

識別番号	FAX受付日	報告受領日	販売名(一般名)	患者性別	年齢	原疾患	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	受血者個別NAT	原料血漿・製品NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考
A-05000194	2005/11/7	2005/11/14	献血ヴェノグロブリンIH (ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン)	男	1	川崎病	パルボウイルス	2005/09- /10	B19IgM(-) (05/09)	B19IgM(-) (05/09、/10)		当該ロット保 管検体の再 試験B19- DNA(-)	人赤血球MAP (05/10/28)	L344VXB(有効期限 06/08)、L36DVX(有効期 限07/01)、 L364VX(07/03)、 M370VX(有効期限 07/03)、M376VX(有効期 限07/05)、M381VX(有効 期限07/06) 主治医によりパルボウイ ルス感染が否定。

問診による捕捉調査の実施状況及び
 試行的 HEV20 プール NAT 実施状況について
 (輸血後 HEV 感染の予防対策)

1. HEV 問診調査状況

1) 調査期間:平成 16 年 11 月 1 日～平成 17 年 10 月 31 日^{*1}

北海道赤十字血液センター管内

	ブタ	シカ	イノシシ	不明	合計
男性	116 (0.07)	324 (0.19)	0 (0.00)	121 (0.07)	561 (0.32)
女性	59 (0.05)	108 (0.09)	2 (0.00)	72 (0.06)	241 (0.21)
合計	175 (0.06)	432 (0.15)	2 (0.00)	193 (0.07)	802 (0.28)

※1:問診内容「過去3ヶ月以内にブタ、シカ、イノシシあるいは動物種不明の生肉、生レバーの喫食歴」

(): 期間内献血者総数に対する割合%

男性献血者総数 : 173,135

女性献血者総数 : 116,655

総献血者数 : 289,790

○HEV-RNA 検査結果

検査した 802 本から HEV-RNA は 1 本検出された。

2) 調査期間:平成 17 年 11 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日^{*2}

	11 月	12 月	1 月	2 月	3 月	計
実献血者総数	24,192	25,169	23,363	22,369	23,714	118,807
問診該当者数	7,037	6,798	5,375	4,830	4,525	28,565
頻度(%)	29.1	27.0	23.0	21.6	19.1	24.0

