

資料 2-1 第一回合同会議資料の一部修正等について

1. エタノール分画以外の製造方法の記載不備について

○平成22年6月23日合同会議 資料1-8 製造工程等一覧において、一部製剤で胎盤由来製造方法の記載を追記

- ・13 アルブミン-ヨシトミ/アルブミン-Wf (1971-1990年に胎盤血由来を追記)
- ・29 ヴェノグロブリン (1976-1983年に胎盤血由来を追記)
- ・グロブリン-Wfの追記 (同じく1965-1989年に胎盤血由来を使用していたため一覧に追記)

2. その他修正について

○平成22年6月23日合同会議 資料1-2 企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤とウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について (説明資料)

・資料5頁

誤	正
1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での筋注用抗D免疫グロブリン使用によるHCV感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによるHCV感染事例～	1978～1979年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗D免疫グロブリン使用によるHCV感染事例と、1994年に回収措置のとられたガンマガードによるHCV感染事例～

○平成22年6月23日合同会議 資料1-8 副作用等報告のあった製剤の製造工程等一覧

- ・46 サングロポールに関するHBV血清学的検査実施時期について、HBs抗原検査実施時期1983年を1985年に訂正

以上

※上記修正に係る資料を以降に添付。2. の製造工程一覧の守勢箇所は太枠罫線で枠囲み
※参考記事を最終24ページに添付

企業、医薬食品局が保有していた血漿分画製剤と
ウイルス性肝炎症例等に関する調査結果の精査について
(説明資料)

1. 特定製剤以外の血漿分画製剤の精査の経緯・内容について

平成20年4月30日に厚生労働省医薬食品局より標題の調査結果について公表(資料1-1)したところであるが、この調査は、

- I 企業が医療機関から収集・保有していた症例に関する調査について
- II 医薬食品局が医療機関から報告を受けて保有していた症例情報に関する調査について

から構成されていた。精査を行うとした内容については次のとおりである。

Iについて

- (1) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ、投与された製剤と肝炎症状との関連は薄い、或いは不明ではあるが(1例を除く。)、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として企業が医療機関から収集したもの135例が報告されている。

これら症例については、症状の経過、投与製剤の肝炎ウイルス安全対策(ドナースクリーニング、ウイルス除去・不活化処理等)及び投与製剤と同一ロット製剤での報告の有無等を踏まえ、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連について整理結果を示しているが、当該整理結果を専門家に内容精査いただくとしていた。

- (2) 上記(1)の135例以外に川崎病治療やCIDP(慢性炎症性脱髄性多発神経炎)治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、血漿分画製剤投与後の肝機能検査値(GOT、GPT等)上昇等の症例が1,502例報告されている。

これらの製剤に係る肝炎ウイルス安全対策の現状等を踏まえれば、多くの症例は、肝炎ウイルス感染の可能性は低いのではないかと考えられるが、報告症例の一部に古い時期の症例もあることから、念のため、それらの報告について専門家に内容を精査いただく予定としていた。

IIについて

- (1) 特定製剤以外の血漿分画製剤の投与例であって、投与製剤との関連は不明ではあるが、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症状に関する記載があったもの5例。

これら製剤の投与とウイルス性肝炎との関連について、専門家に内容を精査いただく予定としていた。

- (2) 特定製剤以外の血漿分画製剤を投与していたところ肝機能検査値上昇等がみられたとの記載があったもの7例。

I (2) に示す症例と同様、専門家により精査いただく予定としていた。

今般、上記の内容について、精査を行ったところ以下の通り。

2. 精査について

I (1) の135例について (資料1-4)

平成20年4月の整理結果は資料1-1に記載があるが、概要は次のとおり。

- [1] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が否定できないと考えられる症例…1(0)

「コーナインHT」(1986年 不適切な製法の製剤 B型肝炎事例)

- [2] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例…79(63)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、トロンビン製剤、アンチトロンビン製剤、ハプトグロビン製剤、血液凝固XⅢ因子製剤、生体組織接着剤

