

「医薬品等の回収情報」に関する調査・研究 —遡及調査の影響—

影山恵美子^{*1}, 折井孝男²

市立宇和島病院薬局¹, NTT 東日本関東病院薬剤部²

A Study on Recall Information Given for Pharmaceutical Products —Usefulness of Retrospective Investigations—

Emiko Kageyama^{*1}, Takao Orii²

Department of Pharmacy, the City Hospital of Uwajima¹

Department Pharmacy, KANTO MEDICAL CENTER NTT EC²

[Received January 4, 2005
Accepted November 19, 2005]

Information concerning recalls of products derived from particular biological sources has been provided in the “Recall Information” section of a website containing information on drugs and medical equipment since July, 2003. However, considering that “products derived from particular biological sources” have mostly been recovered when the information is presented on the website, the quantity of the products for recovery is likely to be substantial based on “State of Progression of Retrospective Investigations of Blood Donors”, and that the Red Cross of Japan has provided 24,019 pieces of information to medical organizations in connection with retrospective investigations, recall information concerning “products derived from particular biological sources” differs from that for other products in that its presentation is restricted.

However, the situation has been markedly influenced by the following regulations.

1. The possibility of retrospective investigation was increased by Article 68-9 of the Pharmaceutical Affairs Law enforced on July 30, 2003 : “Preparation and retention of records on biological products”.²⁾
2. The “Exhaustive review of blood donation histories of blood donors”³⁾ stipulated that information must be provided to medical organizations, and the products in question must be recovered if they have not been used.

In this study, the usefulness of retrospective investigation of recall information of “products derived from particular biological sources” was evaluated.

The results suggest that, in evaluating “recall information”, it is necessary to investigate the total number of products to be recalled and the background of the recalls, and also to consider regulations other than the recall regulations applied to individual drugs.

Key words — recall information, regulations, retrospective investigations, particular biological sources, exhaustive review

緒 言

自主回収報告にもとづく「医薬品等の回収情報」の医薬品医療機器情報提供ホームページ上への掲載が、平成13年3月より開始された。以来、医療現場等で、地域格差および時間制約を受けることのない有意義な情報源として、医療現場の安全対策に活用してきた¹⁾。

掲載品には時代背景の影響を強く受けた回収品群がみられ、平成13年10月から平成14年1月にかけて BSE に

関する一連の回収情報が掲載された²⁾。その後、「特生物」の回収情報が、平成15年7月より「回収情報」欄に掲載されている。しかし、「特生物」の「回収情報」は、掲載時大部分が回収を終了するなど、他の回収品目とは掲載状況が異なっている。

「医薬品等の回収について³⁾」により薬事法第77条の4の3に基づく回収による保健衛生上の被害の発生または拡大防止の為に当該製造業者等に対し、全回収情報の掲載が義務づけられた。しかし、「供血者の供血歴の確認等の徹底について⁴⁾」により、過去1年の間に血清学

¹ 愛媛県宇和島市御殿町 1-1 ; 1-1, Goten-machi, Uwajima-shi, Ehime, 798-8510 Japan

² 品川区東五反田 5-9-22; 5-9-22, Higashigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo, 141-8625 Japan

的検査及び核酸増幅検査陽性が判明した供血者について、本日より遡って過去1年の間に供血歴が確認され、かつ、直近の採血から採取された血液が輸血用血液製剤の原料として使用された場合、次の措置を講ずること(患者に使用されていない場合は直ちに回収すること、患者に使用されている場合は、当該患者に対して感染のリスクがあることを十分に情報提供すること)が規定された。血液製剤に関する記録の保管・管理期間は10年間とされていたが⁵⁾、さらに、遡及調査の強化体制として、平成15年7月30日施行の改正薬事法により「特生物」の記録保存規定が新たに設けられ20年とされた⁶⁾。また、日本赤十字社に対し、遡及調査結果について関係医療機関への情報提供が義務づけられた⁷⁾。

一方、インターネット上には、「供血者からの遡及調査の進捗状況について」が発表され調査対象の血液製剤の総数等が掲載されており、24,019本(平成16年5月31日現在)という膨大な医療機関への情報提供数が記載されている(Table 1)。この数は、すべてが未使用で使用期限内にあったと仮定した場合、回収情報欄へ掲載される数であるが、現実の回収情報数をはるかに上回っている。

