

原料血漿の貯留保管見直しについて

1 はじめに

日本赤十字社では血漿分画製剤用原料血漿（以下「原料血漿」という。）について、ウイルス陽性血漿の混入による最終製品の回収を回避するため、貯留保管を自主的に導入し、その期間を段階的に 6 カ月とし現在に至っている。

これまで、検査精度の向上、HBc 抗体検査の強化、個別 NAT の導入等の安全対策を上乗せする一方で 6 カ月貯留保管体制を継続してきたが、昨今の採血事業者の役割や原料血漿を取り巻く環境変化等を踏まえ、貯留保管体制の見直しについて検討した。

2 経緯

- (1) 平成 9 年当時、血漿分画製剤の製造後にウイルス陽性の原料血漿が混入していたことが判明した場合には、最終製品を回収せざるを得なかった。その対応策と原料血漿の安全性を確保するため、同年より日本赤十字社血漿分画センター（当時）において自主的に 2 カ月間の貯留保管を開始した。
- (2) 平成 10 年に、製造後にウイルス陽性血漿の混入が判明した製品は回収する旨の「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」平成 10 年 11 月 2 日付厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡（以下「3 課事務連絡」という。）が発出された。
- (3) その後、貯留保管の期間を徐々に延長し、平成 12 年には血液凝固因子製剤用原料血漿の有効期間が採血後 1 年間であること、献血後情報の多くが、採血後 6 カ月以内に寄せられていることや、HCV の遡及期間等を勘案し、効果的にウイルス陽性血漿を排除できる期間として 6 カ月間を設定した。
- (4) 平成 10 年に日本赤十字社血漿分画センター、平成 12 年に日本赤十字社血液管理センター（いずれも当時）、それぞれに貯留施設を設置した。当該施設の稼働により平成 13 年度からは国内製造 3 社にも 6 カ月間貯留後の原料血漿の送付を開始した。

- (5) 平成 15 年には、『混入したウイルスの種類及び量が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されていることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はない』旨の「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」平成 15 年 11 月 7 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知（以下「4 課長通知」という。）が発出された。また、当 4 課長通知をもって平成 10 年 11 月 2 日付 3 課事務連絡は廃止された。
- (6) 平成 22 年 4 月には、貯留保管した原料血漿量が日本赤十字社血漿分画センター及び日本赤十字社血液管理センターの保管可能量を上回ることが予想されたことから、危機管理と輸送費削減を目的に、日本赤十字社九州血液センター（当時）にも貯留保管施設を設置した。
- (7) 平成 24 年 10 月からは、血漿分画事業の統合により日本赤十字社血漿分画センターが担ってきた原料血漿に係る業務を当面の間、一般社団法人 日本血液製剤機構に委託することとし現在に至っている。
- (8) 平成 26 年 10 月 21 日開催の平成 26 年度第 2 回血液事業部会安全技術調査会において貯留保管期間の見直しについて審議され、その結果 HBV/HCV/HIV に関しては個別 NAT の導入や製造工程での不活化により安全性は確保されているが、新興感染症等が存在するという理由から、それらの影響を定期的に検証することを条件に、貯留期間を漸減していくことについて了承された。
- (9) 平成 26 年 12 月 17 日開催の平成 26 年度第 3 回血液事業部会運営委員会において、安全技術調査会の審議結果を報告したところ、未知の病原体が混入する可能性があることを考慮して、貯留期間のあり方を再考することとなった。

3 海外規制当局の状況

WHO：2005 年に承認された WHO RECOMMENDATIONS FOR THE PRODUCTION, CONTROL AND REGULATION OF HUMAN PLASMA FOR FRACTIONATION において貯留保管の期間は以下のように定義されている。

<p>Inventory hold period: period during which the plasma for fractionation is on hold pending identification and elimination of possible window-phase donations 貯留保管期間: ウインドウ期に供血された可能性のある分画用血漿を特定し排除するために保留しておく期間</p>
--

欧州 : Committee for medicinal products for human use (CHMP)が発出した Guideline on plasma-derived medicinal products (EMA/CHMP/BWP/ 706271/2010) に以下のように定義されている。

A look back procedure consists of tracing previous donations and testing of any retained samples within a timeframe of at least 6 months prior to the last negative donation. Any departure from a 6 month look back period should be clearly stated and adequately justified. However, the time should be at least equal to the maximum test specific window period prior to the last donation with a negative test result. The following should be considered:

- Donations which have not been processed should be identified and withdrawn from processing pending further investigation. The operation of an appropriate inventory hold (e.g. 60 days) may be helpful in this respect.

