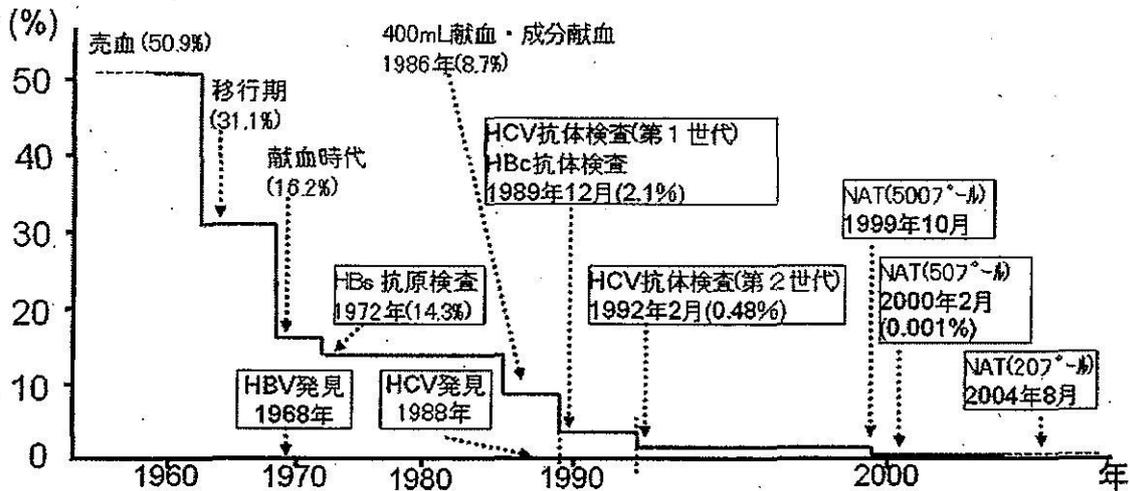
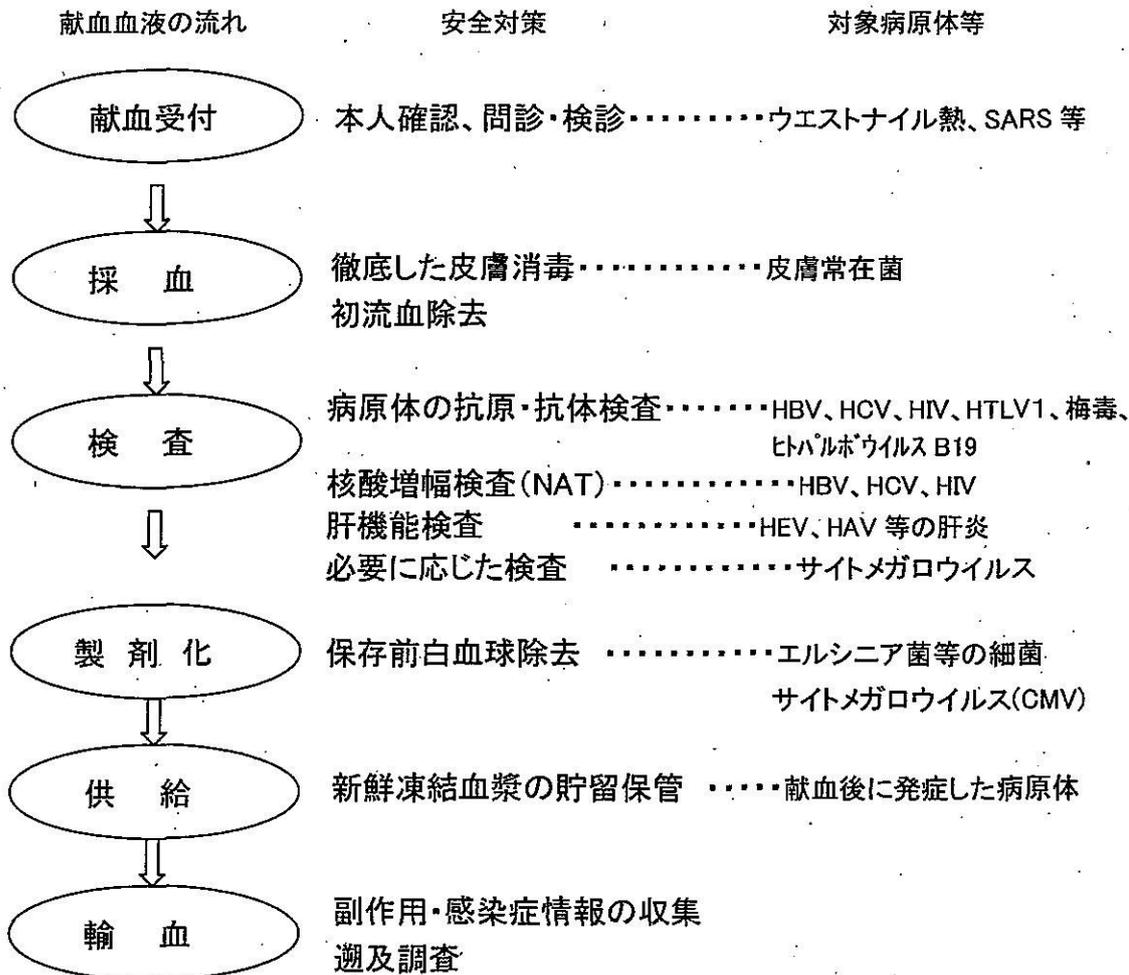