- [3] 血漿分画製剤の投与と肝炎ウイルス感染との関連が認められないと考えられる症例…28(25)

アルブミン製剤、グロブリン製剤、血液凝固XⅢ因子製剤、生体組織接着剤

- [4] 報告情報からは当該製剤と肝炎ウイルス感染との関連の評価が困難と考えられる症例…27(22)

コンコエイトHT、ヘモフィルM、コーエイト、アルブミン製剤、グロブリン製剤

注) ()内は、C型肝炎(疑いを含む。)と報告された症例数で、C型肝炎ウイルス抗体検査陽性の症例のみならず、単にC型肝炎との症例や、非A非B肝炎(又はその疑い)と報告された症例を含む。

これらについて、整理を行った際の、個別の症例毎の製剤とウイルス性肝炎の関連に

については、資料1-4のとおりである。

[1][2][3]の症例については、精査の結果、上記の整理結果を変更すべきと考えられる症例は見当たらなかった。

また、[4]として、関連評価が困難とされる27症例については、さらにI(2)の1,498例の精査における血漿分画製剤とウイルス性肝炎との安全性評価と併せ、改めて評価すると、さらに次のように分類可能と考えられた。分類の結果、なお製剤との関連評価が困難とされた製剤は、ガンマガードの識別番号84、85を除き、いずれも既に受診勧奨の対象とされ、納入医療機関の公表を実施している製剤であった。

1) 血漿分画製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連が極めて薄いと考えられる症例

- ・液状加熱処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子(1例) 識別番号7
- ・SD処理により製造された血液凝固第Ⅷ因子(3例) 識別番号10, 11, 12
- ・アルブミン製剤(3例) 識別番号31, 34, 35
- ・グロブリン製剤(9例) 識別番号47, 53, 55, 61, 65, 76, 79, 83, 86

.....16例

※アルブミン製剤、ガンマガードを含むグロブリン製剤の評価については後に述べる。

2) 製剤との関連評価が困難と考えられる症例9例

(1) コンコエイト HT (8例)

肝炎ウイルス不活化に一般に効果が高いと考えられる液状加熱処理(60℃/10時間)が1988年に導入される以前の製剤については、乾燥加熱処理(60℃/72時間)が行われていたものである。乾燥加熱処理によるウイルス不活化については、温度・時間のみならず、対象物の含湿度やタンパク質濃度、安定作剤の添加等により効果に大きな差が生じることが知られている。例えばミドリ十字社により製造されていたフィブリノゲンの乾燥加熱処理(60℃/96時間)では、現在HCVのモデルウイルスとして主に用いられるBVDVに対し、ウイルス低減率(Log Reduction Factor)は1.8、60℃、72時間では0.0と報告(平成15年7月25日三菱ウェルファーマ報告書)されており、それら乾燥加熱によるHCV不活化効果は限定的と考えられる。一方、コンコエイト HTの乾燥加熱処理(60℃/72時間)では、BVDVに対して5.3以上、BHVに対して5.0のウイルス低減率が得られるとされており、当該乾燥加熱処理製剤における感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。ただし、第Ⅷ因子製剤はクリオプレシピテートを原材料としておりコーンの低温エタノール分画によるウイルス除去・不活化効果は期待できない。また、液状加熱が導入される1988年までの使用者数は各年毎の累計で約5,000人程度とされるが、多くの患者は反復使用され、また、本剤の承認前から他の血液凝固因子製剤が使用されるなどしていることから、疫学的な安全性評価も困難であり、本剤投与とウイルス性肝炎の関連については評価不能と考えられた。なお、乾燥加熱処理によるコンコエイト HTは、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

(2) コーエイト (1例)

