

第3章

血液製剤の 安全対策について

血液製剤の安全対策

血液製剤の安全対策の現状を、段階ごとにお示します。

血液製剤の原料確保から製造段階における安全対策を、輸血用血液製剤と血漿分画製剤^{しょうぶん}に分けたものが図3-1です。

まず、採血前に、医師の問診を行います。ここでは、献血を申し込んだ方の感染症等に関する既往歴や海外滞在歴、さらに現在の健康状態を確認し、血液を介して感染する病原体に感染している可能性のある方や、血液製剤の安全性・有効性に支障を来す医薬品を服用していると思われる方からの採血をお断りしています。

次に、血圧等を検査し、採血基準に適合するかどうか、採血が献血者等の健康に影響を及ぼさないかを確認します。

国の定めた採血基準に適合すると、採血を行います。

採血された血液には、数種の病原体についての抗原・抗体検査、肝機能検査、不規則抗体検査を行い、適切とされたものにさらに核酸増幅検査（NAT：Nucleic Acid Amplification Testing の略。26 ページ参照。）を行います。いずれも適切とされた血液だけが血液製剤に用いられます。

輸血用血液製剤は、これらの検査で適切とされると病院等に供給されますが、有効期間が短い赤血球製剤や血

小板製剤が調製後間もなく出荷されるのに対し、有効期間の長い新鮮凍結血漿^{しんせつ}は、一定期間保管して、その間、献血者等からの申出や、遡及調査情報、感染症情報など、品質、安全性に問題となる情報がないことを確認してから出荷されます。この保管の過程を貯留保管^{しりゅう}といいます。

血漿分画製剤^{しょうぶん}は、一定期間貯留保管した原料血漿^{しょう}から必要なたん白質を分画した製剤で、製造工程中にウイルス等の除去・不活化処理が含まれています。さらに最終製品の段階でも検査を経てから出荷されます。

なお、輸入される血漿^{しょう}や血漿分画製剤^{しょうぶん}についても、安全性について、国内の製剤と同等の規制基準が課されています。

また、現在輸血用血液製剤に対する不活化技術の導入について、国の審議会で議論されています。

不活化（低減化）技術は輸血用血液に混入する病原体を不活化（低減化）する技術であり、スクリーニング検査や NAT で検出できない微量の病原体や未検査の病原体の輸血による感染症を軽減させる可能性が期待されています。

病原体不活化（低減化）技術に関しては、審議会の議論を踏まえ、現在、導入にむけての各病原体に対する低減化能及び不活化剤の安全性や副作用等についての検討が行われています。

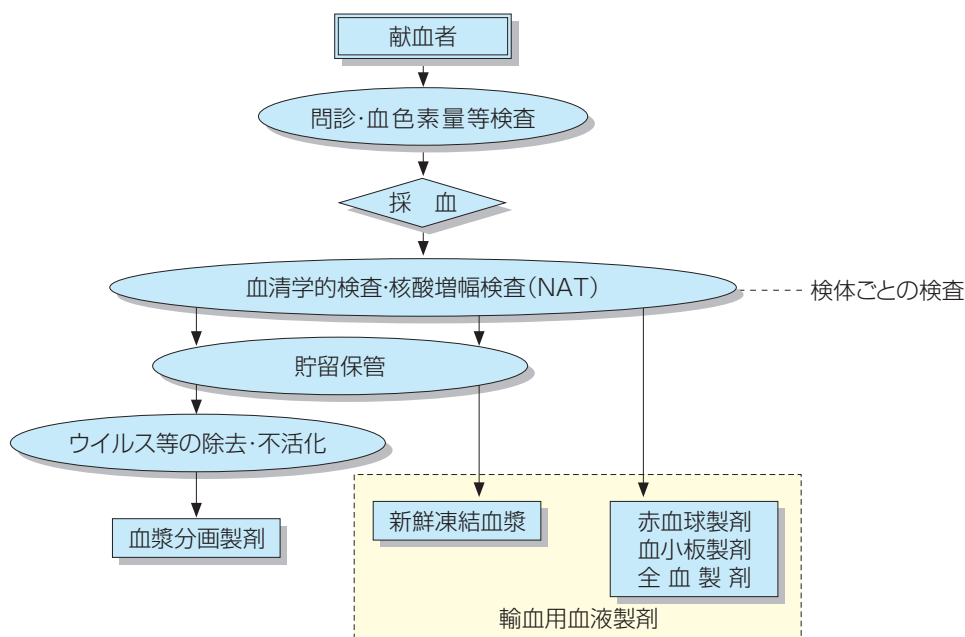


図3-1 血液製剤の安全対策の概要

（厚生労働省資料）

8～9 ページで紹介したとおり、血液法は基本理念として血液製剤の安全性の向上を掲げていますが、具体的な安全性確保のための規定は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「医薬品医療機器法」という。）に設けられています。

まず、血液製剤は、人の血液を原料としているため、感染症伝播のリスクを考慮して、医薬品医療機器法に基づく「特定生物由来製品」または、「生物由来製品」に指定されています。

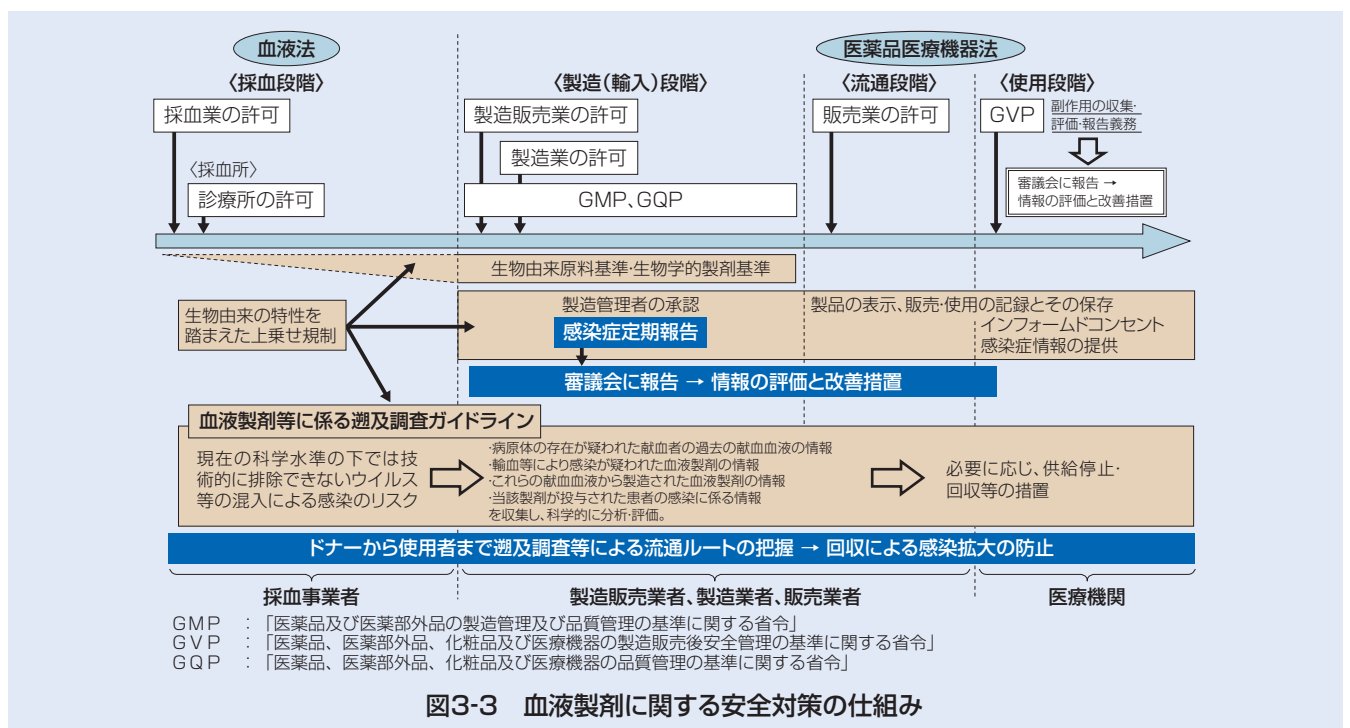
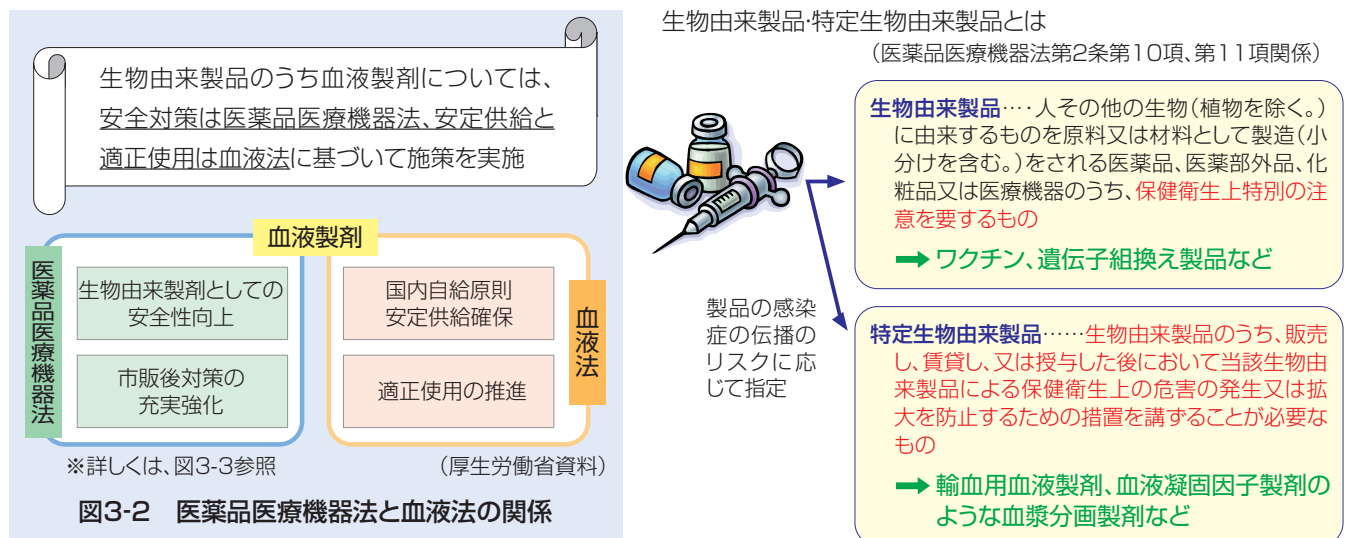
医薬品医療機器法では、医薬品の安全性を確保するために、製造販売業者に製造管理及び品質管理のための基準（GMP）や製造販売後安全管理の基準（GVP）の遵

守を求めています。特定生物由来製品については、この基準が通常の医薬品よりも厳しくなっています。

また、献血者等の健康を保護するための採血基準（血色素量など）が血液法の施行規則により規定されている一方、受血者の安全を守るための供血者の選択基準や病原体の検査に関する項目が医薬品医療機器法に基づく「生物由来原料基準」等により規定されています。

さらに、製品ラベルや添付文書に、感染リスクがあること等を示す特別の表示をすることや、採血・製造・販売・使用について記録を作成し、各段階において長期間保存することが義務付けられています。

これらの一連の規制を図3－3に示しました。



採血基準・問診

採血基準は、献血者等の健康を保護するために定められるものであり、血液法の施行規則により規定されています。

具体的な要件は表3-1のとおりです。全血採血（200mL、400mL）及び成分採血（血漿、血小^{しょう}板）ごとに、年齢、体重、血圧、血色素量、年間採血量、採血間隔等の要件が定められています。

また、妊娠中の方や、採血により悪化するおそれのある疾患を抱えている方から採血することはできません。

採血基準の改定を行う場合は、血液事業部会の審議を経て行います。平成22年3月に開催された血液事業部会において、献血推進のあり方に関する検討会報告書を踏まえ、400mL全血採血の下限年齢、血小板成分採血の上限年齢等について、改定することが決定され、平成23年4月1日から適用されました。

問診では、この採血基準に適合しているかを確認するため、循環器系の疾患等の既往歴についてお尋ねするほか、血液製剤の安全性の向上のため、血液を介して感染するおそれのある疾患の既往歴をお尋ねしています。

現行の問診票は、旧厚生省の血液問題検討会安全性専門委員会に取りまとめられた「輸血用血液製剤の安全性

に関する報告書（平成7年6月）」によるもので、全国的に統一されており、以後、適宜改定が加えられています。現在、平成23年4月1日より改定された問診項目が使用されています。

最近では、平成16年8月から、米国等で流行しているウエストナイル熱を含む輸入感染症対策として、海外から帰国後4週間を経過しない方からの採血をお断りしています。また、平成15年6月から、異常プリオンタンパク感染症（変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等）対策として、欧州全域に昭和55年以降長期滞在した方からの採血をお断りしており、平成17年6月からは、英国に滞在した方についての措置の強化等を行っています。詳しくは、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策（24ページ）を参照下さい。また、これまでの輸血や臓器移植を受けたことのある方に加え、平成18年10月からは、プラセンタ（注射剤）を使用している方からの採血もお断りしています。さらに、HIV感染が不安でエイズ検査を受けるための献血もお断りしております。問診の項目と、項目ごとの意義については、61ページに解説がありますので、ご覧下さい。

さらに、問診票に基づく問診に加え、平成24年10月より、シャーガス病に感染した方からの輸血感染を防止することを目的として、①中南米出身、②母が中南米出身、③中南米に4週間以上の滞在歴について問診し、該当する献血者の血液は安全とされる血漿分画製剤^{しょうぶん}の原料にのみ使用するという安全対策をとっております。

表3-1 採血基準

採血の種類 項目	全血採血		成分採血	
	200mL全血	400mL全血	血漿	血小 ^{しょう} 板
1回採血量	200mL	400mL	300mL～600mL (体重別)	400mL以下
年齢	注)16～69歳	注)男性17歳 女性18歳 ～69歳	注)18～69歳	注)男性69歳 女性54歳
体重	男性45kg以上 女性40kg以上	男女とも 50kg以上	男性45kg以上 女性40kg以上	
最高血圧	90mmHg以上			
血色素量	男性 12.5g/dL以上 女性 12g/dL以上	男性 13g/dL以上 女性 12.5g/dL以上	12g/dL以上 (赤血球指数が標準域 にある女性は11.5g/ dL以上)	12g/dL以上
血小板数	—	—	—	15万/μL以上 60万/μL以下
年間採血回数	男性6回以内 女性4回以内	男性3回以内 女性2回以内	血小板成分採血1回を2回分に換算して 血漿成分採血と合計で24回以内	
年間総採血量	200mL全血と400mL全血を合わせて 男性 1,200mL以内 女性 800mL以内		—	—
共通事項	次の者からは採血しない ①妊娠していると認められる者、又は過去6か月以内に妊娠していたと認められる者 ②採血により悪化するおそれのある循環器系疾患、血液疾患、その他の疾患にかかっていると認められる者 ③有熱者その他健康状態が不良であると認められる者			