輸血用血液製剤の更なる安全性向上に向けて

1. 輸血後肝炎発症率の推移



2. 輸血用血液製剤の安全対策



3. 安全対策の変遷(平成 11 年 10 月以降)

	受付・問診	検査		製剤		その他	
	海外渡航歴等による 献血制限	スクリーニング NAT	その他	保存前白血球除去	初流血除去	遡及調査	貯留保管*
'00 年 以 前		HBV、HCV、HIV の NAT (500 検体プール) (1999 年～)	ALT 検査の実施				
		NAT の精度向上 (50 検体) (2000 年～)					
'03～	帰国後 3 週間					遡及調査	
'04～	帰国後 4 週間	NAT の精度向上 (20 検体)		成分献血由来血小板			
'05～	英国滞在歴者		北海道での HEV-NAT				新鮮凍結血漿の 貯留保管
'06～	プラセンタ注射剤投与者			成分献血由来 新鮮凍結血漿	成分献血由来 血小板		
'07～				全血献血由来の 輸血用血液製剤	全血献血由来の 輸血用血液製剤		
'08～		次世代 NAT への移行	CLEIA 法の感染症検 査への順次移行		成分献血由来 新鮮凍結血漿		
対象とする病原体等							
	新興・再興感染症の病原体 (ウエストナイル熱、SARS 等) 異常プリオン	HBV、HCV、HIV	HBV、HCV、HIV、 HTLV-1、梅毒スピロヘ ータ、ヒトパルボウイルス B19、 その他肝炎ウイルス	エルシニア菌等の細 菌、CMV 等 免疫学的副作用 (主に発熱性副作用)	皮膚常在菌	HBV、HCV、 HIV	感染性病原因子 等

* 貯留保管:有効期間が採血後1年間の新鮮凍結血漿を対象とし、180日間保管した後に医療機関に供給することにより、期間中に得られる遡及調査等の感染症情報に
基づく感染リスクの高い血液製剤を除外する安全対策をいう。