本研究では、医薬品医療機器情報提供ホームページ上に掲載される「回収情報」が、掲載時、法的措置など種々の背景を有していること、さらに「特生物」の回収における遡及調査の影響について調査したので報告する。

方法・対象

医薬品医療機器情報提供ホームページ上の「回収情報」およびインターネット上に掲載された厚生労働省の公表文書等を調査した。調査期間は、平成15年7月1日から平成16年5月31日までとした。

結 果

1. 医薬品医療機器情報提供ホームページ上の「回収情報」について

1) 全回収情報中にみられる「特生物」の回収情報

医薬品医療機器情報提供ホームページ上に掲載された対象期間の回収情報と「特生物」の回収情報の集計結果を Table 2 に示す。全回収情報588件中「特生物」の回収件数は36件(6.12%)であり、33件/36件(91.7%)が、その製品の使用等が重篤な健康被害または死亡の原因となり得る状況を有するとされるクラスⅠに該当した。残り3件はクラスⅢに分類されている。さらに、特生物は、クラスⅠの全回収情報中で33件/39件(84.6%)を占めた。

2) 「特生物」の回収情報の内容

「特生物」の回収情報36件中34件は輸血用血液製剤であったが、2件(3-666, 3-667)の血漿分画製剤が含まれている。原料血液である献血者血漿が個別 NAT 検査(核酸増幅検査)で B 型肝炎ウイルスの核酸(HBV DNA)が陽性であったため、製造工程におけるウイルス不活

Table 1. 調査対象とした遡及調査結果報告等

発行日	報告名	発信元	宛先
平成15年7月29日	血安第421号	日本赤十字社社長	厚生労働大臣
平成15年9月29日	血企第380号	日本赤十字社	厚生労働省
平成15年10月21日	血企第416号	事業局長	医薬食品局
平成15年12月22日	血企第491号		血液対策課長
平成16年1月19日	血企第 20号		
平成16年3月3日	血企第 70号		
平成16年4月16日	血企第152号		
平成16年5月25日	血企第189号		
平成16年7月6日	血企第243号		

Table 2. 全回収情報中の特定生物由来製品の回収情報
(平成15年7月1日～平成16年5月31日)

クラス分類	全回収情報		特定生物由来製品 品以外	
	件数	件数	件数	品目数
クラスⅠ	39	6	33	34
クラスⅡ	291	291	0	0
クラスⅢ	258	255	3	12
合計	588	552	36	46
比率		93.9%	6.12%	

化・除去処理により HBV に対する安全性は極めて高いと考えられたが回収となったものである。血漿分画製剤は、前述したが平成15年11月7日よりウイルスクリアランス指数9以上のため回収不要とされ、その後の掲載品はない。

「特生物」の回収対象(**Fig. 1**)は、次の2種類に分類される。まず第一は、採血時陽性検出品・副作用発生報告品が発生した場合、遡及調査を実施したもののうちの未使用品であり、第二は採血時の陽性とは関係のない回収情報3-705のような問題発生品であった。

回収情報3-705は、献血血液の出荷基準である生化学検査(ALT 検査)の誤測定による回収であり、自動検査装置の試薬チューブが交差誤接続されたまま献血血液の検査を実施し、その結果により出荷の判定を行って医療

機関へ供給していたことが判明したため、自主回収を行ったものであった。

「特生物」の回収で対象となりうる血液関連製剤は、有効期間が採決後1年間である新鮮凍結血漿のみである。血小板製剤の有効期間が採決後72時間以内であり、赤血球製剤の有効期間が21日間であること、採血基準が規定する採血間隔が1カ月以上であることから両製剤については使用済みか有効期間が切れており回収対象とはならない。(平成15年7月29日、日本赤十字社社長発、厚生労働大臣宛、血安第421号)。