1985年には製造が中止されている製剤であり、原料血漿や製品でのHBs抗原検査は実施されているものの、それ以外に有効な肝炎ウイルスの除去・不活化処理は行われておらず、ウイルス感染リスクを否定できないと考えられるが、使用患者においては輸血、本剤投与前の他の血液凝固因子製剤投与などの可能性もあり、評価不能とした。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

I (2) について

企業から提出された資料のうち、ウイルス性肝炎又はその可能性があると考えられた135例以外のものであり、川崎病治療やCIDP（慢性炎症性脱髄性多発神経炎）治療に対する免疫グロブリンの大量投与による肝機能検査値上昇等の報告など、当該製剤による副作用として一般的に知られているものや、肝炎ウイルス安全対策が施されている製剤に係る報告が相当数含まれるものではあるが、一部に古い時期の症例もあることから、念のため精査を行うとしたものである。

資料1-1にも述べられているように、これらの副作用報告例は、ウイルス性肝炎マーカーが投与を挟んで陽転化した症例ではなく、肝機能検査値異常の症例がほとんどである。多くの血漿分画製剤については、肝機能検査値異常の副作用が一般的に認められており、これら血漿分画製剤が投与される病態において肝機能検査値異常はまれな所見ではない。また、通常の一般検診者（人間ドック受診40歳以上の男女）においても、10%内外のGPT異常が見られるとされる報告もあること、さらに、投与前後の詳細な検査値の推移等がない症例がほとんどであり、臨床検査値や肝炎、肝機能異常等の副作用名だけでは、ウイルス性肝炎の判断は極めて困難であった。このため、先の135例の整理と同様、副作用報告が行われている血漿分画製剤の製造方法を踏まえて肝炎ウイルスに対する安全性の評価を行うことにより、精査を実施した。

なお、製剤毎の報告症例の多寡については、そもそもの販売数量、使用成績調査等の積極的調査の実施有無や実施規模によっても大きく異なるため、一概に症例数の多寡でのウイルス安全性評価は困難である。

1) コーンの低温エタノール分画法を基にウイルス安全性評価を行い得る製剤

一部の例外を除いて、血漿分画製剤は、別添1-1、別添1-2に示すようなコーン分画法により製造されることが一般的である。

この製造方法は、必要な画分/上清を得るためにアルコールによる分離処理を繰り返し実施するものであり、この分画工程において一定のウイルス除去・不活化効果が得られる。コーン分画法と血漿分画製剤のウイルス安全性については、これまでも様々な報告があることから、当該製法との関連により血漿分画製剤の分類毎に一定の安全性評価が可能と考えられる。

このような知見に基づき、コーン分画法により製造されるアルブミン及びグロブリン製剤に関する安全性評価について以下のように考察した。

(1) アルブミン製剤 (資料 1-8 の 11~22 の製剤)

アルブミン製剤については、コーン分画法により、最下流の画分である画分 V または IV から製造されるものである。

アルブミン製剤は本製造工程により、分画工程のみでもウイルス除去が行われる他、熱安定性も高いことから、当初より液状加熱処理 (60°C/10 時間) も行われている。コーン分画法と液状加熱処理により製造されたアルブミン製剤に関しては、肝硬変、熱傷、ネフローゼなどの疾患に広く使用されているが、ウイルス性肝炎の感染を生じたとの報告は確認されておらず、B 型及び C 型肝炎に対する感染リスクは極めて低いと考えられる。

(2) 免疫グロブリン製剤 (資料 1-8 の 23~50 の製剤)

免疫グロブリン製剤については、筋注用グロブリン、静注用グロブリンともに、コーン分画法により画分 II 又は画分 II + III から製造される。静注用グロブリンはこれらの画分からポリエチレングリコール処理やスルホ化処理、ペプシン処理などの工程を経て製造される。

製品毎に、製造条件、試験条件等が異なるため、ウイルスクリアランスの数値が異なるが、通常、画分 II にいたるまでに BVDV で 4 程度以上のウイルス低減率が得られる他、製品によって、PEG 処理やイオン交換クロマトグラフィー処理等のウイルスリダクション効果が得られる工程が組み合わされる。さらに、現在は通常、ウイルス除去膜処理、SD 処理、加熱処理等のウイルスの除去・不活化を目的とした工程が含まれる。

