

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

次に、血液製剤の安全対策の現状を、段階ごとにお示しします。

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、血圧や血液比重等を検査し、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。

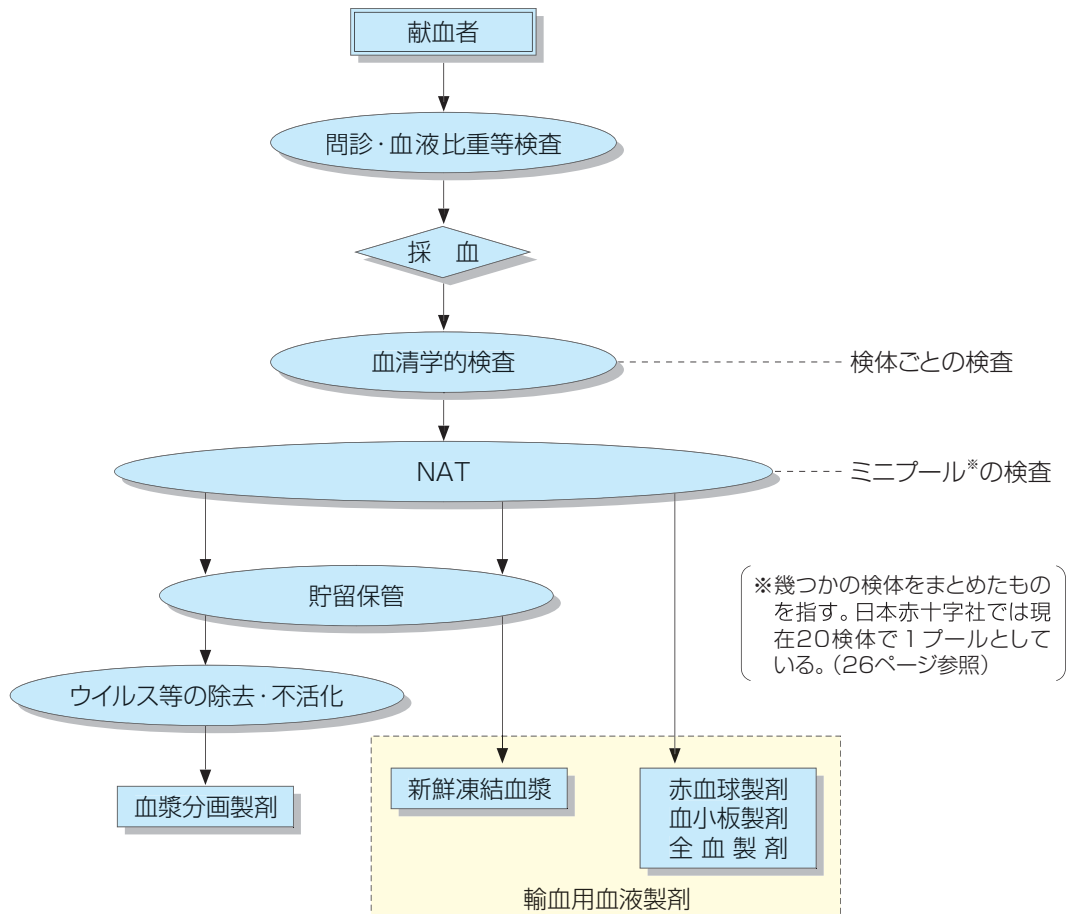
採血された血液には、数種の病原体についての抗原・抗体検査、肝機能検査、不規則抗体検査を行い、適切とされたものにさらに核酸増幅検査（NAT：Nucleic

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といいます。

血漿分画製剤は、一定期間貯留保管した原料血漿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、輸入される血漿や血漿分画製剤についても、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。



（厚生労働省資料）

図3-1 血液製剤の安全対策の概要

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薬事法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、薬事法に基づく「特定生物由来製品」に指定されています。

薬事法では、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（血液比重、血色素など）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薬事法に基づく「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。

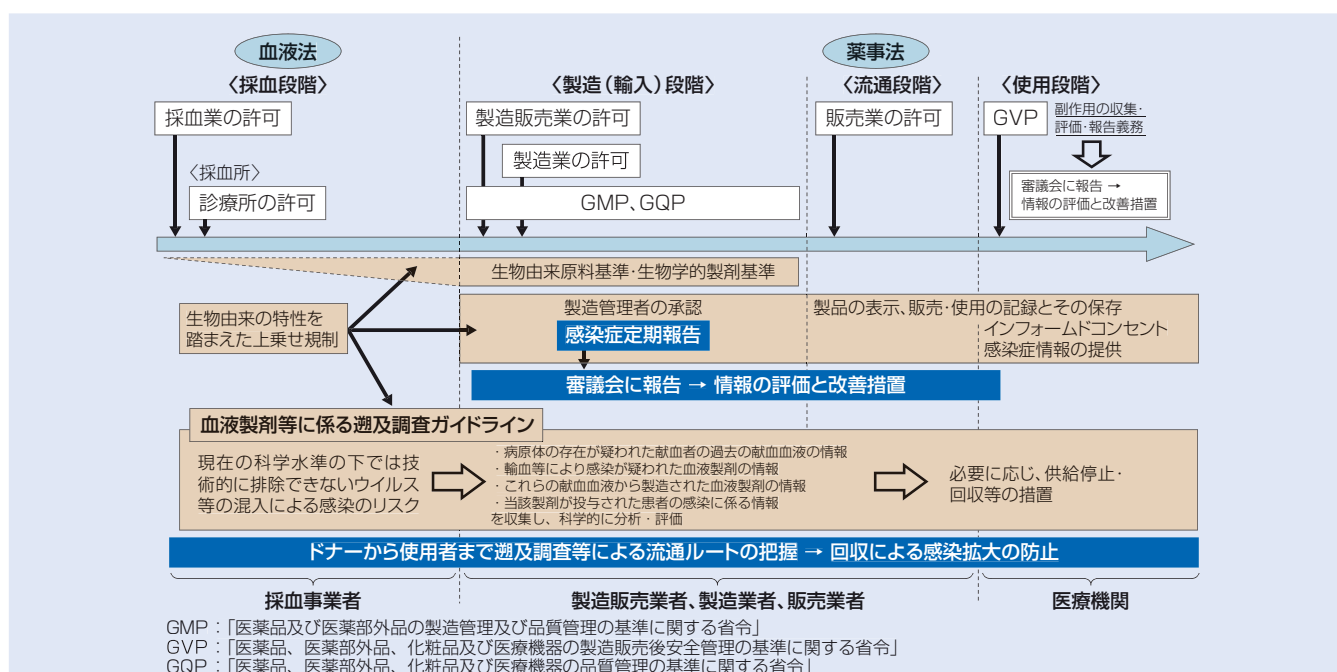
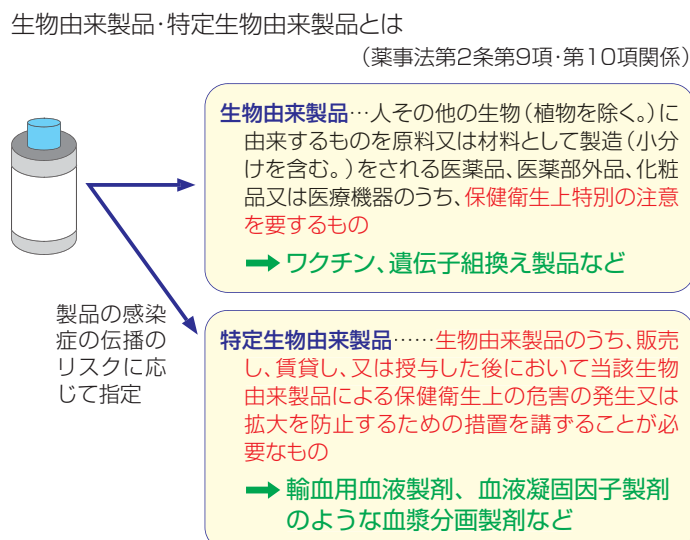
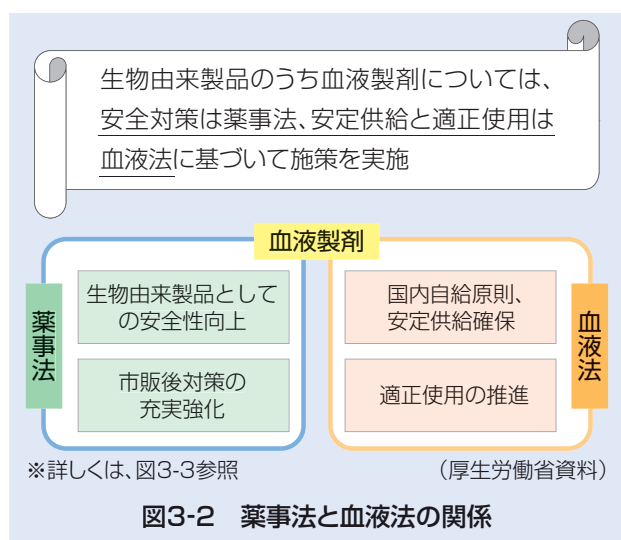