2. 薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況

薬事法第77条4の3に基づく日赤の回収報告を累積状況として **Fig. 2** に示した。対象本数は平成16年5月31

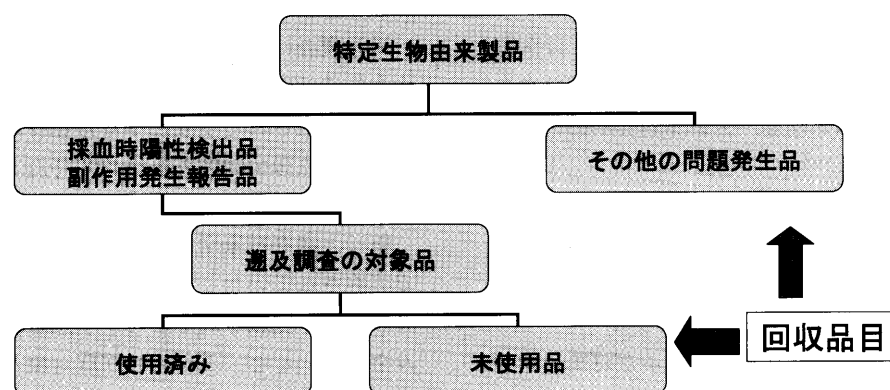


Fig. 1. 特定生物由来製品の回収対象

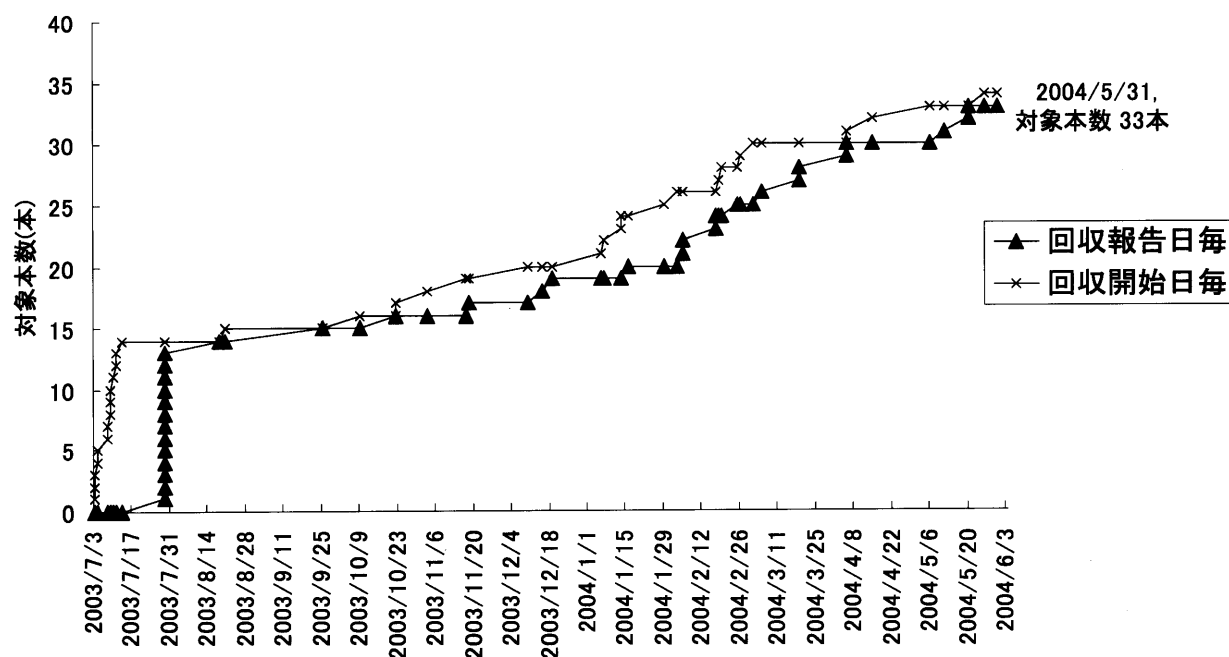


Fig. 2. 薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況
(参考資料：血企第243号)

日現在、33本であった。回収開始日から回収報告日まで
の日数は平均26日であり、回収情報欄への掲載日は報告
日となっている。(平成16年7月6日、日本赤十字社事
務局長発、厚生労働省医薬食品局血液対策課長宛、血企
第243号)。

3. 供血者からの遡及調査の進捗状況について

1) 遡及調査について

遡及調査には、遺伝子の一部の核酸を抽出、増幅、検
出することで遺伝子の有無を確認する極めて感度が高く
ウィンドウ期を短縮する検査法として輸血用血液製剤の
安全対策に期待されている検査法である個別 NAT(Nu-
cleic Acid Amplification Test: 核酸増幅検査)が用いられ
ている。方法は、血清学的検査および核酸増幅検査陽性
が判明した供血者について、献血者の調査対象期間の検
査用保存血に対し個別 NAT を実施することで行われて
いる。

