

血企第503号
平成15年12月22日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社 事業局長

血液製剤に関する報告事項等について

平成15年12月9日付事務連絡によりご依頼のありました標記の件については、下記のとおり回答いたします。

記

血液製剤に関する報告事項

第1 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いて報告された「輸血用血液の安全対策について」のその後の進捗状況
⇒別紙1のとおり

第2 平成15年10月1日付けで報告された輸血用血液製剤で緑膿菌の感染が疑われる事例に係る以下の事項

① 輸血された人赤血球濃厚液の原料血液から製造された新鮮凍結血漿の検査結果（検査を実施した施設ごとに示すこと。）

⇒試料：該当新鮮凍結血漿4本

1) 無菌試験および塗末試験結果

・公立衛生研究所 無菌試験結果は、4本全てについて「適」
塗末試験結果は、4本全てについて「検出せず」

2) 培養試験結果

・大学病院細菌検査室 4本全てについて好気性菌・嫌気性菌「陰性」

3) エンドトキシン検査結果

・民間衛生検査所 4本全てについて「5.0pg/mL以下」
(基準値10以下)

4) 抗顆粒球抗体に関する検査結果

・日本赤十字社中央血液センター 4本全てについて「陰性」

5) 抗HLA抗体に関する検査結果

・日本赤十字社中央血液センター 4本全てについて「陰性」

② 国内外の輸血用血液の細菌汚染事例のうち、新鮮凍結血漿から細菌が検出された事例に関する論文または報告

⇒ ヒトの血漿中には-25℃までは種々の細菌が残存する可能性を示した報告¹⁾、無菌試験の結果、新鮮凍結血漿中の細菌の存在を認めたとする報告^{2),3)}が存在する。

日本赤十字社が平成10年度から平成12年度に生物学的製剤基準に基づき実施した無菌試験において菌が検出されたのは、人全血液 6,977 件中 2 件(0.03%)、人赤血球濃厚液 137,496 件中 53 件(0.04%)、新鮮凍結人血漿 21,813 件中 7 件(0.03%)であった⁴⁾。すなわち、新鮮凍結血漿からも、全血製剤および赤血球製剤とほぼ同率で菌が検出されている。

③ 細菌が検出された人赤血球濃厚液と同じ原料血液から製造された新鮮凍結血漿から細菌が検出されない可能性に関する論文または報告

⇒ 全血にコアグララーゼ陰性の Staphylococcus を実験的に添加して成分製剤を調製したもののについて細菌検査を行った研究において、赤血球は低量接種で 12/19 陽性、高量接種で 16/18 陽性、一方、凍結血漿は低量接種で 4/19 陽性、高量接種で 7/18 陽性であり、凍結の前後での変化はなかったという報告がある⁵⁾。

第3 平成15年10月2日付けで報告された輸血用血液製剤でエルシニアの感染の疑われる事例について、輸血された人赤血球濃厚液の原料血液から製造された新鮮凍結血漿の検査結果(平成15年10月16日付けで報告のあった地方研究所の検査結果以外のものを検査を実施した施設ごとに示すこと。)

⇒ 該当新鮮凍結血漿、人赤血球濃厚液のセグメント中血液、保管検体の血球

1) 培養試験、塗末試験、エルシニア遺伝子検査 (PCR)

・ 公立衛生研究所 I 全ての検体について「陰性」又は「菌を認めず」

該当保管検体の血球

2) 培養試験、エルシニア遺伝子検査 (PCR)

・ 公立衛生研究所 II 全ての検体について「陰性」

該当新鮮凍結血漿

3) 培養試験

・ 大学病院細菌検査室 好気性菌・嫌気性菌 「陰性」

該当新鮮凍結血漿及び保管検体の血漿

4) エルシニアに対する抗体検査 (ウィダーール反応検査)

・ 公立衛生研究所 II 全ての検体について「陰性」

該当新鮮凍結血漿

5) エンドトキシン検査

・ 民間衛生検査所 「5.0pg/mL以下」(基準値10以下)

