体検査結果の荷受人および受血者への通知

- A. 抗 HCV 抗体が繰り返し陽性となった供血者から以前採取した血液のクアランティーン(隔離)について、例外の2)において次の記載がある。

FDA は、分画工程で HCV は不活化又は除去されるので、既に、次の工程のためにプールされた製剤をクアランティーン(隔離)することは勧告しない。

- (3)FDA HHS (Department of Health and Human Services) の Code of Federal Regulations, 2003年4月1日 (CITE : 21CFR610.46) ⑥

Sec.610.46 "Lookback" requirements : 「ルックバック」の必要性

抗 HIV 抗体が繰り返し陽性となった供血者から以前採取した血液のクアランティーン(隔離)と通知

以下のとおり記載されている。

(a) 隔離及び通知

- (1) 全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球 (Source Leukocytes) の供血者に対する検査でヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体に対し、繰り返し陽性が判明した場合、あるいは 21CFR part 610.45 に準じた検査で不適正な結果が示された場合、血液及び血漿製剤の製造・販売業者は該当する適正な措置を講じなければならない。繰り返し陽性が判明した検査前の5年間に供血者から採取した全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球に関して、繰り返し陽性であった検査前の6ヵ月間に輸血する予定であった場合または採血していた場合、輸注製剤用に製造する予定であった場合、血液製剤の製造・販売業者は、以下の (i) 及び (ii) に示す措置を 72 時間以内に速やかに講じなければならない。ただし、21CFR part 610.46 (c) に準拠して隔離されている製剤は除外される。

(i) 製造・販売業者で前採血された由来の全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球をすべて隔離する。

(ii) HIV スクリーニングテストで繰り返し陽性が判明した結果を顧客先に通知し、顧客先が保有している前採血由来の全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球を隔離する。

- (2) 本項 (a) (1) (ii) に準じて通知を受けた顧客先は、製造・販売業者から納入された全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球を隔離する。ただし、本項 (c) に示す場合は例外となる。

(b) 再テスト及び顧客先へのテスト結果通知

本項 (a) に示す供血者由来の全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球を採血した血液製剤の製造・販売業者は、供血者の血液に対し、FDA 認定のより特異的な検査を実施しなければならない。このほか、供血者に対し繰り返し陽性が判明した時点から 30 日以内に上記の検査結果を顧客先に通知しなければならない。HIV-2 に対する FDA 認定のより特異的な検査が利用できない場合には、他の二次的な HIV-2 抗体に対するスクリーニングテストと、FDA 認定のより特異的な HIV-1 検査を併用しなければならない。

(c) 隔離措置が例外となる場合

21CFR part 610.45 に準じて検査し、最も最近の HIV 抗体に対する検査結果が陰性であった供血者に関して、全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球が上記検査前の 12 ヶ月以上前に採血されていることが確認されている場合、輸血を目的とする血液関連製剤は隔離しなくてもよい。このほか、プール原料血漿及び原料白血球は隔離対象外となる。

(d) 隔離措置が解除される場合

(b) に示した HIV 抗体に対しその後実施した検査が陰性であり、その他の検査結果が示されていない場合は、本項 (a) に準じて隔離されていた輸血または製造する予定であった全血、血液成分、原料血漿及び原料白血球を出荷してもよい。

(e) 本項に準じた措置については、本章 7.3 (g) 項に規定された製品リコールに相当するものではない。

2. EU (EMA : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products)

EU (EMA) の CPMP は、1998年3月24日付「CPMP/BWP/390/97」で、1999年7月1日以降製造される血漿分画製剤に用いられるプール血漿について、検出限界が100IU/mL以下である核酸増幅検査 (NAT) で陰性であることを確認して使用することを勧告し、2001年1月25日付のガイダンス (CPMP/BWP/269/95 rev.3) でもその勧告が添付されている。

なお、個別 NAT 陽性の血漿の取扱いに関する勧告は確認できなかった。

(1)CPMP/BWP/390/97 (1998年3月24日付)

⑦

(CPMP : COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS)

THE INTRODUCTION OF NUCLEIC ACID AMPLIFICATION TECHNOLOGY (NAT) FOR THE DETECTION OF HEPATITIS C VIRUS RNA IN PLASMA POOL :

血漿プール中の HCV の検出に用いる核酸増幅検査 (NAT : nucleic acid amplification) の導入

<勧告>

1. CPMP は次の事項を勧告する。1999年7月1日より、メーカー(販売承認所有者)は適切な感度と特異性があり、バリデートされた方法を用いて検査したとき、HCV RNA が検出されない血漿プール由来のバッチのみを市場に出すべきである。賦形剤として用いられる血漿由来成分についても1999年7月1日をもって製造工程における中間生成物、最終製品について適用される予定である。プール全体の損失を避け、また、ドナーの試験結果が陽性となったときの追跡調査を容易にするため、ミニプール(供血血液もしくは供血血液のサンプル)の事前の検査を行うことが推奨される。
2. 上記であらましを述べた原則と関連して、特に既に市販されている製品の HCV に対する安全性が確立していること、個人の供血者及び原料血漿プールについて既に HCV 抗体検査を行っていること、及び供給の継続の必要性に鑑み、NATによりHCV RNAについて検査されていない原料血漿プールから製造された製品で、1999年7月1日以前に販売の承認をもっている者により供給されたロットについては、リコールを正当化するだけの科学的理由又は安全性の懸念はないと、CPMPは確認する。必要不可欠な製品の不足と言った例外的なケースでは、NATにより検査されていない原料血漿プールから製造されたロットの供給について、国家機関等により事例毎、評価されるべきである。
3. 検査方法及びバリデーションデータに関する情報は、有識者による評価及び承認のため、提出されるべきである。また、異なる genotypes の HCV を検出する能力についても適切なバリデーションを行う必要がある。
4. それぞれのバリデートされた検査においては、適切な陽性コントロール等をおく必要がある。陽性コントロールにおけるHCV RNAのレベルは100IU/mL以下とするべきである。この陽性コントロールを検出できる条件で、陰性の血漿プールは陰性と見なされる(定義される)。