

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2-20に示すとおり、様々な副作用報告が寄せられています。

図2-21から図2-23のとおり、HBV、HCV、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、混入したウイルスが多すぎる場合や、ウイルスの構造上、除去・不活性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、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、図2-24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・不活性化工程により、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を完全にゼロにはできていません。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、適正に使用する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、平成16年度には、血漿分画製剤によるHCV感染の疑い例が、10例ずつ報告されました（2000年以降に使用されたもの）。いずれの製剤も原料となった血漿プールからウイルスが検出されませんでした。また、ウイルスクリアランス指数もLog9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。

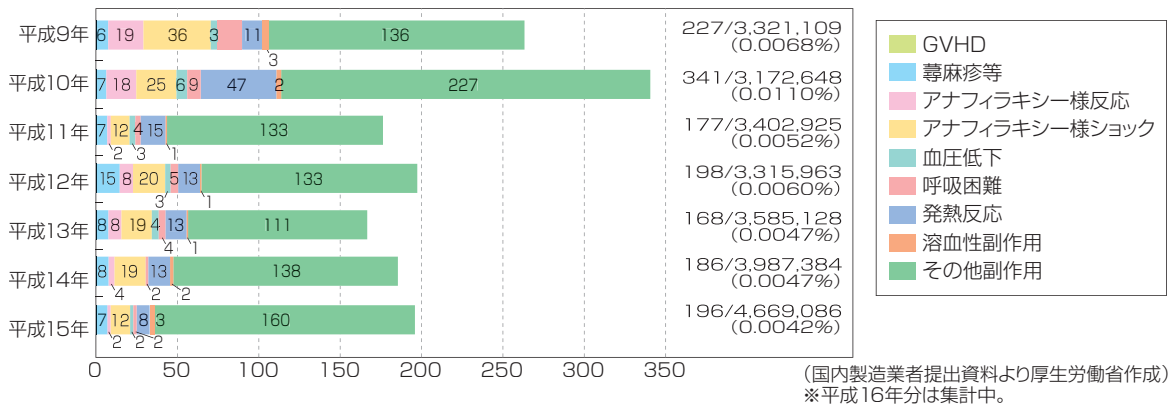


図2-20-1 国内血液由来の血漿分画製剤に関する副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

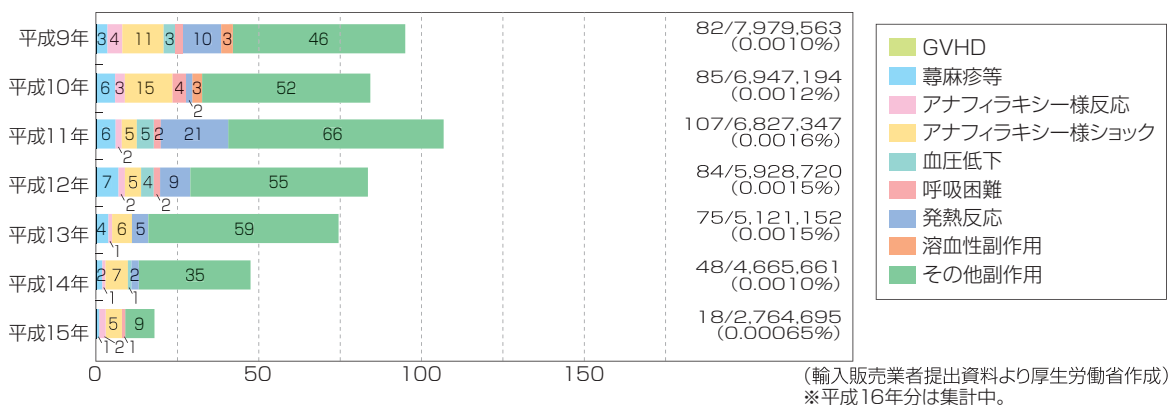


図2-20-2 輸入血液由来の血漿分画製剤に関する国内の副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