図3-3 血液製剤に関する安全対策の仕組み

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。そ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。

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、血小板）ごとに、年齢、体重、血圧、血液比重、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。

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、表3-2のとおり、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で取りまとめられた「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。

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、プリオン感染症（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。

さらに、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。

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。

表3-1 採血基準

項 目	採血の種類	全 血 採 血		成 分 採 血	
		200mL全血	400mL全血	血 漿	血 小 板
1 回 採 血 量		200mL	400mL	300mL～600mL (体重別)	400mL以下
年 齢		注)16歳～69歳	注)18歳～69歳	注)18歳～69歳	18歳～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			
血液比重等		血液比重1.052以上 又は色素量12g/dL以上	血液比重1.053以上 又は色素量12.5g/dL以上	血液比重1.052以上 又は色素量12g/dL以上 (赤血球指数が標準域にある女性 は11.5g/dL以上)	血液比重1.052以上 又は色素量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。

（採血の間隔）

今回の採血 前回の採血	全 血 採 血		成 分 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				
血 小 板 成 分 採 血	男女とも2週間後の同じ曜日から			

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）

表3-2 問診で問われる主な疾患

疾患名	原因となる病原体	疾患名	原因となる病原体
梅毒	梅毒トレポネーマ	菌血症	細菌
A型肝炎	A型肝炎ウイルス	発熱を伴う激しい下痢	エルシニア菌等
B型肝炎	B型肝炎ウイルス	マラリア	マラリア原虫
C型肝炎	C型肝炎ウイルス	はしか（麻疹）	麻疹ウイルス
伝染性紅斑（リンゴ病）	ヒトパルボウイルスB19	風疹	風疹ウイルス
HIV感染症又はAIDS	ヒト免疫不全ウイルス	おたふくかぜ	ムンプスウイルス
変異型クロイツフェルト・ヤコブ病	異常プリオンたん白質	带状疱疹	水痘・带状疱疹ウイルス
		水痘	
		伝染性単核球症	エプスタイン・バーウイルス

通知によって特に注意することが呼びかけられた疾患

疾患名	原因となる病原体
ウエストナイル熱（平成15年2月）	ウエストナイルウイルス
SARS（平成15年5月）	重症急性呼吸器症候群（SARS）ウイルス

（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17年においては、男女間の実人数の比較で約16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、定かではありません。

「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3万人から4万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。約40万人弱で推移しています。

- 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。

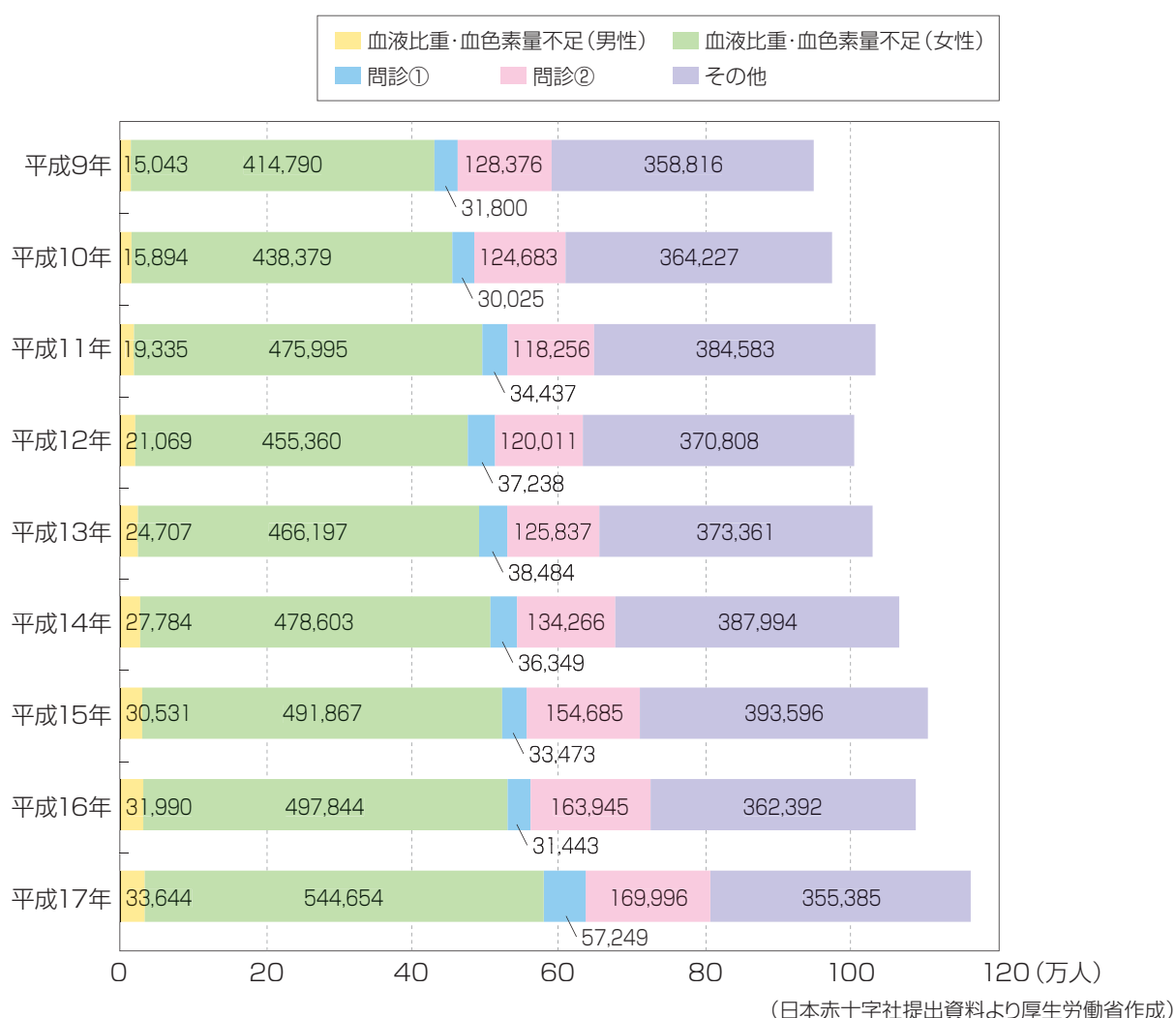


図3-4 採血基準・問診により採血できないとされた人数の推移（各年1月～12月）

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17年8月までに、英国においては3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す。したがって、血液を介したvCJDの感染を防ぐためには、リスクを持つ可能性がある方からは広く献血をご遠慮いただくとともに、血液製剤の製造工程で異常プリオンを除去するという対策を進めることが重要です。

表3-4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はなく、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。

リスクを最大限に見積もり、英国滞在者が英国在住者と同程度のvCJD感染リスクを有すると仮定した場合、英国滞在者の血液を輸血することで年間1名程度のvCJD患者が発生すると推計されます。

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・フランスでの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。フランス滞在者については、フランスでのvCJD発生動向からみて英国滞在者に比べリスクが低いこと、対策によ

表3-3 平成17年6月1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
※2 A	① 英国、(フランス※1)	通算1日以上(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、ベルギー、ポルトガル	通算6カ月以上	
	③ スイス	通算6カ月以上	1980年～
※2 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・モンテネグロ、チェコ、パチカン、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～