さらに、個別 NAT 陽性血の受血血液に関しては医療
機関へ情報が提供され、可能な範囲で受血者へ連絡され
検査を実施、陽転非陽転を確認、医薬品副作用感染症報
告が行われている⁴⁾。

2) 遡及調査の進捗状況について

供血者からの遡及調査の進捗状況を Fig. 3 に示した。
データは各報告中の集計日(年月日現在)で表示された時
点とした。各データの関係を Fig. 4 に示した。

医療機関への情報提供は遅れがちであるが時間経過と
ともに調査対象本数に追いついている。平成16年5月31
日現在、調査対象製品に対し17,423本に個別 NAT が実
施された。しかし、個別 NAT を実施し陽性が判明した
ものは調査対象品中ごく僅か215本/17,423本(1.23%)で
あった。そのうち患者において陽転・非陽転が判明した
ものは少なく122件/215本(56.74%)、その中で医薬品副
作用感染症報告を行った件数はさらに少なく平成16年5
月31日現在僅かに8件/122本(6.56%)であった。

4. 遡及調査結果と「薬事法第77条の4の3に基づく回 収報告状況」

調査対象本数と医療機関への情報提供件数および薬事
法第77条の4の3による日赤回収に基づく回収情報欄へ
の掲載数を比較した。調査対象本数に関しては、時間経
過はあったものの、24,019件/26,335本(91.2%)の情報
提供がなされた。回収情報欄へ掲載され回収されたもの
は33本(100%)であったが、調査対象本数中33本/26,335
本(0.13%)、情報提供件数中33本/24,019件(0.14%)と
ごく僅かであった。また、個別 NAT 陽性が判明した検
体数中実際に回収され、回収情報欄に掲載されたもの
は、33本/215本(15.35%)であった。

考 察

医薬品医療機器情報提供ホームページ上には、多くの
回収情報が掲載されている。しかし、個々の掲載情報
は、法的措置などから種々の背景を有している。

特に、遡及調査の影響は大きい。遡及調査がなかった
と仮定した場合、回収情報欄への掲載はクラスⅢに該当
した3-705のみとなる。遡及調査は、採血時ウィンド期
にあったため、採血時に陽性が確認されず供血された可
能性のある血液の安全対策に欠かせない調査である。

「血液製剤の出荷から遡及調査・回収・情報提供まで
の流れ」を Fig. 5 に示した。血液製剤が大半を占めた
「特生物」の回収情報では、遡及調査をベースとした回
収が大部分を占めたが、医薬血発0612001により使用済
み製品は回収不可能のため、回収情報欄への掲載は対象
外とされ、掲載品は僅かに36件、日赤報告分では33件に
すぎなかったがクラスⅠ中では86%を占めた。

遡及調査は、平成15年6月13日以降採血時病原微生物
検査陽性判明時点で開始されている。しかし、遡及調査
の指示が出された平成15年6月12日以前に関しては、採
血時の病原微生物検査陽性判明時点ではなく記録保存に
より開始された。

仮に、調査対象期間の遡及調査が採血時陽性判明時点
で実施されていたとすれば、クラスⅠには膨大な輸血用
血液製剤が記載されることが予想される。回収情報欄の
みを見ていると、これらの回収対象とされる血液製剤の
全貌を推し量ることは不可能である。また、これらの掲
載情報が、未使用であったため回収したと記載されてい
ることから、危険な製剤がすべて使用されることなく回
収されたと解釈されがちである。

法令等の変更および追加が、回収情報に及ぼす影響も
少なくない。「医薬品等の回収について」⁸⁾により輸血用
血液製剤は、クラスⅠに該当する回収であってもロット
を構成しない医薬品であって同種他製品に不要が及ば
ず、かつすでに回収が速やかに完了している等のことから
回収情報の迅速な伝達の必要性が否定され、回収の毎
に報道機関への広報が成されない。また、「血漿分画製
剤のウイルス安全対策について」⁹⁾により、日本赤十字
社の50プール NAT の陰性が確認されているレベルの製
剤に関してはウイルスは不活化されているとの判断から
同製剤の回収の必要性なしとの指示がだされた。これら
は、回収情報欄への掲載数や掲載状況および掲載情報を
取り巻く環境に大きな影響を与えている。

一般的に回収情報は、特にクラスⅠの場合などでは、
回収情報欄への掲載前に医療機関へ情報提供されること
もあるが、全回収情報が掲載されている。しかし、今回
の報告で取り上げた特生物のように回収対象に条件が付
加されることもある。医療現場の薬剤師は医薬品情報担

