

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16年9月13日付け血企第307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10月28日（木）に平成16年度第2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10月25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。

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

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3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7月9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12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、
 - (1) 新鮮凍結血漿を投与された患者の健康状態の確認。
 - (2) 残る13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9月8日付けで報告された輸血用血液製剤で細菌感染が疑われる事例について、
 - (1) 無菌試験の結果。
 - (2) 非溶血性副作用関連検査の結果。

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 へ

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

平成16年10月22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

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3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3人のその後の来訪なし。(8名中5名が来所、検査はすべて陰性)
2. 平成16年7月9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12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しており、検査は陰性。(19名中8名が来所、検査はすべて陰性)
3. 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、
(1) 新鮮凍結血漿を投与された患者の健康状態の確認。
⇒ 血漿製剤を投与された患者5名の健康状態の確認について得られた情報は以下のとおりです。
 - ① 輸血前 HBs 抗原・HBs 抗体陰性、輸血後約5ヵ月後 HBs 抗原・HBs 抗体陰性
 - ② 輸血前不明、輸血後約11ヵ月後 HBs 抗原・HBs 抗体陰性
 - ③ 輸血前 HBs 抗原陰性、輸血後不明
 - ④ 輸血前 HBs 抗原陰性、輸血後不明 (原疾患にて輸血から6日後死亡)
 - ⑤ 輸血前不明、輸血後不明 (原疾患にて輸血から8日後死亡)

- (2) 残る13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人の献血者がその後献血しており、検査は陰性。(37名中26名来所、検査はすべて陰性)

4. 平成16年9月8日付けで報告された輸血用血液製剤で細菌感染が疑われる事例について、

(1) 無菌試験の結果。

⇒ 輸血用血液と同一採血番号の血漿について調査した結果は、細菌・エンドトキシン等は検出されませんでした。

(2) 非溶血性副作用関連検査の結果。

⇒ 患者検体並びに輸血用血液と同一採血番号の血漿について調査した結果は、抗血漿タンパク抗体検査、血小板・白血球関連検査において抗体は検出されませんでした。

事務連絡
平成16年8月23日

(社) 日本血液製剤協会 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

血漿分画製剤のプリオン安全対策について (依頼)

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、平成15年4月14日付け医薬発第0414004号医薬局長通知「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」、同年7月25日付け薬食審査発第0725001号及び薬食血発第0725002号「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」により、各製造業者等に対して血漿分画製剤の自社製品の製造工程における異常プリオンの除去に関する工程評価を自主的に行い、安全性を確認するよう指導したところです。

今般、これらの自主的な確認について、その現在の状況を血液事業部会の調査会等におきまして確認する予定としております。つきましては、貴会会員に対し、下記の事項についての資料を作成いただき、平成16年9月17日までに、個別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、資料の作成にあたっては、企業秘密に属する事項が含まれる場合には、公開できる資料に、非公開とすべき部分を別紙として添付し、その旨を注記してください。

記

- 1 製品ごとの人血液から最終製品までのプリオンクリアランス値の推定
- 2 プリオンクリアランスに効果が期待される各工程のプリオンクリアランス値及び値の根拠・試験方法 (自社データ、文献等の別)
- 3 その他安全性確認において考慮すべき事項
- 4 外国規制情報
 - ① 外国当局における当該製品に対する対応 (輸入品)
 - ② 上記1から3まで外国当局に提出した内容と相違ないか等 (輸入品)
 - ③ 国際的なガイドライン作成状況等
- 5 上記1から4までの資料の概要

薬食審査発第 0725001 号
薬食血発第 0725002 号
平成 15 年 7 月 25 日

各都道府県衛生主管部（局）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血液対策課長

ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について

先般、平成 15 年 4 月 14 日付け医薬発第 0414004 号「ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の品質及び安全性確保の強化について」を通知したところであるが、同通知中「2. 血液製剤に関する取扱い」については、下記のとおりであるので、貴管下関係業者に対して指導方お願いいたしたい。

記

1. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(1) について

- (1) 血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去に関する評価方法については、国際的にコンセンサスが得られた統一的な基準がないところであるが、製造業者等はその評価に用いることができる情報を最大限収集し、また、必要に応じて実験を重ねながら、自主的に自社製品の安全性を確認する必要があること。
- (2) 安全性の確認方法は当面、スパイクテストによるバリデーションに限定するものではないが、入手できる情報及び実験結果に基づき合理的に安全性の検証を行う必要があること。
- (3) 国際的にコンセンサスが得られた評価方法が確立した場合には、我が国におけるガイドラインの作成を検討することとしていること。
- (4) 具体的な確認の方法については、製品ごとに異なることが想定されることから、求めがあれば、両課において相談に応ずるものであること。

2. 「2. 血液製剤に関する取扱い」(2) について

今般の措置は、リスクをできる限り低減するための原則を示しているものであり、今後、vCJD 患者が発生した国に係る対応については、必要に応じ、審議会等で検討することとしていること。