注)65歳から69歳までの方は、60歳から64歳までの間に献血の経験がある方に限られる。
(厚生労働省資料)

(採血の間隔)

今回の採血		全血採血		成分採血	
前回採血	今回の採血	200mL全血	400mL全血	血漿	(注)血小 板
200mL全血		男女とも4週間後の同じ曜日から			
400mL全血		男性は12週間後、女性は16週間後の同じ曜日から		男女とも8週間後の同じ曜日から	
血漿成分採血		男女とも2週間後の同じ曜日から			
血小 板成分採血					

注) 血漿を含まない場合には、1週間後に血小板成分採血が可能。ただし、4週間に4回実施した場合には次回までに4週間以上あける。
(厚生労働省資料)

このような採血前の検査・問診により、採血できないとされた人数の推移を図3－4に示しました。

「血液比重・血色素量不足」は、本採血前の血液検査の結果、血液比重又は血色素量が採血基準に足りないと判断された方です。平成25年においては、男女間の実人数の比較で約5.4倍の格差があります。若い女性におけるダイエット志向も一因ではないかと言われていますが、近年では男性でも採血基準に満たないケースが増えており、その原因は明らかではありません。

「問診①」は、問診の際に輸血歴、B型肝炎ウイルス（HBV）・C型肝炎ウイルス（HCV）・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の持続保有者（キャリア）、欧州での長期滞在経験などの項目が該当することが判明したため、採血できないと判断された方です。およそ2万人から5万人前後で推移しています。

「問診②」は、問診により海外旅行の直後などに該当することが判明したため、その時点では採血できないものの、期間を置いて再来すれば採血できると判断された方です。およそ十数万人程度で推移しています。

「その他」は、以下の項目に該当する方です。およそ30万人から40万人前後で推移しています。

- 1 服薬：注射又は服薬の状態が問診の基準を満たさない場合
- 2 事前検査：血液検査（血色素量以外）、血圧等で不適の場合
- 3 1, 2以外：年齢、体重、採血回数、年間総採血量、採血間隔、希望者の意思変更、血管が細い等で不適の場合

なお、「血液比重・血色素量不足」以外の項目においては、男女間に大きな差はありません。

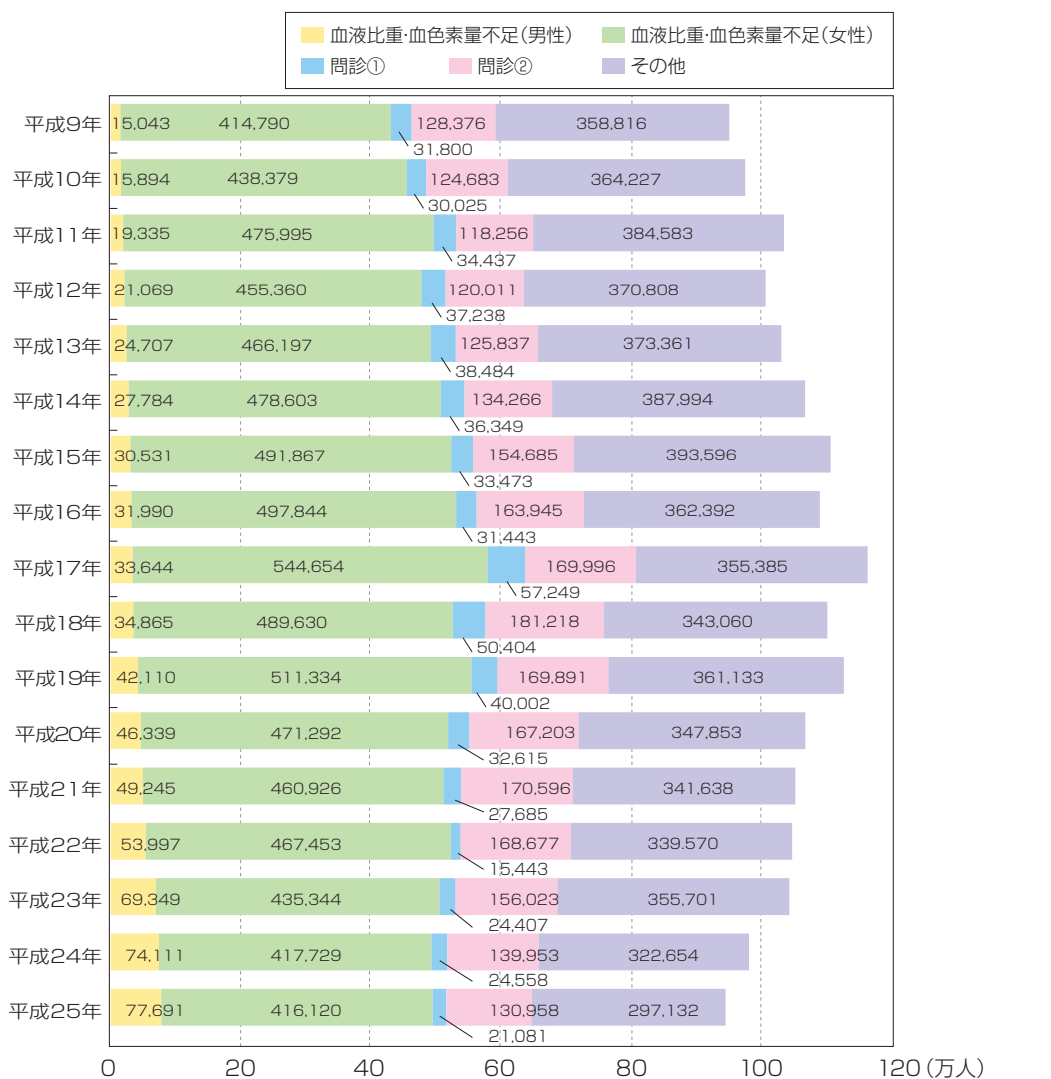


図3-4 採血基準・問診により採血できないとされた人数の推移(各年1月～12月)
(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成)

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は、神経細胞等を構成するプリオンというタンパク質の構造が変化して異常プリオンになることにより引き起こされると考えられている脳神経系の疾患です。認知症の他、様々な症状が出現して数年で死亡するもので、現在のところ治療法はありません。牛海綿状脳症（BSE）も同様に異常プリオンの進展による同種の疾患であり、vCJDは、病原体がBSE感染牛から人に伝播したことによって発生したと考えられています。

このvCJDは、血液により感染する可能性が指摘されており、平成25年末までに、英国においては4例の輸血による感染の疑い症例が報告されています。vCJDはHIV等のウイルス感染症とは異なり、病原体が異常プリオンというタンパク質であることから、感染している方であっても、採血時のスクリーニング検査等の方法で血液から迅速に検出することは現在の科学的水準においては困難であり、血液製剤の製造工程で異常プリオンを完全に不活化・除去するという方法は未だ開発されていません。したがって、血液を介したvCJDの感染を防ぐために、リスクを持つ可能性がある方からの献血をご遠慮いただいております。

表3-3に諸外国でvCJD対策として行われている

献血制限の内容を一覧としました。日本においては、暫定的な措置として、平成12年からBSEの原因となる肉骨粉が英国で使用され始めた1980年以降に6カ月以上の英国滞在歴のある方の献血をお断りさせていただくようになり、平成13年には、この措置の対象国を10カ国に、平成15年には、欧州全域（5年以上の滞在歴）に順次拡大しました。

こうした中、平成17年2月4日に日本人で最初のvCJDの患者が確認され、その方の滞在歴が1990年に英国に24日程度、フランスに3日程度であったことから、vCJDはBSE発生状況等から見てvCJD感染のリスクが高い国に長期滞在することにより感染するおそれがあるだけでなく、短期間の滞在でも病原体の異常プリオンと高濃度の接触をした場合には感染する可能性が否定できないことがわかりました。

そこで、平成17年6月1日からは、当分の間の措置として、これまでの献血制限に加え、英国でのBSE規制（肉骨粉使用禁止及び牛の特定危険部位の流通規制等）が徹底される1996年までに英国滞在歴1泊以上の方の献血をご遠慮いただくこととなりました。

なお、欧州共同体（EU）においては、2003年以降、BSE規制が徹底されたこと等を受けて、この

表3-2 平成22年1月27日からの外国滞在者の献血制限について

		滞 在 国	滞 在 期 間	滞在時期
※ A	①	英国	通算1カ月以上(96年まで) 通算6カ月以上(97年から)	1980年～ 2004年
	②	アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー、ポルトガル、サウジアラビア	通算6カ月以上	
	③	スイス	通算6カ月以上	1980年～
※ B	①	オーストリア、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ルクセンブルグ	通算5年以上	1980年～ 2004年
	②	アイスランド、アルバニア、アンドラ、クロアチア、サンマリノ、スロバキア、スロベニア、セルビア（2008年に分離独立した「コソボ」含む）、モンテネグロ、チェコ、バチカン、ハンガリー、ブルガリア、ポーランド、ボスニア・ヘルツェゴビナ、マケドニア、マルタ、モナコ、ノルウェー、リヒテンシュタイン、ルーマニア	通算5年以上	1980年～

※ Bに掲げる国の滞在歴を計算する際には、Aに掲げる国の滞在歴を加算するものとします。

当面の措置と同時に2005年1月以降にEU域内（2004年の拡大前の15ヶ国）に滞在した方の献血については制限しないこととしました。その後、平成21年12月に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において、英国滞在歴による献血制限について改めて審議が行われ、vCJDの国内外での発生状況、数理モデルを用いたリスク評価の結果、諸外国での献血制限状況、血液製剤の供給状況等にかんがみ、献血制限措置を見直し、1980年から1996年までに英国に通算1ヵ月以上滞在された方からの献血を制限することが妥当であるとされ、平成22年1月27日より実施されています（表3-2）

また、平成18年10月から、ヒト胎盤エキス（ブラセンタ）注射剤を使用している方からの献血についてもご遠慮いただくこととなりました。ブラセンタは、更年期障害や慢性肝疾患の治療に用いられていますが、ヒト由来の臓器から製造されていることから、vCJDの伝播の理論的なリスクが否定できないため、念のための措置としてその使用者について献血を制限するものです。

なお、新たな科学的知見が得られた場合や血液製剤の安定供給に重大な支障が生じた場合等には、現在の献血者の制限が見直されることも考えられます。

表3-3 諸外国における欧州滞在歴を有する者からの献血制限の状況

実施国	実施機関	対象国	滞在期間	滞在時期
アメリカ	食品医薬局(FDA) 米国赤十字血液サービス	英国	通算3ヶ月以上	1980年～1996年
		欧州	通算5年以上	1980年～
カナダ	連邦保健省 カナダ血液サービス	英国 フランス	通算3ヶ月以上	1980年～1996年
		西欧	通算5年以上	1980年～
	ケベック血液サービス	英国	通算1ヶ月以上	1980年～1996年
		フランス	通算3ヶ月以上	1980年～1996年
		西欧	通算6ヶ月以上	1980年～
フランス	雇用連帯省(保健人道活動担当省)	英国 アイルランド	通算1年以上	1980年～1996年
ドイツ	ポール・エーリッヒ研究所	英国	通算6ヶ月以上	1980年～1996年
イタリア		英国	通算6ヶ月以上	1980年～1996年
豪州	豪州赤十字血液サービス	英国	通算6ヶ月以上	1980年～1996年

(厚生労働省資料)

感染症等の検査

採血基準の検査と問診を経て採血された血液は、血液製剤としての安全性を確保するため、感染症等のための検査が行われます。ここで不適とされた血液は、製剤として用いられることはありません。

表3-4は、現在実施されている検査項目です。このうち、医薬品医療機器法に基づく「生物由来原料基準」で定められている項目については、国内で採血された血液だけでなく、海外で採血され、国内に輸入されている血漿^{しょう}及び製剤についても適用されます。

抗原・抗体検査とは、体内に侵入した病原体（抗原）や、病原体を攻撃するために作られたタンパク質（抗体）を検出するものであり、NATとは、病原体の遺伝子を構成する核酸の一部を人工的に増やし、病原体の有無を検出する方法です。抗原抗体検査は従来の凝集法からより感度の高いCLEIA（Chemiluminescent Enzyme Immunoassay、化学発光酵素免疫測定法）に、NAT

についてもより感度の高い機器・試薬に変更しました。

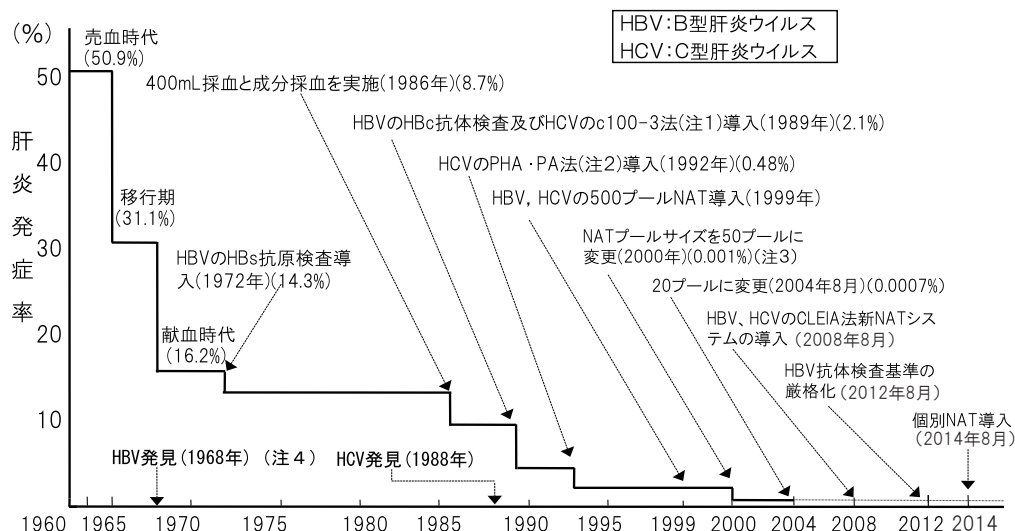
いずれも、病原体による感染のリスクを減らすために効果のある検査法です。例えば、輸血後肝炎は、献血への移行、原因となるウイルスの発見に続く、図3-5のような検査法の開発・導入・改良によって、発症率が著しく減少しました。

しかしながら、いずれの検査にも検出限界があるため、病原体に感染して間もない頃（初期）には、感染性はあるのですが、病原体がごく微量しか検体に含まれていないため、検査を行っても、抗体や病原体を検出できない場合があります。こうした期間を「ウインドウ期」といいます（「ウインドウ期」については、31ページ参照）。現行の検査法では、この「ウインドウ期」をかなり短縮することができましたが、未だに存在するために、輸血による感染症の発症率をゼロにすることはできません。