※1 当分の間は、本表に掲げる時期に通算6カ月以上の滞在歴を有する方からの採血を見合わせます。

※2 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。

る献血者の制限により、医療機関への血液製剤の供給に支障が生じる危険性が高まることから、英国滞在者と同様の制限は当面行わず、まずは英国滞在者に係る対策を実施することとなりました。

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（表3-3）。

平成17年6月からの献血制限措置の実施で英国滞在歴のある方の献血をお断りすることにより、全国では2.6%程度の献血者の減、東京都では5.7%の減が予想されました。現時点では、献血者の方々のご協力により、医療に必要な血液は滞りなく供給されていますが、年々

献血者が減少傾向にある中で血液製剤を安定的に確保していくためには、さらなる献血の推進が必要です。

また、平成18年10月から、ヒト胎盤エキス（プラセンタ）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。プラセンタは、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、科学技術の進歩により血液におけるvCJDの病原体の迅速な検査方法や除去技術が開発さ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3-4 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カ月以上	1980年～1996年
		欧 州	通算5年以上 (軍人等は6カ月以上)	1980年～ (軍人等は1980年～1996年)
カ ナ ダ	連邦保健省 カナダ血液サービス	英 国	通算3カ月以上	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カ月以上	1980年～
		フ ラ ンス	通算3カ月以上	1980年～1996年
		西 欧	通算6カ月以上	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カ月以上	1980年～1996年
イ タ リ ア		英 国	通算6カ月以上	1980年～1996年
豪 州	豪州赤十字血液サービス	英 国	通算6カ月以上	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、感染症等の検査を受けます。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3-5は、現在実施されている検査項目です。このうち、薬事法に基づく「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。

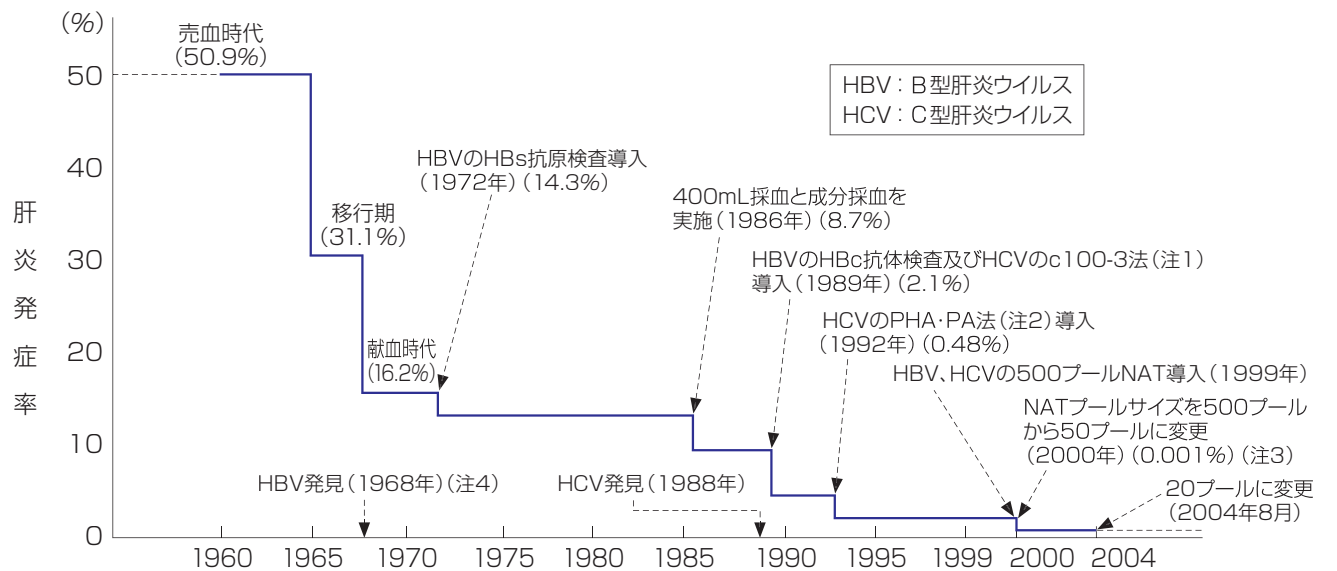
いずれも、病原体による感染のリスクを減らすために効果のある検査法です。例えば、輸血後肝炎は、献血への移行、原因となるウイルスの発見に続く、図3-5のような検査法の開発・導入・改良によって、発症率が著しく減少しました。

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3-5 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	薬事法・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	薬事法・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	薬事法・生物由来原料基準	梅毒	抗体検査	薬事法・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	薬事法・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-1,2）	抗体検査、NAT	薬事法・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

（厚生労働省資料）



注1）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）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見出し、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定研究班」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3-6及び表3-7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3-8と表3-9は、各検査項目の解説であり、表3-10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3-7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。これによると、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3-6 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	○	○	○	○	○	○ ^{*1}	○	—
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	○	○	—	—	○	○ ^{*2}	○	—
EFS（フランス）	○	○	○	○	○	○	○	—

注）「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。

※1 入れ墨、ボディピアスをした供血者に実施

※2 一部の州で実施

表3-7 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	○	○	○	—	—	20	1:130,000 ^{*1}	^{*2}	^{*2}
アメリカ赤十字社他	—	○	○	○	—	16	1:205,000 ^{*3}	1:1,800,000 ^{*4}	1:2,300,000 ^{*4}
英国血液サービス	—	○	○	○ ^{*5}	—	96	2.2:1,000,000 ^{*6}	0.55:1,000,000 ^{*6}	0.22:1,000,000 ^{*6}
オーストラリア赤十字血液サービス	—	○	○	—	—	24	1:633,000 ^{*7}	1:6,387,000 ^{*7}	1:9,242,000 ^{*7}
カナダ血液サービス	—	○	○	○	—	24	1:153,000 ^{*8}	1:2,300,000 ^{*8}	1:7,800,000 ^{*8}
ドイツ赤十字社	○	○	○	—	○	96	1:1,000,000 ^{*9}	1:20,000,000 ^{*9}	1:20,000,000 ^{*9}
フランス血液機構	^{*10} ○	○	○	—	—	8 24	1:1,000,000 ^{*11}	1:6,000,000 ^{*11}	1:3,900,000 ^{*11}

※1 輸血情報（0506-89）から引用。

※2 50プールNAT導入以降、輸血後HCV感染は2例、輸血後HIV感染は1例確認されている。

※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 渡航歴のある供血者に実施。Annual Report 2005（英国血液サービス）

※6 Handbook of Transfusion Medicine 4th edition（英国血液サービス）

※7 Blood Component Information 2007（オーストラリア赤十字血液サービス）

※8 O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Kleinman SH, Vamvakas EC. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. Transfusion. 2007 Feb;47 (2):316-25.

※9 hämotherapie Ausgabe 1/2003（ドイツ赤十字社）

※10 海外県で実施。Rapport d'activité 2005（フランス血液機構）

※11 Rapport d'activité 2005（フランス血液機構）

表3-8 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カ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、抗体を持っている。

(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3-9 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叉反応があるため、直接抗原を測定する方法が有効である。
HCV-RNA	
HIV-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3-10 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
「hamotherapie (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
* 全国的実施

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「ウインドウ期」を短くすることができるNATの有効性を示している一方、感染直後に供血している人がいることも示しています。

最近発生している輸血後肝炎や輸血後HIV感染は、献血者が感染した後、NATのウインドウ期に供血したために発生したと考えられています。また、HIVについては表3-11のとおり、年々献血者における陽性者の割合が増加傾向にあります。検査結果が通知されることを期待して供血する者がいることが疑われており、血液製剤の安全性に支障を来しかねない事態になっています。

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抗体陽性で抗体価が高い

・HCV抗体陽性で抗体価が低い場合は、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（EIAとIF）陽性

HIV抗体で陽性の場合は、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。しかし、陽性の場合でも、献血者への結果の通知は、HIV検査目的での献血を防止するため、行わないこととなっています。これはNATで陽性であった場合も同様です。

