

## 血液製剤に関する報告事項について

- ・ 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ついて . . . . . 1
- ・ 輸血用血液製剤でHIV感染が疑われる事例について… 2
- ・ 血液製剤に関する報告事項について . . . . . 3  
(平成16年2月4日付け血液対策課事務連絡)
- ・ 血液製剤に関する報告事項について . . . . . 4  
(平成16年3月3日付け日本赤十字社提出資料)
- ・ 血漿分画製剤のウイルス安全対策について(差替)… 5  
(平成16年3月3日付け日本製薬株式会社提出資料)  
(平成16年3月3日付け日本赤十字社提出資料)  
(平成16年2月2日付けアベンティス・ファーマ株式会社資料)  
(平成16年2月27日付け鳥居薬品株式会社提出資料)

## 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ついて

### 1. 経緯等

平成15年10月22日、日本赤十字社から、個別NAT検査の結果、輸血（人血小板濃厚液）によるG型肝炎ウイルスの感染が疑われる症例について報告があった。現在、日本赤十字社において、調査を実施中。

### 2. 事例

33歳の男性。急性骨髄性白血病の治療のため、平成15年4月17日から8月15日まで、赤血球濃厚液を合計26単位、人血小板濃厚液を合計230単位を輸血。

この間、定期的に肝機能検査を実施していたが、5月8日以降、肝機能が徐々に増悪、7月11日には肝生検にて脂肪肝を確認。

8月16日、G型肝炎ウイルスを検出、輸血前の4月9日に採取した患者の検体からは同ウイルスを検出しなかったことから、輸血による感染が疑われている。

9月中旬にはGOT値及びGPT値が共に100 IU/mL台に上昇。9月下旬にはGOT値及びGPT値が共に30~60 IU/mL台に下降した。

その後、患者が転院したために、以後の容態については不明である。

### 3. 状況

輸血された輸血用製剤について

- ・当該患者には、合計36人の供血者から採血された赤血球製剤及び血小板を輸血。
- ・供血者の保管検体36本のNAT検査の結果、1本からG型肝炎ウイルスを検出（当該保管検体は人血小板濃厚液に由来）。
- ・当該製剤に関わる血漿は、使用されないよう措置済。
- ・供血者の献血状況及び当該供血者に由来する血液製剤の使用状況等については、日本赤十字社報告のとおり。なお、当該供血者に由来する本件以外の血液製剤に関しては、医療機関からの副作用等報告は寄せられていない。
- ・平成16年1月19日の日本赤十字社の報告によると、当該保管検体と患者検体中のウイルスの塩基配列は一致している。

#### 【参考】

G型肝炎ウイルス（HGV）：

1995年に発見された肝炎ウイルス。主要な感染ルートは輸血。病態や予後については、未だ不明な点が多い。専門家によると、健常人からもこのウイルスが検出されることから、このウイルスによって、肝炎を起こすことはないというのが、世界の多勢の見識とのこと。

## 輸血用血液製剤で HIV 感染が疑われる事例について

### 1. 経緯等

平成15年9月5日、後天性免疫不全症候群発生届にて感染経路として輸血が考えられる HIV 感染者が報告されたとの情報を入手。同日、当該報告医が、同事例について副作用感染症報告を日本赤十字社に提出、これを受けて同社による調査が開始され、その結果が、平成15年10月30日に開催された第95回エイズ動向委員会（委員長：吉倉廣国立感染症研究所長）に報告された。

### 2. 事例

50歳代の男性で平成15年の3月～7月に赤血球製剤（MAP16単位）の輸血を受けた後、実施した血液検査においてHIV感染を確認（WB検査陽性）。報告医は感染経路として輸血を疑っている。

### 3. 事実関係

#### 1) 輸血された輸血用血液製剤について

- ・当該感染者には、8人の供血者から採血された赤血球製剤（MAP）が8本（保管検体の個別NATはいずれも陰性）投与された。

#### 2) 他の血液製剤への影響について

- ・投与された赤血球製剤の原料血液からは、他に新鮮凍結血漿と血漿分画製剤用の原料血漿が製造されていた。
- ・原料血漿については流通を停止。
- ・新鮮凍結血漿については3本が製造されており、既に他の医療機関で3名の患者に投与されていた。（他に行方不明の製剤はない。）

#### 3) 新鮮凍結血漿の投与を受けた3名について

- ・1名は既に原疾患により死亡
- ・残り2名については輸血後（約6ヵ月後）の抗体検査で陰性。

### 4. エイズ動向委員会での専門家からの意見

記者会見では、「HIV の感染が輸血用血液製剤によるか追求すれば、患者のプライバシーに関わりうるケースである。」との発言があった。

### 5. エイズ動向委員会後の事実経過

- 1) 健康状態の確認を行っていた2名の受血者は、いずれも感染していなかったことが確認された。
- 2) 供血者の次回献血での検査については、平成16年3月8日現在、8名中3名が来訪し、感染していなかったことが確認された。