遡及調査では、過去の供血に遡り、最後に陰性であった供血から少なくとも6カ月前までに採血され保存されている全供血の検体の検査を行う。遡及期間を6カ月以外にする場合は、正当な理由と明確な記述が必要である。その場合、最後に陰性であった供血からの遡及期間を、当該試験による最長のウインドウピリオドより短くしてはならない。以下の点を考慮すべきである :

- 製造工程に投入されていない供血を特定し、調査の結果が出るまで製造工程への投入を保留とする。そのためには、適切な貯留保管 (例: 60 日間) の実施が有用と考えられる。

米国 : US Pharmacopoeia (米国薬局方) の 1180 HUMAN PLASMA に以下のように定義されている。

In addition to donor management strategies and standards, PPTA has issued a plasma unit management standard called Inventory Hold. This standard states that collected plasma will be held in inventory for at least 60 days from the time of collection. This allows the retrieval of units as a result of post-donation information (information that was not known at the time of donation) that would have disqualified the donor. This information could include admitting high-risk behavior; becoming reactive for HIV, HBV, or HCV; or providing incorrect information about international travel

ドナー管理戦略とその標準化に加えて、PPTA (血漿蛋白製剤協会) はインベントリホールドと呼ばれる個々の原料血漿の管理基準を発行した。この管理基準では、採血の時点から少なくとも60日間は在庫として保持される。

貯留保管により、供血者として不適格である供血後情報（供血の時点で知られていなかった情報）により、当該原料血漿の排除が可能となる：供血後情報には、①HIV、HBV、またはHCVが陽性となった ②危険性の高い行為の告白 ③海外渡航に関する誤った情報の提供 が含まれる。

4 血漿分画製剤販売業者の対応

CSLベーリング社 (<https://www.cslproducts.com/safety/plasma.php>)、バクスター社 (http://www.baxter.co.jp/medical/hemophilia/plasma_safety/index.html) 及び日本血液製剤機構 (<http://jbpo.or.jp/safety/product3.html>) のWebサイトには、ウインドウ期に採血された血液を排除するため、PPTAが策定した基準

(International Quality Plasma Program (IQPP) 及びQSEAL Inventory Hold Standard) に基づき、6カ月の間に2回の検査で陰性が確認された供血者を適格供血者と認定し、適格供血者から採血された血漿は60日間貯留保管したのちに原料として使用する旨が記載されている。

5 見直し案

日本赤十字社が自主的に貯留保管を開始した当初の目的は、上述のように、HBV、HCV、HIV 陽性の血漿が原料血漿プールに混入し製剤が回収となることを防止するためであった。そのためには、赤血球製剤を輸血した患者のHBV等の感染情報から特定される、同一採血番号の原料血漿を可能な限り排除する必要があった。血液凝固因子製剤用原料血漿の有効期間は採血後1年間であることから、HBV等が混入している原料血漿を効率よく排除し、かつ、血漿分画製剤の製造現場に大きな影響を与えない貯留保管期間として6カ月間が採用された。しかし、現在は全献血血液を個別NATでスクリーニングしており、「50プールNAT陰性の血液が混入しても血漿分画製剤の安全性に問題はない」旨の4課長通知も発出されたことから、貯留保管期間を6カ月間とする必要性は消失している。

また、上述のように、現在の貯留保管の考え方については、WHOや欧州の血漿分画製剤ガイドライン及び米国薬局方に、ウインドウ期に採血した原料血漿の排除を目的としていることが記載されており、各国の血漿分画製剤製造販売業者も、同じ目的でPPTAが策定した基準により、60日間の貯留保管を実施している。

シャーガス病やvCJDのように数年から数十年後に感染が明らかとなる特殊な感染症もあるが、このような疾患の場合は貯留保管で対応することは不可能である。一

方、多くの新興再興感染症は感染後1～2週間で感染が明らかとなるものがほとんどであり、さらに、日本においては、入国後4週間（新興再興感染症が多く発生しているマラリア流行地域ではそれ以上の期間の場合もある）は献血の延期をお願いしている。したがって、献血後2カ月間の貯留保管は、ウインドウ期に採血された原料血漿を排除するための期間としては十分な期間と考えられる。

一方、製造工程に病原体の除去・不活性化工程のない新鮮凍結血漿については6カ月間の貯留保管を継続すること、全献血血液の検体を11年間保管していることから、原料血漿の貯留保管期間を短縮したとしても、受血者の安全性や遡及調査への影響はない。

以上より、日本赤十字社における原料血漿の貯留保管期間は2カ月間が妥当と考える。

6 安全性の検証について

平成26年10月21日に開催された平成26年度第2回血液事業部会安全技術調査会において、在庫を漸減していくことにより2カ月貯留分が実際に血漿分画製剤製造販売業者に払い出されるのは数年先になることから（別表参照）、この間に安全性の検証を行いながら進めていく前提で、貯留保管期間を見直すことのできる見込みが得られている。

7 期待される効果

（1）血液凝固因子製剤用原料血漿の運用の安定化

血液凝固因子製剤用原料血漿の有効期限は採血後1年であるが、6カ月の貯留保管後に流通在庫を調整して血漿分画製剤製造業者への払い出しを行うため、実際の払い出しは採血後7～8カ月後となっており、有効期限までの余裕が少なくなっている。

貯留保管期間が短縮されれば、有効期限まで余裕ができることから、原料血漿を送付する日本赤十字社、原料血漿を処理する血漿分画製剤製造販売業者の双方に余裕ができ、原料血漿の送付や製剤の製造のスケジュールを状況に応じて柔軟に調整することが可能となる。