第4 平成15年10月22日付けで報告された輸血用血液製剤でG型肝炎ウイルスの感染が疑われる事例に係る以下の事項

① 保管検体から検出されたG型肝炎ウイルスの遺伝子型と受血者から検出された同ウイルスの遺伝子型

⇒ 現在調査中

② G型肝炎ウイルスが検出された血液の供血者に係る以下の事項

1) この事例以外に献血を行った日時(当該は平成15年4月24日)

⇒ 別紙2のとおり

- 2) 上記1)において採血された血液の保管検体の検査結果
⇒ 別紙2のとおり
- 3) 上記1)において採血された血液に由来する血液製剤の使用状況
⇒ 別紙2のとおり
- 4) 上記3)における血液製剤に関する副作用等の報告を行った日時
⇒ 医療機関からの副作用報告はありません

第5 ヒトパルボウイルス B19 関連

- ① ヒトパルボウイルス B19 に関する問診の事項
⇒ 別紙3のとおり
- ② 上記①に関して、平成14年度に日本赤十字社に報告された3症例（日本赤十字社中央血液センター医薬情報部作成「輸血情報 0310-77」に掲載されたもの。）及び平成15年11月13日付けで報告された事例における輸血用血液の原料血液を供血した者の問診の結果
⇒ 別紙4のとおり
- ③ 血液製剤の製造工程における同ウイルスに関する検査の内容
⇒ RHA法（Receptor-mediated Hemagglutination）
- ④ 同ウイルスに関する添付文書の記載
⇒ 別紙5のとおり
- ⑤ その他同ウイルスに関する安全対策
⇒ ウイルス不活化の導入やハイリスク患者への対策など輸血専門家等の意見を聞きながら今後の安全対策を検討する予定である

- ## 第6 平成12年8月10日付けで完了報告のあった輸血用血液製剤で肺炎球菌の感染が疑われる事例について、追加情報があれば、その情報
- ⇒ 平成15年9月12日付けで国（安全対策課、血液対策課）に追加情報を報告した以降はありません。

参考文献

1. 遠山博：輸血の副作用合併症，輸血学改訂第2版，中外医学社，419，1989。
（原文：Jezkova Z: Frozen human plasma and bacterial contamination. Blut 25: 249-254, 1972.）
2. Illert WE, et al： Bacterial contamination of single-donor blood components. Transfus Med. 5: 57-61, 1995
3. 橋本浩司他：血液製剤における細菌汚染とその防止策，エフ・コピント富士書院，173-181，2002.
4. 日本赤十字社：輸血情報 0203-69，2002.
5. Holden, F. et al.： Coagulase-negative staphylococcal contamination of whole blood and its components: the effects of WBC reduction. Transfusion. 40: 1508-1513, 2000.

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

第1 通知の実施状況に係る以下の事項

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及び実施した場合は、その結果

⇒ 日本赤十字社が製造・供給している乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」、人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」、抗 HBs 人免疫グロブリン製剤「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、平成 11 年 8 月 30 日付厚生省医薬安全局長通知「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドラインについて」に沿ったウイルス・プロセスバリデーションを実施している。その結果を別紙 6 に示した。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

⇒ 当該書類等は製造所の GMP に関する規定に従い、整理保存している。

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

⇒ 日本赤十字社の血漿分画製剤のうち 9 以上のウイルスクリアランス指数を示すことができている製剤は「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」である。今般、9 以上のウイルスクリアランス指数が必要とされたことから、本製剤の製造工程においてウイルス除去効果が期待できるアルコール分画のろ過工程（SⅢのろ過工程）を評価対象に加えることとし、予備試験を行った結果、別紙 7 に示したように、工程全体として 9 以上のウイルスクリアランス指数が得られた。