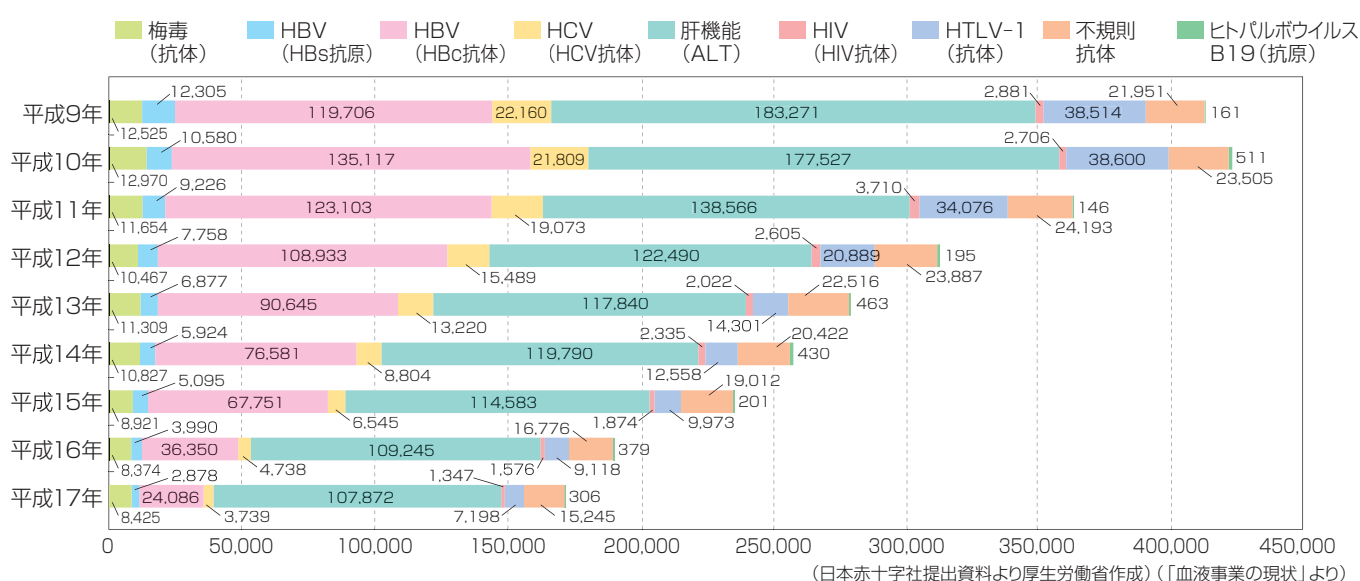


図3-6 日本赤十字社の血清学的検査（抗原・抗体検査）における不適本数（偽陽性を含む。）の推移

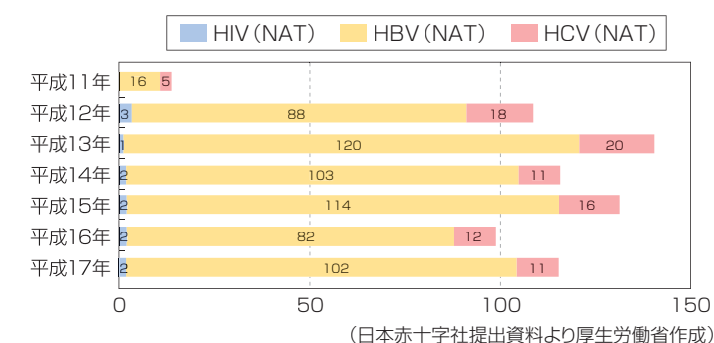


図3-7 日本赤十字社の核酸増幅検査（NAT）における不適本数の推移

表3-11 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

(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、ウィ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、薬事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）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の確定例が減少している一方、平成9年から平成17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。

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）や発熱反応等の免疫反応による副作用があります。これらの副作用の一部は、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われています。

厚生労働省は、平成15年6月の血液事業部会で、輸血用血液製剤に対する保存前白血球除去の基準案を取りまとめ、日本赤十字社では、平成16年10月より成分採血由来血小板製剤について白血球除去の導入を開始しました。また、平成19年1月より、全ての製剤について保存前白血球除去を実施し、赤血球製剤に加えて平成19年8月からは、貯留期間が終了する新鮮凍結血漿についても白血球除去を実施した製剤が供給されるなど、ほとんど全ての製剤が白血球除去製剤となる予定です。

※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。

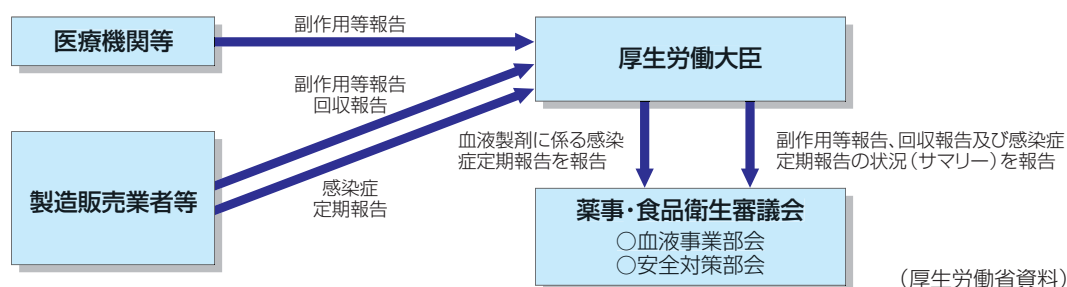


図3-8 市販後安全対策の概要

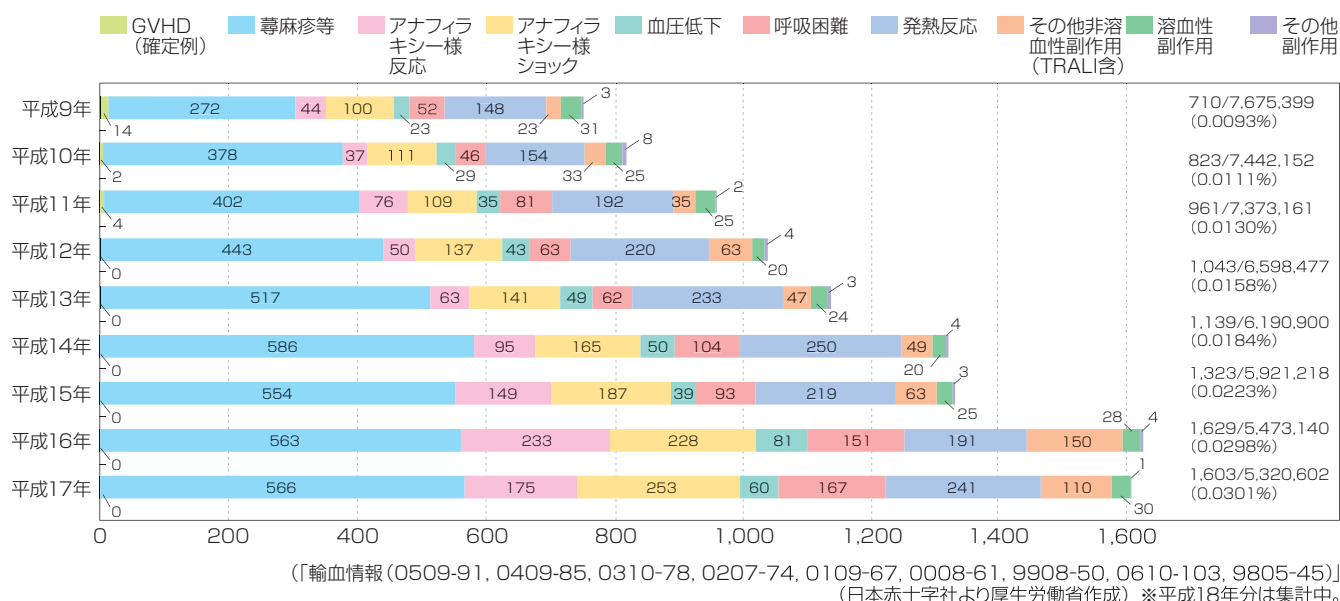


図3-9 輸血用血液製剤に関する副作用（疑い例含む）報告件数の推移と本数当たり発生頻度

感染症報告(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、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」(26ページ参照)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RNA又はDNA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、詳しくは2つに分けられます。