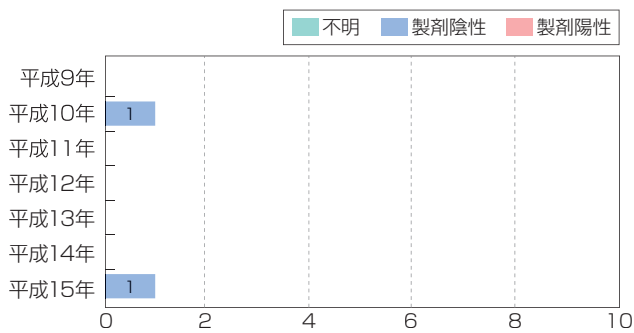


図2-21-1 HBVに関する報告状況(国内血)

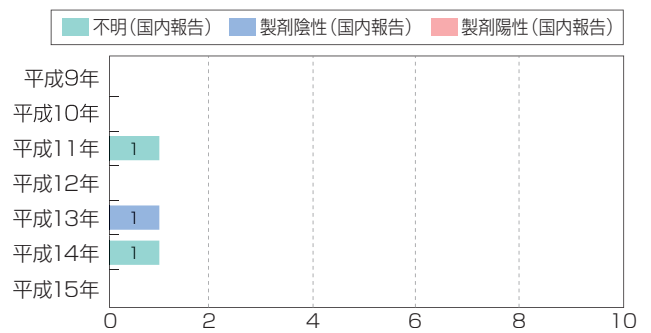


図2-21-2 HBVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成16年分は集計中。

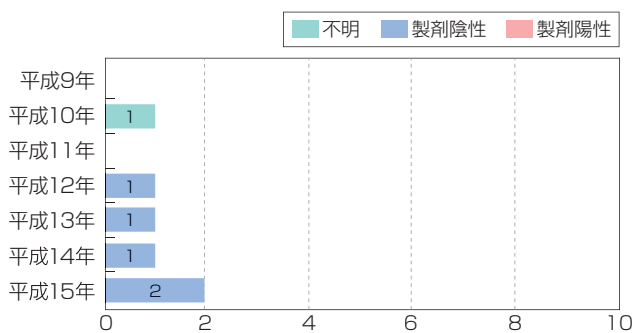


図2-22-1 HCVに関する報告状況(国内血)

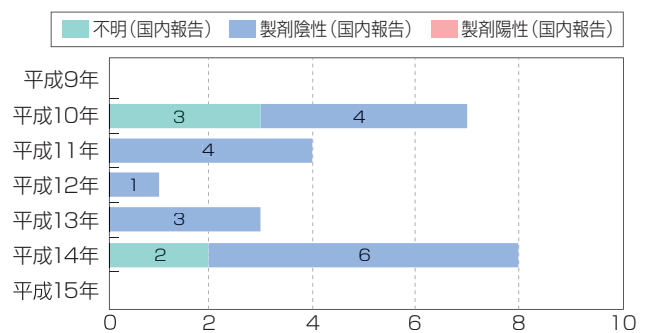


図2-22-2 HCVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成16年分は集計中。

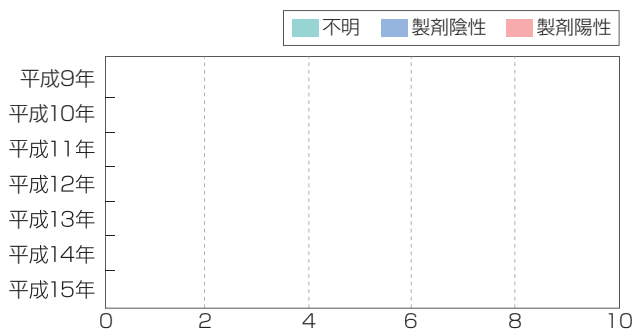


図2-23-1 HIVに関する報告状況(国内血)