4. 日本と諸外国の安全対策と輸血後感染の残存リスク

1) 肝炎ウイルス等

運営主体	NAT 実施項目					プール数	残存リスク	確認症例
	HBV	HCV	HIV	WNV	B19			
日本赤十字社	○	○	○	—	—	20	HBV 7.69 : 1,000,000 HCV 0.09 : 1,000,000 HIV 0.09 : 1,000,000	2000～2006 年の 7 年間 HBV 70(10.00/1 年間) HCV 2(0.29/1 年間) HIV 1(0.14/1 年間)
アメリカ赤十字	—	○	○	○	—	16	HBV 4.88 : 1,000,000 ^{※3} HCV 0.56 : 1,000,000 ^{※4} HIV 0.43 : 1,000,000 ^{※4} WNV 2.86 : 1,000,000 ^{※10}	2005 年 HCV 2 HIV 1
英国血液サービス	—	○	○ ^{*1}	○	—	96	HBV 2.20 : 1,000,000 ^{※5} HCV 0.05 : 1,000,000 ^{※5} HIV 0.22 : 1,000,000 ^{※5}	2006 年 ウイルス感染 確認例なし
ドイツ赤十字	○	○	○	—	○	96	HBV 1.00 : 1,000,000 ^{※6} HCV 0.05 : 1,000,000 ^{※6} HIV 0.05 : 1,000,000 ^{※6}	2002～2003 年 HBV 7
フランス血液機構	○ ^{*2} (海外県)	○	○	—	—	8/24	HBV 1.00 : 1,000,000 ^{※7} HCV 0.17 : 1,000,000 ^{※7} HIV 0.26 : 1,000,000 ^{※7}	2004 年 HBV 1 HCV 1 CMV 1

HBV: B 型肝炎ウイルス、HCV: C 型肝炎ウイルス、HIV: ヒト免疫不全ウイルス、WNV: ウエストナイル熱ウイルス、B19: ヒトパルボウイルス B19
日赤データは遡及調査及び感染症報告(2000.2～2003.1 の約 4 年間)から 50 プール NAT スクリーニング陰性で個別 NAT 陽性の推計値から算出した。

2) 細菌等

運営主体	細菌培養 (血小板製剤の有効期間(日数))	残存リスク	確認症例
日本赤十字社*8	— (3)	症例が僅かであるため、リスクの推定は困難 RBC 7年間の供給本数 約 2,356 万本 PLT 7年間の供給本数 約 492 万本	(2000~2006年の7年間) 細菌感染 5 (内 死亡例 2) : 0.71/年 マラリア 1(1994年)、バベシア 1(1999年)
アメリカ赤十字*9	○ (5)	米国*10 RBC 細菌感染 1: 40,000~1: 5,000,000 PLT 敗血症 1: 59,000 (single donor) マラリア 1: 1,000,000~5,000,000	(2005年 アメリカ赤十字) 細菌感染 8(内 死亡例 2)、バベシア 2
英国血液サービス*11	○ (5/7)	欧州(英国、フランス等であるが詳細不明)*10 PLT 敗血症 1:11,000 (プール)	(2006年) 細菌感染 2
ドイツ赤十字*12	— (5)	参考)	(2002~2003年) 細菌感染 27
フランス血液機構*13	— (5)	マラリア 11件 / 10年	(2004年) 細菌感染 10

血小板期限については、採血日を day = 0 として表記した。 RBC 赤血球製剤、PLT 血小板製剤
血小板は 20~24℃で振とうしながら貯蔵するため、細菌が増殖しやすく、有効期間の短いほど、細菌感染事故の危険性は低くなる。

5. スクリーニング検査を実施していない病原体

1) 肝炎ウイルス

HAV、HEV(ただし、北海道地域限定で調査中)

2) その他ウイルス

WNV(都道府県単位規模での NAT スクリーニングを準備中)
SARS、デング熱ウイルス、麻しんウイルス、鳥インフルエンザ等

3) 細菌

皮膚常在菌(初流血除去で感染リスク低減)