### 6. 今後の対応

当該感染者のプライバシーの最大限尊重を徹底しつつ、引き続き調査を継続するよう指導してまいりたい。

事 務 連 絡

平成16年2月4日

日本赤十字社事業局 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

### 血液製剤に関する報告事項について

血液事業の推進に御努力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、標記につきましては、平成16年1月19日付け血企第21号にて貴社から報告をいただいたところですが、平成16年3月8日（月）に平成15年度第6回血液事業部会安全技術調査会が開催されますので、下記の事項について資料を作成いただき、平成16年3月3日（水）までに当事務局あて提出いただきますようお願いいたします。

なお、資料の作成に当たっては、供血者、患者及び医療機関の名称並びにこれらの所在地若しくはこれらの事項が特定できる情報を記載しないよう、個人情報及び法人情報の保護に特段の御配慮をお願いいたします。

### 記

- 第1 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤でH I Vの感染が疑われる事例について、残る5人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
- 第2 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ついて、患者の容態に関する情報
- 第3 平成16年1月19日付け血企第21号中（追加情報について）の第1について、その後の進捗状況

血企第77号  
平成16年3月3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について

平成16年2月4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。

- 第1 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤で HIV の感染が疑われる事例について、残る5人の供血者のその後の検査結果。  
来訪がなければ、その旨。

平成16年3月3日現在において、その後の献血はありません。  
来訪をお願いする場合は、献血受付時に事前にインフォームドコンセントが必要と考えておりますが、依頼すべきか否かについては、今後厚生労働省と協議しながら取り進めたいと考えております。

- 第2 平成15年10月22日付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ついて、患者の容態に関する情報

平成15年8月中旬：G型肝炎ウイルスを検出

平成15年9月中旬：GOT、GPT値が共に100 IU/mL台に上昇

平成15年9月下旬：GOT、GPT値が共に30~60 IU/mL台に下降

その後、転院されたために以後の容態については不明。

- 第3 平成16年1月19日付血企第21号中(追加情報について)の第1について、その後の進捗状況

各項目については、予定通り行われております。

平成 16 年 3 月 3 日

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 御中

日本製薬株式会社

### 血漿分画製剤のウイルス安全対策について（回答）

平成 15 年 12 月 9 日付事務連絡にてご依頼のありました掲題の件に関し、12 月 18 日付にてご報告申しあげましたが、

「第 1 通知の実施状況にかかわる以下の事項」

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

に關しまして、以前のウイルス・プロセスバリデーション試験実施時に評価していなかった工程も対象として、且つ最新の精度の良い測定法を用いたウイルス・プロセスバリデーションを順次実施しておりますので、下記の通りご報告致します。

記

ウイルスクリアランス指数における、H I V に関して別紙に示しますように国内献血血漿由来製剤の 1 製品、輸入血漿由来製剤の 3 製品、計 4 製品についてご報告します。

（1）国内献血血漿由来製剤の 1 製品について

英国 BIORELIANCE 社(米国 FDA、OECD 等の GLP に適合している GLP 対応施設)にて本製品の製造工程について、ウイルス除去膜処理、アルコール分画、加熱処理の工程で、各々 $\geq 4.54$ 、 $1.89$ 、 $\geq 5.84$ （合計 $\geq 12.27$ ）と H I V に対して有効な除去・不活化成績が得られました。よって、本成績はウイルスクリアランス指数 9 以上をクリアーしており、安全な製剤であると判断します。

(2) 輸入血漿由来製剤の3製品について

3製品の製造工程ではCohnの低温エタノール分画法、ウイルス除去膜処理の工程で各々 $\geq 4.29$ 、 $\geq 3.79$ とHIVに対して有効な除去・不活性化成績が得られています。本成績はウイルスクリアランス指数9以上を表面上クリアーしていませんが、ウイルス・プロセスバリデーション試験実施時に評価していなかった工程も対象とし、且つ最新の精度の良い測定法を用いたウイルス・プロセスバリデーションを実施することで、ウイルスクリアランス指数9以上をクリアーしている事が確認できるものと考えております。

そのウイルス・プロセスバリデーションを英国 BIORELIANCE 社(米国 FDA、OECD 等の GLP に適合している GLP 対応施設)にて実施し、本年5月にはウイルス・プロセスバリデーション成績をご報告させて頂く予定です。

以上

血企第83号  
平成16年3月3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

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

平成16年2月4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。

平成15年12月22日付血企第503号で報告した第1に対する回答（別紙1）については、平成15年度第5回血液事業部会安全技術調査会資料B中血液製剤に関する報告事項について（平成16年1月19日付血企第2-1号）追加情報についての第1において回答済みであり、当該内容のその後の進捗状況については、平成16年3月3日付血企第77号の記書第3で回答した通りです。

なお、上記以外の報告事項については、訂正又は再提出の希望はありません。



平成 16 年 2 月 2 日

厚生労働省 医薬食品局  
血液対策課 金井雅利課長 様

アベンティス ファーマ株式会社

## 「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の報告書

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「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」に基づき、平成 15 年 12 月 9 日付けの薬事・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 血液対策課の事務連絡により下記ご報告申し上げます。

### 記

本、資料につきましては、一般には報告書のみを公開（添付資料は非公開）でお願い申し上げます。

#### 第 1 通知の実施状況に係る以下の事項

① 通知記の 3(i) 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

血漿分画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したウイルス・プロセスバリデーションの結果を添付します（添付資料 1）。

尚、「アルブミン 5%」、「アルブミン 25%」につきましては、両製剤の製造方法が、無菌充てん工程直前の濃縮工程まで全く同一であり、ウイルス除去工程が同じであることから、「アルブミン 25%」のウイルス・プロセスバリデーションの結果を添付します（添付資料 4）。...