免疫グロブリン製剤は古くから、無又は低ガンマグロブリン血症や、重症感染症一般、麻しんや A 型肝炎に使用されており、製品によって、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) や川崎病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) やギランバレー症候群等にも使用される他、B 型肝炎や破傷風など特定の抗体投与を目的とした製剤も使用されており、免疫グロブリン製剤のウイルス性肝炎感染リスクに関する文献報告なども多く公表されている。それらの広範で長年の使用実績の中で、これまでに市販された免疫グロブリン製剤での HCV 感染は、1978~1979 年のドイツ及びアイルランドで見られたコーン分画法ではない製造方法での静注用抗 D 免疫グロブリン使用による HCV 感染事例と、1994 年に回収措置のとられたガンマガードによる HCV 感染事例とされており、これら以外には、過去に、市販された免疫グロブリンで一般に HCV 感染は確認されておらず、免疫グロブリン製剤の肝炎ウイルス感染リスクについては、極めて低いと考えられる。

《 「ガンマガード」について 》

静注用免疫グロブリン製剤であるガンマガードについては、1994 年に海外で HCV

感染報告が見られたため、全世界で回収措置が講じられており、わが国でも1994年2月に自主回収措置が講じられている。

わが国で使用された免疫グロブリン製剤のうち、HCV感染が確認されたとされる唯一の製品でもあることから、改めて、当時の状況、報告を確認したところ、本剤については、1994年の自主回収の際に、全納入医療機関に対し自主回収措置が講じられ、13ロット8,000本余りが回収されるとともに、医療機関への感染疑い者の有無の調査、一部医療機関ではHCV抗体検査の実施、保管製剤でのHCV-PCR検査が行われ、それらの状況は当時の厚生省にも報告された。当該報告によれば、国内では感染者は確認されず、また、保管製剤に対するHCV-PCR検査では全ロットでウイルスは検出されなかったとされている。

ただし、今回の肝炎関連症例調査において、135例中のNo.84、85が回収時期に合致する症例であり、特にNo.84は、投与前未検査から投与後抗HCV抗体陽性が確認されている症例であるため、当時の調査状況を確認したところ、回収当時の厚生省（当時）への調査報告には含まれていなかった。これについて報告企業は、「投与3年前の抗HCV抗体検査の陰性結果は偽陰性であり、従来からの感染である」との医師見解が確認された症例No.85と同一症例であり、No.84の詳細調査結果がNo.85と考えられたが、社内記録では確認できないため今回の症例調査への報告に含めたとされており、改めて、該当すると考えられる医療機関への調査も行ったが、医療機関の診療記録も処分されており、状況が確認できないとのことであった。

当時のガンマガードのHCV感染についてはその後、詳細に調査・評価されている。当該詳細調査によれば、ドナーの抗HCV抗体スクリーニングを第2世代抗体検査により実施した製剤ロットの一部でHCV感染が発生したとされており、当時のドナーのうち、その後の追跡により、HCV感染が判明したドナー由来の血漿が含まれる製剤3ロットの特定等の調査も行われていることから、再度、国内供給ロットとの関係を確認したところ、第2世代抗HCV抗体スクリーニングによるガンマガードは1993年8月以降、国内に3ロット供給されているが、うち1ロットは原料血漿プールがその3ロットの1つと共通していることが判明した。（原料血漿はそれぞれ2つのプール血漿から製造されており、共通するのはうち1プール血漿のみ。また、最終製品に関し、プール血漿の1つが国内製品と共通し、海外で感染が発生したとされるロットにHCV-RNAが検出される一方、国内のロットでは、製品中にHCV-RNAは検出されていない。）