④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおける NAT 検査の実施の有無

⇒ 実施している。

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

⇒ (社)日本血液製剤協会添付文書検討委員会と協議し作成した添付文書改訂案について、平成 15 年 12 月 17 日、厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ文」等を用いた情報伝達を徹底して行う。

⑥ 上記①から⑤について、実施していない事項があれば、当該事項ごとの実施時期の目途若しくは検討状況

⇒ 該当なし

第2 ヒトパルボウイルス B19 が混入した原血漿から製造された血漿分画製剤の安全性評価等に係る以下の事項

① 国内で製造され又は国内に輸入されている血漿分画製剤について同ウイルスの感染が疑われた事例の有無及び該当事例がある場合は、その事例の調査結果

⇒ 人血清アルブミン製剤「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」及び抗 HBs 人免疫グロブリン製剤「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、これまでに、これらの製剤によるヒトパルボウイルス B19（以下、B19）感染が疑われた事例は報告されていない。

一方、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子製剤「クロスエイト M」については、本製剤投与

による一過性の B19 感染が疑われた事例が一例、平成 9 年 9 月に報告されている^{1,2)}。

日本赤十字社では平成 9 年 8 月、「クロスエイト M」の製造工程に孔径 35nm のウイルス除去膜によるナノフィルトレーションを導入し、さらに平成 9 年 9 月には全ての献血血液について B19 の RHA (Receptor-mediated Hemagglutination) 検査を導入しており、その後製造された「クロスエイト M」による感染が疑われた事例は報告されていない。

② 血漿分画製剤の製造工程において同ウイルスの検査の実施の有無及び実施している場合は、混入する理論的可能性のある最大ウイルス量

⇒ 日本赤十字社では全ての献血血液について RHA 検査を実施し、陽性の血漿を排除している。さらに血漿分画製剤の製造用プール血漿及び全ての血漿分画製剤の最終製品について B19 の核酸増幅検査（以下、NAT）を実施している。

製造用プール血漿はその多くで B19 DNA が検出されるが、別添 1 及び 2 の論文に示されているように、献血血液についての RHA 検査導入以降、製造用プール血漿の B19 DNA 含量は著しく減少している。

「赤十字アルブミン 20」、「赤十字アルブミン 25」及び「抗 HBs 人免疫グロブリン『日赤』」については、RHA 検査実施以前もまた以後も、最終製品において全ロットで NAT 陰性である。一方、「クロスエイト M」については、別添 1 及び 2 の論文に示されているように、製造工程変更の効果も相俟って RHA 検査導入以降、最終製品で NAT 陰性となっている。したがって、いずれの血漿分画製剤についても、最終製品に混入する理論的可能性のある最大ウイルス量は 38 IU/mL (NAT の 95%検出限界) である。

③ 血漿分画製剤の製造工程における同ウイルスに係るウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無及び実施している場合は、その結果

⇒ B19 は脂質膜を有しない DNA ウイルスであることから、モデルウイルスとして適切と考えられるブタパルボウイルス (PPV) 及び B19 自体を用いてウイルス・プロセスバリデーションを行っている。その結果を別紙 8 に示した。

参考文献

1. 松井ら：モノクロナール抗体精製第Ⅷ因子製剤によるヒトパルボウイルス B19 感染症にて骨髓低形成性貧血を発症した血友病 A。日本小児血液学会誌 11: 289 (1997)。
2. H.Matsui et al.: Transient Hypoplastic Anemia Caused by Primary Human Parvovirus B19 Infection in a Previously Untreated Patient With Hemophilia Transfused With a Plasma-Derived, Monoclonal Antibody-Purified Factor VIII Concentrate. J.Pediatric Hematology/Oncology 21(1), 74-76 (1999)。
3. A.Omar et al.: Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration. Transfusion 42, 1005-1010 (2002)。
4. J.Blumel et al.: Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. Transfusion 42, 1011-1018 (2002):

