

**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輸入・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。



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT1008-2

**CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT**

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:


**Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)**

**Kogenate® FS  
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-250 IU**

**Country destination: Japan**

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature   
Mary Malarkey  
Director  
Division of Case Management  
Office of Compliance and Biologics Quality  
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 13<sup>th</sup> day of September 2002

Notary Public Carlynn D. McMillin

My Commission Expires July 1, 2004





Certificate No. CT1009-2

**CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT**

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

**Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)**

**Kogenate® FS  
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-500 IU**

**Country destination: Japan**

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature

Mary Malarkey  
Director  
Division of Case Management  
Office of Compliance and Biologics Quality  
Center for Biologics Evaluation and Research

**(This Certificate expires 24 months from the date notarized)**

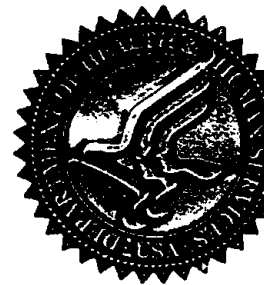
State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 13<sup>th</sup> day of September, 2002

Notary Public Carolyn D. S. Smith

My Commission Expires July 1, 2004





Certificate No. CT1010-2

**CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT**

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

**Bayer Corporation, Pharmaceutical Division located at 800 Dwight Way, P.O. Box 1986, Berkeley, CA 94701-1986 manufactured the following product(s)**

**Kogenate® FS  
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose-1000 IU**

**Country destination: Japan**

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature   
Mary Malarkey  
Director  
Division of Case Management  
Office of Compliance and Biologics Quality  
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland

County of Montgomery

Subscribed and sworn before me this 13<sup>th</sup> day of September, 2002

Notary Public Carolyn D. Emmick

My Commission Expires July 1, 2004



証明書番号：CT1008-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー  
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

ショ糖安定化、抗血友病因子（遺伝子組換え） - 250IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品ののための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

証明書番号：CT1009-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州パークレードホワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化, 抗血友病因子（遺伝子組換え） - 500IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

訳文

証明書番号：CT1010-2

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州バークレー  
ドワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化，抗血友病因子（遺伝子組換え） - 1000IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

マリー・マラーキー

ディレクター

2002年9月13日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）





DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration

Center for Biologics Evaluation and Research  
1401 Rockville Pike  
Rockville, MD 20852-1448

Certificate No. CT 1832-5

**CERTIFICATE TO FOREIGN GOVERNMENT**

In order to allow the importation of United States products into foreign countries, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) certifies the following information concerning the product(s) to be exported listed below:

**Bayer HealthCare LLC, located at 800 Dwight Way, Berkeley, CA 94701 manufactured the following product(s)**

**Kogenate® - FS  
Antihemophilic Factor (Recombinant), Formulated with Sucrose  
Sizes: 250 IU, 500 IU, 1000 IU**

**Country destination: Japan**

The product(s) described above and the plant(s) where it is produced are subject to the jurisdiction of the FDA under the Federal Food, Drug and Cosmetic Act.

It is certified that the above listed product(s) may be marketed in, and legally exported from, the United States of America at this time. The manufacturing plant(s) in which the product(s) is produced is subject to periodic inspections. The last such inspection showed that the plant(s), at that time, appeared to be in substantial compliance with current good manufacturing practice requirements for the product(s) listed above.

Signature

Robert A. Sausville  
Director  
Division of Case Management  
Office of Compliance and Biologics Quality  
Center for Biologics Evaluation and Research

(This Certificate expires 24 months from the date notarized)

State of Maryland  
County of Montgomery  
Subscribed and sworn before me this 20<sup>th</sup> day of September 2005  
Notary Public Roya Homat Tabar  
My Commission Expires May 14, 2007



証明書番号：CT1832-5

外国政府宛証明書

米国医薬食品局（FDA）は諸外国が輸入する下記製品について、以下の内容が正しいことを保証します。

バイエルコーポレーション医薬部門（所在：〒94701-1986 カリフォルニア州パークレードワイトウェイ 800 私書箱 1986）が以下の製品を製造。

コージネイト®FS

シヨ糖安定化、抗血友病因子（遺伝子組換え）

サイズ：250IU、500IU、1000IU

輸出先国名：日本

上記製品及び製品の製造工場は、連邦医薬食品化粧品法の下、FDAの管轄の対象となっています。

現時点で上記製品は、米国内市場で販売、また米国から合法的に輸出出来るものとして認定されています。この製品の製造工場では定期的に査察が行われることとなっています。直近の査察では、その査察時点で、上記製品のための適正製造基準（GMP）に沿っていることが示されました。