※2:問診内容「過去3ヶ月以内に生肉(半生も含む)、レバー、ホルモン(動物種、焼き方を問わず)の喫食歴」

○HEV-RNA 検査結果

検査した 28,565 本から HEV-RNA は 10 本検出された。

2. 試行的 HEV 20 プール NAT 実施状況

北海道赤十字血液センター管内

調査期間:平成 17 年 1 月 1 日～平成 18 年 3 月 31 日

	総数	HEV-RNA 陽性	陽性率
献血者数	363,971	49	1/ 7,428

3. HEV-RNA陽性者の内訳

調査期間:2005年1月1日～2006年3月31日

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当 ※1	摂食歴調査		遡及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
1	2005/01/04	32	M	57	-	-	+	無	不明レバー	生	無	
2	2005/02/07	38	F	11	-	-	+	無	ブタレバー	生	無	
3	2005/02/13	41	M	103	-	-	+	無	回答なし		無	
4	2005/03/25	65	F	17	-	-	+	無	回答なし		無	
5	2005/03/27	26	M	38	-	-	+	有	不明レバー(問診時)	生	有	赤血球製剤破損のため院内廃棄
6	2005/04/10	54	F	20	-	-	+	無	ウシ精肉	半生	無	
7	2005/04/15	59	F	16	-	-	+	無	ブタホルモン、シカ精肉	十分加熱	無	
8	2005/04/15	35	F	16	-	-	+	無	シカ精肉、ウシ精肉 ウシレバー、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
9	2005/04/20	25	M	24	+	+	+	無	ウシレバー、ウシ精肉 ウシホルモン、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	有	感染なし
10	2005/04/28	22	M	44	-	-	+	無	回答なし		無	
11	2005/06/07	42	M	24	+	+	+	無	ウシ精肉 ウシホルモン、ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	有	原疾患により死亡
12	2005/06/22	51	M	52	-	-	+	無	回答なし		無	
13	2005/07/03	58	M	219	+	+	+	無	不明レバー、ブタ精肉	十分加熱	無	
14	2005/07/05	22	M	23	+	-	+	無	回答なし		無	
15	2005/07/05	38	M	15	-	-	+	無	ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉	半生	無	
16	2005/07/13	24	M	19	-	-	+	無	ウシレバー	生	有	原疾患により死亡
17	2005/09/02	33	M	49	-	-	+	無	ウシ精肉 ヒツジ精肉 ブタホルモン、ブタ精肉	生 半生 十分加熱	無	
18	2005/09/01	29	F	100	+	+	+	無	ウシホルモン、ヒツジ精肉 ウシレバー、ウシ精肉、ブタ精肉	半生 十分加熱	無	
19	2005/09/20	42	M	31	-	-	+	無	ブタホルモン、不明レバー、ヒツジ精肉	十分加熱	有	HEV感染(H17.11.1 運営委員会報告済み)
20	2005/09/27	20	F	10	-	-	+	無	ウシ精肉、ブタホルモン、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
21	2005/10/21	41	M	12	-	-	+	無	回答なし		無	
22	2005/10/25	44	F	38	+	+	+	無	ウシ精肉、ブタ精肉	十分加熱	無	
23	2005/11/07	30	F	21	-	-	+	無	ブタホルモン、ウシ精肉、ヒツジ精肉 ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
24	2005/11/07	31	F	12	+	+	+	有	ブタレバー、ブタホルモン、ウシ精肉	十分加熱	無	
25	2005/11/20	28	M	47	+	+	+	有	ウシレバー、ウマ精肉 ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉	生 十分加熱	無	
26	2005/11/29	35	F	333	+	+	+	有	回答なし		無	
27	2005/12/13	42	M	30	-	-	+	有	ウシ精肉、ヒツジ精肉 不明レバー、ブタ精肉	半生 十分加熱	有	原疾患により死亡
28	2005/12/13	30	M	11	-	-	+	有	不明	十分加熱	有	HEV感染(H18.01.26 運営委員会報告済み)
29	2005/12/22	62	F	14	-	-	+	無	回答なし		無	
30	2005/12/27	42	F	14	-	-	+	無	回答なし		無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当 ※1	摂食歴調査		避及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
31	2006/01/02	22	F	12	-	-	+	有	ウシレバー、ウシ精肉	十分加熱	無	
32	2006/01/06	68	M	23	-	-	+	無	ウシレバー、ブタホルモン、ヒツジ精肉	半生	無	
33	2006/01/13	36	M	42	-	-	+	無	ウマ精肉、不明レバー ウシ精肉、ヒツジ精肉 ウシレバー、ブタ精肉、ブタホルモン	生 半生 十分加熱	無	
34	2006/01/18	53	M	238	+	+	+	有	ウシレバー、ウシホルモン	十分加熱	無	
35	2006/01/13	31	M	43	-	-	+	有	不明レバー ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
36	2006/01/17	48	M	25	-	-	+	無	回答なし		無	
37	2006/01/25	52	M	25	-	-	+	無	不明レバー、ヒツジ精肉	十分加熱	有	輸血後55日現在、HEVマーカーの陽転は見られず経過観察中
38	2006/01/30	39	F	22	-	-	+	無	回答なし		無	
39	2006/01/30	25	M	32	-	-	+	有	ウシ精肉、ウシホルモン、ブタ精肉	十分加熱	無	
40	2006/02/02	39	F	35	-	+	+	有	ウシレバー ウシレバー ヒツジ精肉	生 半生 十分加熱	無	
41	2006/02/07	57	M	13	-	-	+	無	不明	不明	無	
42	2006/02/07	40	F	172	+	+	+	無	ウシ精肉	十分加熱	無	
43	2006/02/17	39	M	28	-	-	+	無	ブタホルモン、ブタレバー、ブタガツ、ヒツジ精肉 イノシシ精肉、ブタ精肉	半生 十分加熱	無	
44	2006/02/20	58	M	22	-	-	+	無	ヒツジ精肉	十分加熱	無	
45	2006/02/21	45	M	30	-	-	+	無	ウシ精肉 ブタ精肉、ブタレバー、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
46	2006/03/01	46	F	15	-	-	+	無	回答なし		無	
47	2006/03/01	50	F	29	-	-	+	無	回答なし		無	
48	2006/03/02	54	M	47	+	+	+	無	ウシ・ブタ(精肉、レバー、ホルモン)、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
49	2006/03/27	40	F	12	-	-	+	無	回答なし		無	

