

2003年9月29日

厚生労働省 医薬食品局
血液対策課長 金井雅利 殿

株式会社ベネシス
取締役社長 織田悦治

遡及調査に係る血漿分画製剤に関する調査について

平成15年9月19日付事務連絡「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(依頼)」にてご依頼のありました調査事項につきまして、以下の通りご報告申し上げます。

調査事項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。

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きましては、別紙にご報告いたします。

※別紙：略

調査事項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。

1. 弊社が過去に行った当該自主回収における健康被害調査の結果

弊社における当該事例は平成14年2月に行った事例のみであり、その際に実施した患者への検査勧奨に伴う健康被害調査の結果について以下に報告いたします。

(1) 弊社が平成14年2月に行った当該自主回収の経緯と概要

日本赤十字社より依頼された原料血漿中に、HBV-NAT で陽性の血漿が混入していることが輸血用血液製剤の感染症報告に基づく遡及調査により判明したため、平成14年2月20日、当該血漿を用いて製造された血漿分画製剤の自主回収及び当該製剤を使用した患者における B 型肝炎検査の勧奨について、当該製剤の納入先医療機関に文書にて伝達を行いました。

なお、当該自主回収の概要につき、下表にまとめます。

表 当該自主回収の概要

当該製剤品名	ロット数	出荷本数	回収本数	推定使用本数
献血アルブミン-WI	3	13,017	305	12,712
ノイアート(献血由来)	5	14,836	6,342	8,494
合計	8	27,853	6,647	21,206

(2) 患者の健康被害調査の結果

検査勧奨を案内した後、弊社は当該製剤に係る感染症報告を4例入手しましたが、3例については患者の各種確認検査の結果、担当医により感染自体の可能性がないと判断されました。

残りの1例については、当該献血アルブミンを投与された患者において肝機能は正常であるがHBs抗原で軽微陽性、HBV-NATで陽性であるとの感染症報告があり、患者の確認検査の結果、Hbc抗体が200倍希釈で弱陽性、IgM-Hbc抗体が陰性で、また患者に輸血歴がありました。このことから担当医により、以前からの低濃度B型肝炎キャリアーと推定され、当該製剤との関連性はないと判断されました。

なお、当該献血アルブミンについては、50人ミニプール血漿におけるHBV-NATで陰性が確認されていましたが、厚生労働省医薬局・血液対策課の依頼により、国立感染症研究所及び国立医薬品食品衛生研究所において50人ミニプール血漿、原血漿(製造プール)、最終製品等の保管検体について再度HBV-NATが実施され、陰性が確認されました。さらに国立感染症研究所により、当該製剤の弊社ウイルスバリデーション試験成績の精査結果から、セーフティマージンを考慮しても当該製剤の投与により感染が成立する可能性は限り無くゼロに近いと評価されています。

以上のように、弊社での当該事例に関しては、自発報告にて弊社が知りうる限りにおいて、当該製剤で患者に健康被害が生じたとの情報は得られておりません。

2. 文献等による当該事例の調査

文献等により報告されている同様の事例については、弊社が調査した範囲では日本赤十字社から報告されているVox Sangの1報(T. Murozuka et al., 1999;76, 181-186)のみです(平成15年9月13日の日本赤十字社及び日本製薬株式会社による自主回収事例を除く)。

なお、Vox Sangの1報につきましては、平成15年度第3回薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会(平成15年9月17日開催)において、日本赤十字社より報告された通りHBs抗原陽性の血漿が混入した原料由来の製剤においても感染は認められておりません。

また、米国の弊社関連血漿分画製剤メーカーに問い合わせたところ、そのメーカーが知る範囲では欧米において当該事例による回収は報告されていないとのことです。

調査事項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扱いを調査し報告すること」

個別 NAT 陽性の血液が混入した弊社関連原料血漿及び当該原料血漿に由来する血漿分画製剤の欧米における取扱いについて、このたび米国の血漿分画製剤メーカーに問い合わせたところ、少なくとも Source Plasma (分画用にプラズマフェレーシスで採取した血漿) については個別 NAT による遡及調査を行うことは要求されておらず、当該メーカーでは調査した経験もないとのことでした。