（2）血液凝固因子製剤の製造効率向上

凍結保存中においても血漿中の凝固因子活性が低下することが示されており、貯留保管期間を短縮することにより、活性低下の抑制が可能となるため血液凝固因子製剤の製造効率が向上する。現状よりも少ない原料血漿で必要な製

剤を確保できることから、原料血漿確保や血液凝固因子製剤の薬価抑制という観点からも有効な対策と考えられる。

(3) 保管施設の削減による費用効果

ア 保管量に合わせて保管施設を最小限にすることにより、保管施設の維持にかかる費用を削減することができる。

イ 全国に3カ所ある原料血漿の貯留保管施設のうち、北海道の一般社団法人日本血液製剤機構千歳工場及び京都府の日本赤十字社近畿ブロック血液センター福知山分室については、それぞれ平成10年、同12年竣工の施設で老朽化が進み、また、平成32年に製造廃止となる特定フロンを使用した冷凍機の更新も必要とされている。

施設を改修するには構造上両施設ともに保管機能を停止する必要性が高く、現在の貯留保管期間のまま原料血漿保管量を維持するには、改修期間における代替施設の設置または新規施設の整備が必要となる。平成10年に完成した千歳の貯留保管施設と平成12年に完成した京都の貯留保管施設は、当時総額51億円の投資をしている。仮に同等規模の施設を建設した場合には、昨今の建築事情等を加味すると、同等以上の金額が必要となるのではないかと見込まれる。これらの投資は原料血漿価格に反映せざるを得ず、その結果、製造コストが大幅に上昇し、ひいては血漿分画製剤の販売価格にも影響する。貯留保管の期間短縮は、原料血漿の保管量を減少させ、保管施設の小規模化が図られることから、保管施設の更新にかかる費用を抑制し、製造コストへの影響を低減することができる。

(4) 原料血漿必要量の急激な増減への対応

原料血漿の確保においては、年単位での大幅な増減が課題となっている。平成27年度の原料血漿必要量が91.5万Lであったのに対し平成28年度必要量は97万Lであり、5.5万Lの増量となっている。これは献血ルーム7カ所分（献血者数53人/日*）の増加に当たる。

必要量の大幅な増減は、年ごとに必要な献血種類・献血者数が異なることとなり、献血者の理解を得るのが難しく、長期的な献血者確保にも支障を来す可能性がある。また、確保量の急激な増加に対応するには、最もコストのかかる血漿成分献血を増加させる必要があり、原料血漿確保に要する費用の急激な増大を招く。

なお、平成28年度においては、前年度との差を6カ月以上経過した在庫を経過日数の限界近くまで切り崩すことにより必要量の確保に対応したが、今後、

平成 28 年度のような前年度から急激な必要量の増加がある場合には、貯留保管分の在庫を払い出すことにより対応する必要がある。

*成分献血実施献血ルームにおける 1 日あたりの献血者数の全国平均から算出。

貯留保管見直しに伴う在庫調整(案)

年度末在庫推移(試算)

単位：L

	H27年度 (2015)	H28年度 (2016)	H29年度 (2017)	H30年度 (2018)	H31年度 (2019)	H32年度 (2020)	H33年度 (2021)	H34年度 (2022)	H35年度 (2023)	2.5か月 相当量
	繰越									
凝固送付	475,098	530,000	530,000	530,000	530,000	530,000	530,000	530,000	530,000	
凝固確保	296,897	530,000	500,000	500,000	500,000	500,000	500,000	510,000	520,000	
凝固在庫	296,897	305,711	275,711	245,711	215,711	185,711	155,711	135,711	125,711	110,417
一般送付	440,002	440,000	470,000	470,000	470,000	470,000	470,000	470,000	470,000	
一般確保	321,252	420,000	420,000	430,000	440,000	440,000	450,000	460,000	470,000	
一般在庫	306,437	286,437	236,437	196,437	166,437	136,437	116,437	106,437	106,437	97,917
送付合計	915,100	970,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	1,000,000	
確保合計	618,148	950,000	920,000	930,000	940,000	940,000	950,000	970,000	990,000	
在庫合計	618,148	592,149	512,149	442,149	382,149	322,149	272,149	242,149	232,149	208,334

平成 26 年 10 月 21 日
薬事・食品衛生審議会
安全技術調査会資料

日本赤十字社

原料血漿の貯留保管期間の見直しについて

1. はじめに

日本赤十字社では、血漿分画製剤の回収を防止するため原料血漿の貯留保管を平成 9 年に開始し、献血後情報の実績、貯留保管施設の整備状況等に応じて貯留保管期間を段階的に 6 か月まで延長し、現在に至っている。

平成 12 年に 50 プール NAT 導入後、ウイルスプロセスバリデーションにより、HBV、HCV、HIV が混入した場合の血漿分画製剤の安全性は担保されていることから、平成 15 年の下記通知により回収の必要がないとされている。今般、個別検体によるスクリーニング NAT を導入したことで HBV、HCV、HIV に係る情報提供の事例もほとんど無くなることから、貯留保管期間の見直しについて検討した。