表3-4 安全性に関する検査項目一覧

検査項目	検査法	根拠法令	検査項目	検査法	根拠法令
血液型	ABO及びRh検査	医薬品医療機器法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）	ヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）	抗体検査	医薬品医療機器法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
B型肝炎ウイルス（HBV）	抗原検査、抗体検査、NAT	医薬品医療機器法・生物由来原料基準	梅毒	抗体検査	医薬品医療機器法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
C型肝炎ウイルス（HCV）	抗体検査、NAT	医薬品医療機器法・生物由来原料基準	肝機能（ALT）	酵素値の測定	各社の自主基準
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）	抗体検査、NAT	医薬品医療機器法・生物由来原料基準	ヒトパルボウイルスB19	抗原検査、NAT（分画の一部）	各社の自主基準

輸血後肝炎発症率の年次別推移



注1)c100-3法:C型肝炎ウイルス発見後早期に開発されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第1世代検査法)

注2)PHA・PA法:特異性・感度が改善されたC型肝炎ウイルス抗体検査(第2世代検査法)

注3)全国の推定輸血患者数のうち、保管検体による個別NATなど、詳細な検査で感染の可能性が高いと判断された件数で試算

注4)1963年にBlumbergは、オーストラリア原住民の一人の血清が、たびたび輸血を受けている患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを発見し、オーストラリア抗原と名付けた。1968年には、Prince、大河内がそれぞれ独立して血清肝炎と密接な関係のある抗原を発見し、それがオーストラリア抗原と同じであることが確認されたため、HBs抗原として統一された。

※「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特別研究班」研究報告書(1993.4~1996.3)一部改変を基に厚生労働省作成

図3-5 日本における輸血後肝炎発症率の推移

表3-5及び表3-6に、日本及び諸外国において実施されている感染症等の検査項目を示しました。次ページの表3-7と表3-8は、各検査項目の解説であり、表3-9は、各検査の導入時期の一覧です。

これらによると、先進国では抗原・抗体検査やNATをほぼ同時期に導入しているものの、検査項目やNATのプール検体数には若干の差異があります。

表3-6には、各国において公表されている輸血による感染症の感染リスクの推計値又は各国における感染者数を示しました。それによると、輸血後にHBV、HCV、HIVに感染する危険性（残存リスク）は、いずれの国においても、HBVは十万分の一（0.001%）以下、

HCV及びHIVは数百万分の一（0.0001%）以下です。

感染症マーカー検査が導入されていない時期は、例えば米国赤十字社の調査でも、1971年から1983年までの輸血によるHCV（当時はウイルスが発見されていなかったため「非A非B型肝炎」と呼ばれていた）の感染率は10.3%とされていました。それに比べると、高精度検査の導入以後、輸血後感染症のリスクは著しく減少したといえます。

しかしながら、諸外国においても、「ウインドウ期」の存在のため、輸血による感染のリスクをゼロにすることはできません。

表3-5 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関する抗原・抗体検査項目比較表

運 営 主 体	抗原・抗体検査項目							
	梅毒抗体	HIV-1,2 抗体	HTLV-1 抗体	HTLV-2 抗体	HBs抗原	HBc抗体	HCV抗体	PV・B19 抗原
日本赤十字社	○	○	○	—	○	○	○	○
アメリカ赤十字社	○	○	○	○	○	○	○	—
英国血液サービス	○	○	○	○	○	○*	○	—
オーストラリア赤十字血液サービス	○	○	○	○	○	—	○	—
カナダ血液サービス	○	○	○	○	○	○	○	—
ドイツ赤十字社	○	○	—	—	○	○	○	—
EFS(フランス)	○	○	○	○	○	○	○	—

注1)「PV・B19」とは、ヒトパルボウイルスB19を指す。以下表3-7、表3-8、表3-9においても同じ。

注2) アメリカ赤十字社、英国血液サービス、EFS(フランス)では、Torypanosoma Cruzi抗体検査を実施。但し、英国、フランスは中南米出身者等に実施。

※ 入れ墨、ボディピアス、針治療をした供血者を実施

表3-6 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関するNAT検査項目と輸血後感染の残存リスク(推定)

運 営 主 体	NAT検査項目					NATプール 検体数	輸血後感染の残存リスク(推定)		
	HBV	HCV	HIV	WNV	PV・B19		HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	○	○	○	—	—	1	1:130,000 ^{*1}	^{*2}	^{*2}
アメリカ赤十字社他	—	○	○	○	—	16	1:765,000— 1,006,000 ^{*3}	1:1,149,000 ^{*3}	1:1,467,000 ^{*3}
英国血液サービス	—	○	○	○	—	24(WNV:6)	1:2,173,913 ^{*4}	1:38,461,538 ^{*4}	1:5,882,353 ^{*4}
オーストラリア赤十字血液サービス	—	○	○	—	—	1	1:468,000 ^{*5}	1:1,000,000 ^{*5}	1:1,000,000 ^{*5}
カナダ血液サービス	—	○	○	○	—	6	1:1,700,000 ^{*6}	1:6,700,000 ^{*6}	1:8,000,000 ^{*6}
ドイツ赤十字社	○ ^{*7}	○	○	—	—	96	1:360,000 ^{*8}	1:10,880,000 ^{*8}	1:4,300,000 ^{*8}
フランス血液機構	○	○	○	—	—	1	1:1,350,000 ^{*9}	1:7,000,000 ^{*9}	1:2,900,000 ^{*9}

※1 輸血情報(0506-89)から引用。注:平成26年8月より個別NATによるスクリーニングを開始。残存リスクは未確定。

※2 50プールNAT導入期間(2000年2月～2004年7月)に輸血後HCV感染は2例、輸血後HIV感染は1例確認され、20プールNAT導入(2004年8月)以降については輸血後HCV感染が4例、輸血後HIV感染が1例確認されている。注:平成26年8月より個別NATによるスクリーニングを開始。残存リスクは未確定。

※3 A Compendium of Transfusion Practice Guidelines Second Edition 2013(アメリカ赤十字社)

※4 WNV検査は渡航歴のある供血者を実施。Safe Supplies: Reflecting on the Population. Annual Review from the NHS Blood and Transplant/Public Health England Epidemiology Unit, 2013 (英国血液サービス・英国保健省)

※5 Transfusion-transmissible infections in Australia: 2014 Surveillance Report(オーストラリア赤十字血液サービス)

※6 O'Brien SF, et. al. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood Services. Vox Sang 2012; 83-86

※7 実施率は約75% The Collection, Testing and Use of Blood and Blood Components in Europe, 2011 report (欧州評議会)

※8 Hourfar MP, et. al. for the German Red Cross NAT Study Group. Experience of German Red Cross blood donor services with nucleic acid testing: results of screening more than 30 million blood donations for human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus. TRANSFUSION 2008;48:1558-1566

※9 Situation - Enjeux - Perspectives, XVII réunion régionale d'hémovigilance- Strasbourg 4 décembre 2012(フランス血液機構)

表3-7 検査項目の解説(抗原・抗体検査)

検査項目	意 味
梅毒抗体	梅毒トレポネーマに感染後、3週間ほどで血中に生じる抗体を調べる。
HIV-1,2抗体	HIV-1及びHIV-2に感染後6～8週後に血中に生じる抗体を調べる。
HTLV-1抗体	HTLV-1に感染した後に血中に生じる抗体を調べる。
HTLV-2抗体	HTLV-2に感染した後に血中に生じる抗体を調べる。
HBs抗原	HBVの外殻部分(HBs抗原)の有無を調べる。陽性であれば、一過性感染の急性期か、又はHBVのキャリア状態である。
HBc抗体	HBVの感染後に血中に生じる抗体を調べる。陽性であれば、HBVに感染したことがあることを示す。現在の感染ウイルスの有無については、別途確認検査が必要である。
HCV抗体	HCVの感染後1～3ヶ月後に血中に生じる抗体を調べる。陽性であれば、HCVに感染したことがあることを示す。現在の感染ウイルスの有無については、別途確認検査が必要である。
PV・B19抗原	パルボウイルスB19の抗原の有無を調べる。なお、このウイルスに関しては、我が国では、成人の約50%が感染したことがあり、抗体をもっている。

(出所) 吉澤浩司、飯野四郎共著「第2版 ウイルス肝炎 診断／予防／治療」(文光堂,2002)
「IDWR 感染症週報」(厚生労働省／国立感染症研究所)(第3巻第31号及び第49号,2001)(第4巻第38号、第39号、第40号,2002)(第6巻第12号,2004)
「Current Blood Safety Measures」(カナダ血友病協会ホームページ)

表3-8 検査項目の解説(NAT)

検査項目	意 味
HBV-DNA	それぞれのウイルスについて、血液中に存在するウイルスを構成する核酸(DNAあるいはRNA)の一部を人工的に多量に増幅して、ウイルスの有無を直接的に検出する方法である。 ウイルスの感染性の有無を判定することはできない。また、出現頻度は低いが、NAT陰性で抗体陽性であっても、感染性を示す場合があるため、抗原抗体検査を完全に代替することはできない。 ※WNVはウエストナイルウイルスの略である。 ※WNVの抗原抗体検査については、日本脳炎血清型群に属するウイルス間での交差反応があるため、直接抗原を測定する方法が有効である。
HCV-RNA	
HIV-1,2-RNA	
WNV-RNA	
PV・B19-DNA	

(出所) 「IDWR 感染症週報」(厚生労働省／国立感染症研究所)(第3巻第31号,2001)(第4巻第27号,2002)
「Nucleic Acid Amplification Testing(NAT) for Hepatitis C Frequently Asked Questions,2005」(カナダ血液サービスホームページ)

表3-9 各検査が全国的に実施され始めた時期

国 名	検 査 項 目				
	HBs抗原	HIV-1抗体	HCV抗体	HTLV-1抗体	HCV-RNA NAT
日本	1972年1月	1986年11月	1989年12月	1986年11月	1999年10月*
アメリカ	1971年	1985年5月	1990年5月	1994年	1999年3月
イギリス	1972年	1985年10月	1991年9月	2002年9月	1999年4月
オーストラリア	1971年7月	1985年5月	1990年2月	1993年1月	2000年6月
カナダ	1972年	1986年3月	1990年6月	1990年	1999年10月
ドイツ	1971年	1985年10月	1990年7月	—	1999年4月
フランス	1972年10月	1985年8月	1990年3月	1991年7月	2001年7月

(出所) 「Submission to Inquiry into Hepatitis C and Blood Supply in Australia,2003」(オーストラリア赤十字血液サービス)p.49、Table 8
「hämotherapie(Ausgabe 1/2003)」(ドイツ赤十字社)p.27
「カナダ血液事業調査委員会最終報告」((財)血液製剤調査機構),1997 p.121
「肝炎対策に関する有識者会議報告書」(厚生労働省)参考資料9,2001
*全国の実施

図3-6は、採血後、日本赤十字社の血清学的検査(抗原・抗体検査)によって不適とされた本数の推移であり、図3-7が血清学的検査で適とされた後、NATによって不適とされた本数の推移を示しています。

HBV、HCV、HIVについては、血清学的検査で適とされた後、NATで不適とされたものがあります。これは、抗原・抗体検査よりも「ウィンドウ期」を短くすることができるNATの有効性を示している一方、感染直後に献血している人がいることも示しています。

輸血後肝炎や輸血後HIV感染は、献血者が感染した後、NATのウィンドウ期に献血したために発生したと考えられています。また、HIVについてはHIV抗体で陽性の場合、通常の検査とは別に確認検査(ウェスタンブロット(WB)法)を行います。表3-10のとおり、献血者におけるHIV陽性者が一定割合で報告されております。HIV感染の不安から検査結果が通知されることを期待して献血する者がいることが疑われており、感染初期の検査目的の献血者を惹き付けるマグネット効

果により血液製剤の安全性に支障を来しかねない事態を招くことが懸念されています。

感染の不安のある方は、供血をせず、まず保健所等で検査を受けることが、血液製剤の安全性を確保するために必要不可欠です。HIVの検査については、現在、全国のほとんどの保健所で無料・匿名で受けることができます。

なお、日本赤十字社は、以下の場合に、希望者に検査結果を通知し、必要に応じて専門医への受診勧奨を行っています。

梅毒：・梅毒抗体が陽性

H B V：・HBs 抗原陽性

・HBs 抗原陰性でHBc 抗体陽性の場合は、確認検査(個別NAT)の結果(陽性又は陰性)

H C V：・HCV 抗体陽性と確認検査(個別NAT)の結果(陽性又は陰性)

HTLV-1：HTLV-1 抗体陽性かつ確認試験(IF)陽性

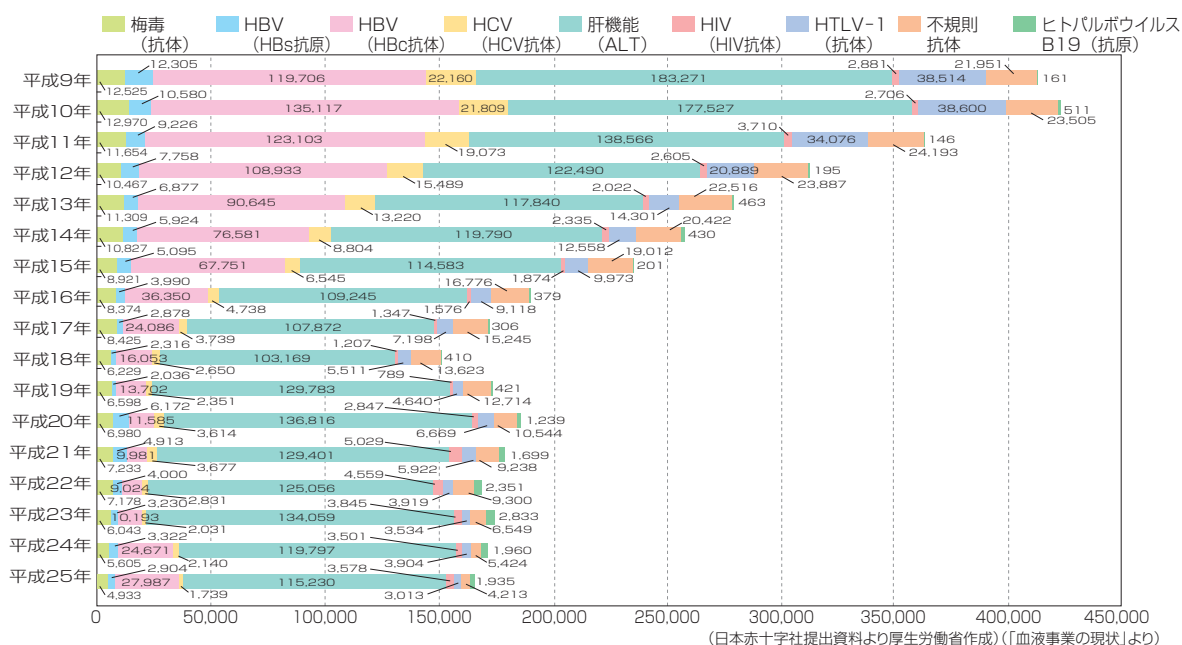


図3-6 日本赤十字社の血清学的検査(抗原・抗体検査)における不適本数(偽陽性を含む。)の推移

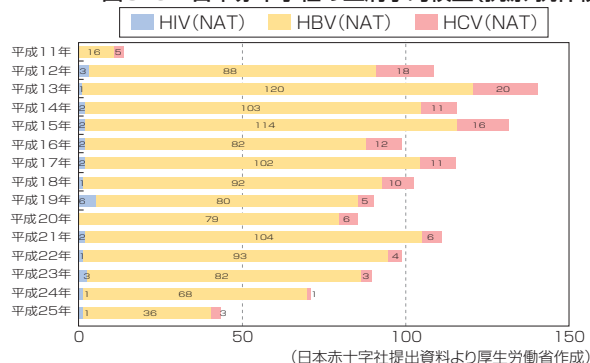


図3-7 日本赤十字社の核酸増幅検査(NAT)における不適本数の推移

表3-10 献血者等におけるHIV陽性件数

年	陽性件数	献血者10万人当たり人数
平成10年	56	0.912
平成11年	64	1.042
平成12年	67	1.140
平成13年	79	1.368
平成14年	82	1.418
平成15年	87	1.548
平成16年	92	1.681
平成17年	78	1.466
平成18年	87	1.744
平成19年	102	2.065
平成20年	107	2.107
平成21年	102	1.929
平成22年	86	1.617
平成23年	89	1.695
平成24年	68	1.290
平成25年	63	1.210