エルシニア菌(保存前白血球除去で感染リスク低減)等の細菌

4) その他病原体等

プリオン、マラリア、バベシア、トリパノソーマ(シャーガス病)、リーシュマニア

注) 下線の病原体は不活化効果がある程度、期待できると思われるもの

【参考文献】

- * 1 渡航歴のある供血者に実施。Annual Report 2005(英国血液サービス)
- * 2 海外県で実施。Rapport d`activite` 2005(フランス血液機構)
- * 3 Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion. 2002 Aug;42(8):975-9.
- * 4 Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Pappalardo B, Kleinman SH; NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion. 2005 feb;45(2):254-64
- * 5 Handbook of Transfusion Medicine 4th edition(英国血液サービス)
- * 6 hämotherapie Ausgabe 1/2003(ドイツ赤十字社)
- * 7 Rapport d`activite` 2005(フランス血液機構)
- * 8 日本赤十字社社内資料
- * 9 ABC Newsletter. 2007 Apr 13.
アメリカ赤十字社社内資料
- * 10 Harvey G. Klein, David Anderson, Marie-Josée Bernardi, Ritchard Cable, William Carey, Jeffrey S. Hoch, Nancy Robitaille, Marco L.A. Sivilotti, and Fiona Smill ; Pathogen inactivation : making decision about new technologies , Report of a consensus conference. Transfusion. 2007,dec;47(12): 2338-2347,
- * 11 SHOT(serious hazards of transfusion), ANNUAL REPORT 2006
- * 12 Haemovigilance in France : annual report (2004)
- * 13 Vox Sanguinis Volume 90 Issue 3 Page 207-241, April 2006

1. 感染性因子の不活化技術評価

輸血用血液製剤の不活化技術について

化学物質を用いた感染性因子（ウイルス・細菌・原虫等）の不活化技術とは、化学物質に一定波長の光を照射する時に発生する活性酸素による感染性因子の核酸の破壊、または感染性因子の核酸に化学物質が直接結合することにより、感染性因子の複製を阻害し、死滅させる技術をいう。薬剤を用いずに遠紫外線（UVC）照射のみで病原体を不活化する技術が開発されつつある。

感染性因子不活化技術のうち、一部の諸外国で製造承認されているのは3種類（メチレンブルー、アモトサレン（S-59）、リボフラビン）であり、それぞれの特性により、血漿又は血小板製剤の不活化が可能である。赤血球製剤に対する不活化技術は開発途上にあり、臨床に応用できるものはない。しかし、どの技術も一つの方法であらゆる感染性因子を不活化できるものではない。

1) 不活化技術の概要

不活化技術	基本仕様	血漿製剤	血小板製剤	赤血球製剤
メチレンブルー	作用機序	核酸破壊	/	/
	照射光の波長	可視光		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部原虫等		
	開発メーカー	マコファルマ社(仏)		
	容量規格(mL)	200~315		
リボフラビン	作用機序	核酸破壊		/
	照射光の波長	近紫外線		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部細菌、原虫等		
	開発メーカー	ナウイグント社(米)		
	容量規格(mL)	170~360	170~360(10単位以上)	
アモトサレン	作用機序	核酸との結合		/
	照射光の波長	近紫外線		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部細菌、原虫等		
	開発メーカー	シーラス社(米)		
	容量規格(mL)	400~650	255~325(15~20単位以上)	
インアクチン S303等	開発状況	/		前臨床開発段階

2) その他の血小板製剤の不活化技術

ドイツで開発中の UVC 照射のみによる不活化技術について情報収集中であり、CE-Mark 取得後に日本赤十字社による評価予定同法により 1 分間の UVC 照射で広範囲の病原体を不活化できると公表されている。

3) 感染性因子不活化効果

開発メーカー及び日本赤十字社による評価 (別添 1)