ロバート・ソースビル

ディレクター

2005年9月20日

（この証明書は発行日より24ヶ月間有効）

コージネイト FS の力価安定性に関して

バイエル薬品株式会社

コージネイト FS は 2001 年 3 月 15 日付けで医薬品の輸入承認を取得致しましたが、米国バイエル社・バークレー工場において実生産スケールにて製造されたコージネイト FS 250IU 製剤の力価安定性が、同 500IU 及び 1000IU 製剤に比較して低いことが判明致しました。米国・バイエル社は、力価低下の原因究明と対策を検討し、力価安定性の向上策として、①凍結乾燥条件の変更、②最終バルクへの窒素ガスの充填、③最終バルクへのポリソルベート 80 添加の措置を行いました。日本においてもこれらの検討結果を踏まえ、2003 年 8 月 5 日付けでコージネイト FS の製造方法に関する承認事項一部変更申請を行い、2005 年 1 月 13 日付けで製造方法の変更が承認され、現在、力価の安定化が図られた製剤を供給しております。

図 1～3 に、コージネイト FS250IU 製剤の製造方法変更前後における各種保存条件下（5℃、25℃、40℃）での力価の経時変化を示しましたが、製造方法の一部変更を行うことにより、力価の安定化が図れたことを示しています。

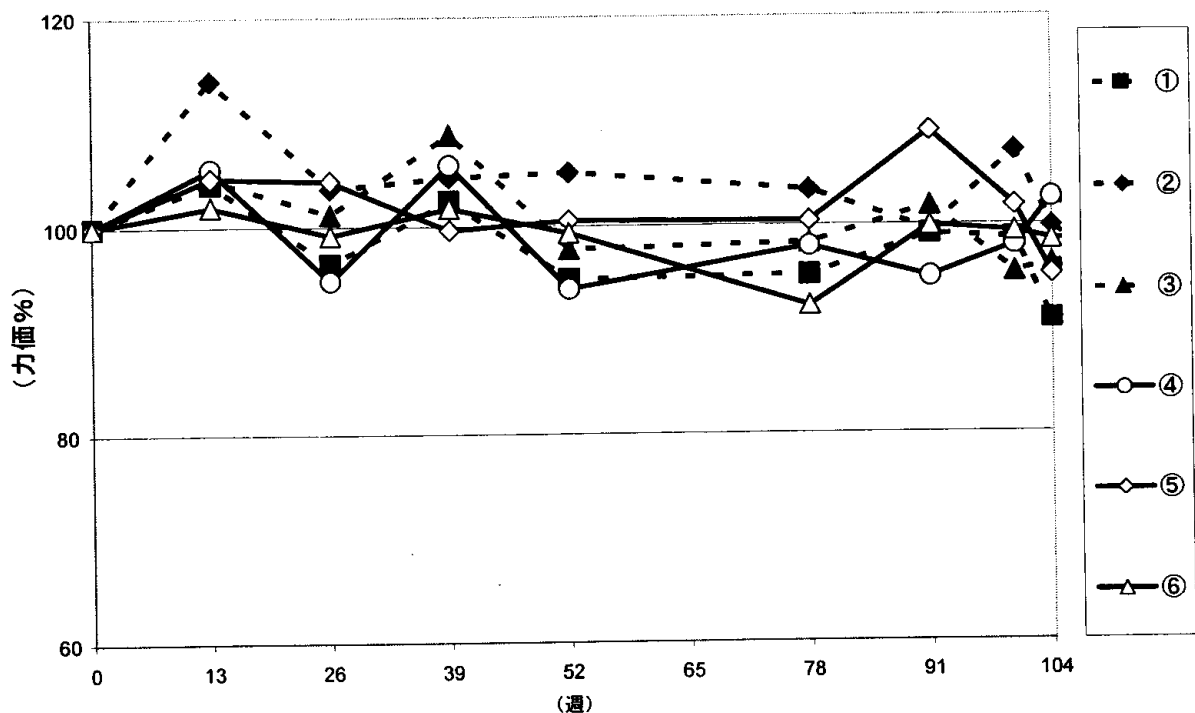


図 1 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果（5℃保存）  
 点線：製造方法の変更前（①～③）、実線：製造方法の変更後（④～⑥）