(厚生労働省エイズ動向委員会)

輸血用血液製剤の副作用報告

今まで述べてきたような検査を行っても、ウインドウ期等による感染事例や副作用をゼロにすることはできません。そこで、図3-8に示すとおり、医薬品の製造販売業者（輸入を含む。以下同じ）、医療機関等は、医薬品の使用により副作用や感染症の発生を把握した場合は、厚生労働省に報告することとされています。製造販売業者等からの報告については昭和55年（感染症については平成9年）から、医療機関からの報告については平成15年から、医薬品医療機器法により義務付けられました。

図3-9では、厚生労働省に報告された輸血用血液製剤に関する副作用報告件数の推移を示しています。移植片対宿主病※（GVHD：graft versus host disease）を除き、「疑い例」も含まれます。

輸血用血液製剤への放射線照射が普及したことによりGVHDの確定例がゼロとなっている一方、平成9年から平成16年にかけての報告件数の総数が増加していますが、最近の血液製剤に関する関係機関の取組状況及び医療機関の副作用に対する危機意識の高揚を考えると、

この数字は副作用等の発生率の増加ではなく、副作用報告制度の医療現場における浸透度を反映している可能性があります。

今後、注視すべき副作用としては、輸血により「呼吸困難」をきたす輸血関連急性肺障害（TRALI：Transfusion-related Acute Lung Injury）があります。この副作用の一部は、輸血用血液製剤に含まれる白血球を除去することによって、その発生率を減少させることができるといわれています。

日本赤十字社では、平成19年8月以降は一部の特殊な製剤を除き、ほとんど全ての製剤を保存前白血球除去を行った製剤として供給しています。

※移植片対宿主病（GVHD）

輸血用血液に混入した白血球（リンパ球）が患者の細胞を異物と認識して攻撃することによって起こる免疫反応。

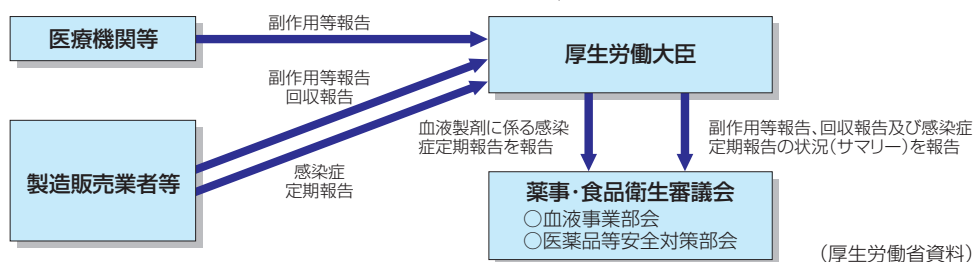


図3-8 市販後安全対策の概要

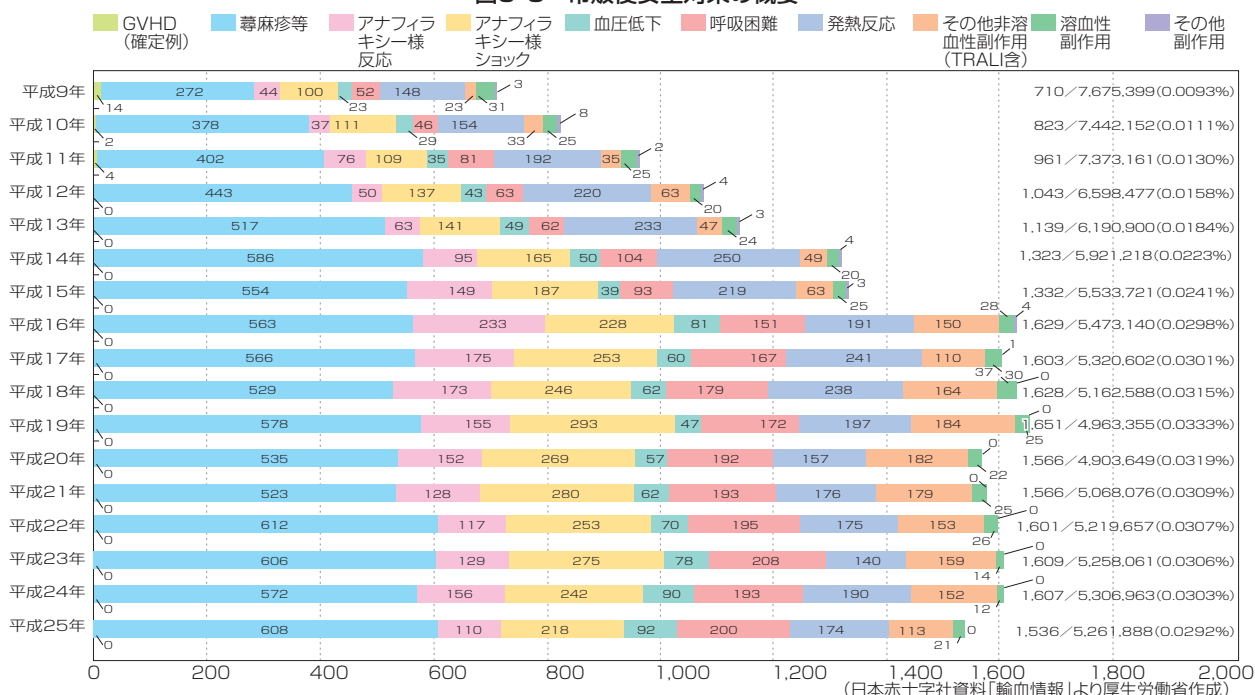


図3-9 輸血用血液製剤に関する副作用（疑い例含む）報告件数の推移と本数当たり発生頻度

感染症報告（^{そきゅう}受血者からの遡及調査）とウィンドウ期

感染症報告については、副作用の場合のような報告を行うだけでなく、図3-10のように、日赤を含めた各製造業者において保存されている検査検体の再検査等を行って、使用された製剤と感染症の間に因果関係があるかどうかを調査します。このように、感染症の発生原因を製剤の原料さらに献血者まで遡って調査することを、「遡及調査」といいます。なお、再検査の際は、製剤の有効期限による時間的制約がないので、個別 NAT やウエスタンブロット（WB）法、ウイルス遺伝子（核酸）の塩基配列の解析など、時間はかかりますが、より精度の高い確認検査が行われるのが普通です。

遡及調査を行った結果、当初の製造・供給段階で血清学的検査や NAT によって検出できないほどごく微量のウイルスを含む血液由来の製剤が出荷されている場合があることが確認されています。これは、製剤の原料となった血液が感染後ごく初期の「ウィンドウ期」に採血され、ウイルスの量が検出限界以下であったため、あるいは低濃度のウイルスが血中に持続していたため（後述）であると考えられています。

図3-11～3-13は、HBV、HCV、HIVそれぞれの、ウイルス感染後の DNA 又は RNA 及び抗原・抗体の動向を示したものです。

それぞれの曲線が検出限界を下回っている時期が「ウィンドウ期」です。

「ウィンドウ期」は、感染してから NAT で検出され

るウイルス量に達するまでの「NAT のウィンドウ期」と、血清学的検査で「陽性」と判定される状態になるまでの「血清学的ウィンドウ期」の2つに分けられます。

HBV、HCV、HIV に感染した場合、「NAT のウィンドウ期」にある血液中には NAT で検出できない微量のウイルスが存在し、これらの血液が感染源となる場合があることが知られています。「血清学的ウィンドウ期」の血液も感染源となり得ます。

HBV の場合、ウイルスの遺伝子型（ジェノタイプ）によって増殖の速度が大きく異なり、また、感染を受けた個体によっても差がみられることが近年わかってきました。

ごく微量の HBV を接種して感染させたチンパンジーでの経過をもとに、「NAT のウィンドウ期」と「血清学的ウィンドウ期」とを実測（実測値の詳細は 42 ページ参照）し、図3-11 にまとめました。

「NAT のウィンドウ期」、すなわち個別 NAT 及び 10 本以上の検体をプールして 1 検体とした NAT（ミニプール NAT）により HBV DNA が検出できる量に達するまでの期間は、それぞれ 35～76 日及び 41～90 日であり、「血清学的ウィンドウ期」、すなわち検出感度の高い CLEIA 法により HBs 抗原が陽性と判定できるようになるまでの期間は 50～97 日でした。

また、HBV のジェノタイプにより「NAT のウィンドウ期」、「血清学的ウィンドウ期」は大きく異なり、チン

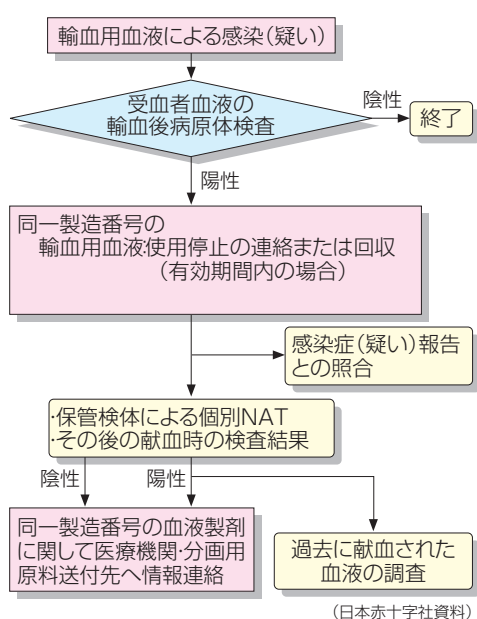


図3-10 医療機関からの感染情報（輸血用血液製剤の使用）に基づく遡及調査（HBV・HCV・HIV）

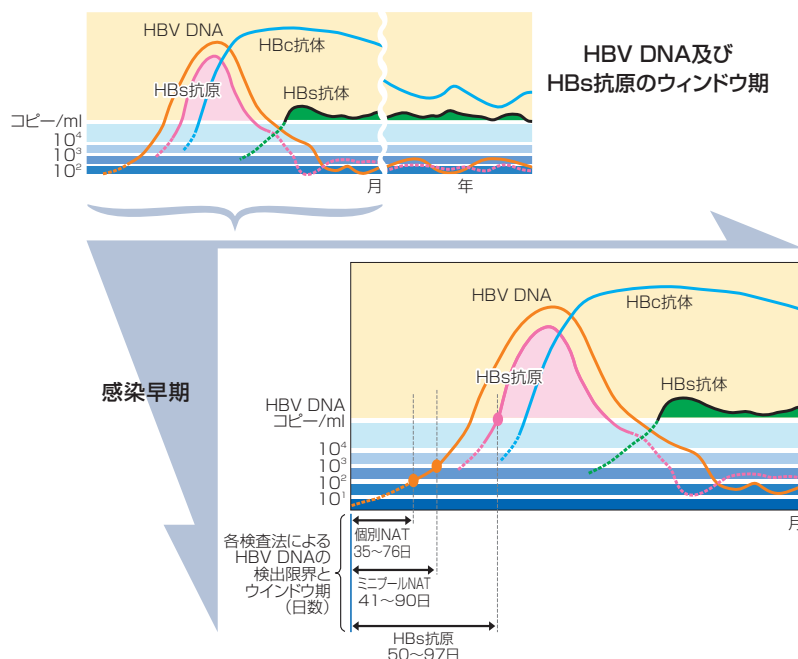


図3-11 HBV急性感染の経過図

パンジーによる個体差があることもわかりました。

HBV がヒトに感染した場合にも同様のことが起こるものと考えられることから、血液の安全対策を講ずる際には、「NAT のウインドウ期」、「血清学的ウインドウ期」共に、ここに示した最長の期間を目安にして対策をたてることが望ましいと考えられます。

HBV の急性感染では、ほとんどの場合、臨床的には自然治癒します（これを「一過性の感染」と呼びます）。しかし、実際には肝臓の中にごく微量の HBV が残っており、血液中にも、NAT では検出できない程度のごく微量の HBV が存在し続ける場合（いわゆる「低濃度キャリア」状態）があることが知られています。

「一過性の感染」を経過した後、何らかの理由により血液中の HBV の量がわずかに増え、HBs 抗体の量が少なくなった時期の血液を輸血すると、感染する場合があります。ただし、この時期に採血された血液のほとんどは、HBc 抗体検査で不適とされます。

HCV では、感染後 6～9 日で個別 NAT、さらに 2 日ほどで 10 本以上の検体をプールして 1 検体としたミニプール NAT で検出できるようになり、3.3 か月ほどで HCV 抗体が検出されるようになります。その後、

約 30%～40% の人は自然に治癒し、まずウイルス量が、次に抗体価が減少します。残りの約 60%～70% の人はキャリア化し、長期にわたってウイルスと抗体が検出されることになります。

HIV - 1 については、感染後、1 か月以内にまずウイルス血症が起こります。さらに、11 日程度で NAT で検出できるようになり、22 日程度で抗体が検出されるようになります。