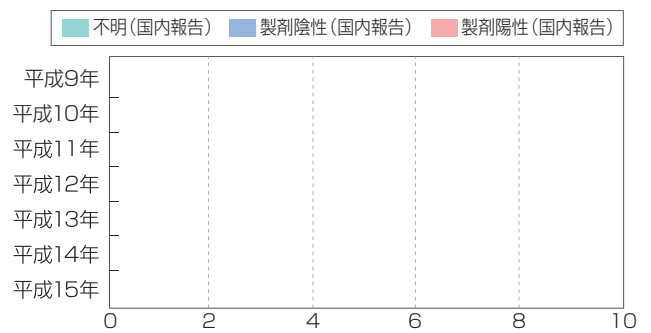


図2-23-2 HIVに関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成16年分は集計中。

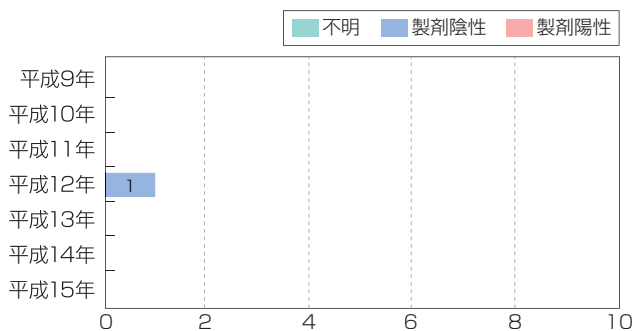


図2-24-1 B19に関する報告状況(国内血)

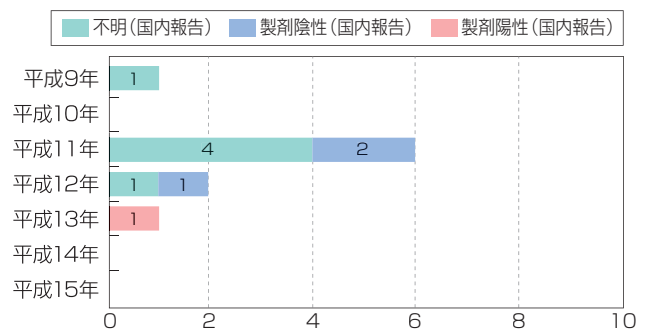


図2-24-2 B19に関する国内の報告状況(輸入血)

(国内製造業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成) ※平成16年分は集計中。

遺伝子組換え製剤について

遺伝子組換え製剤とは、次ページ図2-30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、現在、血液凝固第Ⅶ因子とインヒビター製剤の一種である血液凝固第Ⅶ因子が実用化され、市場に流通していますが、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。

これらの製剤は、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、薬事法上の「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2-25から図2-29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。

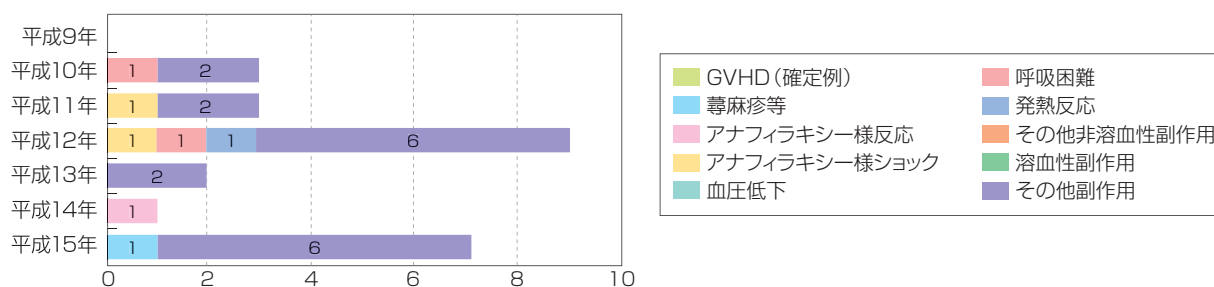


図2-25 遺伝子組換え製剤の国内の副作用報告 (疑い例含む)