当時回収の対象としたロット（抗体検査法に関係なく）について、国内ではあわせて約80,000本が使用され、そのうち、上記の原料血漿プールが共通する第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる1ロットの使用は約5,000本、その他の第2世代抗HCV抗体スクリーニングによる2ロットの使用は約6,000本と推定されている。当時の全納入機関への調査によって、国内感染例の報告はなかったとされているが、投与患者に対する抗体検査が一部機関にとどまっており、また、製剤中にHCVが検出され、感染事例が確認された海外のロットと原料血漿が一部共通していた国内の1ロットを含め、国内に流通した3ロットはHCV-PCRで陰性が確認されていることか

ら、海外で HCV 感染が確認されたロットに比較して感染リスクは低いと考えられ、あるいは、リスクがない可能性も考えられるが、完全に否定することはできず、その一部にのみ感染が生じていたような場合、当時の調査では十分に確認できていなかった可能性もある。また、No.84、85 の症例での本剤による感染を否定する症例の経過や医師所見が正確なものか現時点では記録上確認できない状況となっている。

これらの状況から当該製剤については、第 2 世代抗体スクリーニング導入前の製剤に関しては、ウイルスクリアランス数値は低いものの、従来よりウイルス性肝炎に対し安全とされるとともに、第 1 世代抗体スクリーニング導入前の製品に対しても感染調査等によって安全性評価がなされた上で、感染が第 2 世代抗体スクリーニング製品に由来とすると報告されていることから、それら製剤の感染リスクは低いと考えられるが、No.84、85 の症例に関しては、第 2 世代抗体検査の海外での感染報告のある製剤と共通する原料血漿プールが使用された 1 ロット、あるいは、その他の第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの投与の可能性も否定できず、現在確認できる状況からは、評価が不能と言わざるを得ない。

以上のように、当時の調査、検査結果から感染が生じていない可能性も高いが、第 2 世代抗体スクリーニングによるロットの使用の一部に感染が発生していた可能性も明確に否定できないこと。そのような場合には、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。(平成 6 年当時の回収は約 700 施設を対象に行われているが、第 2 世代抗体検査製品の国内納入先は 427 施設とされている)

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

2) アルブミン、グロブリン以外の製剤

(1) 血液凝固第Ⅷ、Ⅸ因子製剤 (資料 1-8、1~7 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあったもののうち、液状加熱処理 (60℃/10 時間)、SD 処理、ウイルス除去膜処理が行われているもののウイルス性肝炎感染リスクは極めて低いと考えられるが、次に挙げる製剤については、これまでもウイルス性肝炎検査の受診勧奨が行われているものである。

コンコエイト HT については、2. I. 2) (1) に述べた通り、肝炎ウイルスの不活化に有効な乾燥加熱処理 (60℃/72 時間) が行われており、感染リスクは相当に減じられていたものと考えられる。

コンファクト F については、乾燥加熱処理 (65℃/96 時間) が行われており、BVDV で 5.2 以上のウイルス低減率が得られている他、この乾燥加熱処理条件はチンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験によって、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されており、本製剤の感染リスクは相当に低いと考えられるものである。

また、参考であるが、コーナイン HT についても乾燥加熱処理 (68℃/72 時間) が行われており、Sindbis ウイルスにおいて、4.0 以上のウイルス低減率が確認されている他、チンパンジーを用いた NANB 肝炎感染実験により、肝炎ウイルスの不活化に有効であることが確認されている。

以上から、下記の 5 製剤の中でも、加熱処理により一定の不活化が推定されるコン

コエイト HT、コンファクト F 及びコーナイン HT と、有効な不活化処理が行われていないプロフィレート及びコエイトでは感染リスクは異なると考えられるが、これら製剤の効能・効果を踏まえると使用患者数は限られており、使用状況、報告状況からこれらの相違を把握することも困難である。なお、本剤は、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) コンコエイト HT・・・液状加熱処理 (60℃/10 時間) 導入前の製剤 (11 例)
- イ) コンファクト F・・・ウイルス除去膜 (35nm) 処理導入前の製剤 (1 例)
- ウ) コーナイン HT・・・(参考 I (1) の 1 例のみ)
- エ) プロフィレート・・・(1 例)
- オ) コエイト・・・(2 例)