4) 凝固因子活性及び血小板等に及ぼす影響

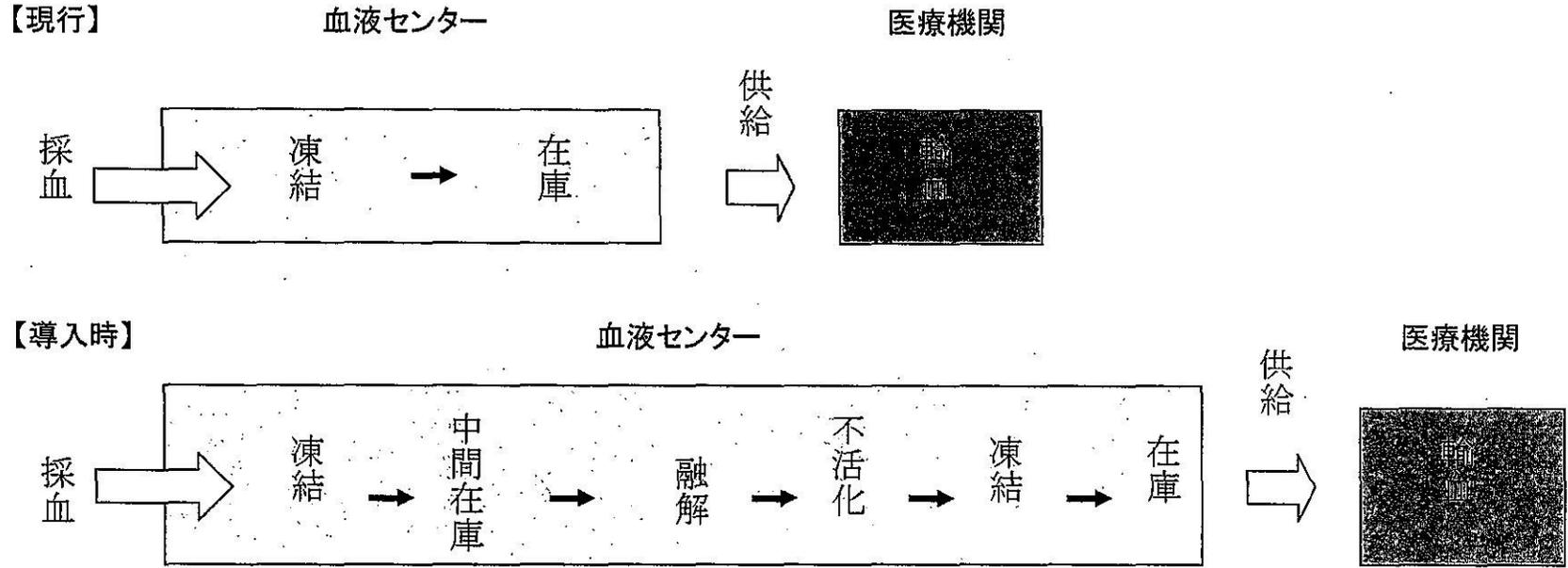
開発メーカー及び日本赤十字社による評価 (別添 2)

5) 感染性因子が不活化された製剤の安全性 (別添 3)

開発メーカーからの情報

6) 諸外国における不活化技術の導入状況 (別添 4)

7) 血漿製剤への不活化技術導入時における実作業について



【導入時の製造体制】 年間新鮮凍結血漿製造量 20万L(95万本)、1本の容量 210mL、一日あたりの製造本数 約4,000本

6~8時間以内

採血 → 凍結

製造規模	処理能力: 8本/時間/台
500本/日の血液センター	9台
	処理時間: 7時間
1,000本/日の血液センター	18台
	処理時間: 7時間

2. 不活化技術導入に際しての論点の整理

- (1) 不活化効果
- (2) 製剤への影響
- (3) 製剤の安全性
- (4) 実作業への影響
- (5) 全国一律導入と段階的導入

1. 感染性因子不活化効果

1) 論文報告(各開発メーカー資料)による評価の概要

不活化技術 感染性因子		メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン
		血漿	血小板	血小板
ウイルス	HIV	>5.5	>4.4	>6.0
	HBV	>4.9	—	>5.5
	HCV	>6.2(BVDV)	—	>4.5
	HPV B19	>4.0	—	—
	WNV	>6.5	>5.1	—
	SARS	—	—	—
	HAV	0.0	—	—
細菌	<i>S.epidemicus</i>	—	>4.1	>6.6
	<i>S.aureus</i>	—	>3.5	>6.5
	MRSA	—	>4.9	—
	<i>Y.enterocolitica</i>	—	—	>5.9
原虫	<i>T.Pallidum</i>	—	—	>6.8
	<i>Leishmania</i>	—	>5.0	>5.2
	<i>P.falciparum</i>	—	—	>7.0
	<i>T.cruzi</i>	—	—	>5.3

— : データなし

1. 凝固因子活性及び血小板等に及ぼす影響

1) 凝固因子活性

凝固因子活性の低下率 20%以下(青色)
 30%以下(黄色)
 40%以下(桃色)