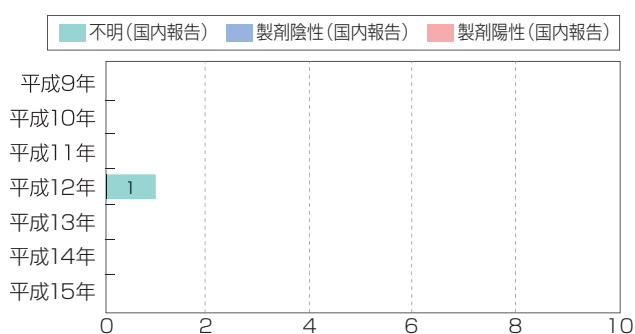


図2-26 HBVに関する国内の報告状況

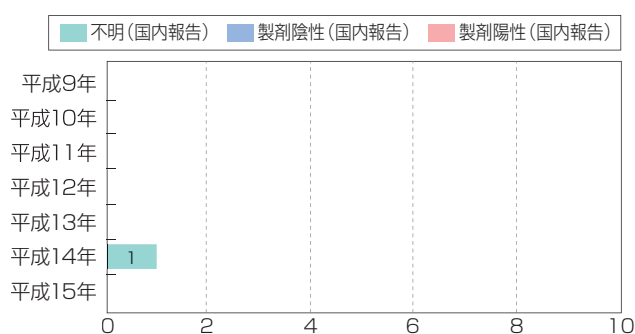


図2-27 HCVに関する国内の報告状況

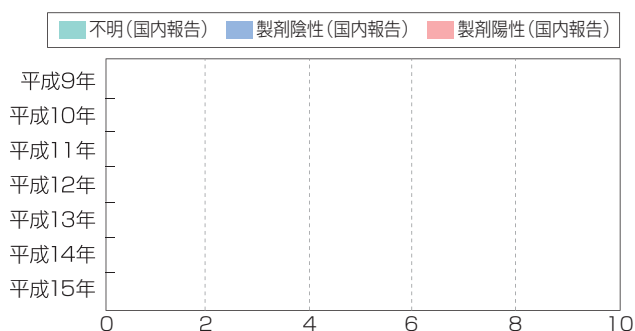


図2-28 HIVに関する国内の報告状況

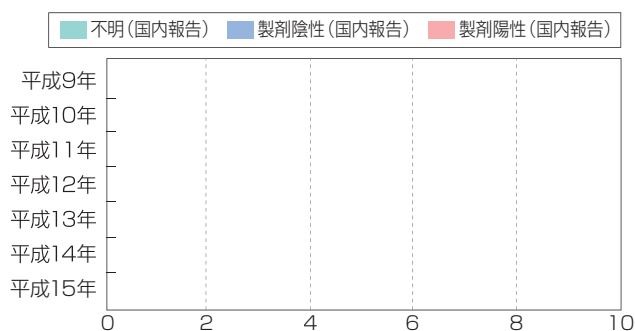
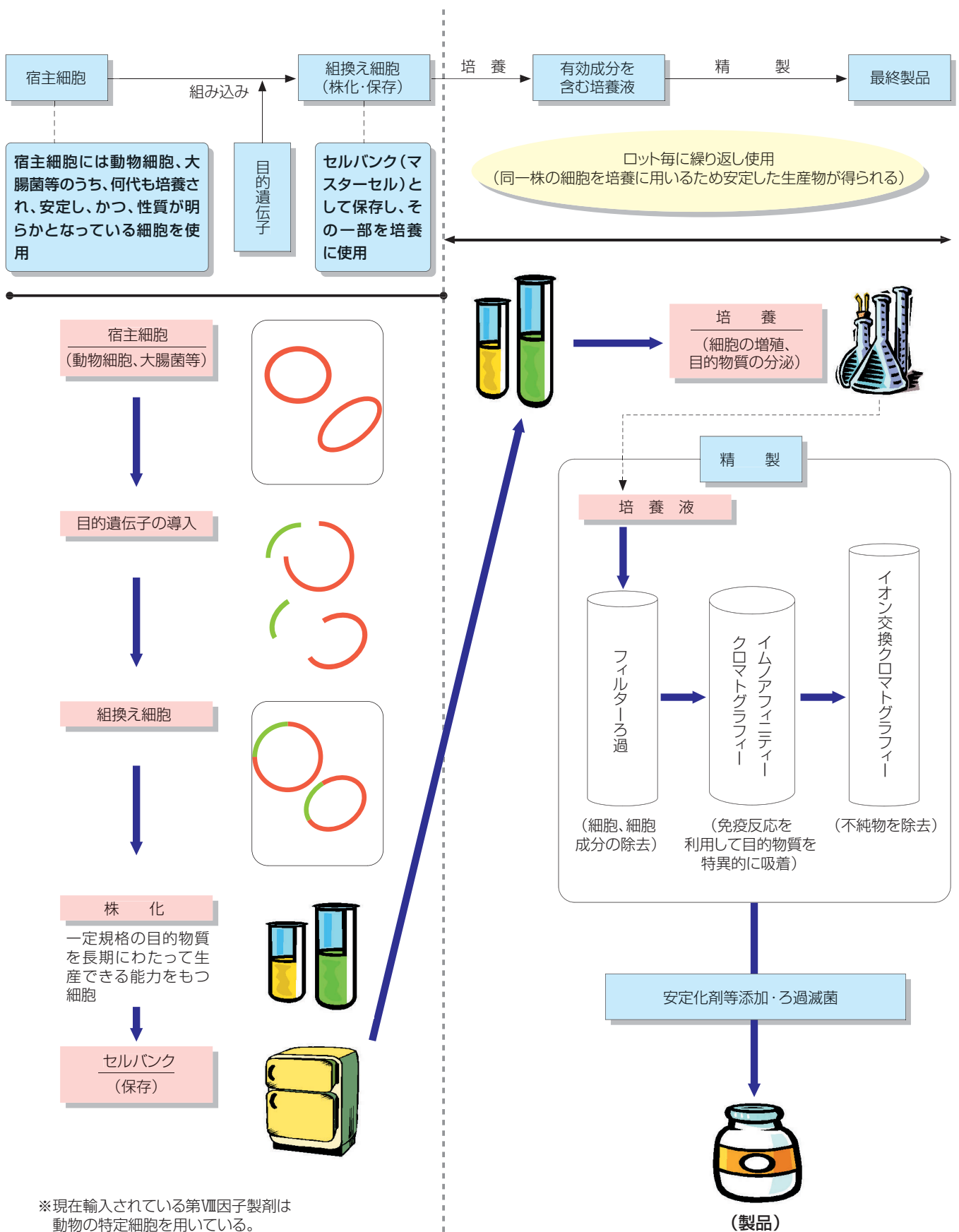


図2-29 B19に関する国内の報告状況

(輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成)



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2-30 リコンビナント製剤の製造工程

供血者からの遡及調査について

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月に国の遡及調査ガイドラインが策定され、日本赤十字社、医療機関、製造業者等の対応について具体的に示されました。

19ページ以降で見てきた副作用報告や感染症報告は、「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による異常が発見された後、その原料を遡って原因を究明します。