2. 貯留保管の経緯

- (1) 平成 9 年当時は、血漿分画製剤の製造後にウイルス、特に HBV、HCV および HIV 陽性の原料血漿が混入していたことが判明した場合には、最終製品を回収することとなっていた。その対策として、同年より血漿分画センターにおいて自主的に 2 か月間の貯留保管を開始した。
- (2) 平成 10 年に、製造後にウイルス陽性血漿の混入が判明した製品は回収する旨の「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」平成 10 年 11 月 2 日付厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡（以下「3 課長事務連絡」という。）（参考 1）が発出された。
- (3) その後、貯留保管の期間を徐々に延長し、平成 12 年には原料血漿の有効期間と献血後情報の実績等を勘案し、効果的にウイルス陽性血漿を排除できる期間として 6 か月間を設定した。
- (4) 平成 10 年に血漿分画センター、平成 12 年に血液管理センター、それぞれに貯留保管施設を設置した。当該施設の稼働により平成 13 年度からは国内製造 3 社にも 6 か月間貯留後の原料血漿の送付を開始した。
- (5) 平成 15 年には、『混入したウイルスの種類及び量が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されていることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要

はない』旨の「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」平成15年11月7日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知（以下「4課長通知」という。）（参考2）が発出された。また、当4課長通知をもって平成10年11月2日付3課長事務連絡は廃止された。

(6) 平成22年4月には、貯留保管した原料血漿量が血漿分画センター及び血液管理センターの保管可能量を上回ることが予想されたことから、危機管理と輸送費削減を目的に、九州センターにも貯留保管施設を設置した。