安全対策に対する日本赤十字社の取り組み（7項目）

1. 遡及調査自主ガイドライン作成

日本赤十字社では独自の遡及調査のガイドラインを年内を目途に作成中です。まとめ次第、厚生労働省及び審議会（安全技術調査会）での検証をお願いすることとしております。

2. 新鮮凍結血漿（FFP）の貯留保管

献血者の協力を得て、有効期間が1年間のFFPを6か月間貯留保管することで、遡及調査などで判明する感染の疑いのあるFFPが医療機関に供給されることを防ぎます。

まず、2か月間の貯留を平成16年1月に行い、平成17年10月には6か月間の貯留を行います。

3. 輸血用血液の感染性因子の不活化技術の導入

血液に含まれている可能性があるウイルスや細菌などの感染性因子を不活化させて、感染の予防を目指します。

海外で最も承認手続きの進んでいる血小板の不活化法に必要な機器とキットを血液センターに搬入し、ウイルスと細菌を用いて、今年度中に感染性因子の不活化の確認及び技術導入に係る評価を予定しております。

また、最良のものを目指して他の方法についても評価・検討を続けてまいります。

4. 核酸増幅検査（NAT）の精度向上

NATを行う検体のプール数は50本で実施しておりますが、プール数を少なくして検査精度の向上を目指します。

国内外の試薬会社や自動システム開発会社等と共同で大量検体のNATが可能で、より自動化された機器、更に現行以上にウイルスの検出が

可能な試薬の開発を目指しております。今年度中に一つの試薬について検討を始めることとしております。

5. 医療機関での輸血後感染症に関する全数調査

現在の輸血用血液の出庫基準を満たした上で供給している輸血用血液の安全性を検証するために、今年度中に複数の地域で医療機関の協力を得て、輸血前と輸血後の患者さんの追跡調査を1年間させていただくこととしております。

6. E型肝炎ウイルス（HEV）について

厚生労働科学研究班と共同して、全国の血液センターでALT（肝臓に多く含まれる酵素）値が高く輸血に使用されなかった血液について、E型肝炎の原因ウイルスであるHEVの核酸（RNA）と抗体の陽性率を調査し、結果を輸血の安全性に活用いたします。

現在、血液センターでALT値が高く輸血に使用されなかった血液について、HEVのRNAの検査を実施しております。

7. 保存前白血球除去の開始

輸血した血液細胞（白血球中のリンパ球）が原因でおこる発熱などの輸血副作用の予防を目指します。

成分採血由来の血小板製剤については、採血用キットを製造しているメーカーでフィルター付キットの在庫が確保され次第、血液センターで使用を始め、平成16年7月にはすべて白血球除去済みの製剤に切り替えることとしております。

成分採血由来の血漿製剤については平成17年度中、また、全血採血由来の製剤については、フィルターを組み込んだ採血バッグの操作性、全血採血装置、血液自動分離装置、ろ過スタンドなどの周辺機器の改良が終了する平成18年度中にすべて白血球除去済みの製剤に切り替えることとしております。

第4 平成15年10月22日付けで報告された輸血用血液製剤でG型肝炎ウイルスの感染が疑われる事例

HGV-NAT陽性献血者の献血・製剤情報

	採血日	HGV-NAT	製品	使用状況
	15.11.23	未検査	原料血漿	貯留保管中
	15.6.29	陽性	FFP-2	供給済
			RC-MAP-2	供給済
			原料血漿	貯留保管中
当該	15.4.24	陽性	PC-10	供給済
			原料血漿	貯留保管中
	14.10.30	陽性	FFP-2	供給済
			1r-RC-MAP-2	供給済
			原料血漿	供給済
	14.2.4	検査中	原料血漿	供給済
	14.1.18	検査中	原料血漿	供給済
	13.11.9	検査中	FFP-5	供給済
	13.7.6	検査中	FFP-2	供給済
			RC-MAP-2	減損廃棄
			原料血漿	供給済
	12.9.5	検査中	WB-2	減損廃棄
	12.2.5	検査中	WB-2	減損廃棄