資料３－１

供血者からの遡及調査の進捗状況について
（目次）

○　供血者からの遡及調査の進捗状況について
（平成21年4月16日付け血液対策課事務連絡）

○　供血者からの遡及調査の進捗状況について（回答）
（平成21年4月21日付け日本赤十字社提出資料）

○　薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況
（平成21年1月　～　平成21年4月分）

○　「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の
実施状況について

○　血漿分画製剤のウイルス安全対策について
（平成15年11月7日付け医薬食品局4課長通知）

事　務　連　絡
平成２１年4月１６日

日本赤十字社血液事業本部　御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局
厚生労働省医薬食品局血液対策課

供血者からの遡及調査の進捗状況について

標記につきましては、平成２１年１月１４日付け血安第９号にて貴社血液事業本部長より資料の提出があり、これを平成２０年度第４回血液事業部会運営委員会に提出したところです。今般、平成２１年５月１４日（木）に平成２１年度第１回血液事業部会運営委員会が開催されることとなりましたので、下記の事項について改めて資料を作成いただき、平成２１年４月２１日（火）までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。

記

１．「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）に基づく遡及調査に係る以下の事項
①　調査の対象とした献血件数
②　上記①のうち、個別ＮＡＴ検査を実施した件数
③　上記②のうち、陽性が判明した本数
④　上記①のうち、医療機関に情報提供を行った件数
⑤　上記③のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数
⑥　上記⑤のうち、受血者情報が判明した件数
⑦　上記⑥のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数

２．資料の作成に当たっての留意事項
①　本数又は件数については、病原体別及びその合計を明らかにすること。また、平成１５年１２月２２日付け血企第４１９号で示されたとおり、上記１の③～⑥については、対象期間ごとに本数又は件数を記載すること。
②　本数又は件数については、平成２１年１月１４日付け血安第９号の提出時において判明したものに、その後の遡及調査の進展状況を反映させて記載すること。

血 安 第 １ ８ ４ 号
平成２１年4月２１日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社
血液事業本部長

供血者からの遡及調査の進捗状況について（回答）

平成 21 年 4 月 16 日付事務連絡によりご連絡のありました標記の件について、別紙により回答いたします。

別紙

供血者から始まる遡及調査実施状況

平成21年2月28日現在

対象期間	平成11年4月1日～平成18年3月31日			平成18年4月1日～平成19年3月31日			平成19年4月1日～平成20年3月31日			平成20年4月1日～平成21年2月28日		
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV
① 調査の対象とした献血件数												
1）遡及調査の対象件数	23,104			2,193			2,694			5,084		
② 上記①のうち、個別NAT検査を実施した本数（検体数）												
1）本数（検体数）	23,104			2,193			2,694			5,066		
2）実施率	100%			100%			100%			99.6%		
③ 上記②のうち陽性が判明した本数												
本数	311	3	1	60	1	0	25	0	0	84	0	0
④ 上記①のうち医療機関に情報提供を行った件数												
1）血液製剤数（総数）	33,114			2,408			2,867			3,875		
個別本数				2,062	288	58	2,444	345	78	3,398	415	62
2）情報提供数	33,114			2,408			2,708			3,237		
個別件数				2,062	288	58	2,319	317	72	2,927	250	60
＊平成11年4月1日～平成17年3月31日までの情報提供数には、医療機関の廃院等による追跡不能数930件を含む												
⑤ 上記③のうち医療機関へ供給された製剤に関する報告件数												
1）使用された本数	326	3	1	51	2	0	26	0	0	69	0	0
2）医療機関調査中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3）院内で廃棄	16	0	0	2	0	0	2	0	0	3	0	0
4）不明	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	349	4	1	53	2	0	28	0	0	72	0	0
⑥ 上記⑤のうち、受血者情報が判明した件数												
1）陽転事例	17	1	1	4	1	0	4	0	0	3	0	0
2）非陽転事例	69	0	0	11	0	0	9	0	0	20	0	0
3）死亡	118	2	0	31	1	0	10	0	0	30	0	0
4）退院・未検査	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5）陽性だが輸血前不明	7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
計	226	3	1	47	2	0	23	0	0	53	0	0
＊個別NAT陰性（NATウインドウピリオド）の遡及調査対象血液の輸血により、受血者が陽転した例を含む												
⑦ 上記⑥のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数												
報告件数	16*	1	1	5	1	0	4	0	0	3	0	0
ウイルス別合計	HBV：28　HCV：2　HIV：1											

＊受血者情報の陽転事例のうち医薬品感染症報告が行われていない平成12年3月の事例は、献血血液が遡及調査の対象（個別HBV-NAT陽性）となり、受血者の陽転化情報が得られたが、患者は原疾患により死亡した事例である。