(7) 平成24年10月からは、血漿分画事業の統合により血漿分画センターが担ってきた原料血漿に係る業務を当面の間、日本血液製剤機構に委託することとした。

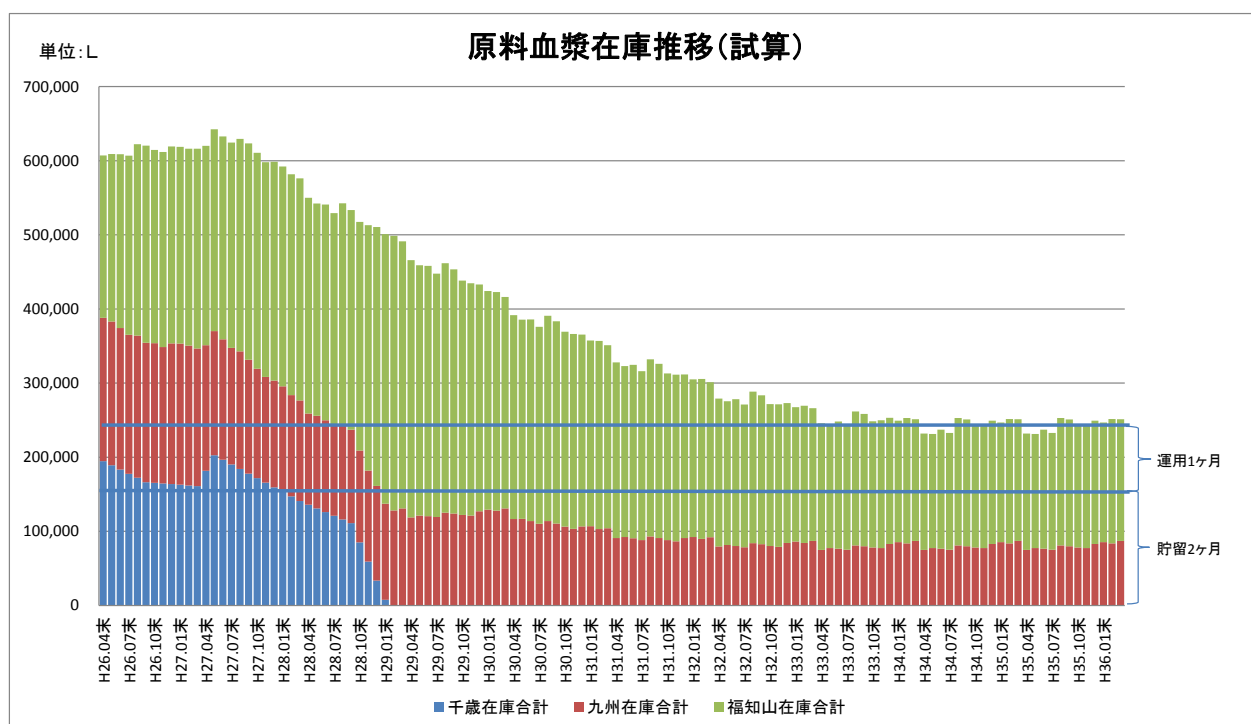
(8) 平成26年8月1日に個別NATを導入した。

3. 安全性等について

別紙参照

4. 見直し案

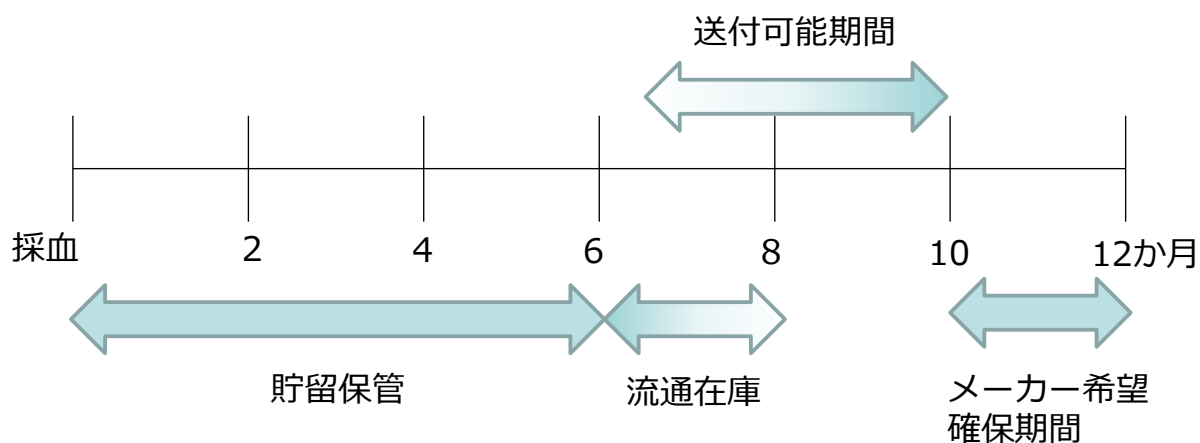
より円滑な原料血漿の供給に資するため、およそ1か月分を流通在庫として確保した上で、現在の6か月の貯留保管期間を2か月間に変更する。その際、献血者確保の観点から、数年間かけて在庫量を徐々に減少させることとする。



なお、輸血用の新鮮凍結血漿-L R「日赤」については、6か月間の貯留保管は継続する。

5. 期待される効果

貯留保管は採血後6か月間であるが、製造メーカーへの送付には運用上採血から最大8か月を要している。また、製造メーカーからは2か月以上の有効期間の確保を求められている。凝固用原料血漿の有効期限は採血後1年であり、送付可能な期間は2か月間+ α しかないため、採血状況により送付に苦慮することが多い。



貯留保管期間を6か月間から2か月間に短縮することにより運用に余裕ができることから、より一層の安定送付が可能となる。また、製造メーカーにおいても有効期間が延びることから、より安定した製造に寄与できるものと思料される。

原料血漿の貯留保管期間の見直しについて 別紙
日本赤十字社

血漿分画製剤用原料血漿の貯留保管を2か月間とした場合の安全性について

1. 献血後情報の種類

項目	内容	主な対象
AIDSの自己申告情報	献血者からの、AIDS等のリスク行為があったため血液を使用しないしてほしいとの申告による情報	HIV、HBV、HCV
献血者健康情報	献血者又はその家族等から得た、献血者の罹患に関する情報	HBV、HCV、HIV、細菌、インフルエンザ、デング
感染症報告に関する情報	医療機関からの、輸血した患者に病原体感染が疑われる情報	感染症全般
複数回献血者の陽転情報	複数回献血者の感染症検査陽転情報により、過去の献血血液への病原体(HBV、HCV及びHIV)の混入が疑われる情報	HBV、HCV、HIV
事後連絡情報	特定の問診項目に対して「いいえ」と回答していた献血者から、献血後に回答に誤りがあったと連絡された情報	HIV(検査目的)、HBV、HCV、マラリア、vCJD、CJD、催奇形性薬剤、ヒト由来プラセンタ
その他安全性情報	上記の情報に該当しない情報	海外渡航歴、ピアス、刺青、分画製剤メーカーからの情報、各種薬剤

2. 献血後情報入手した際の対応

① 初期対応

当該血液製剤の有効期限、所在を確認し、日赤が在庫している場合は出庫保留とする。

医療機関に供給済みで有効期限内の場合は、使用済みか否かを確認し、未使用の場合は使用停止をお願いする。

情報の内容に応じて、追加検査を実施する。

② 日赤が保有している血液製剤、原料血漿

献血後情報の内容、追加検査結果等に基づき、研究用、原料血漿として使用または廃棄している。

③ 医療機関に供給した血液製剤

献血後情報の内容、追加検査結果等に基づき、必要に応じて当該血液製剤のリスクを医療機関へ伝達する。また、必要に応じて当該製剤を回収する。

④ 分画製剤メーカーに供給した原料血漿

追加検査で陽性が確認されたものおよび vCJD にかかる欧州滞在歴については、分画製剤メーカーへ情報提供する。

追加検査で陰性が確認されたもの等、リスクが低いと評価された情報や、分画工程における希釈、除去もしくは不活化等で安全性が担保されると考えられる情報については情報提供していない。