(2) その他の血液凝固因子製剤 (資料 1-8、8~10 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、副作用報告のあったもののうち、ウイルス除去膜処理、SD 処理、蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 等が行われているもののウイルス安全性は高いと考えられるが、次に挙げる製剤については、肝炎ウイルス感染リスクを十分には否定できないと考えられ、既に肝炎ウイルス検査に係る受診勧奨の対象として、納入医療機関の公表を行っている。

- ア) ファイバ「イムノ」・・・蒸気加熱処理 (60℃/1190mb/10 時間) 導入前の製剤 (2 例※蒸気加熱処理の可能性も高い)

(3) アンチトロンビン製剤 (資料 1-8、51~54 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アンチトロンビン製剤に関しては、コーン分画法による上清 I 又はそれ以降の上清/画分から製造され、各種クロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等も経て製造されており、初期のアンソロビン P 以外は BVDV に対して 9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、初期のアンソロビン P (ベ어링) についても、上清 I から製造され、液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは極めて低いと考えられる。

(4) その他の血漿分画製剤 (資料 1-8、55~59 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおり、アフィニティクロマトグラフィー処理、ウイルス除去膜処理、加熱処理等により、BVDV に対し、9 以上のウイルス低減率が確認されている。また、資料 1-8 の 58、59 のリゾチーム注、セルロプラスミンに関しては、使用時期が極めて古く、具体的なウイルス低減率の算出、推計は困難とのことであったが、リゾチーム注ではウイルス不活化に有効な液状加熱処理 (60℃/10 時間) が行われていること、セルロプラスミンではコーン分画による画分 IV-I から製造され、BPL + UV 処理が行われていることから、肝炎ウイルス感染リスクは低いと考えられる。なお、リゾチーム、セルロプラスミン共に治験での使用のみで、一般に販売されるには至っていない。

(5) 生体接着剤等 (資料 1-8、60~70 の製剤)

資料 1-8 に一覧を示したとおりであり、副作用報告のあった製剤のうち、液状加熱処理 (60°C/10 時間)、乾燥加熱処理、ウイルス除去膜処理等により、BVDV に対するウイルス低減率が 9 以上とされるものについては、ウイルス性肝炎感染リスクは低いと考えられる。

それら以外のものについては、以下に考察した。

7) ティシール

当該製剤の副作用症例はいずれも治験中の 3 例とされており、この治験 (1980~84 年) では、556 例に加熱処理等のウイルス不活化処理を実施していない非加熱製剤のフィブリノゲンを用いた製剤が使用されている。当該製剤の治験報告書においては、NANB 肝炎の発生が見られたとの記載はなく、また、治験参加者に対してこれまでも HIV 感染調査が実施されており、それに伴う一部の健康状況調査の実施においても肝炎報告はないとされている。さらに、非加熱製剤の海外での使用においても、NANB 肝炎の発生は確認されていないとされている。

しかしながら、当時の治験報告書等では、被験者に対する観察期間が不明な報告もあり、全ての症例に対して十分な観察が行われていたことは確認できないこと、また、その後の HIV 感染調査でも、明示的に肝炎検査の実施は行われていなかった。一方で、海外でも非加熱製剤について 50 万人相当の使用実績があることが確認されている。

以上のように、当時の調査や海外での同一製品の使用状況から勘案し、感染が生じていない可能性もあるが、当時は明示的に肝炎検査が行われておらず、当時の調査では十分把握しきれていない可能性もある。