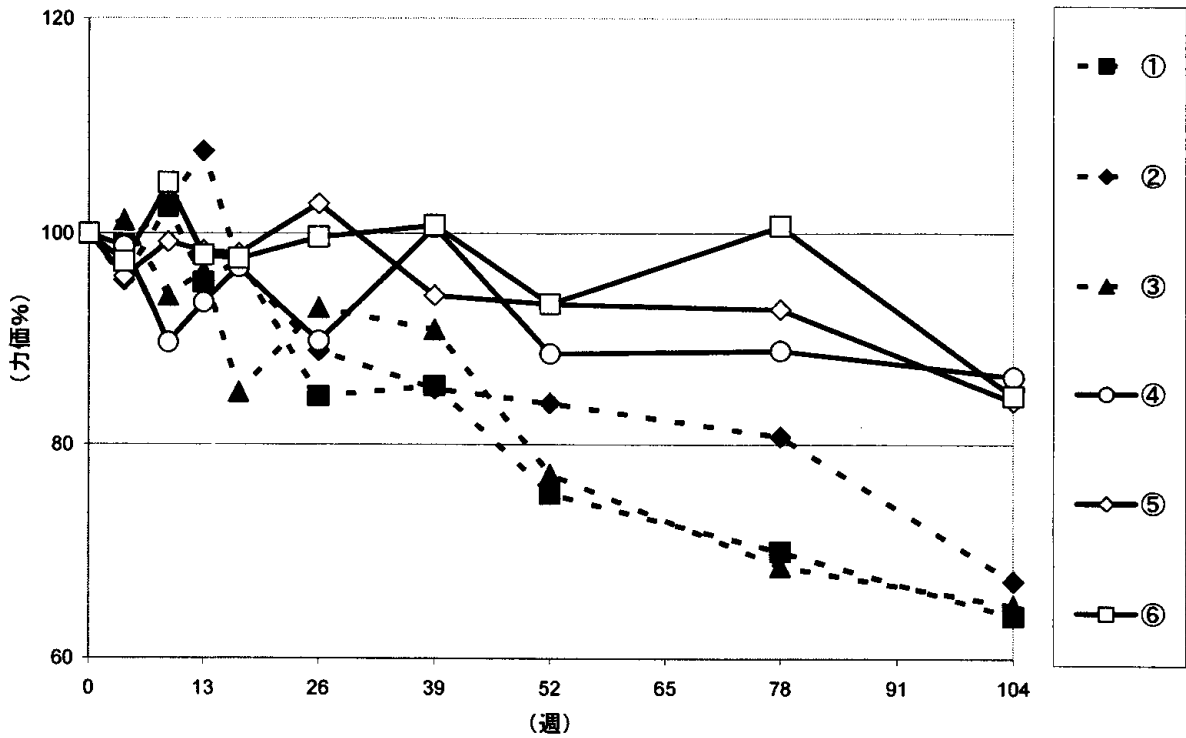


図2 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果 (25°C保存)  
 点線：製造方法の変更前 (①~③)、実線：製造方法の変更後 (④~⑥)