○疑われた使用血液について調査する

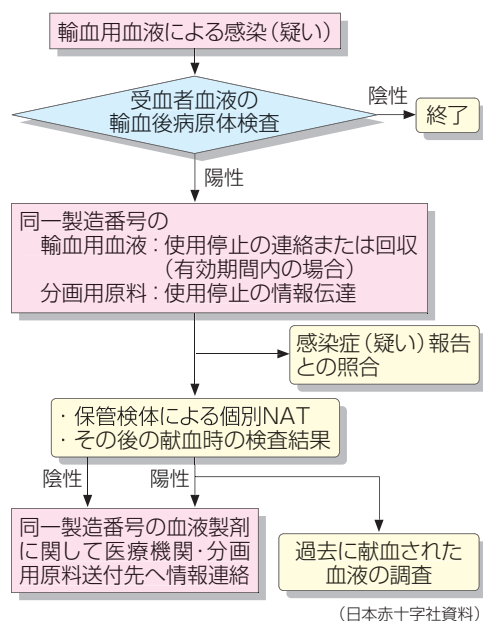


図3-10 医療機関からの感染情報(輸血用血液製剤の使用)に基づく遡及調査(HBV・HCV・HIV)

すなわち、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」です。

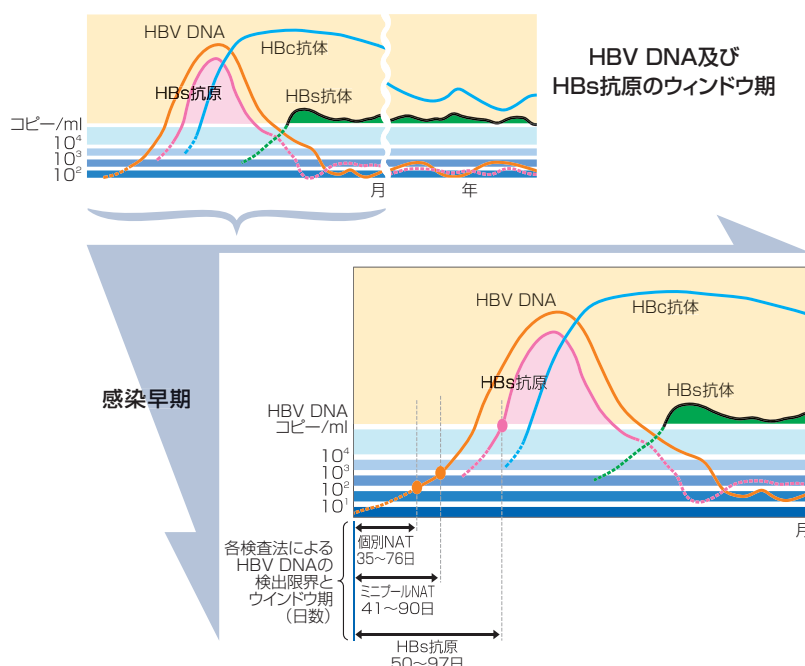
HBV、HCV、HIVに感染した場合、「NATのウィンドウ期」にある血液中にはNATで検出できない微量のウイルスが存在し、これらの血液が感染源となる場合があることが知られています。「血清学的ウィンドウ期」の血液も感染源となり得ます。

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41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CLIA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



(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

図3-11 HBV急性感染の経過図

ウ期」、「血清学的ウインドウ期」は大きく異なり、チン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、血液の安全対策を構ずる際には、「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。HCVについては、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、受血者に感染させてしまうことがあるからです。

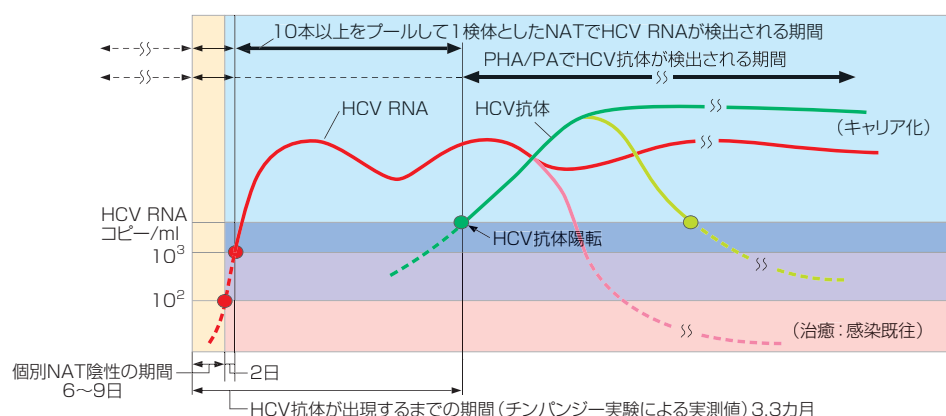


図3-12 HCV急性感染の経過図

(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

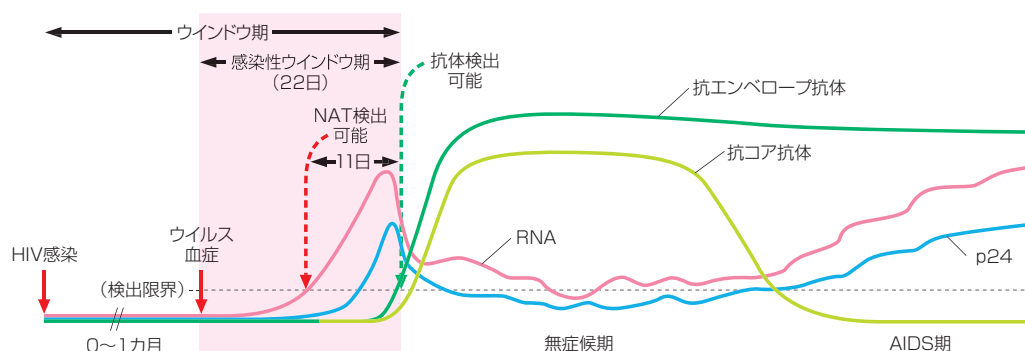


図3-13 HIV感染とウイルスマーカー

(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。

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」（40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、平成17年5月及び平成18年6月に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報告されています。