※1:問診喫食歴調査内容

05年 1月1日～10月31日:「過去3ヶ月以内にブタ、シカ、イノシシあるいは動物種不明の生肉、生レバーの喫食歴」

05年11月1日～03月31日:「過去3ヶ月以内に生肉(半生も含む)、レバー、ホルモン(動物種、焼き方を問わず)の喫食歴」

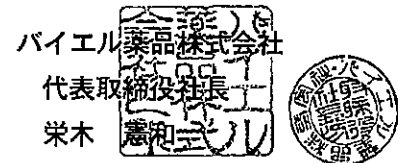
平成 18 年 4 月 21 日

厚生労働省 医薬食品局 血液対策課長

関 英一 殿

厚生労働省 医薬食品局 監視指導・麻薬対策課長

村上 貴久 殿



陳 述 書

「コージネイト FS (遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子製剤)」

今後の国立感染症研究所における出荷前試験検査の取り止めに関するお伺い

「コージネイト FS」につきましては、2000 年末の FDA GMP 査察で、製造工程中の環境モニタリング管理等に問題があるとの指摘を受けました。これに端を発し、日本に輸入する当該製品の品質を保証するため、出荷に際して第三者機関である国立感染症研究所（以下、感染研）で出荷前試験検査（以下、試験検査。詳細は参考資料に記載）を実施するよう、血液対策課、監視指導・麻薬対策課よりご指導いただき、現在も感染研による試験検査を続けております。

FDA GMP 査察による環境モニタリングに関する指摘事項について、米国バイエル社は改善に努め、2004 年以降の 2 回の GMP 査察では当該問題に関する指摘は受けておりません。また、2001 年 4 月に開始した感染研による試験検査においては、現在に至るまでの輸入全ロット（51 ロット）は問題なく合格しております。

このように、環境モニタリング問題に端を発した感染研によるコージネイト FS の試験検査は、5 年の実績を積み、信頼を回復できたものと思量いたします。つきましては、今後は、感染研による出荷前試験検査を不要とし、通常の GMP に基づく自社試験検査により出荷できますようご検討頂きたくお伺い申し上げます。

1) 感染研へ出荷前試験検査を依頼するに至った経緯

2000 年 11～12 月にかけて、コージネイト FS の製造所である米国バイエル社パークレー工場に対する FDA GMP 査察が実施され、主にデータや記録の評価と管理に関する指摘を受けました。その指摘事項の主な内容は、①出荷判定の担当部署である「品質保証部門の監督権限の強化」②製造工程で用いられている製造用水及び空気中の微生物等の「環境モニタリングの逸脱処理」③バリデーション及び SOP の不備等でした。米国バイエル社は、これらの指摘事項に対する回答として、品質保証部門は製品の品質規格試験結果のみならず、環境モニタリングデータのすべてを評価した上で出荷判定するという新しい出荷判定基準を 2001 年 1 月 12 日に FDA に提出し、自主的にその作業を開始しました。その結果、新たに規定した出荷判定基準に従って環境モニタリングデータを再評価したところ、精製工程の初期段階において管理指標を逸脱する微生物試験データが認められました。そこで、原因調査を行うとともに、このような逸脱が製品に影響していないことを検証するため、2001 年 3 月 9 日から本製品の出荷を一時停止しました。

調査の結果、1999年以降に出荷した製品はいずれのロットも「無菌性及び発熱性物質についての試験基準（USP/米国薬局方）」に適合していたことが確認され、2001年3月26日にFDAと協議した上で、本製品の出荷が再開されました。

この出荷停止措置（2001年3月9日～3月26日）のため、日本においても欠品問題が生じ、患者さん及び医療機関等関係者の皆様に多大なご迷惑をお掛け致しました。日本に対する本製品の輸入再開に際しては、米国バイエル社パークレー工場の出荷停止原因が製造工程中の環境モニタリング問題であったことから、厚生労働省医薬局血液対策課及び監視指導・麻薬対策課のご指導を容れ、本製品の品質を保証するために、弊社における出荷前試験検査に加えて、第三者機関による試験検査を行うことになり、2001年4月より感染研にて当該試験検査が実施され、現在に至っております。