【念のための、受診勧奨の必要性があるか】

また、治験の途中段階から乾燥加熱処理が導入されており、承認を取得した 1988 年から 1991 年までは乾燥加熱処理フィブリノゲンが使用されていた。当該乾燥加熱条件 (60°C/30 時間) については、当時、耐熱性モデルウイルスとして Sindbis ウイルスによりウイルスクリアランス試験が行われており、4.7 以上のウイルス低減率が確認されている。乾燥加熱処理は液状加熱処理に比べて処理時の組成等の条件により、不活化効果に差が出ることが知られているが、当該製剤における加熱条件においては、安定剤としてのクエン酸ナトリウムやショ糖の添加は行われておらず、それらを使用した場合より比較的安定した不活化効果が推定されるものの、当時、BVDV を用いたウイルスクリアランス試験は行われておらず、当時のウイルスクリアランス試験成績のみで十分な肝炎ウイルスへの安全性が確保されていたと評価することは難しい。

一方で、本剤は乾燥加熱製剤となって以降、日本国内の他、ドイツ、イタリ

ア、デンマーク、アイルランド、カナダ等、海外でも使用され、それらの国でも、乾燥加熱処理製剤として、早い国（ドイツ）で1985年2月に認可、また、蒸気加熱処理は早い国（ドイツ）で1989年3月に認可され、最も遅い国（ベルギー）では1997年1月に至って認可されたとされており、その間企業によれば、欧州で少なくとも数十万例に使用されたとされるが、ウイルス性肝炎の感染を確認する報告はないとのことである。また、国内では、蒸気加熱処理導入が1991年3月に行われるまでに約4万本（推定使用者数4万人）の販売が行われたとされている。当時、本剤は使用成績調査を実施しており、同調査の計5,593例中、4,805例が乾燥加熱製剤に対して調査されているが、これら症例において、肝炎の報告は見られていないとされている。

以上のことから、乾燥加熱処理製剤のウイルスクリアランス試験のみでは、当時、試験の対象とされるウイルスは現在よりも限定的であったことから、十分な安全性の確認には至らないものの、当時、国内外で広く使用されている際に肝炎の報告はなく、ウイルス性肝炎の感染が確認された事例もないとされていることから、乾燥加熱処理による本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。

なお、1991年3月に蒸気加熱処理が導入されたフィブリノゲンの製造工程におけるウイルス低減率はTBEVによる評価で8.2以上である。この際にBVDVを用いた評価は実施されていないが、後に申請されたティシール・デュオにおけるウイルスクリアランス試験データにおいて、本剤の凍結乾燥・蒸気加熱処理工程と同一条件で、BVDVに対しても、加熱蒸気化処理の3時間までに、検出限界以下となる4.6～5.1以上のクリアランスが確認されており、ウイルス性肝炎感染リスクは非常に低いと考えられる。また、1994年以降ウシ由来からヒト由来に切り替えられているトロンビンの蒸気加熱処理についても同様である。

イ) フィプロガミン

本剤は1980年に承認されており、胎盤を由来とし、有効なウイルス不活性化工程としては、リバノール沈殿、塩化セチルピリジニウム（CPC）処理が行われていたものである。当時においては、HCVウイルスの同定は行われておらず、BVDVでのクリアランス評価は実施されていない。しかしながら、同処理においても、HIVのウイルス安全性評価が実施されており、CPC処理により、HIV-2で5.2以上のウイルス低減効果が確認されている。また、リバノール沈殿処理工程は計2回行われているが、同工程の1回処理でHIV-2に5.8以上のウイルス低減効果が確認されている。CPC処理は同成分の界面活性作用によるものであり、ウイルスのエンベロープの破壊作用によるもので、SD処理と同作用であること、SD処理は通常、HIVとBVDVで近似した不活性化効果が得られることがわかっている。また、リバノールに関しても、直接的な試験結果はないが、reoウイルスやIBRVに不活性化作用を有するとの報告があり、