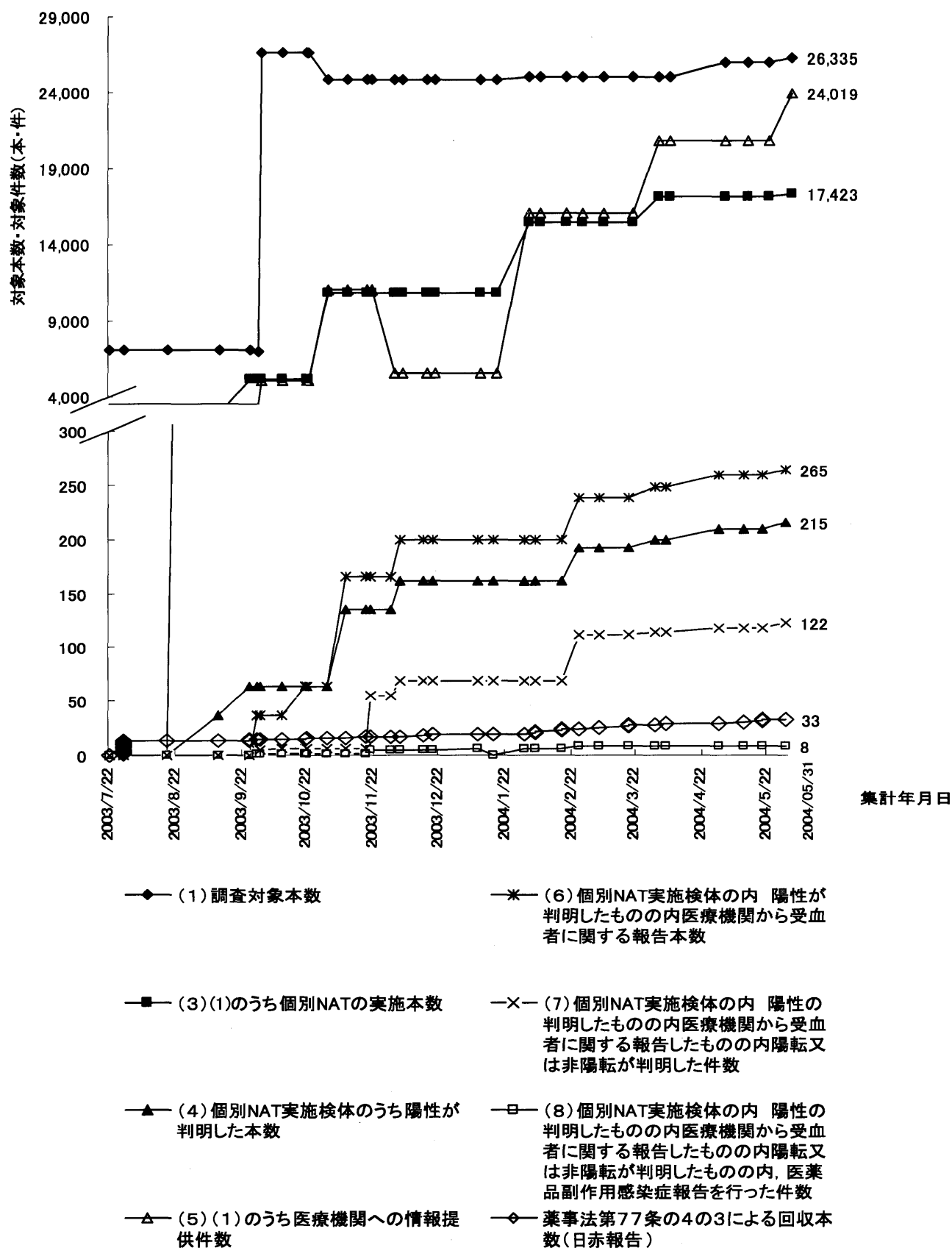


Fig. 3. 供血者からの遡及調査の進捗状況と薬事法第77条の4の3による回収(日赤報告分)
対象本数・対象件数のスケールの相違により300本(件)から4000本(件)を省略して表示した。