図3-16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。

図3-17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。

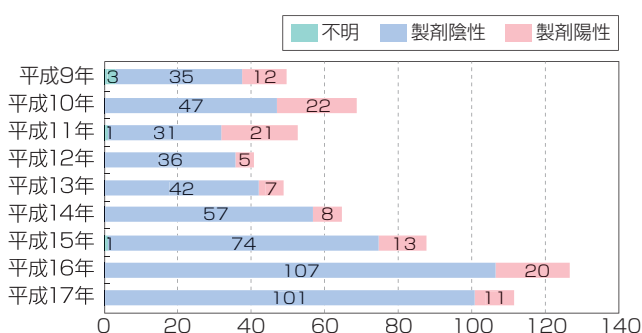


図3-14 HBVに関する報告状況

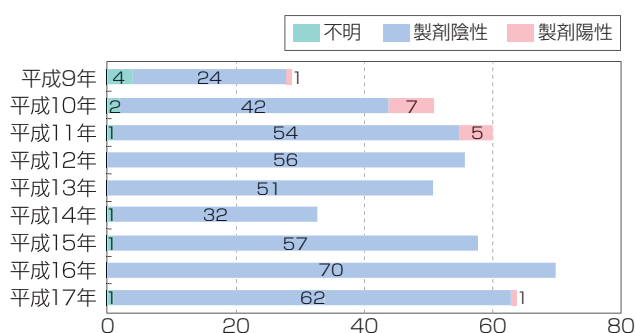


図3-15 HCVに関する報告状況

（「輸血情報（0610-102）」（日本赤十字社）より厚生労働省作成）※平成18年分は集計中。

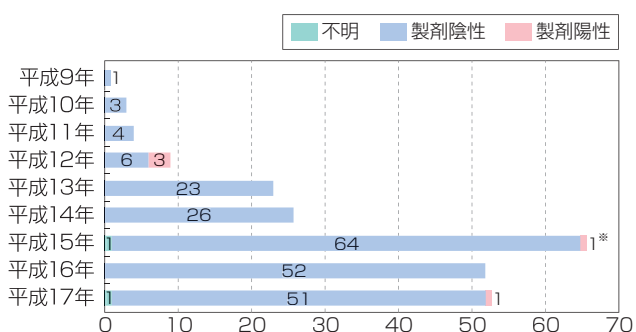


図3-16 細菌に関する報告状況

※患者と異なる
（文中参照）

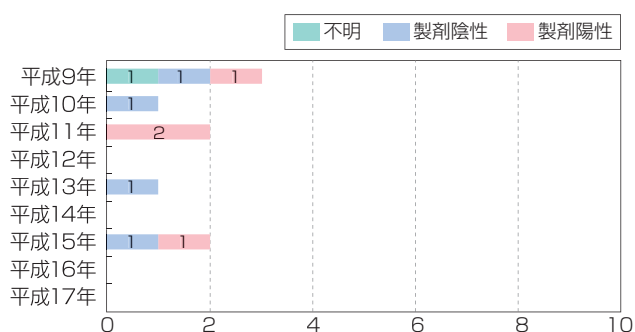


図3-17 HIVに関する報告状況

（日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成）※平成18年分は集計中。

図3-18は、梅毒感染の報告状況ですが、平成9年から平成17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年に輸血による感染疑い例が1件報告されましたが、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3-20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17年に3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。

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、薬事法の規定に基づき、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」（42ページ以降参照）を、関係者と連携して実施することとしています。

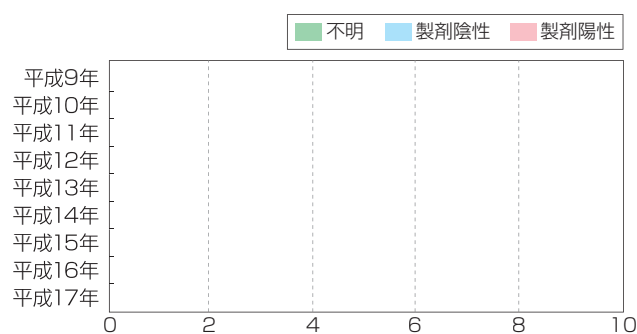


図3-18 梅毒に関する報告状況

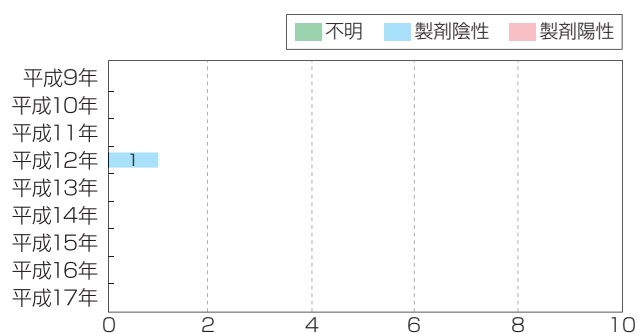


図3-19 HTLV-1に関する報告状況

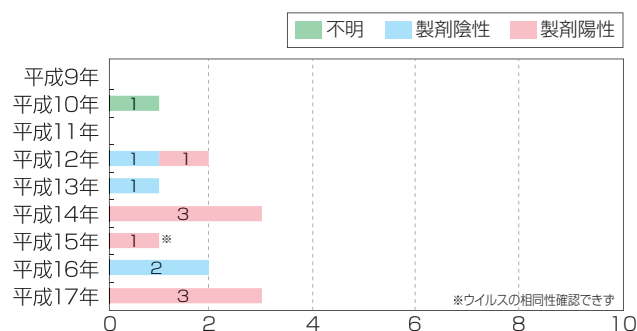


図3-20 ヒトパルボウイルスB19に関する報告状況

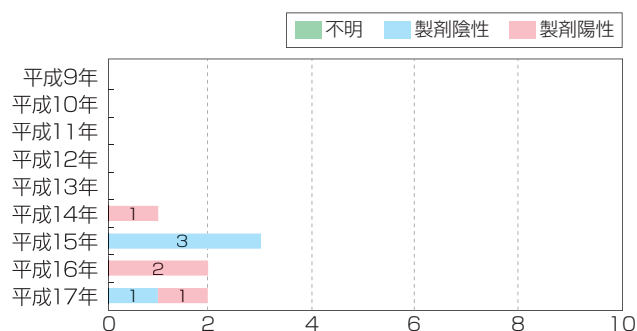


図3-21 HEVに関する報告状況

(日本赤十字社提出資料より厚生労働省作成) ※平成18年分は集計中。

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は、58、59ページの見開き図のとおり、各種の血漿分画製剤に加工され、医療現場に供給されています。

血漿分画製剤は、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。

血漿分画製剤には、表3-12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（原料血漿）を一定数集めて、プール血漿を作ります。

このプール血漿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3-13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3-12 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Ⅹ因子	粉末	静注	先天性第Ⅹ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、特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
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3-13 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離する。
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被膜 (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)

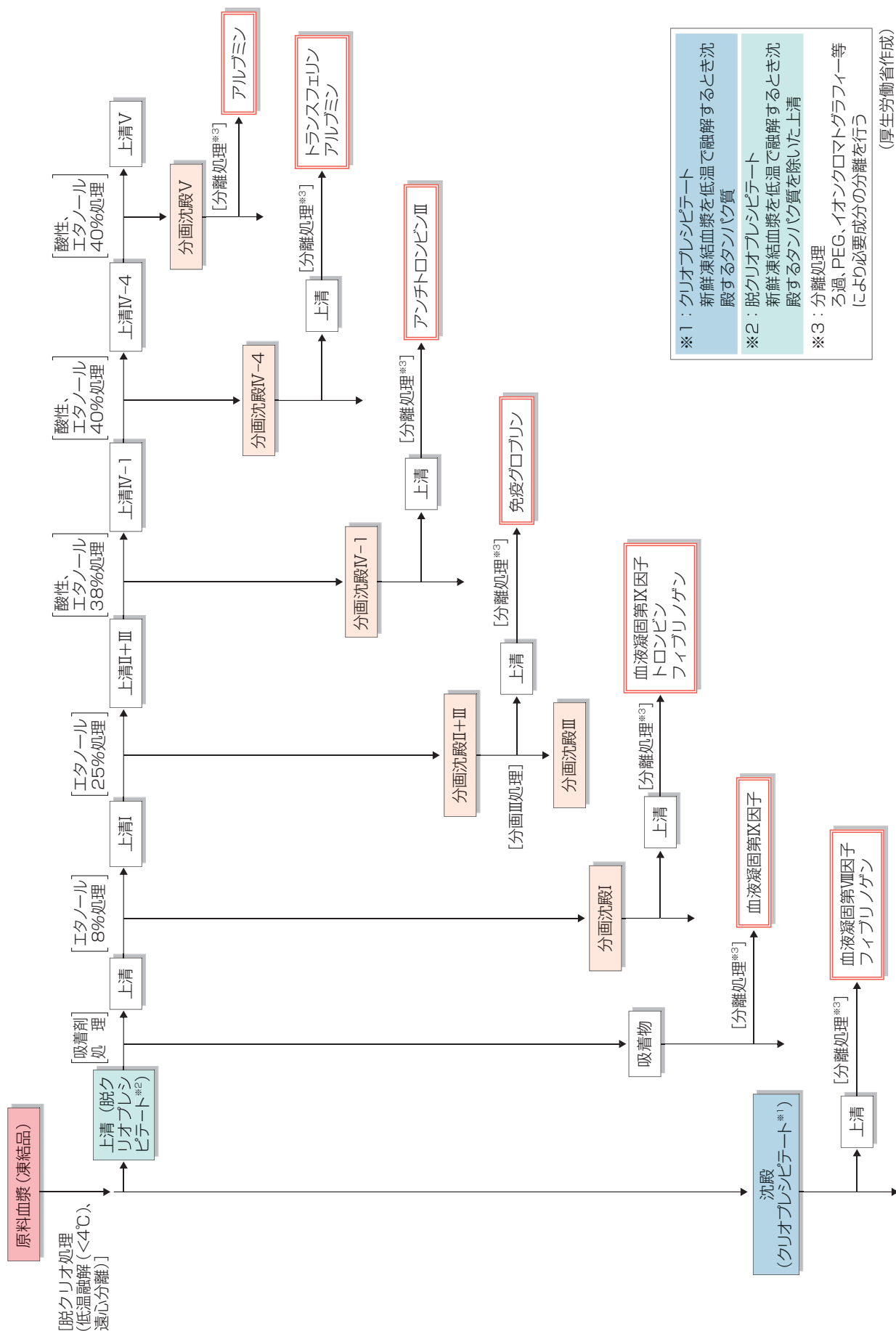


図3-22 コーン分画法の一例

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、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。