なお、これらの日数は、あくまで平均値です。ウイルスや抗体が体内で増える期間は、感染したウイルス量や感染者の状態など、様々な要因によりある程度変動します。

感染したかもしれないとの不安があったら、まずは検査を受け、早期発見・早期治療に努めてください。

HIV については、保健所等で無料・匿名の検査を受け付けています。HBV、HCV についても、医療機関や保健所等で検査を受けることができます。

「ウインドウ期を経過したから献血してもよい」というのは間違いです。感染症の検査のために献血をすることは絶対にやめてください。検査で発見できない場合には、受血者に感染させてしまうことがあるからです。

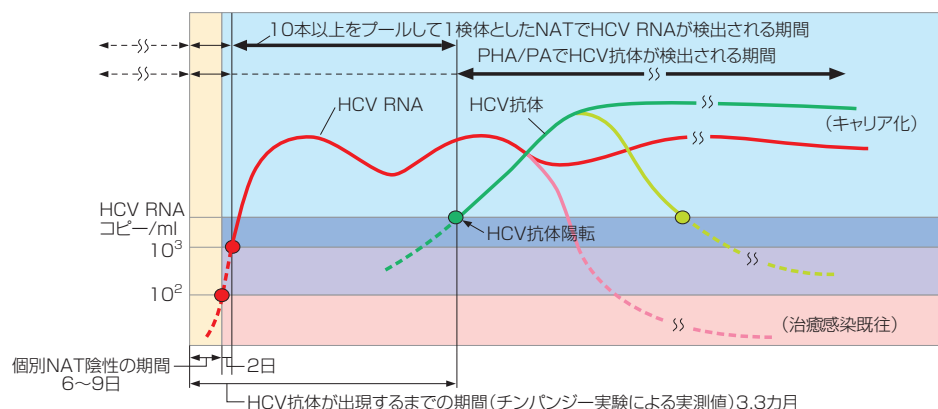


図3-12 HCV急性感染の経過図

(広島大学大学院 吉澤浩司による)
(出典)「感染症版 2004年1月15日」
(Medical Tribune) P.50より

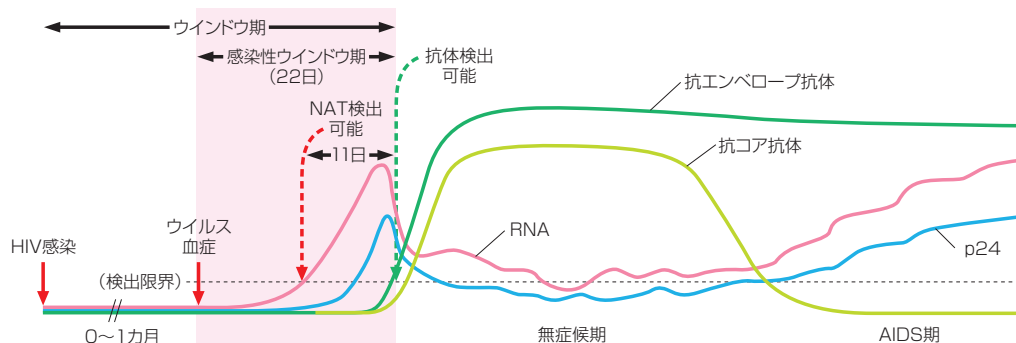


図3-13 HIV感染とウイルスマーカー

(出典)「HIV検査・相談マップ：HIVまめ知識」(厚生労働省科学研究費エイズ対策研究事業ホームページ)より

輸血用血液製剤の感染症報告

感染症について日本赤十字社が医療機関から報告を受けた件数と、その後の同社による遡及調査の結果を図3-14から図3-21にまとめました。

図3-14は、輸血用血液製剤を使用した方についてのHBV感染の報告状況です。図の赤い部分で示したとおり、HBVについては、毎年、保管検体による調査でウイルス核酸が検出されるなど、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、その件数は減少しましたが、ゼロには至っていません。なお、HBVの感染既往がある方の血液においては、現在のNATでも検出できないほど微量のHBVが存在する場合があることから、献血血液による感染件数をさらに減少させるため、抗体検査の基準を見直す方針が平成23年度の安全技術調査会で打ち出され、平成24年8月より運用が開始されました。

図3-15は、HCV感染の報告状況です。HCVについては、NAT導入前は、保管検体による調査でウイルス核酸が検出され、輸血による感染の可能性が考えられる事例が年に数件ほど報告されていました。平成11年10月のNAT導入後は、平成14年まで、そのような事例は報告されていませんでしたが、後述する「供血者からの

遡及調査」（41ページ参照）の徹底により、平成15年に、保管検体中にウイルス核酸が発見された事例が1件報告されました。また、保管検体と受血者の双方から発見されたウイルスの核酸が一致した事例が平成17年、18年それぞれ1件ずつ、平成19年に2件、平成22年に2件、平成25年に1件報告されています。

図3-16は、HIV感染の報告状況です。平成9年の「供血者からの遡及調査」により1件、平成11年の「原料血漿のミニプールNAT陽性血液からの遡及調査」により2件、輸血による感染の可能性が考えられる事例が報告されています。平成11年10月のNAT導入後は、平成15年12月に、「供血者からの遡及調査」により、輸血を受けた患者が感染している事例が1件報告されました。それ以降は発生がありませんでしたが、平成25年11月に1件、輸血によるHIV感染が確認されたという報告がありました。

図3-17は、細菌感染の報告状況です。輸血による細菌感染は、ウイルス検査の改良や輸血の副作用対策により、今まで見過ごされていたものが医療関係者に認識されるようになったといわれており、近年、報告件数が増加傾向にあります。輸血によるエルシニア菌の感染疑

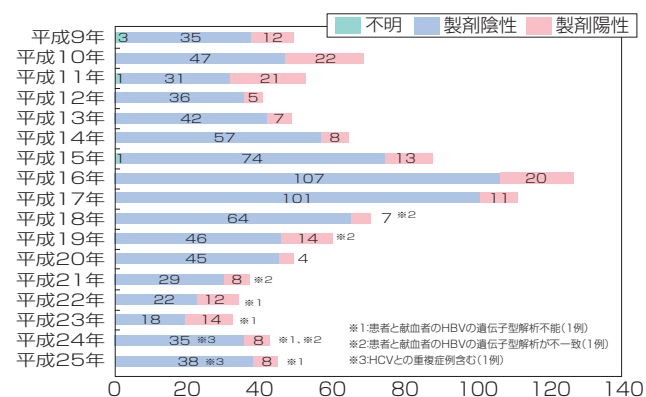


図3-14 HBVに関する報告状況

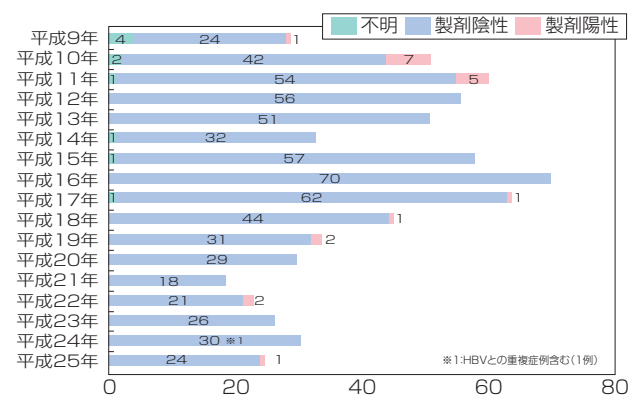


図3-15 HCVに関する報告状況

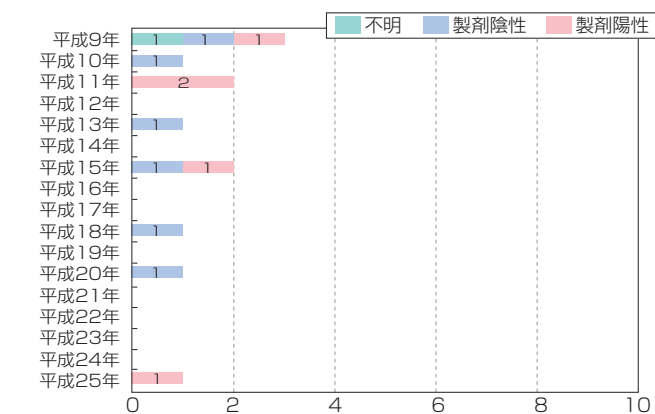


図3-16 HIVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成)

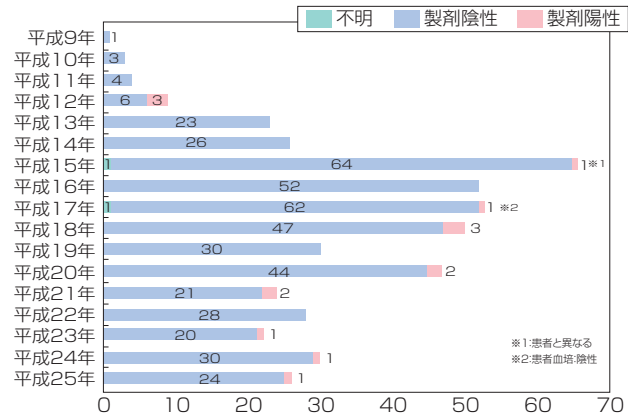


図3-17 細菌に関する報告状況

い例が平成15年に1件、平成18年に2件報告され、また、輸血用血液製剤と患者の血液から異なる細菌が検出された事例もありました。平成17年には、輸血を受けた患者の血液培養検査では細菌は検出されなかったものの、投与中止した血液製剤のバッグから細菌が検出された事例が、平成18年5月には、血液製剤に黄色ブドウ球菌が混入し受血者への感染が確認された事例が報告されています。また、平成20年には、黄色ブドウ球菌及びG群連鎖球菌が混入した事例、平成21年には、セラチア及びB群連鎖球菌が混入した事例、平成23年及び平成25年には、G群連鎖球菌が混入した事例、平成24年には、A群溶血性連鎖球菌が混入した事例が報告されています。

図3-18は、梅毒感染の報告状況ですが、平成9年から平成25年にかけて、輸血による梅毒感染疑い例は報告されていません。

図3-19は、HTLV-1感染の報告状況です。平成12年、平成19年、平成24年に輸血による感染疑い例がそれぞれ1件ずつ報告されましたが、保管検体からはウイルス核酸が検出されず、因果関係は確認されませんでした。

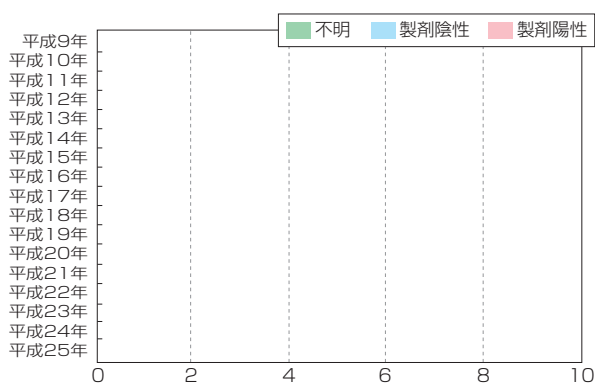


図3-18 梅毒に関する報告状況

図3-20は、ヒトパルボウイルスB19感染の報告状況です。平成12年に1件、平成14年に3件、平成15年に1件、平成17年に3件、平成18年に1件、平成23年に1件、保管検体からウイルス核酸が検出され、輸血による感染が疑われる事例が報告されています。

図3-21はE型肝炎ウイルス（HEV）感染の報告状況です。従来よりHEVは輸入感染症と考えられていましたが、最近国内の野生動物（猪、鹿など）の生肉や豚の生レバーなどを食することにより感染することが明らかにされました。平成14年に輸血後HEV感染が初めて確認され、その後、平成16年には2例が確認されましたが、うち1例は平成11年の輸血によるものでした。このようなことから、平成17年1月から、HEVの罹患率が比較的高いとされる北海道においてHEVのNATを試験的に導入するとともに、現在国内におけるHEV感染の実態調査が行われています。

また、平成24年度の安全技術調査会で、献血血液におけるシャーガス病に対する安全対策に関する検討が行われた結果、輸血による感染の予防的措置として、中南米出身の方、母親が中南米出身の方、中南米に4週間以上の滞在歴のある方については、献血血液を血漿分画製

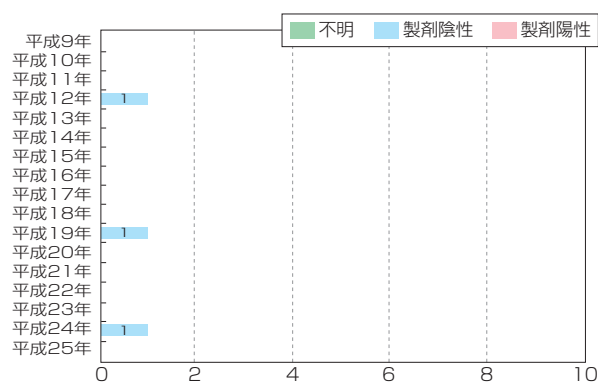


図3-19 HTLV-1に関する報告状況

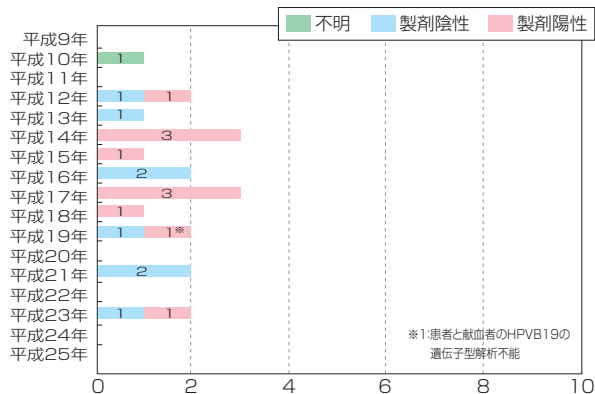


図3-20 ヒトパルボウイルスB19に関する報告状況

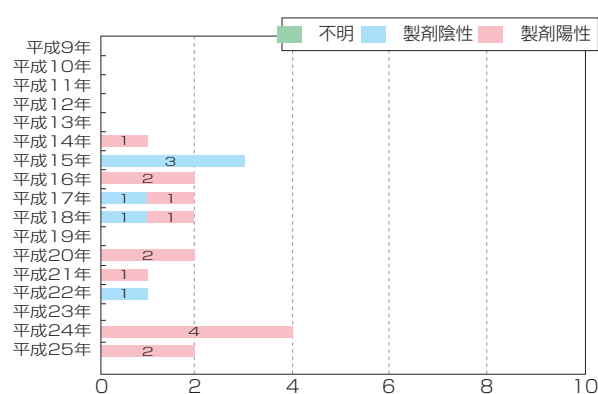


図3-21 HEVに関する報告状況

(図3-14～21:日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成)