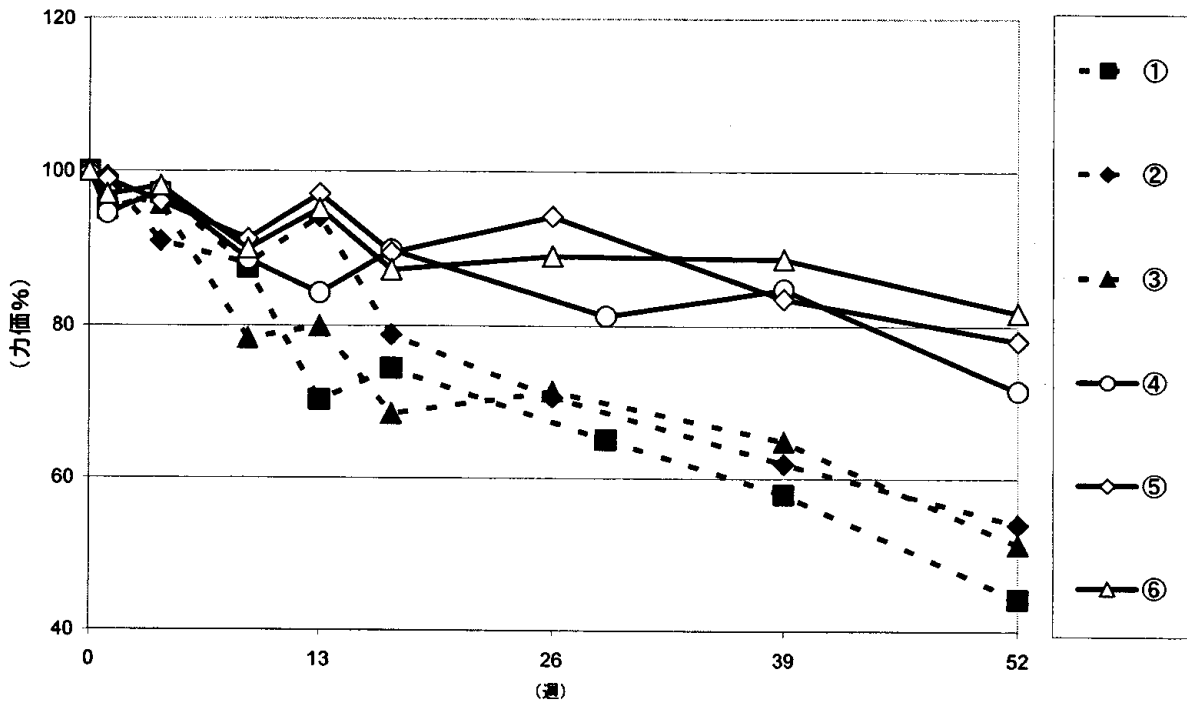


図3 ポリソルベート 80 添加等による安定性改善効果 (40°C保存)  
 点線：製造方法の変更前 (①~③)、実線：製造方法の変更後 (④~⑥)

事務連絡  
平成18年4月19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

### 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18年2月24日付け血安第56号にて貴社から報告をいただいたところですが、平成18年5月10日（水）に平成18年度第1回血液事業部会運営委員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18年4月24日（月）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。記の9については、平成18年3月7日開催平成17年度第2回血液事業部会提出資料を更新の上、再度提出ください。

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します。

### 記

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2人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
2. 平成16年3月22日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われる事例について、残る6人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われる事例について、残る10人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
4. 平成16年12月3日付けで報告された輸血用血液製剤でHEV（E型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例について、供血者の喫食歴の調査結果。
5. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎

炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。

6. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。

7. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る6人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。

8. 平成18年1月19日付けで報告された輸血用血液製剤でHEV (E型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、次の事項。

- (1) 供血者と患者のHEV塩基配列の相同性の確認結果
- (2) 供血者の喫食歴の調査結果
- (3) 供血者のその後の臨床経過

9. 平成18年3月7日開催薬事・食品衛生審議会提出資料「問診による捕捉調査の実施状況について」について、その後の調査実施状況。

血安第130号  
平成18年4月24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

血液製剤に関する報告事項について（回答）

平成18年4月19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、下記により回答いたします。

記

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2人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。  
⇒ 残る2人のその後の来訪なし。（8名中6名が来所、検査はすべて陰性）
2. 平成16年3月22日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われる事例について、残る6人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。  
⇒ 残る6人のその後の来訪なし。（37名中31名が来所、検査はすべて陰性）
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われる事例について、残る10人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。  
⇒ 残る10人のその後の来訪なし。（48名中38名が来所、検査はすべて陰性）
4. 平成16年12月3日付けで報告された輸血用血液製剤でHEV（E型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例について、供血者の喫食歴の調査結果。  
⇒ 供血者の喫食歴については、継続的に調査を実施しているが、音信不通のため追跡不能。
5. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。

- ⇒ 残る4人のその後の来訪なし。(16名中12名が来所、検査はすべて陰性)
6. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。
- ⇒ 残る4人のその後の来訪なし。(9名中5名が来所、HBV-DNA はすべて陰性。1名はHBc抗体がEIA法のみ陽性HI法陰性、その他の者はすべて陰性)
7. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る6人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければその旨。
- ⇒ 1人の献血者がその後献血され、検査は陰性。(20名中15名が来所、検査はすべて陰性)
8. 平成18年1月19日付けで報告された輸血用血液製剤でHEV (E型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、次の事項。
- (1) 供血者と患者のHEV塩基配列の相同性の確認結果
- ⇒ ORF1 326塩基とORF2 412塩基の二領域において塩基配列を比較解析した結果、患者と献血者の塩基配列は全て一致した。
- (2) 供血者の喫食歴の調査結果
- ⇒ 献血25日前に動物種不明のレバーを十分加熱し食べていた。
- (3) 供血者のその後の臨床経過
- ⇒ 供血者は、当該献血後24日目に来訪しHEV-RNA陰性、HEV抗体は、IgG, IgM共に陽転していた。ALT値に変動はなかった。
9. 平成17年7月26日開催薬事・食品衛生審議会血液事業部会提出資料「問診による捕捉調査の実施状況について」について、その後の調査実施状況。
- ⇒ 別紙1のとおり



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

# 安全対策業務の流れ

独法

本省

企業・医療機関等

収集(受理・整理)

副作用、感染症報告等の収集

リアルタイムですべて  
の情報を通知

すべての情報の把握

データベース

科学的評価(調査)

情報の解析・疫学的分析等科学的・客観的な評価

報告のチェック

緊急かつ重要情報の抽出

評価の結果を報告

行政的な検討

安全対策

提供

情報提供システム(インターネット)

医療機関・国民・製薬企業

情報提供