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状況や、製剤の投与を受けた者に異常がないかを調べます。

具体的には、図2-31のとおり、ある供血血液が感染症検査で不適とされた場合、以前の供血血液が使われた

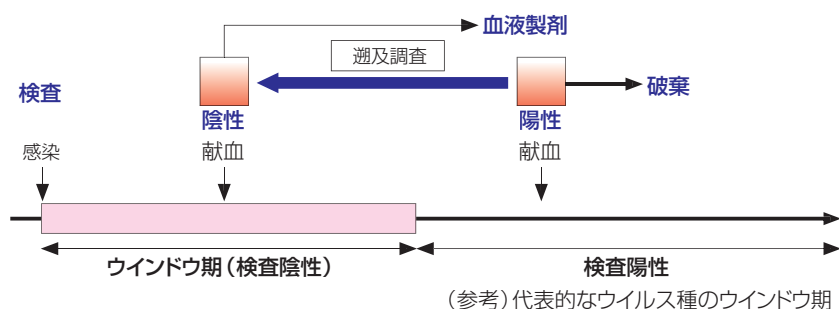
製剤の使用状況を調査します。既に投与されていれば、医療機関（主治医）を通じ、投与された患者に検査を推奨します。HBV、HCV、HIVの検査には、医療保険が適用されます。

これは、前回の供血が適であって、今回の供血で不適であった場合、前回の供血血液がウイ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2-14のとおり、NATを実施していても、検査で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、輸血用血液製剤だけではなく、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



注意)
 左図に示した「ウインドウ期」は、あくまで、平均値に過ぎません。この日数は、感染者の状態など、様々な要因により変動します。
 また、HIVの場合は、感染後1カ月以内にウイルス血症が起きます。「感染症ウインドウ期」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。
 いずれにせよ、これらのウイルスの検査を目的として献血することはやめましょう。

ウイルス種	ウインドウ期(平均期間)	
	抗原・抗体検査	20プールNAT
HIV(ヒト免疫不全ウイルス)	約22日*	約13.5日*
HBV(B型肝炎ウイルス)	約80日	約44日
HCV(C型肝炎ウイルス)	約82日	約24.5日

*HIVの場合は、ウイルス血症(感染後1カ月以内)後の「感染性ウインドウ期」。

(厚生労働省資料)

図2-31 供血者からの遡及調査について

表2-14 供血者からの遡及調査の進捗状況

(平成17年2月28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	医療機関における検査実施報告件数	受血者の検査結果判明件数
平成11年4月1日～平成14年6月12日	16,120本(10,342本)	10,342本(100.0%)	HBV 261本 HCV 2本	16,120件	317本	陽転 (HBV) 11件 (HIV) 1件
平成14年6月13日～平成15年7月21日	6,419本(4,464本)	4,464本(100.0%)	HIV 1本	6,419件	【内訳】 使用 293本 調査中 0本	非陽転 60件 死亡・未検査 100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	院内廃棄 16本 不明 8本	退院・未検査 15件 輸血前不明 7件
平成16年4月1日～平成17年2月28日	3,531本(2,597本)	2,488本(95.8%)		3,099件		

(日本赤十字社報告より厚生労働省作成)

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、複数の製剤が影響を受ける可能性があります。

表2-15のとおり、個別NATでHBV陽性を示した64本の血液のうち、保管中等の理由により使われなかった25本を除く39本、40バッグの血液が、プール血漿として用いられていました。この血漿により製造された製剤は、平成14年の供給実績と比較して、免疫グロブリン製剤の39.0%（国内製品の46.8%）、第Ⅷ因子製剤の23.7%（国内製品の45.6%）、アルブミン製剤の11.2%（国内製品の30.7%）に相当する本数でした。

この調査は国内血漿由来の製剤についてのみ行われたものですが、輸入血漿由来の製剤についても同様に、通常のNATではウイルス核酸が検出されず、個別NATで陽性を示す血液が混入している可能性が常に存在します。

ただし、現在、我が国に流通している血漿分画製剤は、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、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。

ただし、感染時期から見た検査の実施時期又は製剤の処理方法の種類によっては、この条件を必ずしも満たさない可能性もあるため、このような血液が混入したことが確認された製剤については、逐次厚生労働省に報告し、個別に確認することとしています。