剤の原料にのみ使用する方針が打ち出され、平成24年10月より運用が開始されました。シャーガス病について日本赤十字社が研究的に、同意を得られた問診該当者に対して抗体検査を行っています。これによって、2名の抗体陽性者が判明しています。なお、この2名のうち、1名については安全対策施行前の過去の献血に関しても感染が確認されましたが、この血液に由来したシャーガス病の輸血感染は、受血者には確認されませんでした。さらに、平成26年度の安全技術調査会で、将来的には、シャーガス病感染の安全対策対象者であっても、抗体検査で陰性が確認された場合は次回献血より予防措置を解除する方針が決まりました。

平成26年8月にデング熱の国内感染事例が発生しました。病原体のデングウイルスは輸血を介して感染する恐れがあることから、献血時の問診等の強化や感染発生地域に行かれた方の献血制限等による献血血液の安全対策を講じました。

このように、問診や検査によって輸血用血液製剤による感染症に対して、現在の科学水準で取り得る対策は行っているものの、輸血による感染症の発生のリスクをゼロにすることはできません。日本赤十字社は、検査精度の向上や、病原体を不活化する技術の導入を検討していますが、その他の関係者も、リスクの低減に協力することが求められます。

例えば、献血していただく方々には、輸血による感染症の実情をよく認識し、問診や検査の意義を理解し、献血を感染症の検査目的に利用せず、輸血を受ける患者の方々に、自らの血液の安全性について責任の持てる血液を提供するための「責任ある献血」を是非お願いします。

また、医療関係者には、こうした輸血の持つリスクと、患者が輸血によって受ける利益を十分に考慮した上で、適正に輸血用血液製剤を使用するようにお願いします。その際は、医薬品医療機器法の規定に基づき、患者又はその家族に適切な説明を行い、その同意を得よう努めて下さい。

厚生労働省では、血液法に定められた国の責務を着実に果たすため、後述する「輸血医療の安全性確保のための総合対策」（43ページ参照）を、関係者と連携して実施することとしています。

血漿分画製剤の製造方法

献血者等から採血された血液の一部と輸入された血漿^{しょう}は、58、59 ページの見開き図のとおり、各種の血漿^{しょう}分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿^{しょう}分画製剤は、6 ページの図 1 - 1 のとおり、見かけはふつうの医薬品と変わりありませんが、人の血液から製造されているため、感染リスクを考慮して、「特定生物由来製品」に指定されています。

血漿^{しょう}分画製剤には、表 3 - 11 のとおり様々な種類がありますが、製法は概ね共通しています。まず、採血基準や感染症の検査で適とされた供血者の血漿^{しょう}（原料血漿^{しょう}）を一定数集めて、プール血漿^{しょう}を作ります。

このプール血漿^{しょう}にエタノールや酸を添加するなどして、物理化学的条件を少しずつ変化させ、特定のタンパ

ク質が沈殿しやすい条件を作り、目的とするタンパク質を取り出します。この工程は「コーン分画法」と呼ばれており、1940 年代に、米国で開発されたものです。各製造業者によって独自の方法があり、図 3 - 22 はその一例です。

分画によって取り出されたタンパク質は、表 3 - 12 に示すウイルス除去・不活化工程を経ます。これらの工程によって、原料血漿^{しょう}にウイルスなどの病原体が検査をすり抜けて混入したとしても、効果的にその感染力を失わせたり、ウイルスそのものを除去したりすることができるので、血漿^{しょう}分画製剤の感染リスクは、輸血用血液製剤と比べて大幅に低くなっています。

表3-11 血漿分画製剤の種類

血漿分画製剤の種類	主な形状	主な用法	主 な 効 能 ・ 効 果
人血清アルブミン	液剤	静注・点滴	熱傷、浮腫等を伴うネフローゼ症候群、肝硬変症、出血性ショック等の治療
乾燥人フィブリノゲン ^{注3}	粉末	静注	先天性低フィブリノゲン血症による出血傾向の抑制
血液凝固第Ⅷ因子	粉末	静注・点滴	血友病A患者の第Ⅷ因子の補充・出血傾向の抑制
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	粉末	静注	血友病B患者の出血傾向の抑制
インヒビター製剤	粉末	静注	第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子インヒビター力価の高い患者の血液凝固活性を補い、出血傾向を抑制
乾燥血液凝固第Ⅻ因子	粉末	静注	先天性第Ⅻ因子欠乏による出血傾向の抑制
トロンビン ^{注3}	粉末	噴霧・経口	上部消化管出血、通常の結紮で止血困難な出血の抑制等
人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	無又は低ガンマグロブリン血症 筋注用：麻疹、ポリオ、A型肝炎の予防及び症状の軽減 静注用：重症感染症、突発性血小板減少性紫斑病、川崎病等
抗HBs人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	B型肝炎の発症予防（針刺し事故、母子感染予防等）
抗D(Rho)人免疫グロブリン	粉末	筋注	Rh(-)の産婦における分娩後の抗D(Rho)抗体産生の防止等
抗破傷風人免疫グロブリン	液剤、粉末	筋注・静注・点滴	破傷風の発症予防及び発症後の症状改善
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	粉末	静注・点滴	先天性アンチトロンビンⅢ欠乏に基づく血栓形成傾向 アンチトロンビンⅢ低下を伴う汎発性血管内凝固症候群(DIC)
乾燥濃縮人活性化プロテインC	粉末	点滴	先天性プロテインC欠乏症に起因する深部静脈血栓症等の治療
人ハプトグロビン	液剤	点滴	熱傷、輸血などの溶血反応に伴うヘモグロビン血症等の治療
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	粉末	静注・点滴	遺伝性血管神経性浮腫の急性発作の治療

注) 1.各製造販売業者及び輸入販売業者の添付文書等を基に厚生労働省作成。
2.個別の製剤の形状、用法、効能・効果については、各製剤の添付文書を参照のこと。
3.これらの成分を用いた製剤として、組織接着剤がある。

表3-12 主な除去・不活化工程

除去・不活化法	概 要
低温エタノール分画	エタノールを用い、製剤に必要な成分だけを物理化学的に分解する。
SD処理	有機溶媒(Solvent)と界面活性剤(Detergent)を用いて、ウイルスや細菌の外殻膜(エンベロープ)を破壊する
加熱処理	液状加熱、乾燥加熱、蒸気加熱等の方法により、ウイルスや細菌を失活させる。
ナノ・フィルトレーション	ナノ単位の孔径をもつウイルス除去膜を通し、ウイルスを除去する。

(厚生労働省資料)

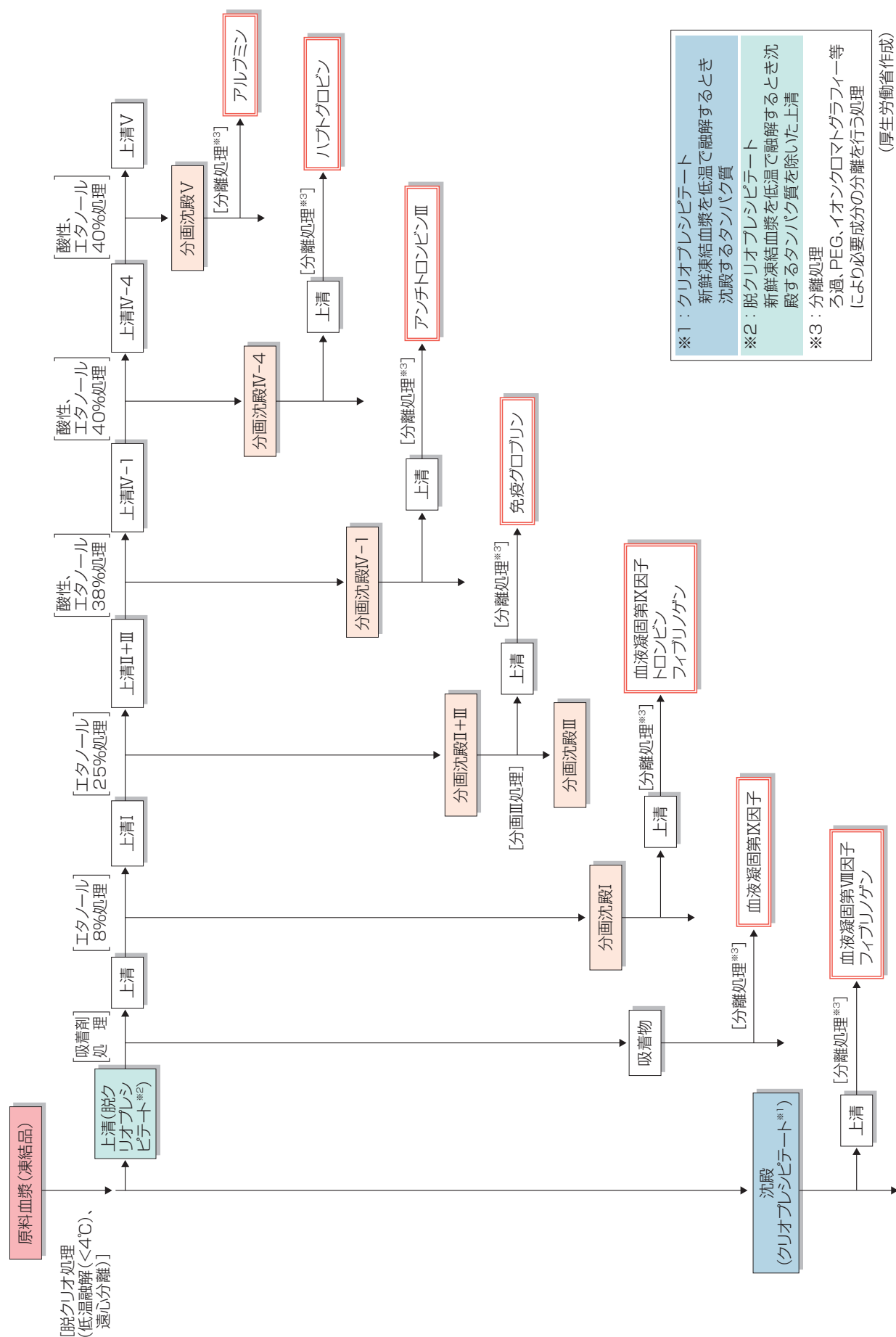


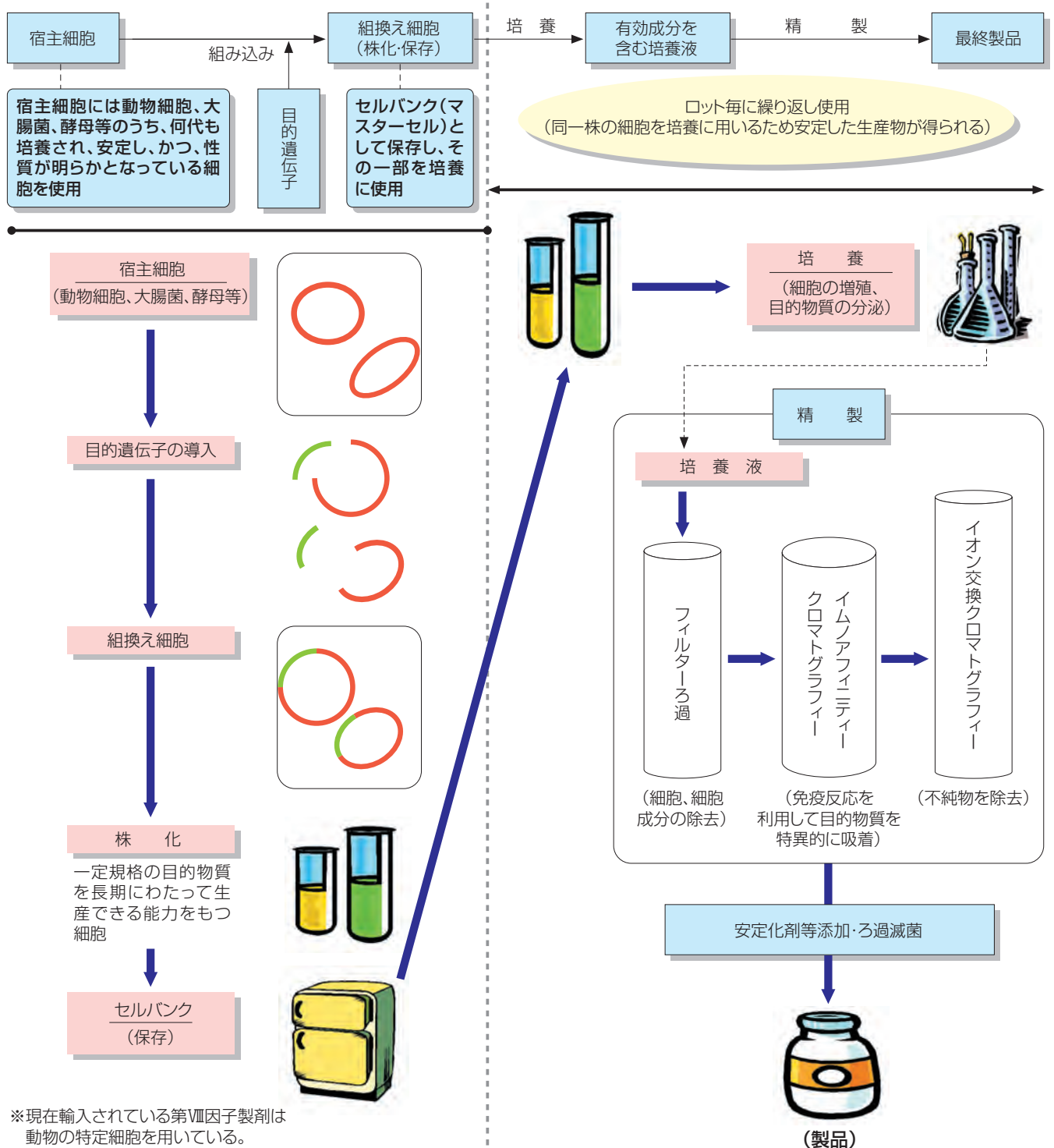
図3-22 コーン分画法の一例

遺伝子組換え製剤の製造方法

遺伝子組換え製剤とは、図3-23のとおり、遺伝子操作によって動物細胞又は大腸菌等のDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製剤のことです。リコンビナント製剤とも呼ばれています。

血液製剤の代替医薬品としては、遺伝子組換え血液凝

固第Ⅷ因子、インヒビター製剤の一種である遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子に加え、平成20年5月には遺伝子組換え人血清アルブミン、平成22年1月には遺伝子組換え血液凝固第Ⅸ因子が実用化されましたが、第Ⅶ因子製剤、第Ⅷ因子製剤及び第Ⅸ因子製剤は日本国内では製造されておらず、海外から輸入されています。



※現在輸入されている第Ⅷ因子製剤は動物の特定細胞を用いている。

リコンビナント：遺伝子操作によるDNAの組換え分子を生細胞に移行して組換え体をつくること

図3-23 遺伝子組換え製剤の製造工程

血漿分画製剤等に関する副作用等報告

1. 血漿分画製剤に関する副作用等報告

血漿分画製剤は、血液から必要なたん白質だけを取り出しているため、免疫性副作用のリスクは、輸血用血液製剤に比べて低くなっています。ただし、図3-24に示すとおり、様々な副作用報告が寄せられています。