追加検査項目

NAT: Mpx (BCI)、HBV、HCV、HIV、HEV、HAV、CMV、B19、マラリア、デング等

その他: 抗原抗体検査、マラリア検鏡等

3. 分画製剤メーカーへの情報提供の状況

HBV、HCV および HIV

・献血者の陽転および感染症報告に基づく HBV 個別 NAT 陽性の情報提供が年間 100 例弱発生している。また、2013 年には HCV の陽転事例が 1 件発生した。健康情報、事後連絡等の情報で個別 NAT が陽性となり情報提供した事例は発生していない。

・今後、個別 NAT 陽性の血液はスクリーニングの段階ですべて排除されるため、HBV、HCV および HIV 対策としての貯留保管は必要がない。

・プール NAT でスクリーニングした献血血液の保管検体が年毎に減少していくため、

分画製剤メーカーへの情報提供も順次減少する。

英国・欧州渡航歴

・0～60日で3.5～6.0% (8～26件)であるのに対し、61～180日には19.3～28.4% (41～123件)の情報が発生しているが、情報件数は年毎に減少している。これまでに日本でvCJDと確定診断されたのは平成17年の1例のみであり、情報提供した血液の献血者がvCJDと確定診断された事例は発生していない。

上記以外の情報

2011-13年に、情報の内容、追加検査の結果等からリスクが高いと判断し、分画製剤メーカーへ情報提供した例はHEVを除き、発生していない。

HEVについては、貯留保管終了後に送付した原料血漿について、分画製剤メーカーが実施したNATでHEVの混入が明らかになったことから発生した情報提供が2011-13年に4件発生している。

表1 分画製剤メーカーへの情報提供(感染症報告を除く)

項目	年	採血後の期間[日]		
		0-60	61-180	>180
HBV	2011	6	15	72
	2012	4	20	73
	2013	2	4	84
HCV	2013	0	0	1
HEV	2011	0	0	2
	2012	0	0	2
英国・ 欧州 滞在歴	2011	26	103	304
	2012	9	50	200
	2013	8	41	52

2011-13年については「>180」の情報を分画製剤メーカーに提供した。ただし、個別NATによるスクリーニングを開始したため、今後採血する血液についてはHBV、HCVの情報提供はほとんど発生しない。