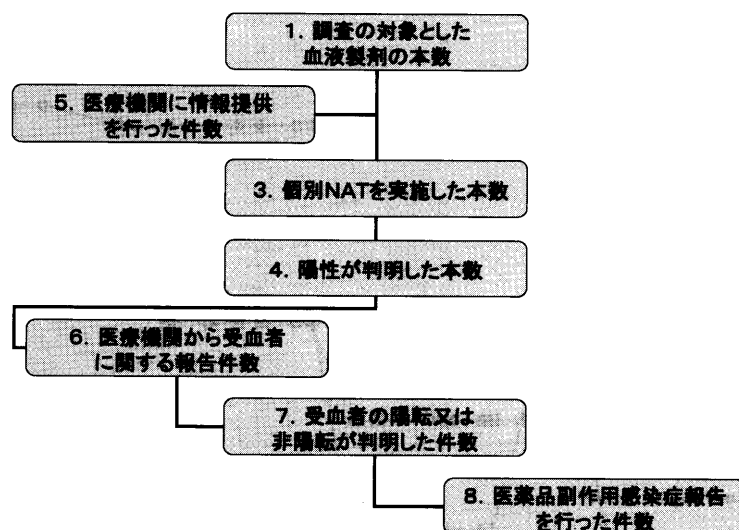


Fig. 4. 遡及調査結果項目の関連

番号は「供血者からの遡及調査の進捗状況について」の記載番号を用いた。(2)は調査を実施した供血者の供血歴の期間であるためここでは欠番とした。

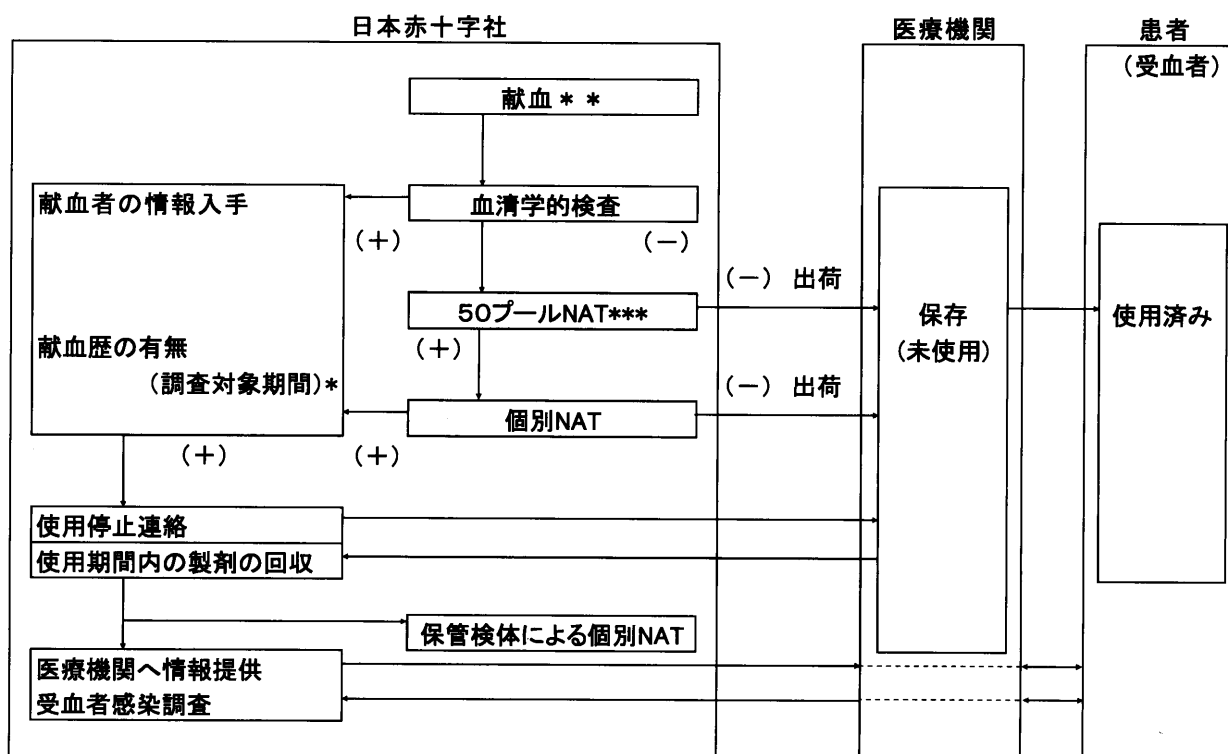


Fig. 5. 血液製剤の出荷から遡及調査・回収・情報提供までの流れ

*調査対象期間は、日本赤十字社の可能なかぎりの範囲として平成11年4月1日以降(厚生労働省発医薬0612001号による可能なかぎり遡る). **遡及調査は平成15年6月12日以前は献血時検査結果陽性となった献血液の記録を元に開始されたが、平成15年6月13日以降に関しては献血時に開始されている. ***現在は20プールNATを実施.