表3-13のとおり、HBV、HCV及びHIVについては、平成9年から現在に至るまで、血漿分画製剤による感染が確認された事例は報告されていません。梅毒、細菌、HTLV-1についても同様です。

しかし、多くのウイルスが混入した場合や、ウイルスの構造上、除去・不活化工程が効きにくい場合などは、感染するおそれがあります。例えば、ヒトパルボウイルスB19（B19）は、エンベロープがないために、エン

ベロープを持つウイルスには有効なSD処理が効かず、他のウイルスと比べて小さいために、ろ過法（ナノ・フィルトレーション法）も効果がない場合があります。したがって、表3-13のとおり、製剤中にウイルスが混入していたと疑われる事例が報告されています。

A型肝炎ウイルス（HAV）もエンベロープを持たないウイルスであり、英国では、1990年代に第Ⅷ因子製剤によって感染したとされる事例が報告されています。

このように、血漿分画製剤は、病原体の除去・不活化工程により、ウイルスに対する安全性は高くなっていますが、副作用や感染症のリスクは完全にゼロにはなっていません。医療現場においては、患者に対し、製剤のリスクと利益について十分な説明をし、その同意を得て、

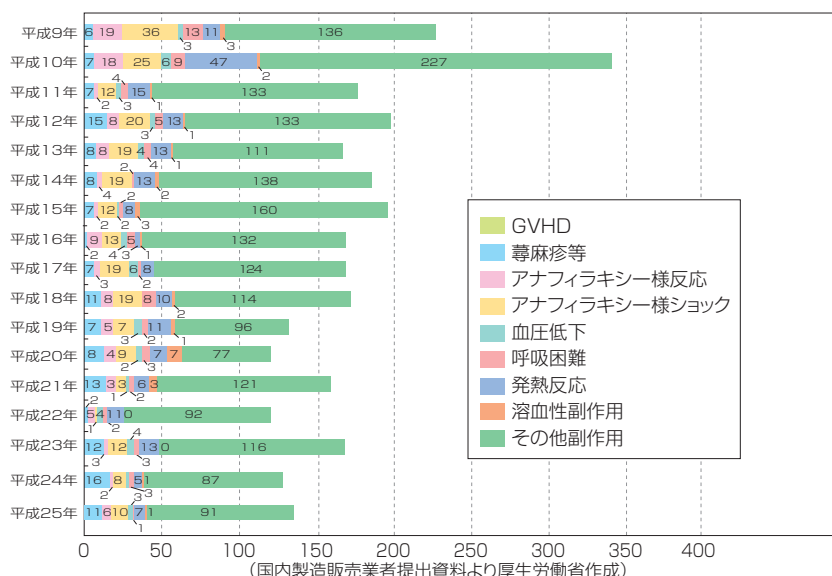


図3-24-1 国内血液（献血）由来の血漿分画製剤に関する副作用報告（疑い例含む）

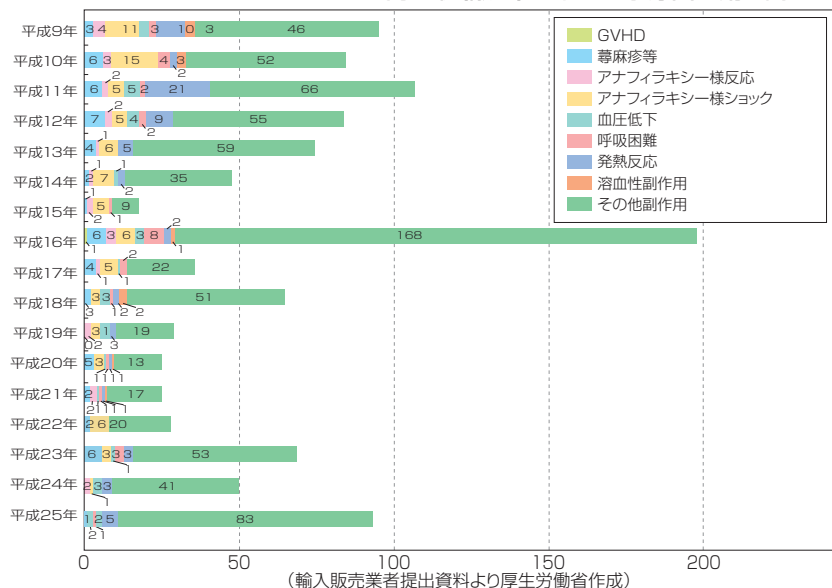
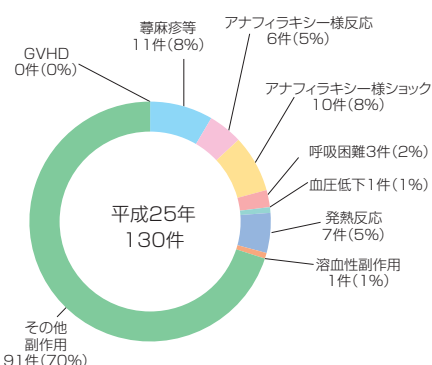
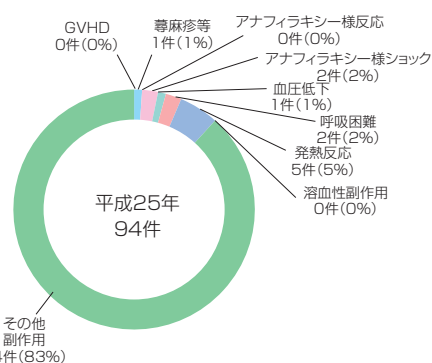


図3-24-2 輸入血液由来の血漿分画製剤に関する国内の副作用報告（疑い例含む）



適正に使用すべきである点については、輸血用血液製剤と同様です。

なお、血漿分画製剤によるHBVやHCV感染の疑い例が数例報告されていますが、いずれの製剤も原料となった血漿プールからウイルスは検出されませんでした。また、ウイルスクリアランス指数（41ページ参照）も9以上であり、ウイルスの不活化等の処理がなされたものです。

2. 遺伝子組換え製剤に関する副作用等報告

遺伝子組換え製剤については、有効成分を製造する過程で人の血液を使わないため、感染症のリスクが低いといわれています。

ただし、培養工程で人の血漿を用いたり、安定剤

として血漿分画製剤を使用しているものは、医薬品医療機器法上の「特定生物由来製品」に指定されており、安全性に関して血液製剤と同様の規制が課せられています。人の血漿を用いていないものは「生物由来製品」に指定されています。いずれにせよ、これらは血液製剤の代替医薬品として、同じ医療現場で用いられることから、血液製剤と同様に、使用に際しての説明と同意や、使用記録の保存が必要です。

図3-25のとおり、遺伝子組換え製剤にも副作用に関する報告が寄せられていますが、HBV、HCV、HIV、HTLV-1、ヒトパルボウイルスB19については、平成9年から現在に至るまで、感染が確認された事例は報告されていません。

表3-13 感染症報告状況(国内血、輸入血)

	HBV						HCV						HIV						B19					
	国内血			輸入血			国内血			輸入血			国内血			輸入血			国内血			輸入血		
	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明	陽性	陰性	不明
平成9年																								1
平成10年		1							1		4	3												
平成11年						1					4												2	4
平成12年								1			1							1				1	1	
平成13年					1			1			3										1			
平成14年						1		1			6	2												
平成15年		1						2																
平成16年		1						1			5													
平成17年								1			3													
平成18年																								
平成19年					1			1			3	1												
平成20年					3			2				2												
平成21年								1			1													
平成22年					1																			
平成23年																								
平成24年																								
平成25年						1		1																
合 計		3			6	3		12	1		30	8							1		1	3	6	

※陽性:製剤による感染が疑われる事例
※陰性:製剤による感染が否定的な事例
※不明:製剤と感染の間の因果関係が不明とされた事例
※空欄は0件。

(国内製造販売業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成)

GVHD	アナフィラキシー様ショック	発熱反応
蕁麻疹等	血圧低下	溶血性副作用
アナフィラキシー様反応	呼吸困難	その他副作用

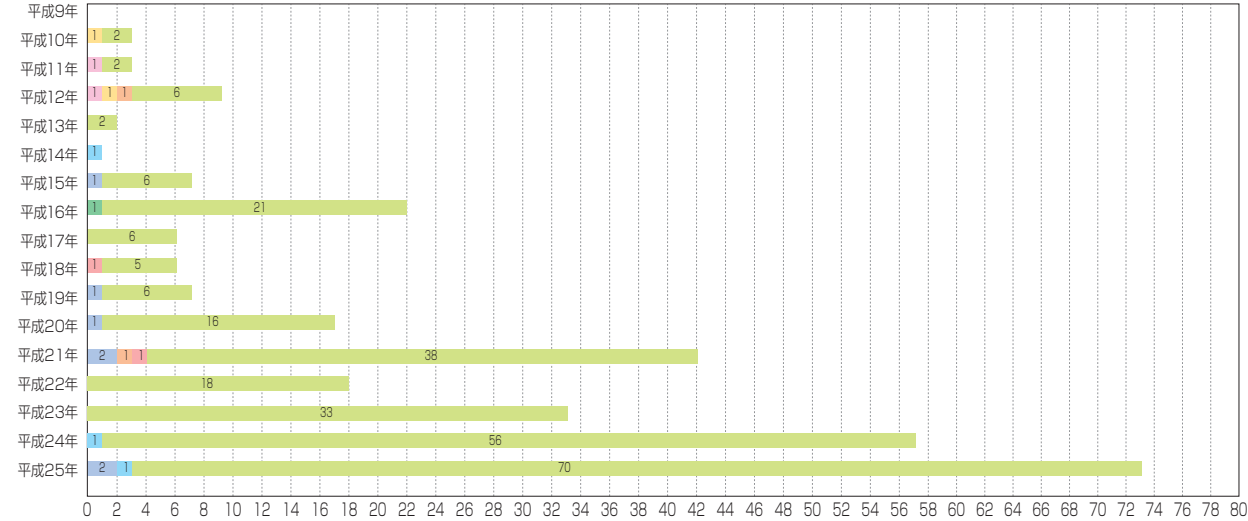


図3-25 遺伝子組換え製剤の国内の副作用報告(疑い例含む)

供血者からの遡及調査

遡及調査とは、製剤による副作用や感染症の発生原因を、その原料まで遡って調査するものです。

平成17年3月には国の遡及調査ガイドラインが策定され、遡及調査に関して日本赤十字社、医療機関、製造業者等がとるべき対応が具体的に示されました。その後、検査技術の向上や血液事業部会等における検討作業を踏まえ、平成20年12月、平成24年3月、平成26年7月に「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正が行われています。

30ページ以降で見てきた副作用報告や感染症報告を受けて行われる遡及調査は、「受血者からの遡及調査」であり、製剤の投与を受けた側で製剤が原因と疑われる異常（感染症の兆候）が発見された後、その原料に遡って異常の原因を究明するものです。

もう一つの遡及調査が「供血者からの遡及調査」であり、供血者の側で異常があった場合に、その血液に由来する製剤や、以前に供血した血液に由来する製剤の使用状況を調べるものです。これにより、病原体が混入した可能性のある血液製剤の投与を受けた患者がいることが

判明した場合は、その者に異常がないかを調べます。

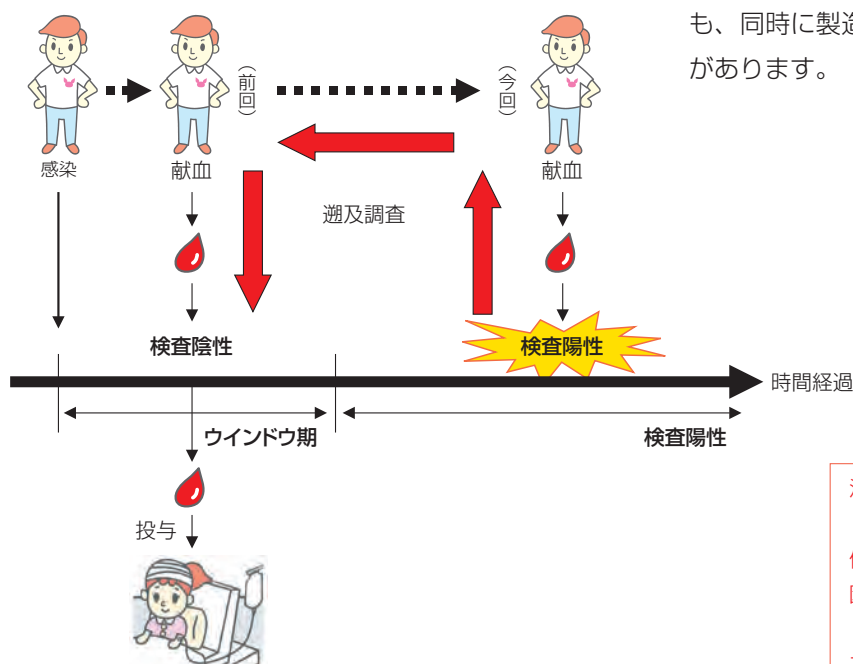
具体的には、図3-26のとおり、ある供血血液が感染症検査で不適（陽性）とされた場合、以前の供血血液が使われた製剤の使用状況を調査します。既に投与されていれば、医療機関（主治医）を通じ、投与された患者に検査を勧奨します。HBV、HCV、HIVの検査には、医療保険が適用されます。

これは、前回の供血が適（陰性）であって、今回の供血で不適（陽性）であった場合、前回の供血血液がウィンドウ期に採血された可能性があるためです。

この遡及調査の実施により、表3-14のとおり、NATを実施していても、検査でウイルスを検出できない例があり、そのためにウイルスに感染した事例もあることが分かりました。

さらに、こうした血液は、輸血用血液製剤としてだけでなく、血漿分画製剤の原料血漿にも用いられていることが分かりました。

血漿分画製剤は、一定数の血液をプールして製造するため、ウイルス等が混入した血液が1検体のみであっても、同時に製造された複数の製剤が影響を受ける可能性があります。



ウイルス種	ウィンドウ期(平均期間)		
	抗原-抗体検査	20プールNAT	個別NAT
HIV(ヒト免疫不全ウイルス)	約22日	約13.5日	約11日
HBV(B型肝炎ウイルス)	約59日	約44日	約34日
HCV(C型肝炎ウイルス)	約82日	約24.5日	約23日

※HIVの場合は、ウイルス血症(感染後1ヶ月以内)後の「感染後ウィンドウ期」。

注意)

左図に示した「ウィンドウ期」は、あくまで平均値です。この日数は、感染者の状態など、様々な要因によりある程度変動します。

また、HIVの場合は、感染後1カ月以内にウイルス血症が起こります。「感染症ウィンドウ期」は、感染時からではなく、血液が感染性を持つようになるウイルス血症が起こった時点後の日数であることに注意が必要です。