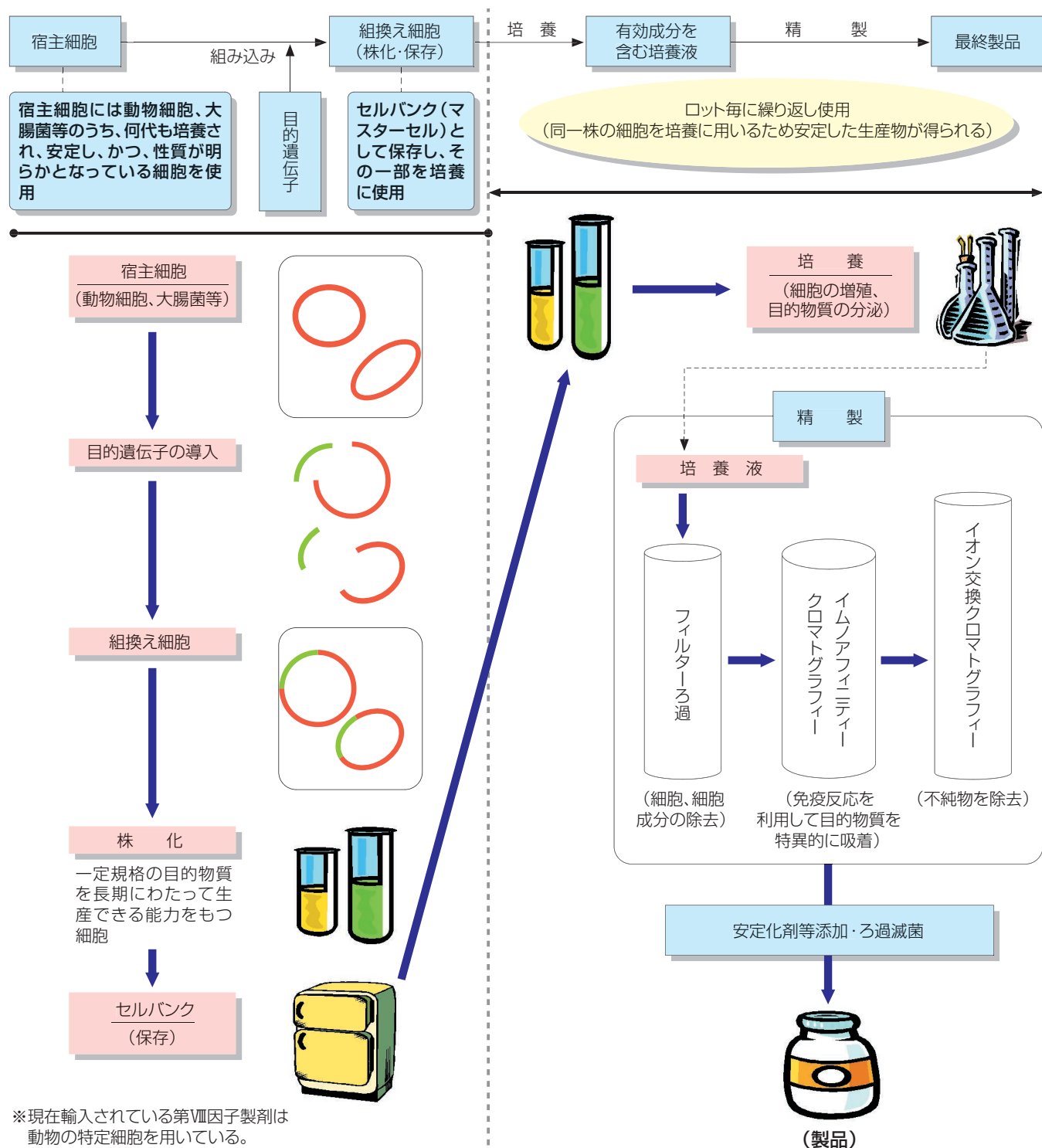


図3-23 遺伝子組換え製剤の製造工程

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。

図3-24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、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、表3-14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、

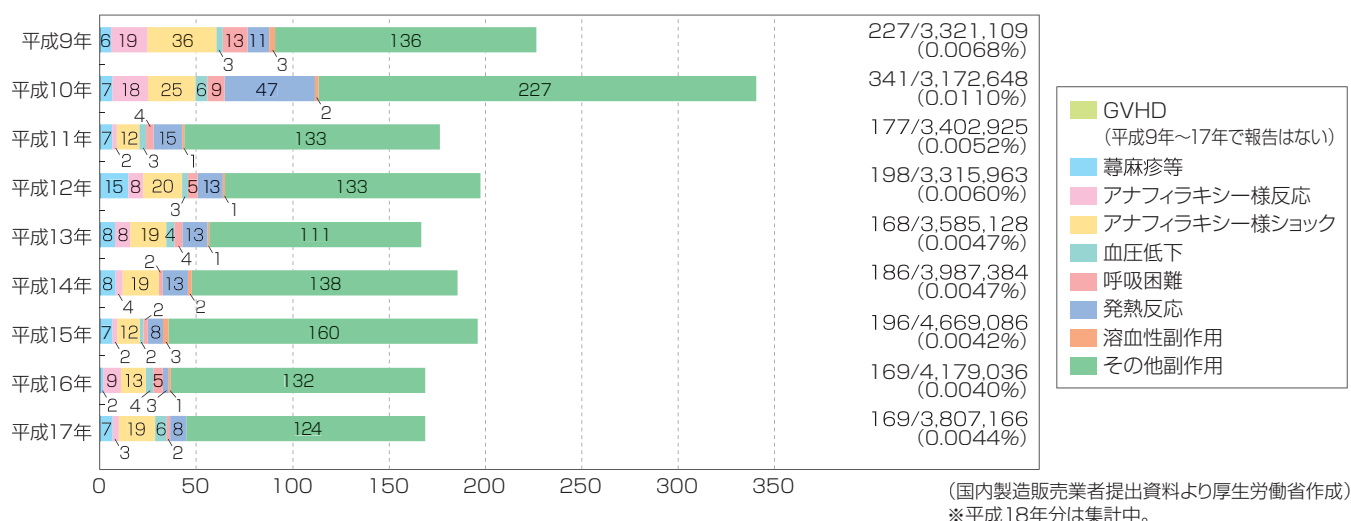


図3-24-1 国内血液（献血）由来の血漿分画製剤に関する副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