薬事法第７７条の４の３に基づく回収報告状況

○平成２１年１月～平成２１年４月

報告日	回収開始年月日	回収対象製品	製造番号	対象本数
平成21年1月7日	平成20年12月29日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	78-8626-0536	1
平成21年1月15日	平成21年1月9日	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」400mL由来	32-2329-9835	1
平成21年1月15日	平成21年1月14日	照射濃厚血小板「日赤」	20-0137-7967	1
平成21年1月19日	平成21年1月15日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	51-1127-4066	1
平成21年1月19日	平成21年1月17日	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」400mL由来	15-1825-4862	1
平成21年1月26日	平成21年1月23日	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」400mL由来	37-1227-0691	1
平成21年2月6日	平成21年2月5日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	78-8529-5190	1
平成21年2月18日	平成21年2月13日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」200mL相当由来	34-0419-3472	1
平成21年2月27日	平成21年2月23日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」200mL相当由来	15-0519-1753	1
平成21年3月5日	平成21年2月27日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	50-0325-2432	1
平成21年3月9日	平成21年3月5日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	01-2328-2531	1
平成21年3月9日	平成21年3月7日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	36-9523-3364	1
平成21年3月12日	平成21年3月6日	照射濃厚血小板「日赤」	45-2036-9668	1
平成21年3月12日	平成21年3月8日	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」400mL由来	32-2329-0072	1
平成21年4月8日	平成21年4月6日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	01-3126-2963	1
平成21年4月13日	平成21年4月8日	照射赤血球濃厚液-LR「日赤」400mL由来	42-0322-5829	1
平成21年4月24日	平成21年4月22日	新鮮凍結血漿-LR「日赤」400mL相当由来	01-4120-2786	1
平成21年4月30日	平成21年4月27日	赤血球濃厚液-LR「日赤」	12-1120-1101	1

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の実施状況について
（平成２１年５月１４日時点）

○　経　緯

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」（平成１５年１１月７日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号。以下「通知」という。）の実施状況について、(社)日本血液製剤協会に所属し、血漿分画製剤を製造又は輸入している会員企業に対し報告を求めたところ、以下の結果が得られた。

①　通知記の３（１）前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無

国内製造業者４社及び輸入販売業者５社のいずれにおいても、ウイルス・プロセスバリデーションが行われていた。

②　上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

国内製造業者４社及び輸入販売業者５社のいずれにおいても、必要な書類等の整理及び保存が行われていた。

③　通知記の３（１）後段に規定するウイルスクリアランス指数が９未満の製剤の有無及び該当する製剤がある場合は、ウイルスの除去・不活化の工程の改善の検討状況

ウイルスクリアランス指数が９未満の製剤は、海外血漿を原料とし、日本国内に輸入されている２製剤がある。国内血漿を原料としている製剤及び輸入血漿を原料とし、日本国内で製造されている製剤には、９未満の製剤はない。

該当する製剤がある製造業者又は輸入販売業者の製造元においては、バリデーション結果の見直し、新たな不活化工程の追加等の検討等が行われている。

なお、米国及び欧州で採血された場合は、それぞれの地域における遡及調査ガイドラインに基づいた対応がなされている。

④　通知記の３（２）に規定する原料のプールにおけるＮＡＴの実施の有無

国内製造業者４社及び輸入販売業者５社の製造元のいずれにおいても、原料のプールにおけるＮＡＴ検査が実施されている。

⑤　通知記の６に規定する添付文書の改訂の有無

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討が行われ、平成15年12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承を得たところであり、平成16年1月から2月にかけて、血漿分画製剤及び人血液を用いる血液製剤代替医薬品の添付文書が改訂された。

ただし、血漿分画製剤のうち２製剤については改訂が行われていない。当該製剤の製造業者によると、これらについては新規の流通を行う予定がないが、１製剤については、(独)医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品の添付文書情報（検索ページ）」に改訂済みの添付文書を掲載し、もう１製剤については製品有効期間終了に伴い当該添付文書情報から削除された。

（※　破線部　：平成16年４月時点からの更新）
（※　二重線部：平成17年１月時点からの更新）
（※　波線部　：平成17年２月時点からの更新）

薬食審査発第 1107001 号
薬食安発第 1107001 号
薬食監発第 1107001 号
薬食血発第 1107001 号
平成１５年１１月　７日

（社）日本血液製剤協会理事長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

標記については、平成１５年１０月２４日に開催された平成１５年度第３回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成１５年９月１７日に開催された平成１５年度第３回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査（以下「ＮＡＴ」という。）を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」（平成１０年１１月２日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡）については、本通知をもって廃止することとします。

記

1　血漿分画製剤（以下「製剤」という。）の製造前には、生物由来原料基準（平成１５年厚生労働省令第２１０号）第２の２の（６）の規定に則り、その原血漿について、ウイルス（ＨＢＶ、ＨＣＶ及びＨＩＶをいう。以下同じ。）のＮＡＴを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2　副作用等の報告（薬事法（昭和３５年法律第１４５号）第７７条の４の２第１項及び第２項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にＮＡＴを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとすること。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとすること。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している５０プールのＮＡＴにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（$\log_{10}$ 値）で表したものをいう。以下同じ。）が９以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成１５年度第３回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとすること。

3　２の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

（１）ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和３１年法律第１６０号）の第７条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が９未満である製剤については、早期

にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

（２）原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてＮＡＴを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該ＮＡＴの検出限界が１００ＩＵ／ｍｌの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

４　以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。

（１）遡及調査等により原血漿にＮＡＴで陽性となった血液の混入が判明した場合。

（２）３の（２）に規定する原料のプールを製造した際の検査でＮＡＴの陽性が判明した場合。

なお、当該報告があった場合は、「ＮＡＴガイドライン（仮称）」が策定されるまでの間、第三者機関においてＮＡＴの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。

５　副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別にＮＡＴを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、３の（１）及び（２）に掲げる措置が講じられていない等、２の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」（平成１２年３月８日付け医薬発第２３７号別添１）の規定に則り、当該製剤（ロット）を回収すること。

なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤（ロット）と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤（ロット）を回収すること。

６　既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」（平成１５年５月１５日医薬発第 0515005 号）に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の１.（１）⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

・　製剤の原材料である血液については、ミニプールでＮＡＴを実施し、ウイルスのＤＮＡ又はＲＮＡが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールＮＡＴの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。