① メチレンブルー

パラメーター	正常血漿 凝固因子 活性参考値	A(n=10)	B(n=10)	C(n=10)	D(n=10)
		未処理	MB 処理血漿	MB 処理血漿 -30°C 6ヶ月保存	未処理血漿 -30°C 6ヶ月保存
Fibrinogen(g/L)	2-4	3.03	2.36	2.04	2.94
Factor V(%)	70-120	105.7	96.4	83.2	89.5
FvWAg(%)	60-150	143.6	122.2	128.0	130.3
activity(%)	60-150	143.6	138.6	84.0	87.4
Factor VIII(%)	60-150	114.0	86.1	76.1	101.1
Factor IX(%)	60-150	99.2	85.7	86.0	98.6
Factor X I (%)	60-140	85.5	65.7	64.4	86.7
Protein C(%)	70-140	120.7	112.6	103.0	108.4
Protein S(%)	70-140	83.8	81.4	71.2	81.6
ATIII(%)	80-120	105.8	93.9	101.9	104.4
C3a(mg/L)	100-400	124.2	124.0	143.1	146.8
C5a(μg/L)	0.9-15.4	7.5	10.9	23.9	15.1

マコファルマ社資料による

②リボフラビン

パラメーター	正常血漿凝固 因子活性 参考値	コントロール 新鮮血漿 平均(Min.-Max.)	コントロール 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)	リボフラビン処理 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)	リボフラビン処理 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)
Fibrinogen (mg/dL)	145-385	304 (217-349)	315 (213-401)	229 (162-276) (76%)	236 (164-284) (75%)
Fibrinogen (mg/dL)	145-385	364 (302-426)	362 (298-432)	315 (266-374) (87%)	316 (266-368) (87%)
F II (I.U./mL)	0.65-1.54	0.93 (0.78-1.00)	0.99 (0.81-1.17)	0.78 (0.69-0.84) (84%)	0.79 (0.68-0.85) (80%)
F V (I.U./mL)	0.54-1.45	1.06 (0.97-1.24)	1.14 (0.96-1.38)	0.79 (0.65-0.94) (74%)	0.84 (0.76-0.92) (74%)
F VII (I.U./mL)	0.62-1.65	1.00 (0.70-1.19)	1.05 (0.72-1.32)	0.91 (0.62-1.08) (91%)	0.92 (0.62-1.09) (88%)
F VIII (I.U./mL)	0.45-1.68	1.01 (0.58-1.69)	0.94 (0.54-1.70)	0.65 (0.32-1.15) (64%)	0.60 (0.27-1.13) (64%)
F IX (I.U./mL)	0.45-1.48	0.94 (0.69-1.12)	0.91 (0.63-1.16)	0.73 (0.51-0.89) (78%)	0.76 (0.53-0.88) (83%)
F X (I.U./mL)	0.68-1.48	0.97 (0.78-1.20)	1.03 (0.79-1.20)	0.78 (0.64-0.94) (81%)	0.81 (0.67-0.96) (78%)
F VIII (I.U./mL)	0.45-1.68	1.02 (0.58-1.69)	0.94 (0.54-1.70)	0.65 (0.32-1.15) (64%)	0.60 (0.27-1.13) (64%)

ガンプロ社資料による

③ アモトサレン(商品名:インターセプト)

パラメータ	正常血漿 凝固因子 活性参考値	アモトサレン未処 理血漿	アモトサレン処理 血漿	アモトサレン処理 前後の活性比較
PT(n=14)	11.1-13.5 秒	11.2±0.3 秒	11.6±0.3 秒	1.0±0.1 秒
APTT(n=14)	23.0-35.0 秒	26.8±1.4 秒	29.1±1.7 秒	4.3±1.8 秒
Fibrinogen (n=91)	167-379mg/dL	290±40 mg/dL	209±36 mg/dL	72±5%
F II (n=59)	71-127U/ dL	96±11IU/ dL	85±11IU/ dL	88±4%
FV (n=91)	77-153U/ dL	130±23IU/ dL	119±19IU/ dL	92±7%
FVII (n=91)	58-166U/ dL	123±32IU/ dL	95±20IU/ dL	78±6%
FVIII (n=91)	67-235U/ dL	157±35IU/ dL	115±28IU/ dL	73±7%
FIX (n=91)	63-143U/ dL	108±21IU/ dL	88±16IU/ dL	82±4%
FX (n=59)	66-134U/ dL	100±13IU/ dL	86±11IU/ dL	86±3%
FX I (n=91)	62-142U/ dL	130±22IU/ dL	87±18IU/ dL	86±5%
FX III (n=26)	—	110±11IU/ dL	102±10IU/ dL	93±3%
vWF(n=12)	—	114±44IU/ dL	111±41IU/ dL	97±8%