HIV、HBV、HCVなどのウイルスの検査を目的として献血することは絶対にやめてください。

(厚生労働省資料)

図3-26 供血者からの遡及調査について

ただし、現在、我が国に流通している血漿分画製剤^{しょう}は、いずれも病原体を除去・不活化する工程を導入しているため、少量の病原体が混入しても、感染のリスクを大幅に減らすことができることも前述したとおりです。

厚生労働省は、平成15年9月から10月にかけて、薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会において、国内に流通している血漿分画製剤^{しょう}の除去・不活化工程の評価を行いました。そして、ウイルスクリアランス指数（※）が9以上の製剤については、このような血液が万が一混入したとしても、ただちに安全性に問題が生ずることはないとの結論を得ました。

また、厚生労働省は、血漿分画製剤^{しょう}の製造販売業者に対し、添付文書の改訂を求めるとともに、条件を満たさない可能性がある製剤については、製造工程の見直し

や、評価のやり直しを指導した結果、現在ではウイルスクリアランス指数が9未満のものは製造されていません。

また、海外で採血された場合は、採血された国の遡^{そく}及調査ガイドラインに従って対処しており、異常が判明した時点で原料血漿バッグ^{しょう}が残っていれば回収し、それ以外は流通可能としています。

※ウイルスクリアランス指数とは、モデルウイルス（対象とするウイルスと構造が似ているウイルス）に対して製造工程と同様の除去・不活化処理を行ったときに、ウイルスが減少する率（1/10等）を評価し、対数（Log₁₀）で表したものの。「指数が9以上」とは、1/10⁹以下に減少することを意味する。

表3-14 供血者からの遡^{そく}及調査の進捗状況 (平成26年12月3日現在)

調査期間	対象本数 (検体数)	個別NAT 実施本数 (実施率)	個別NAT 陽性本数	情報提供 実施件数	医療機関へ供給された 製剤に関する報告件数	受血者の 検査結果判明件数
平成11年4月1日～ 平成15年7月21日	22,539本 (14,806本)	14,806本 (100.0%)	HBV 1,017本 HCV 5本 HIV 2本	22,539件	1,168本	陽転 (HBV) 46件 (HCV) 3件 (HIV) 2件
平成15年7月22日～ 平成16年3月31日	3,796本 (2,720本)	2,720本 (100.0%)		3,796件	【内訳】 使用 1,102本 調査中 0本 院内廃棄 49本 不明 17本	非陽転 343件 死亡 460件 退院・未検査 90件 輸血前不明 32件
平成16年4月1日～ 平成17年3月31日	3,890本 (2,869本)	2,869本 (100.0%)		3,890件		
平成17年4月1日～ 平成18年3月31日	2,889本 (2,709本)	2,709本 (100.0%)		2,889件		
平成18年4月1日～ 平成19年3月31日	2,408本 (2,193本)	2,193本 (100%)		2,408件		
平成19年4月1日～ 平成20年3月31日	2,867本 (2,694本)	2,694本 (100%)		2,708件		
平成20年4月1日～ 平成21年3月31日	4,034本 (5,219本)	5,219本 (100%)		3,469件		
平成21年4月1日～ 平成22年3月31日	2,014本 (1,806本)	1,806本 (100%)		2,014件		
平成22年4月1日～ 平成23年3月31日	2,072本 (1,852本)	1,852本 (100%)		2,072件		
平成23年4月1日～ 平成24年3月31日	2,749本 (2,491本)	2,491本 (100%)		2,749件		
平成24年4月1日～ 平成25年3月31日	11,428本 (10,997本)	10,997本 (100%)		11,428件		
平成25年4月1日～ 平成26年3月31日	9,854本 (9,016本)	9,016本 (100%)		9,854件		

(日本赤十字社報告より厚生労働省作成)



HBV DNA及びHBs抗原のウインドウ期

31ページの図3-11で示した、個別NAT、10本以上のミニプルNATによる「NATのウインドウ期」、検出感度の高いCLEIA法による「血清学的ウインドウ期」のチンパンジーによる研究の実測値について、詳しくみてみます。

表3-15は、感染させたHBVのジェノタイプ別及び実験的に感染させたチンパンジーごとに実測した「NATのウインドウ期」及び「血清学的ウインドウ期」をまとめたものです。HBVのジェノタイプにより「NATのウインドウ期」及び「血清学的ウインドウ期」は大きく異なり、また、同じジェノタイプのHBVを感染させた場合でも、チンパンジーによる個体差があることがわかります。

表3-15 HBV DNA及びHBs抗原のウインドウ期
—感染成立に必要な最小HBV量(ジェノタイプC及びA)を接種したチンパンジーによる実測値—

HBVのジェノタイプ チンパンジーNo.	HBV DNAのウインドウ期		HBs抗原のウインドウ期
	～10 ² コピー/ml 個別NATによる検出限界	～10 ³ コピー/ml 10本以上のミニプルNATによる検出限界	CLEIA法による
ジェノタイプA チンパンジーNo.280 チンパンジーNo.279	76日 55日	90日 62日	97日 69日
ジェノタイプC チンパンジーNo.269 チンパンジーNo.285	35日 N.D.	41日 50日	50日 64日

(広島大学大学院・吉澤浩司による)
(出典)厚生労働省「B型及びC型肝炎の疫学及び検診を含む肝炎対策に関する研究」班 平成16～18年度 報告書

輸血医療の安全性確保のための総合対策

これまで見てきたように、血液製剤の安全性は、高精度の検査や除去・不活化技術の導入により、数十年前に比べて大幅に改善しています。

しかし、検査・製造体制をいかに充実させたとしても、原料となる血液に問題があれば、安全性を保つことはできません。

昨今の^{そきゅう}遡及調査の徹底により、感染性ウィンドウ期が比較的短いHIVについても、製造段階で行われる通常のNATではウイルスが検出できず、輸血を受けた患者がHIVに感染した事例が見つかりました。

こうした事例を踏まえ、厚生労働省は、平成16年7月に、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」を取りまとめ、血液事業部会の了承を得ました（表3－16）。

これは、「健康な献血者の確保の推進」から「輸血後感染症対策の推進」に至る各段階において、幅広い関係部局等が連携して、輸血医療の安全性を向上させるものです。

例えば、国の機関は、主に「健康な献血者の確保の推

進」や「検査目的献血の防止」の段階において、普及啓発活動や無料匿名の検査体制の充実を図り、健康な方に継続して献血をしていただくための環境整備を担当します。

日本赤十字社は、主に検査・製造体制等の充実を担当し、表3－17に示す「8項目の安全対策」を実施しています。例えば、NATの機器・試薬の更新により検査精度を向上させ、平成19年1月16日採血分の輸血用血液製剤から白血球を除去して副作用を抑制しています。また、感染症のリスクを減らすために、平成19年3月26日採血分よりすべての輸血用血液製剤に対して初流血除去を行っています。さらに、血小板製剤における病原体不活化技術の導入に向けた検討も行っています。

医療機関に対しては、感染リスクを低減するためにも一層の血液製剤の適正使用を求めるとしており、厚生労働省の関係部局が連携して、輸血医療に関するガイドラインの策定・見直しを行うとともに、輸血を行う医療機関における適正使用及び安全管理に必要な体制整備の充実・促進等を進めています。

表3-16 輸血医療の安全性確保のための総合対策(フレームワーク)

健康な献血者の確保の推進		
内	容	関係部局等
・献血者に対する健康管理サービスの充実		日本赤十字社、健康局、老健局、労働基準局、社会保険庁、文部科学省
・献血制度の仕組みについての普及啓発		日本赤十字社、医薬食品局他
・ボランティア活動としての献血の周知		日本赤十字社、労働基準局、職業能力開発局、社会・援護局
・血液事業に関する年報の発行		医薬食品局、日本赤十字社他
・少子高齢化を踏まえた採血の在り方の検討		医薬食品局
・採血により献血者に生じた健康被害の救済の在り方の検討		医薬食品局、日本赤十字社
検査目的献血の防止		
内	容	関係部局等
・無料匿名の検査体制の充実		健康局、医薬食品局、日本赤十字社
・検査目的献血の危険性の周知		医薬食品局、日本赤十字社、健康局
・献血血液におけるHIV、HBV、HCV検査結果の取扱いの検討		医薬食品局、日本赤十字社
・献血者の本人確認の徹底		日本赤十字社
・献血者手帳のIT化の推進		日本赤十字社
・問診医の一層の資質向上（臨床研修必修化への対応を含む。）		日本赤十字社
・複数回献血者の確保		日本赤十字社、医薬食品局
血液製剤に係る検査・製造体制等の充実		
内	容	関係部局等
・日本赤十字社における安全対策の確実な実施（8項目）		日本赤十字社
・各種安全対策の推進に伴う日本赤十字社における血液事業の実施体制の強化		日本赤十字社
・non-エンベロープウイルス対策等（不活化を除く。）		日本赤十字社
医療現場における適正使用等の推進		
内	容	関係部局等
・輸血医療を行う医療機関における適正使用及び安全管理に必要な体制整備の充実・促進についての検討		医薬食品局、医政局、保険局
・適正使用ガイドラインの見直し		医薬食品局
・輸血医療に係るマネジメント・ガイドライン（仮称）の策定		医薬食品局
・血液製剤の標準的使用量の調査と結果公表		医薬食品局、統計情報部
・輸血療法委員会の設置及び活用の推進に関する検討		医薬食品局、保険局
輸血後感染症対策の推進		
内	容	関係部局等
・輸血後感染症発生調査の実施		日本赤十字社、医薬食品局
・輸血前後の感染症マーカー検査の在り方についての検討		医薬食品局、保険局
・感染事故発生時の迅速な情報収集と予防対策		医薬食品局、医政局
・遡及調査の在り方に関する検討		日本赤十字社、医薬食品局
・生物由来製品による感染被害の救済制度の創設		医薬食品局

(厚生労働省資料)

表3-17 日本赤十字社の8項目の安全対策

1. 遡及調査自主ガイドラインの作成 日赤独自の遡及調査ガイドラインについては、平成16年7月に血液事業部会の了承を得て実施。その後、厚生労働省が作成した「血液製剤等の遡及調査ガイドライン」が平成17年4月1日から施行された。
2. NATの精度向上 平成20年8月から機器・試薬を更新した新NATシステムに切り替え、検査精度の向上を図った。
3. 献血受付時の本人確認の実施 検査目的の献血防止対策の一環として、平成16年10月から献血受付時の本人確認を全国で開始した。
4. 新鮮凍結血漿の貯留保管 輸血用血液製剤である新鮮凍結血漿を、平成17年7月末から180日間貯留保管してから出荷している。
5. 保存前白血球除去の開始 血小板製剤は平成16年10月から、成分献血由来新鮮凍結血漿は平成18年3月から、そして全血献血由来各製剤は平成19年1月から保存前白血球除去を開始した。平成19年8月以降は一部の特殊な製剤を除き、ほとんど全ての製剤を保存前白血球除去を行った製剤として供給することとなった。
6. E型肝炎ウイルス(HEV)の疫学調査 北海道地域において、豚内臓肉等の生食によりHEV感染者が高いことから、献血血液の全数について研究的NATを実施して、感染の実態調査を行っている。
7. 輸血後感染症の全数調査 複数の医療機関の協力を得て、輸血を受けられた患者、約2,100名の追跡調査を行った。その結果、HBV1例の感染例が確認されたが、他のウイルス感染事例はなかった。
8. 輸血用血液製剤の感染因子の不活化技術の導入 海外で使われているものを含め、様々な不活化技術の安全性、製剤の品質への影響と実用性について評価し、導入に向けた検討を継続して行う。

(日本赤十字社提出資料を基に厚生労働省作成)

血液製剤における新たな安全対策の背景

1980年代に、輸血後に急速な呼吸障害を発症する「輸血関連急性肺障害（TRALI：Transfusion-Related Acute Lung Injury）」という病態が定義づけられました。TRALIは発症時に適切な処置が行われないと死亡につながる危険性のある重篤な非溶血性輸血副作用ですが、心原性肺水腫、過重輸液・輸血、肺炎、誤嚥、敗血症、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）等と診断される可能性があります。

TRALIの原因・病態として抗白血球抗体（抗HLA抗体、抗顆粒球抗体）と白血球との抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球が肺の毛細血管に損傷を与えることで発症すると推測されていますが、詳細な機序についてはいまだに解明されていません。従って、唯一の予防法は真に医学的に必要とされるときにのみ、輸血を実施するよう努めることです。

また一方で、血液凝固因子製剤によるHIV感染問題という深甚な苦難から得た教訓から、我が国は、今後健康被害が生じないよう血液製剤の安全性を向上するための施策を進めています。特に、輸血によるウイルス感染防止を中心とした輸血医療の安全性確保のため、日本赤十字社及び厚生労働省の担当部局が連携しながら、その時々の最新のスクリーニング検査技術を取り入れるなど種々の方策を進めてきました。

しかし、2003年（平成15年）6月、供血者の血液中のHBVが極めて少量のために、NATで検出できずに輸血され、その受血者がB型肝炎に感染した可能性があることが判明しました。そこで、万が一、前回の献血時にウイルス（HBV,HCV,HIV）のNATが陰性でも今回の献血でこれらのウイルス検査の結果が陽転した供血者が判明した際には、関連する血液製剤を回収するなど必要な措置をとるための^{そきゅう}遡及調査を徹底して行うこととしました。

ところが、2003年（平成15年）12月に^{そきゅう}遡及調査の徹底的な実施や、最新のスクリーニング検査技術であるNATを導入しても、HIVがスクリーニングで検出されず、患者に感染した血液が輸血されて、HIVに感染したことが判明しました。

そこで、NATなどの最新の検査技術を導入しても、感染初期のウィンドウ・ピリオドの存在などから見て、感染性ウイルスをすべて検出して排除することは不可能であるとの事実を踏まえ、従来からの検査・製造過程の安全性の向上に努めることに加え、供血者の選択基準などをさらに見直し、献血血液のさらなる安全性の向上と臨床の現場における適正使用の一層の推進を行うこととしました。

なお、病原体不活化技術の導入については、平成20年に4回開催された血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会において、日本赤十字社に対し、不活化技術導入準備の開始が求められたところです。

○ 生物由来製剤の特性を踏まえた血液製剤の安全対策

（1）未知の感染性因子を含有している可能性が完全には否定できないという特性

- 血液製剤の使用状況を正確に把握するとともに、その記録を長期間保存する
- 真に必要な場合に限って血液製剤を使用するなど、適切かつ適正な使用を一層推進する

（2）不特定多数の人から採取されている場合、感染因子混入のリスクが相対的に高まるという特性

- 可能な限り複数回の献血経験者に、高単位の献血（400mL献血、成分献血）を依頼する