そのため、調査事項どおりの事例が欧米でどのように取り扱われるかについては不明と旨わざるを得ませんが、類似の事例として、ドナースクリーニングでHBV、HCVまたはHIVが陽性となった場合の、同一ドナーの過去の血漿及びその血漿に由来する血漿分画製剤の欧米における取扱いについても、併せて当該メーカーに問い合わせました。

その結果、HBV、HCVまたはHIVが陽性となった場合、ルックバック（遡及調査）を行い、同一ドナーの過去の血漿は、その血漿がプールされていない場合は回収するが、プールされ、あるいはさらに加工されている場合には回収は要求されておらず、当該メーカーの知る限りにおいて、米国内でそのような場合に血漿分画製剤の回収が行われたことはないとのことでした。また、欧州においても、そのような事例が公表されたことはないとのことでした。

以下に、参考としてHBV、HCVまたはHIVがスクリーニング試験で陽性と判明した場合における、そのドナーの過去の供血の取扱いについての欧米の規制状況について、弊社が調査した結果を報告します。

(1) 米国

1) HIV

HIVについては次のような Recommendation、Code of Federal Regulations において取扱いが規定されています。

① April 23, 1992, "Revised Recommendations for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Transmission by Blood and Blood Products"

スクリーニング試験でHIV抗体が陽性となったドナーの過去の供血の除外、回収及び荷受人への通知が規定されていますが、「分画用血漿については、その同定と回収は、過去6ヵ月以内に採取されたもので、かつプールまたはそれ以上の加工がなされていないものに限定することができる」とあります。

② August 8, 1995, "Recommendation for Donor Screening with a Licensed Test for HIV-1 Antigen"

スクリーニング試験でHIV-1抗原が陽性となったドナーの過去の供血の除外、回収及び荷受人への通知が規定されていますが、「分画用血漿については、その回収はプールまたはそれ以上の加工がなされていないユニットに限定することができる」とあります。

③ Code of Federal Regulations, Title 21, Part 610, Sec. 610.46 "Lookback" requirements (Revised as of April 1, 2003)

HIVに関するルックバックが規定されていますが、「プールされた分画用血漿及び原料用白血球は隔離から免除される」とあります。

2) HBV

HBVについては次の Recommendation において取扱いが規定されています。

July 19, 1996, "Recommendations for the Quarantine and Disposition of Units from Prior Collections from Donors with Repeatedly Reactive Screening for Hepatitis B Virus (HBV), Hepatitis C Virus (HCV) and Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)"

HBV、HCV または HTLV-1 のスクリーニングで陽性と判定されたドナーの過去の供血について、隔離、廃棄が規定されていますが、「FDA は、既にプールされ又はさらに加工された製品については隔離することを勧奨しない」と明確に述べられています。

3) HCV

HCVについては、上記の July 19, 1996 の後、以下の Draft Guidance において取扱いが改訂されています。

June 17, 1999. "Guidance for Industry: 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)"

HCV の試験や知見の進歩に伴う改訂ですが、プール後の分画用血漿の取扱いについては「分画工程は HCV を不活化または除去するので、加工用に既にプールされた製剤の隔離を FDA は勧奨していない (FDA is not recommending)」と下線を引いて強調しています。

以上のように、FDA は一貫してプール後の製剤の隔離・回収は要求していませんし、実際、HBV、HCV または HIV が陽性になったドナーの過去の血漿が原料として使用されたことをもって米国で血漿分画製剤が回収されたことはないようです。

(2) 欧州

欧州における取扱いは以下の Note for Guidance に規定されています。

25 January 2001, CPMP/BWP/269/95 rev. 3, "Note for Guidance on Plasma-derived Medicinal Products"

この 2.3.6 Post-collection information system の項において、「もし、HIV・HCV・HBV・HAV に感染したドナー血の血漿プールへの混入の徴候がある場合には、その医薬品の許可に責任を持つ関連管轄当局に照会すべきである。また、当該プールからの製造の継続や製品の回収の可能性についての企業側の見解も、関連管轄当局に報告されるべきである。」と記載されています。そのため、HBV、HCV または HIV が陽性になったドナーの過去の血漿が血漿分画製剤の原料に使用されていたことが判明した場合には、全て当局へ報告されているものと思われませんが、既に述べたように、欧州においても回収事例が公表されたことはないようです。

以上