当者の立場からも、これらの状況を十分に把握し、より一層の安全管理に寄与しなければならない。

また、全製剤が未使用であったと仮定した場合、回収対象となった総数26,335件を回収情報から推測することは不可能である。遡及調査データの中では、医療機関への情報提供数24,019件が、他の回収情報の場合の情報提供数にほぼ該当するものと考えられる。

一方遡及調査は、今回採血時の検査が陽性と判明した供血者の過去の供血液の危険度を調査するものであるが、この点から考えると個別 NAT 陽性本数が、実際の回収対象としての危険性を有する製剤であると考えられる。さらに、日赤製剤で回収された薬事法第77条の4の3による回収本数よりも、個別 NAT を実施し陽性が判明し医療機関から受血者に関する報告をした後の医薬品・副作用感染症報告数は8件とさらに少なく、感染リスクの高い血液を使用したすべての受血者が感染したとは限らないことも伺える。

遡及調査には、膨大な時間と経費および人力が投入されたが、それに伴い法的規制の変更や回収情報欄への掲載状況の変更ももたらしている。一方では日本赤十字社から医療現場へ提供された情報への対処も必須である。薬剤師は、医薬品情報担当者として、回収情報に多くの背景や遡及調査の他の結果等を総合的に整理し、医療現場の安全対策に寄与しなければならない。

このように回収情報欄には、単に不良品の回収に止まらず、時代背景や法的規制など種々の条件に影響を受けている製品が掲載されていることが明らかとなった。「特生物」の「回収情報」掲載数は使用期限、使用済みなどの条件に大きく影響を受けているため、回収の重要性を理解するに当たっては特に回収されるべき総数を把握することにより全貌を把握するなど、回収の重要性を理解する必要がある。

「回収情報」をみると、国の膨大な安全対策を垣間みることができる。薬剤師は、回収情報の活用に当たっては、法的措置、時代背景などを十分に把握し、情報を収集・評価するなど、多角的視点に立って医療現場の安全対策に貢献しなければならない。

引用文献

- 1) 影山恵美子, 折井孝男, 伊賀立二, 医薬品等の回収情報に関する調査・研究(第3報)―市立宇和島病院における医薬品等の回収情報の有用性―, 医療薬学, **30**, 113-120 (2004).
- 2) 影山恵美子, 小浦清子, 木村りつ子, 折井孝男, 伊賀立二, 医薬品等の回収情報に関する調査・研究(第2報)―狂牛病関連情報に対する製薬会社等の対応―, 医療薬学, **29**, 438-448 (2003).
- 3) 都道府県知事宛厚生労働省医薬安全局長通知, 医薬品等の回収について, 医薬発第237号, 平成12年3月8日.
- 4) 日本赤十字社社長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知, 供血者の供血液の確認等の徹底について, 医薬血発第0612001号, 平成15年6月12日.
- 5) 各都道府県・各政令市・各特別区衛生主監部局長あて厚生省薬務局企画・安全課長連名通知, 血液製剤に関する記録の保管・管理について, 薬企第55号・薬案第72号, 平成9年6月3日.
- 6) 血液製剤の安全性の向上および安定供給の確保を図る為の基本的な方針(血液製剤の安全性の向上に関する事項), 厚生労働省告示第207号, 平成15年5月19日.
- 7) 遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について, 日本赤十字社社長あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長, 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長, 厚生労働省医薬食品局血液対策課長通知, /薬食安発第0730004号/薬食監麻発第0730001号/薬食血発第0730001号/, 平成15年7月30日.
- 8) 都道府県知事宛厚生労働省医薬安全局長通知, 医薬品等の回収について, 医薬発第073008号, 平成15年7月30日.
- 9) 血漿分画製剤のウイルス安全対策について, 日本血液製剤協会理事あて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安全対策課長・厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長・厚生労働省医薬食品局血液対策課長通知, /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/, 平成15年11月7日.