貯留保管期間を短縮した場合、英国・欧州滞在歴の青字の情報提供が増加する。ただし、情報件数は年々減少している。

表2 感染症報告に基づく分画製剤メーカーへの情報提供

年	件数	採血後の期間
2011	0	
2012	0	
2013	HBV 2	254日、713日

参考:2011-13年に発生した献血後情報

献血後情報の項目(感染症報告を除く)																										
自己申告	健康情報(インフル)	健康情報(HBV感染)	健康情報(HCV感染)	健康情報(発熱・下痢)	健康情報(その他)	陽転情報(HBV関連)	陽転情報(HCV関連)	陽転情報(HIV関連)	事後連絡(リスク行動)	事後連絡(輸血歴)	事後連絡(B型肝炎)	事後連絡(C型肝炎)	事後連絡(マラリア)	事後連絡(英国・欧州)	事後連絡(CJD)	事後連絡(チガソン)	その他(マラリア)	その他(がん)	その他(服薬)	その他(帰国後4週間)	その他(HEV+)	その他(ピアス等)	その他(その他)	緑小計	その他小計	総計
2011年																										
～10日	29	12			3	6			2	3					1	1	1	6	2		1	13	35	45	80	
～20日	9			2		1	2		10	3	1			6	1		4	4	4	3		7	27	30	57	
～30日	9	1				3			19	3				7	1	3	5	4	3	4	2	1	4	32	37	69
～60日	13			1		2	4		67	5				13	1	3	12	7	10	5	2	11	90	66	156	
～90日	8			2		3	1		79	16				17	4	3	17	11	11	3	5	3	6	109	80	189
～120日	2		2			4	7		123	31	1			29	1	8	30	28	15	2	7	4	11	170	135	305
～150日						3	4		123	29	4			31	1	8	23	27	12		8	2	10	162	123	285
～180日	1		1	1			3		123	34	4	1		26		14	16	23	10	3	4	2	7	170	103	273
～210日	1					4	2		16	34				29	3	11	14	18	15		2	1	12	54	108	162
～240日			1			5	1		2	25				18	1	9	14	24	13				1	29	85	114
～270日			1			3	3			21	1			28	2	14	9	17	13		1		7	26	94	120
～300日			1	1		2	1			19				22	1	12	5	24	11		1	2	4	24	82	106
～330日			1			2				17	2		1	14		6	4	12	11		2	1	3	21	55	76
～1年						10				35	1			31	1	13	5	19	11		4		3	46	87	133
1年以上	1		1			55				1	15	20	4	162			1	1	4		9		93	181	274	
0～60日	60	13		3	3	12	6		98	14	1			26	4	6	22	16	23	14	4	2	35	184	178	362
61～180日	11		3	3		10	15		448	110	9	1		103	6	33	86	89	48	8	24	11	34	611	441	1052
181日以上	2		5	1		16	72		18	152	19	20	5	304	8	65	52	115	78		19	4	30	293	692	985
計	73	13	8	7	3	38	93		564	276	29	21	5	433	18	104	160	220	149	22	47	17	99	1088	1311	2399
2012年																										
～10日	16	10			2	7			1	1						1	3	1	7				19	18	50	68
～20日	7	1		1		2	2		2					3			2	1	4	2		1	10	13	25	38
～30日	2								6	1				2		2	10		2	4	1		5	9	26	35
～60日	6		1	1		2	2		8	3				4		1	18	9	6	11	2	8	19	29	72	101
～90日	4			2			1		25	18				8		6	21	10	8	2	1	3	12	53	68	121
～120日						9			25	26	1			16	1	5	23	8	13	4	2	7	13	68	85	153
～150日	2		1			1			32	34	1	2		13	2	6	19	10	5	2	5	3	7	74	71	145
～180日	1		1			9			30	23	1		1	13	3	3	19	10	6		5	4	5	69	65	134
～210日						4			4	34				12	3	11	22	18	8	2	1		7	42	84	126
～240日						2				14	1			13	2	4	7	10	4	3		2	7	19	50	69
～270日						4				21		1	1	10	1	2	12	15	9		2		1	26	53	79
～300日						3				16				13	2	5	7	11	4		1		2	19	45	64
～330日						1			1	21				15	1	3	4	8	7		2			23	40	63
～1年						3				23				21	2	4	3	11	5		3		4	26	53	79
1年以上	1			3		56			5	4	14	28	21	116							7			111	144	255
0～60日	31	11	1	2	2	11	4		17	5				9		4	33	11	19	17	3	9	53	69	173	242
61～180日	7		2	2			20		112	101	1	2	3	50	6	20	82	38	32	8	13	17	37	264	289	553
181日以上	1			3			73		10	133	15	29	22	200	11	29	55	73	37	5	16	2	21	266	469	735
計	39	11	3	7	2	11	97		139	239	16	31	25	259	17	53	170	122	88	30	32	28	111	599	931	1530
2013年																										
～10日	27	5			3	5			4	1				1		2	2	2	6	1			12	32	39	71
～20日	8				1	3	1		3	3				2			3	2	1	2	1		9	15	24	39
～30日	3	1					1		6	4				2		1	1	4	3	7	1	1	12	15	32	47
～60日	4		1						6	7	1			3		4	11	5	6	12	5	6	13	25	59	84
～90日	5		2			2			10	6	2	1		7	1	1	13	8	6	4	4	1	11	29	55	84
～120日	1		1			2			20	17	1	1		14	1	3	22	18	5	3	4		12	43	82	125
～150日	1		1						12	17			1	9		4	13	18	5	5	8		7	31	70	101
～180日			1						11	22				11		4	15	19	3	4	6	2	4	36	66	102
～210日			1				1		4	20				5	2	4	6	16	5	7		2	3	28	48	76
～240日						1				29				8	2	3	12	15	2	1			1	30	44	74
～270日										21	2			7			5	18	3	2			2	23	37	60
～300日						2				10				6		3	6	12	3	1			1	12	32	44
～330日							2			14		1			1	1	5	5	3	2		1	4	18	21	39
～1年	2					3				29	2	2		11	1	4	3	15	3	1		1	5	39	43	82
1年以上	2					1	75	1		4		10	8	65		1			1		3		100	75	175	
0～60日	42	6	1		4	8	2		19	15	1			8		7	17	13	16	22	7	7	46	87	154	241
61～180日	7		5				4		53	62	3	2	1	41	2	12	63	63	19	16	22	3	34	139	273	412
181日以上	4		1			1	84	1	8	123	14	11	4	102	6	16	37	81	20	14	3	4	16	250	300	550
計	53	6	7		4	9	90	1	80	200	18	13	5	151	8	35	117	157	55	52	32	14	96	476	727	1203

- : 送付後に発生した場合情報提供する項目
- : 個別NATスクリーニングの実施により保管検体個別NAT陽性事例がほとんど発生しないもの
- : 送付後に事後検査が陽性となった場合に情報提供する項目(2011-2013年は情報提供は発生していない)

4. 世界の情勢:REGISTRY OF CLOTTING FACTOR CONCENTRATES Ninth Edition, 2012 (WFH)