また、リバノールが分類されるアクリジン誘導体では、BVDV、IBRV、あるいは、HIV と BVDV で同程度の不活化が得られるとのデータもあり、これらの点から、製造元からは、両工程により直接的なデータはないものの、BVDV に対しても 9 以上のクリアランス値が得られることが推計しうるとの考えが示された。リバノールによる HCV への具体的な推計は困難な部分もあるが、SD 処理と同様の作用である CPC による HCV 不活化効果が同程度に得られると考えることは、一定の合理性が認められ、これに加えて、リバノール処理効果の寄与も考えられること、当時の海外での使用は、1973 年以降、ドイツ、イギリス、オーストリア等で承認・販売されているが、製造元によれば、本剤によるウイルス性肝炎が確認された報告がないとされていること等から、本剤の使用によりウイルス肝炎感染リスクが増加していた状況にはないと考えられる。なお、1986 年以降は、これら処理に加え液状加熱処理 (60°C/10 時間) が追加されていることから、より安全性が向上しているものと考えられる。

ウ) ベリプラスト P

本剤については、フィブリノゲンについては当初から BVDV でクリアランス 9 以上のウイルス不活化工程が行われていたほか、製剤中の第 X III 因子に関しては、フィブロガミンと同様であるが、当初より液状加熱処理 (60°C/10 時間) が行われていることから、ウイルス性肝炎感染可能性は低いと考えられる。

エ) ジーティーサーティーン

本剤は、食道静脈瘤硬化剤として治験に用いられた製剤であり、第 X III 因子 (フィブロガミン) とウシ由来のトロンビンの組み合わせ製剤である。第 X III 因子に関しては、フィブロガミンと同様の評価と考えられる。

オ) ケレス

本剤も、第 X III 因子とトロンビンの組みあわせ製剤であり、いずれもベーリングベルケ社からの導入とされており、フィブロガミン及び、ベリプラストに用いられるトロンビンと同様と考えられる。

II (1) の 5 例について (資料 1-5)

これら 5 例については、資料 1-5 に一覧を示したが、いずれも原料血漿スクリーニング、不活化・除去処理工程等から、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は極めて低いと考えられる。

II (2) の 7 例について (資料 1-6)

これら 7 例については、資料 1-6 に一覧を示したが、上記 I (2) の 1,498 例についてのガンマグロブリンの項で既に述べたように、製剤投与と肝炎ウイルス感染との関連は

極めて低いと考えられる。

3. 日本赤十字社から提出された輸血と血漿分画製剤併用 39 症例の調査について(資料 1-7)

2008 年 4 月 30 日の調査整理結果において、日本赤十字社より、輸血用血液製剤を投与していたところ、ウイルス性肝炎又はその可能性のある症例として、医療機関から同社が収集した症例のうち、併用薬として血漿分画製剤が投与された症例 39 例が報告されており(22 例については B 型肝炎^{*}、17 例については C 型肝炎との報告^{*})、これらの症例については、併用薬として投与された血漿分画製剤の製造販売業者に対し、当該血漿分画製剤について、必要な調査を行うよう指示するとしていたところである。

これら 39 例の調査結果は資料 1-7 のとおりであり、製剤としては 55 製剤あるが、そもそも報告医が分画製剤との関連を否定している、あるいは、分画製剤投与前からウイルスマーカーが陽転している等の事例が 29 製剤の評価として見られている他、報告医は血漿分画製剤とウイルス性肝炎の関連を否定していない症例についても、製剤のウイルス安全対策からは、関連は極めて低いと考えられた。

なお、うち 1 例、調査によっても具体的製品が特定できないフィブリン糊とされるものがあつたが、特定製剤の可能性がある旨が医療機関にお知らせされている。

【 参 考 】

HCV キャリア推計：

2000 年時点の年齢換算で HCV に関し、16-19 歳で 0.13%、20-29 歳で 0.21%、30-39 歳で 0.77%、40-49 歳で 1.28%、50-59 歳で 1.80%、60-69 歳で 3.38%と推計されている。