Y.Singh, et al ; Transfusion 46;1168:2006

2. 血小板機能に対する影響

1) リボフラビン

パラメーター	単位	コントロール 血小板 (N = 20)	リボフラビン処理 血小板 (N = 30)
pH (22°C)	NA	7.48 ± 0.06	7.13 ± 0.13
乳酸発生率	mmol/10 ¹² cells/hr	0.032 ± 0.006	0.056 ± 0.012
グルコース消費率	mmol/10 ¹² cells/hr	0.019 ± 0.004	0.033 ± 0.007
pO ₂	mm Hg	54 ± 15	38 ± 2
pCO ₂	mm Hg	26 ± 3	28 ± 2
P-セレクチン	%	17.9 ± 7.0	41.7 ± 15.1
スワーリング	—	3 ± 0	2.9 ± 0.6
%HSR	%	72.3 ± 10.9	72.3 ± 8.3
Morphology score	—	254 ± 20	270 ± 27
血小板濃度	10 ³ /μl	1662 ± 107	1395 ± 106
総血小板数	× 10 ¹¹	4.5 ± 0.2	3.9 ± 0.3

ガンプロ社資料による

2) アモトサレン *被検試料と対照との有意差 p ≤ 0.05 Student paired t-test (桃色)

パラメーター	保存 5 日目 (平均 ± 標準偏差)	
	コントロール対照群 (N = 6)	アモトサレン処理群 (N = 6)
pH (37°C)	6.94 ± 0.12*	6.80 ± 0.07
乳酸 (mM)	10.5 ± 2.1	11.3 ± 1.7
グルコース (mM)	3.6 ± 1.7	2.5 ± 0.8
pO ₂ (mm Hg)	40.9 ± 11.2*	69.9 ± 22.5
pCO ₂ (mm Hg)	29.9 ± 2.9*	24.2 ± 3.3
P-セレクチン (発現率 %)	31.0 ± 4.9*	51.7 ± 7.0
%HSR	58.5 ± 5.6	58.8 ± 10.1
形状変化の程度 (ESC %)	14.6 ± 3.8*	9.7 ± 2.4
ATP (nmol/10 ⁸ 血小板)	5.2 ± 1.1*	4.6 ± 0.8
LDH 放出 (融解率 %)	3.0 ± 0.6*	7.0 ± 2.1
Morphology score (0-400)	299 ± 14*	286 ± 17
HCO ₃ ⁻ (mM)	6.3 ± 1.0*	3.7 ± 0.6
総血小板数 (× 10 ¹¹ /単位)	4.1 ± 0.5*	3.7 ± 0.5

シーラス社申請資料による

被検血小板: アフェレーシス採血・16時間 CAD 処理済

安全性試験(前臨床試験)の結果

不活化技術名 試験項目	メチレンブルー ¹⁾	リボフラビン ¹⁾	アモトサレン ¹⁾²⁾
急性毒性	陰性	陰性	陰性
慢性毒性	陰性	陰性	陰性
遺伝毒性	陰性	陰性	陰性
細胞毒性	陰性	陰性	陰性
生殖毒性	陰性	陰性	陰性
発がん性試験	陰性	陰性 ³⁾	陰性
Neoantigenicity	— ⁴⁾	陰性	陰性