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

輸入先製造業者において、上記①に関する必要な書類を整理及び保管しております。

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

全てのウイルス・プロセスバリデーション結果からウイルスクリアランス値（HBV, HCV, HIV 或いはそのモデルウイルス）はいずれも 9 以上であることを確認しております。

④ 通知の記の 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

原料のプールにおいて、NAT 検査を実施し、該当ウイルスが検出限界（HCV: 20 IU/mL、HBV:

10 IU/ mL、HIV: 20 IU/ mLの精度) 未満であることを確認しております。

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・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「お知らせ紙」を用いた情報伝達を行います。尚、DSU (医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

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

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

ヒトパルボウイルスB19 による感染が疑われた事例については、弊社が輸入しております「ベリプラスト」製剤における医薬品副作用・感染症症例報告書を添付致します (添付資料2)。

尚、いずれの症例も因果関係を完全には否定することは出来ないと考えますが、パルボウイルスは、飛沫により感染する事が知られており、本剤以外による可能性も否定できないと考えております。

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

ヒトパルボウイルスB19の検査は、NAT検査を実施し、ウイルス値が高値なものを除外しています (High Titer Screening)。この検査により、原料となるプール血漿のヒトパルボウイルスB19のウイルスクリアランス値は $5 \log_{10} \text{GE/mL}$ 未満であることを確認しています。

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。

弊社が輸入している血漿分画製剤においては、ヒトパルボウイルスB19 のウイルス・プロセスバリデーションを実施しており、モデルウイルスとしては、CPV (イヌパルボウイルス) を使用しております (添付資料1 参照)。

パルボウイルス B19 に関する参考資料 (添付資料3)

備考

..... : 平成16年2月2日追加箇所

以上

平成 16 年 2 月 27 日

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 殿

鳥居薬品株式会社  
(担当者)  
品質管理部長 菊池利夫

### 血漿分画製剤のウイルス安全対策について

平成 16 年 2 月 4 日付事務連絡に基づき、平成 15 年 12 月 18 日に提出しました弊社の「血漿分画製剤のウイルス安全性対策について」について追加回答部分を記載し提出いたします。今回記載した追加回答部分には下線を引いております。

何卒、宜しくお願い申し上げます。

### 記

#### 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

【回答】

タココンブの原料であるフィブリノゲンは製造工程において、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しており、そのウイルスクリアランス指数は 4 種のウイルスに対して全て 9 以上であることを確認しております。

なお、詳細については、別添 1 (非公開) を参照して下さい。

- ② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

【回答】

関連書類については、整理及び保存されています。

なお、当該書類等は Aventis の企業上の秘密事項であることから整理及び保存は Aventis で行われております。

- 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

【回答】

該当製剤はありません。

- 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

【回答】

タココンプの原料であるフィブリノゲンは原料プール血漿において、HIV-1、HCV、HBV に対する NAT (PCR) 検査を実施しており、陽性時には、その個別血漿については使用しない事になっております。

なお、NAT (PCR) 検査の検出限界は全て 100 IU/mL 以下の精度であり、下記に示す数値であります。

HIV-1 : 20 IU/mL,      HCV : 20 IU/mL,      HBV : 10 IU/mL

- ⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂

【回答】

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・検討し、12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承が得られましたので、速やかに添付文書を改訂するとともに、「添付文書改訂のお知らせ」を用いた情報伝達を行います。なお、DSU(医薬品安全対策情報)にも掲載し、情報提供の徹底を行います。

- 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

【回答】

上記①から⑤については、全て実施しております。

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項がある場合は、その事例の調査結果

【回答】

タココンプにおいて、ヒトパルボウイルス B19 の感染が疑われた事例は1例もありません。

- 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

【回答】

タココンブの原料であるフィブリノゲンは原料血漿において、ヒトパルボウイルス B19 に対する NAT (PCR) 検査を実施し、ウイルス値が高値なものを除外しております。

(High Titer Screening) この検査によるプール血漿のパルボウイルス B19 のウイルス値は  $10^5$  IU/mL 未満となることが確認されております。

- 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

【回答】

タココンブの製造工程において、ヒトパルボウイルス B19 を用いたウイルス・プロセスバリデーションは実施しておりません。

しかし、タココンブの原料であるヒトフィブリノゲン製造工程の中のパスツリゼーション工程でヒトパルボウイルス用いた不活化試験を実施し、ウイルスクリアランス指数が 4.7 である事を確認しております。

この結果より同じパルボウイルスであるヒトパルボウイルスにおいてもウイルスクリアランス係数は 4 が得られると考えております。

以上