TABLE 1-B. PLASMA INVENTORY HOLD AND NAT TESTING OF MINI-POOLS

COMPANY OR FRACTIONATOR	INVENTORY HOLD	MINI-POOL SIZE	MINI-POOL NAT TESTS	MANUFACTURING POOL NAT TESTS	NAT ON FINAL PRODUCT
CSL Behring: United States, Germany	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	No
Baxter BioScience: United States, Austria, Italy	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV 1-2, B-19 parvovirus	No
Talecris: United States	60+ days	96 or 480	HBV, HCV, HIV 1, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	No
Grifols: United States, Spain, Czech Republic, Slovakia	60+ days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	
Bio Products Laboratory, UK	60 days	512 or fewer	HAV, HBV, HCV, HIV 1-2, B-19 parvovirus	European requirement ¹	
Biotest: Germany	60 days	960	HAV, HBC, HCV, HIV 1, HIV 2, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV	No
Intersero: Germany	60+ days	960	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HBV, HCV, HIV	
German Red Cross BSO NSTOB	2 months	48	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	European requirement ¹	
Octapharma: Sweden, Austria, Germany, USA	2 months ⁶	16 - 512	(HBV, B-19 parvovirus, HAV, HCV, HIV-1.	European requirement ¹	No
Finnish Red Cross BS: Finland		1 or 96	HBV, HCV, HIV (individual) HAV, B-19 parvovirus (mini-pool)	FRC BS does not make plasma pools	
Sanquin: The Netherlands		480 or 6	HCV (6), HIV (6), HBV (6), B-19 parvovirus (480), HAV (480)	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus	No
LFB: France	80+ days ⁴	(1) 300; (2) 1000	(1) B-19 parvovirus; (2) HAV, HCV ⁵	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	
Kedrion: Italy	60+ days	480 or fewer	HBV, HCV, HIV, B-19 parvovirus (HAV if required)	European requirement ¹	
National Bioproducts Institute, South Africa		1 ² and 216	HCV, HIV, HAV, B-19 parvovirus	HCV, HIV, HAV	
CSL Biotherapies, Australia		480	HCV, HIV (see exceptions below)	HCV, HIV, B19 ³ (see exceptions below)	
Australian Red Cross Blood Service Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, B19 ³ (optional)	HCV, HIV, B19 ³	
New Zealand Blood Service Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, B19 ³ (optional)	HCV, HIV, B19 ³	
Hong Kong Red Cross BTS Fractionated at CSL Biotherapies				HCV, HIV	
Blood Services Group, Singapore Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV (optional)	HCV, HIV	
National Blood Centre of Malaysia Fractionated at CSL Biotherapies		480 /512	HCV, HIV	HCV, HIV	
Taiwan Blood Services Foundation Fractionated at CSL Biotherapies		480/512	HCV, HIV, HBV, HAV, B19	HCV, HIV (optional HBV, HAV, B19)	
GreenCross: South Korea	45 days	< 450	HAV, HCV	HAV, HBV, HCV, HIV	HAV, HBV, HCV, HIV
Japanese Red Cross: Japan	6 months	20	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Kaketsuken: Japan	6 months	(1) 50, (2) 500	(1) HBV, HCV, HIV-1, (2) HAV, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Benesis, Japan	6 months	50	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HAV, HBV, HCV, HIV-1, B-19 parvovirus
Shanghai RAAS Blood Products: China	60+ days	48	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1	HBV, HCV, HIV-1

1. The European Pharmacopoeia requires HCV testing by NAT.

2. Since October, 2005, NAT tests for HCV HBV and HIV are performed on individual donations.

3. Applicable to Rh(D) plasma and recovered plasma for Rh(D) diluent.

4. A minimal 80 day observation period between the day of collection and thawing, and a minimal 90 day observation period between the day of collection and the first step of the manufacturing process

5. These tests are not performed by LFB when they are already carried out by the local testing centre during the biological qualification of the donation.

6. 60 days inventory hold performed on US Plasma only.

5. まとめ

2011-13年に発生した分画製剤メーカーへの情報提供のほとんどは、HBVの陽転化と英国・欧州渡航歴であり、その他としては2013年に発生したHCVの陽転化の1例のみである。

HBV、HCV、HIVに関する情報提供は、保管検体の個別NAT陽性が確認された場合に発生するが、本年8月1日からはスクリーニングで個別NAT陰性を確認していることから、今後採血する血液で情報提供が発生するのは、個別NAT検出限界濃度以下の検体に限られる。なお、貯留保管期間を10年間かけて徐々に減少させていくため、既に採血し20プールNATでスクリーニングした血液については、6か月間以上の貯留保管が維持されたまま供給される。HBV、HCV、HIVに関する情報提供が発生しても安全性は確保されており、回収に至ることはない。

英国・欧州渡航歴による情報提供は年々減少していることに加え、情報提供した血液の献血者でvCJDが確定した例はない。そのため、英国・欧州渡航歴に係る情報提供は、採血後2～6か月に全体の2～3割が発生しているが、貯留保管期間を短縮したとしても血漿分画製剤の安全性には影響しないと考えられる。

2011～13年に上記以外の献血後情報に係る検査で病原体が確認され、分画製剤メーカーへ情報提供した事例は、貯留保管終了後に明らかとなったHEVの情報提供をを除き、発生していない。また、検査していない項目(服薬等)については、血漿分画製剤の製造工程における希釈、除去、不活化等により安全性は確保されることが考えられることから、現在も情報提供は行っていない。

一方、国外血漿分画製剤メーカーにおける貯留保管は概ね2か月間である。今後、日本赤十字社での貯留保管期間を2か月間に短縮したとしても、流通在庫としてさらに1か月分程度を確保することから、実質的な貯留保管期間は国外メーカーと比較して同等以上が維持される。

以上より、貯留保管を現在の6か月間から2か月間に短縮しても、原料血漿の安全性が損なわれることはないと考えられる。