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬局長

ウシ等由来物及び人由来物を原料として製造される医薬品、医療用具等の
品質及び安全性確保の強化について

ウシ及びその他類縁反芻動物（以下「ウシ等」という。）由来物を原料（以下「ウシ等由来原料」という。）として製造される医薬品、医療用具、医薬部外品及び化粧品（以下「医薬品、医療用具等」という。）については、平成13年10月2日付け医薬発第1069号厚生労働省医薬局長通知（以下「局長通知」という。）をもって、製造業者、輸入販売業者及び外国製造承認取得者の国内管理人（以下「製造業者等」という。）において品質及び安全性確保対策を講ずるよう通知したところである。今般、国際的な動向も踏まえて、ウシ等由来原料を使用する医薬品、医療用具等に対する一層の安全対策を強化するための予防的な措置として、次の措置を追加するものであるので、貴管下関係業者に対して指導方願いする。

記

1. 使用部位等からみて注意すべきウシ等由来原料
 - (1) 原材料に関するBSE感染リスクが高い部位の汚染を防止するための対応を行うこと。
 - (2) 医薬品、医療用具等の製造に使用するウシ等の血液、体液等については、と畜前に採取したものであること。また、胎児血清については、胎盤、子宮等の母獣由来の臓器・組織の汚染がない方法で採取されたものであること。
 - (3) ウシ等由来原料として、頭骨、脊椎、三叉神経節、背根神経節を原産国にかかわらず医薬品、医療用具等の製造に使用してはならないこと。ただ

し、ゼラチン等の製造に用いる骨については、これらの部位が分離できない場合であっても、ゼラチン等の製造工程においてアルカリ処理を施すもの（平成13年10月16日付け医薬審発第1434号医薬局審査管理課長通知の記の7の（2）に示す条件と同等の処理を施したものと及びそれと同等のものをいう。）については、異常プリオンの不活化効果を勘案し、欧州委員会における地理的リスク評価（以下「GBR」という。）が1の国を原産国とするものと及びGBRが2であって、局長通知の記の2の（1）の②の内容を満たすことが確認できるものはその限りではないこと。なお、GBRが2の原産国についてはBSE対策に関して欧州委員会による一定の評価を受けている国であることから、当該条件の（ア）及び（イ）は、確保されていると見なすことができるものであること。

（4）ウシ等由来原料として、脳心臓浸出液（BHI）を使用しないこと。なお、ワクチン等の製造におけるマスターシードの構築等に用いていないか等について製造業者・輸入業者等において再度点検を行うこと。

2. 血液製剤に関する取扱い

- （1）血漿分画製剤の製造工程においては異常プリオンが除去されることを示す文献報告があるところであるが、血漿分画製剤の製造業者等においては、異常プリオンの除去に関して、スパイクテストを行う等の方法により、バリデーションの実施により確認することを検討すること。
- （2）血漿分画製剤の原材料となる血液については、英国、フランス、イタリアで採血されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採血された血液を使用しないこととするものであること。
- （3）輸血用血液製剤の採血に関する対応については、別途通知するものであること。

3. 人尿由来製剤の取扱いについて

医薬品等の原材料となる人尿については、英国、フランス、イタリアで採取されたものを使用してはならないこと。なお、今後、英国長期滞在者以外のvCJDが発生した国においては、同様に当該国で採取された人尿を使用しないこととするものであること。

4. 承認等の取扱い

- （1）ウシ等由来原料を用いて製造される医薬品、医療用具等については、平成

15年9月30日までに、上記1、2の(2)及び3への適合性について自主的に確認し、すみやかに適合する原料を使用したものの製造・輸入に切り替え、GMP省令等に規定する製品標準書等において明確に位置づけること。当該措置は一層の予防的な措置であることを踏まえ、切り替えを行ったこと又は行うことに対しては、他の一部変更承認申請の機会に併せて承認書に措置内容の記載を整備することで差し支えないこととする。

- (2) 血液製剤については、上記2の(1)の確認を行った場合は、一部変更承認申請を行い、承認書に確認内容の記載を行うこと。
- (3) 上記1の(3)及び1の(4)、2の(2)及び3の適合性の確認ができない原材料を使用している場合は、すみやかに医薬局安全対策課に連絡すること。

(参考1) 日本の現在の規制において、原料としての使用が認められている原産国に関する欧州委員会の地理的リスク評価

BSE 低リスク国	アルゼンチン(1)、オーストラリア(1)、ボツワナ(1)、ブラジル(1)、チリ(1)、コスタリカ(1)、エルサルバドル(1)、ナミビア(1)、ニカラグア(1)、ニュージーランド(1)、パナマ(1)、パラグアイ(1)、シンガポール(1)、スワジランド(2)、ウルグアイ(2)、カナダ(2)、コロンビア(2)、インド(2)、ケニア(2)、モーリシャス(2)、ナイジェリア(2)、パキスタン(2)、米国(2)
-----------	---

- (1) : GBR-1 の国、
- (2) : GBR-2 の国

(参考2) 欧州委員会の地理的リスク評価

- GBR-1 BSEのリスクはほとんどない国
- GBR-2 BSEのリスクは少ないが、否定できない国
- GBR-3 BSEのリスクがある国
- GBR-4 BSEのリスクが高い国

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・感怒症報告等の収集

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)

情報の解析と科学的分析と客観的な評価

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