1)メーカー承認申請資料による

2)Toxicity Profile Riboflavin & its derivatives (2nd.ed)BIBRA 1990

3)Lily Lin et al , Transfusion 45 ;1610 :2005

4)現時点で neoantigenicity に関する情報はない。

諸外国における感染性因子不活化技術(S/D処理、メチレンブルー・リボフラビン・アモトサレン)の製造承認及び導入の状況

血漿の不活化については、欧州においてメチレンブルーを中心として、導入が進んでいる国もあるが、全ての血漿製剤に不活化を実施しているのは、ごく一部の国である。また、これらの国においては、有償採血であることや、輸血用血漿製剤の使用量が我が国と比較して、1/3～2/3と少ないなど、実施しやすい状況がある。

一方、血小板の不活化については、感染症が蔓延している地域における導入や国によっては一部試行的に導入しているところもあるが、様々な技術が開発されているところであり、一つの技術を全国的に導入すると決定している国は今のところないと聞いている。

また、多くの感染症が蔓延している国においては、NATなど高額な検査を実施できない場合もあり、広範な病原体に対して有効な不活化技術のみ導入しようとする場合もある。

	製造承認の有無	導入状況	備考
米国	不活化技術に対する承認はない	導入を検討中	様々な血液銀行による有償採血であるので、採血量の増加にも対応が可能。血漿に対する不活化技術の導入の動向はない。 新興・輸入感染症と血小板製剤に多発する細菌感染の対策として、血小板の不活化の導入を検討中。不活化血小板の承認申請審査中。 千人当たりの血漿使用量は日本の三分の二程度。
フランス	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、60%がプールした後にS/D処理、40%がメチレンブルーにより不活化処理をされている。 血小板に対する不活化については、インド洋、カリブ諸島、南米の三つの海外県や本国の5センターでアモトサレンやリボフラビンによる処理を導入している。	フランス血液機構は、献血により採血している。 熱帯地域の海外県における感染症発生のリスクがあり、その影響で本国においても、血漿や血小板の不活化対策に取り組む必要性が高い。 千人当たりの血漿使用量は日本の三分の一程度。
ドイツ	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、本年1月からメチレンブルーによる不活化製剤を順次導入する方針。 血小板の不活化については、未導入。	ドイツ赤十字が輸血の8割を実施。 血小板の不活化として、ドイツ赤十字はアモトサレンの使用はしておらず、薬剤を用いない不活化技術(UVC)を開発中。アモトサレンを評価する計画もある。 ドイツの血漿は、有償採血のため、採血量の増加にも対応が可能。 千人当たりの血漿使用量は日本とほぼ同じ。
イギリス	メチレンブルーによる血漿の不活化	血漿については、小児を対象に、メチレンブルーによる不活化製剤を供給。 血小板に対する導入は行っていない。	英国の国営血液サービスは、米国で有償で採血された血漿を輸入している。 感染症のリスクを考慮して、1996年以降に誕生した子供の輸血に使用する際には、メチレンブルーによる不活化を実施している。 千人当たりの血漿使用量は日本の二分の一程度。
ベルギー	メチレンブルーによる血漿の不活化	2004年メチレンブルーによる血漿の不活化を導入	アモトサレン及びリボフラビンによる血小板の評価試験中 アモトサレン承認申請中

	製造承認の有無	導入状況	備考
ルクセンブルク	メチレンブルーによる血漿の不活化	メチレンブルーによる血漿の不活化を導入	
カナダ	不活化技術に対する承認はない	未導入	メチレンブルー不活化血漿の導入を検討中
スイス	不活化技術に対する承認はない	今年から、25%の血漿に対してSD処理をして供給 血小板については未導入	アモトサレンによる血小板不活化承認申請中
オランダ	不活化技術に対する承認はない	未導入	
ノルウェー	アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センター・院内血液銀行でのみ導入	
スペイン	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
イタリア	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
ギリシア	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
ロシア	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	モスクワ市内の血液センターで導入
マレーシア	アモトサレンによる血小板の不活化	一部センターで小児対象に導入	
シンガポール	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部でのみ導入	アモトサレン評価試験中
韓国	不活化技術に対する承認はない	未導入	

* EU各国では、リボフラビンによる血小板不活化は原則導入可能

以上、日本赤十字社・血液製剤機構が知り得た情報を基に作成

2008年1月現在