また、厚生労働省は、血漿分画製剤の製造・輸入販売業者に対し、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ています。現在、指導の対象であるのは、国内の血漿を用いて国内で製造されている3品目と、海外の血漿を用いて海外で製造されている3品目です。

なお、そのような製剤であっても、除去・不活化技術の導入以後、HBV、HCV、HIVの感染事例の報告がないことは前述のとおりです。また、海外で採血された場合は、採血された国の遡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）で表したもので、「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2-15 個別NAT陽性血液の混入が判明した原料血漿に由来する血漿分画製剤について

<個別NATを実施した結果、陽性となった血漿の用途別数量>

個別NAT陽性判明件数 (平成16年10月31日現在)	242件(245バッグ)	(内訳:平成16年12月15日付け血安第1068号記載) ・HBV陽性239件(242バッグ) ・HCV陽性2件(2バッグ) ・HIV陽性1件(1バッグ)
判明時点の用途	数量(バッグ)	備 考
製造工程投入前 (個別バッグの段階)	43	※日本赤十字社における①貯留保管中確保、②廃棄済み、原料血漿配分先のメーカーにおける①製造工程投入前確保、②日本赤十字社へ返却済みが含まれる。
製剤の製造に使用	163	※製造工程投入後何らかの理由で廃棄されるなどして、最終的に出荷されなかったものも含まれる。
輸血用血液の製造のみ	39	

<個別NAT陽性血液が混入した原料血漿に由来する血漿分画製剤の供給本数とその比率>

(平成16年10月31日現在)

製剤の種類	アルブミン	人免疫グロブリン	乾燥濃縮人アンチトロピンⅢ	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	トロンピン	組織接着剤	血液凝固第Ⅷ因子
	(25% 50ml)	(2.5g)	(500単位)	(1,000単位)	(10,000単位)	(cm ²)	(1,000単位)
合 計(本)	274,222	512,603	121,663	3,380	41,135	1,118,320	54,328
平成15年度の 総供給数に対する比率	7.9%	37.9%	35.4%	10.9%	54.1%	11.8%	20.8%
平成15年度の国内献血由来 製剤供給数に対する比率	16.6%	43.6%	41.9%	10.9%	54.1%	28.4%	47.1%

(平成17年1月21日開催：平成16年度第6回血液事業部会運営委員会資料より)

輸血医療の安全性確保のための総合対策について

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、通常NATで検出できず、輸血を受けた患者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、血液事業部会への了承を得ました（表2-16）。

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2-17に示す「8項目の安全対策」を実施します。例えば、NATのプールサイズ縮小により検査精度を向上させ、輸血用血液製剤から白血球を除去して副作用を抑制します。また、除去・不活化技術を輸血用血液製剤にも導入して、感染症のリスクを減らすこと等を検討しています。

医療機関に対しても、一層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。

厚生労働省は、これらの対策を進めているところであり、その進捗状況を、適宜、血液事業部会に報告しているところです。

表2-16 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2-17 日赤の8項目の安全対策

<p>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月に血液事業部会への了承を得て実施。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。</p>
<p>2. NATの精度向上 平成16年8月からプール数を50から20に減少した。試薬の改良、ウイルス濃縮法などの精度向上の検討を進める。</p>
<p>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。</p>
<p>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8月から180日間貯留保管してから出荷する。</p>
<p>5. 保存前白血球除去の開始 平成16年10月から成分献血由来の血小板製剤について保存前白血球除去を開始した。平成17年度には成分献血由来の血漿製剤について実施を予定。全血献血由来の各製剤については、早期実施を目指す。</p>
<p>6. E型肝炎ウイルス（HEV）の疫学調査 北海道地域において、生肉等の喫食について問診して、該当する血液についてNATを実施しており、問診の有効性等について引き続き検討する。</p>
<p>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、患者の追跡調査を平成16年1月から継続して実施している。</p>
<p>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。</p>

（日赤資料を基に厚生労働省作成）