2) 今後の感染研における試験検査実施の必要性についての当社の考え

2000年11～12月について2002年の2～3月にかけて、米国バイエル社パークレー工場においてFDAの定期的GMP査察が実施され、指摘事項に環境モニタリングに関する事項が含まれておりました。同年5月、指摘事項に対する回答書をFDAに提出し、米国バイエル社とFDAとの間で協議が行われた結果、米国バイエル社の回答が同年7月30日付けで了承されました。米国バイエル社からの申請（2002年9月6日）に基づき、外国政府向けのGMP証明書^{1,2}（CFG: Certificate to foreign government）が2002年9月13日付けでFDAから発行されました（別添資料1）。これにより、FDAから指摘を受けた環境モニタリング問題については、解決したものと考えられます。

その後、2004年1月及び2005年4月にFDAのGMP査察が実施されましたが、環境モニタリングに関する指摘事項はありませんでした。この査察結果を受けて、米国バイエル社からの申請（2005年9月1日）に基づき、外国政府向けのGMP証明書が2005年9月20日付けでFDAから発行されました（別添資料2）。

2000年末のGMP査察で指摘された環境モニタリング問題に関して、2004年以降に実施された定期的GMP査察にて指摘事項が出されていないことから、改善策が機能し奏功しているものと考えています。また、2001年4月に輸入を再開した後現在に至るまで、弊社及び感染研において実施された試験検査はすべての輸入ロットが合格しております。

以上、米国バイエル社パークレー工場における製造工程中の環境モニタリング問題が解決されてから約3年以上が経過していること、弊社及び感染研における試験検査の結果、これまでに輸入されたロットに問題は認められていないことから、感染研による試験検査を不要とし、GMPに基づく通常の自社試験検査による出荷判定により出荷できるよう、ご検討頂きますようお願い申し上げます。

以上

引用資料

- * 1 : Guidance for Industry. FDA Export Certificates (April 2005)によると、外国政府への GMP 証明書は、FDA が実施した直近の GMP 査察結果から現行の GMP 基準を遵守している場合、FDA が発行する証明書。証明書の有効期間は 2 年間とされている。
- * 2 : 医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（厚生労働省令第百七十九号、平成 16 年 12 月 24 日）では、品質管理のために必要な業務として、当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認するよう求められている。そのひとつとして、米国 FDA 発行の CFG が挙げられる。

国立感染症研究所での試験検査項目

(遺伝子組換え血液凝固第Ⅷ因子に関する依頼試験)

「生物学的製剤基準」乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子の検定基準)

試験項目	規格
1. たん白質含量試験	一般試験法のたん白窒素定量法を準用して試験するとき、1単位当たり5mg以下でなければならない。
2. 凝固性たん白質含量試験	乾燥人フィブリノゲンの3.4凝固性たん白質含量及び純度試験を準用して試験するとき、1単位当たり凝固性たん白質量は2mg以下でなければならない。
3. 無菌試験 *	一般試験法の無菌試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。
4. 異常毒性否定試験 *	一般試験法の異常毒性否定試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。
5. 発熱試験	一般試験法の発熱試験法を準用して試験するとき、適合しなければならない。ただし、投与量は動物の体重1kgにつき10単位とする。
6. 力価試験	試験の成績から検体1mL中の第Ⅷ因子活性を求めるとき、10単位以上であり、かつ、表示量の80%以上でなければならない。

* 平成18年4月1日より項目削除

参考



医薬監麻発第479号

医薬血発第19号

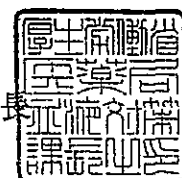
平成13年4月19日

国立感染症研究所長 殿

厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課長



厚生労働省医薬局血液対策課長



遺伝子組換え型第Ⅷ因子製剤の検査依頼について

バイエル薬品株式会社が入力・販売している血液凝固第Ⅷ因子製剤「コージネイト」については、本年3月9日より製造元の米国バイエル社からの輸入が一時的に停止しており現在市場においては品薄の状態になっている。

今般、当該製品の輸入が再開されることになったが、当該企業より、今後輸入するすべてのロットについて貴所において製品試験を実施し、有効性及び安全性を確認したうえで販売を再開する旨の連絡があった。（別紙資料）

については、当該製品の市場への速やかな供給をはかるため、当該企業からの血液凝固第Ⅷ因子製剤「コージネイト」の試験検査依頼について、当分の間特段のご配慮をお願いする。