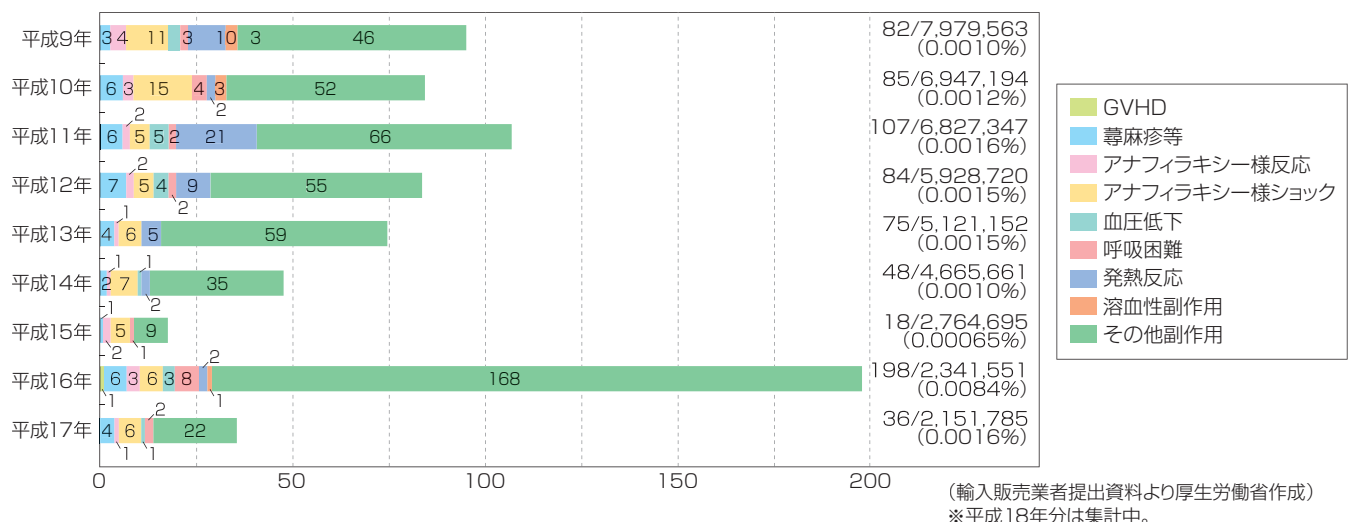


図3-24-2 輸入血液由来の血漿分画製剤に関する国内の副作用報告（疑い例含む）と本数当たり発生頻度

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17年には、血漿分画製剤によるHCV感染の疑い例が、4例報告されました（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（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、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3-14 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													
合計		3			1	2		7	1		26	5							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。平成18年分は集計中。
(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)

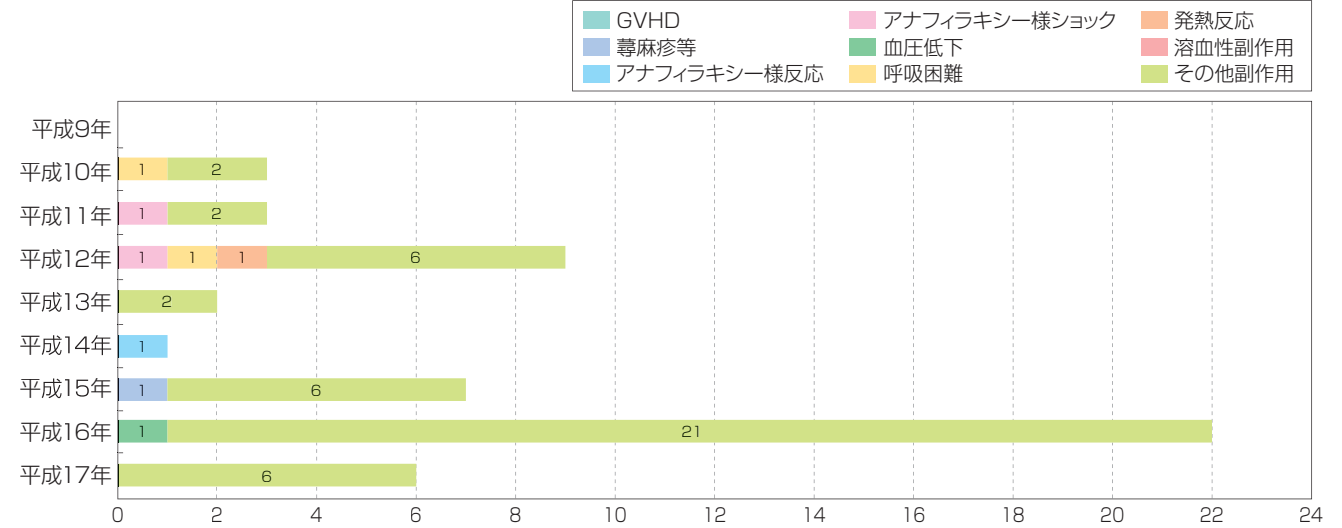


図3-25 遺伝子組換え製剤の国内の副作用報告（疑い例含む）

40

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、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、海外の血漿を用いて海外で製造されている2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の感染が確認された事例の報告はありません(39ページ参照)。

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3-15 供血者からの遡及調査の進捗状況 (平成19年3月31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14年6月12日	16,120本 (10,342本)	10,342本 (100.0%)	HBV 369本 HCV 4本 HIV 1本	16,120件	409本	陽転 (HBV) 19件 (HCV) 2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%)		6,419件	【内訳】 使用 383本 調査中 0本 院内廃棄 18本 不明 8本	非陽転 80件 死亡・未検査 152件 退院・未検査 15件 輸血前不明 7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		
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%)		2,887件		
平成18年4月1日～ 平成19年3月31日	2,395本 (2,193本)	2,108本 (96.1%)		2,048件		

(日本赤十字社報告より厚生労働省作成)

ミニコラム 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本以上のミニプールNATによる「NATのウインドウ期」、検出感度の高いCLIA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3-16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した。

表3-16 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本以上のミニプール NATによる検出限界	CLIA法による
ジェノタイプA チンパンジーNo.280	76日	90日	97日
チンパンジーNo.279	55日	62日	69日
ジェノタイプC チンパンジーNo.269	35日	41日	50日
チンパンジーNo.285	N.D.	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、血液事業部会の方了承を得ました（表3-17）。

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3-18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。

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ます。平成19年5月時点の進捗状況は表3-19のとおりです。

表3-17 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	
・ 溯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3-18 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方了承を得て実施。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
検体容量を現在の2倍以上使用することにより、精度向上が期待される次期試薬及び機器について、継続的に開発協力と評価を進める。
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。引き続き「本人確認」の周知と徹底を図っていく。
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、生肉等の喫食について問診するとともに、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、HBV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）

表3-19 輸血医療の安全性確保のための総合対策進捗状況(平成19年5月)

大項目	小 項 目	進 捗 状 況
健康な献血者の確保の推進	献血者に対する健康管理サービスの充実	献血での検査結果を健康診査、人間ドック、職域検診等で活用するとともに、地域の保健指導にも用いることができるよう、報告様式の変更を行った。
	献血制度の仕組みについての普及啓発	安全な血液を将来にわたって安定的に供給するためには、より幅広く、献血の意義(献血が命を助け合い、支え合っていること等)及び血液の使用実態に関して効果的に普及するための方策について検討する。また、平成17年3月、はばたき福祉事業団は、幼児や学童向けの絵本を作成した。
	ボランティア活動としての献血の周知	ボランティア活動として献血活動の認知度を高めるとともに、官公庁及び企業等が献血に対し積極的に協力を呼び掛けるとともに、献血のための休暇取得を容易にする等、進んで献血しやすい環境作りに努めるよう要請していく。なお、平成16年度には日本赤十字社が献血可能年齢に満たない小中学生を対象とした施設見学や献血についての絵画展等を積極的に開催した。
	血液事業に関する年報の発行	血液製剤の安全性及び供給状況に関する情報を「血液事業報告」(年報)として簡潔かつ網羅的にとりまとめ、冊子として配布し、また厚生労働省のホームページで公開する。
	少子高齢化を踏まえた採血の在り方の検討	採血基準の見直し(特に若年層での要件の見直し)を検討する。
	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	検討会の報告書を踏まえ、所要の法令の整備を行い、平成18年10月から、国の適切な関与の下に、日本赤十字社において、献血による健康被害の補償の仕組みが開始された。
検査目的献血の防止	無料匿名の検査体制の充実	HIVについては、保健所等を活用して迅速検査や土日や平日夜間も利用可能な無料・匿名の検査体制の充実を図る。また、検査目的の献血者については問診を強化することなどにより的確に検査目的か否かを把握するとともに、再度献血ルーム等へ来所しないよう、問診医等が無料・匿名で検査を受けられる利便性の高い医療機関、保健所等へ紹介する枠組みを構築する。
	検査目的献血の危険性の周知	献血に関する啓発を行う際に、検査目的献血が善意の献血に反する行為であり、献血を介して感染症を受血者(患者)に感染させる危険性があることを併せて伝える。国、地方自治体、日本赤十字社、(財)エイズ予防財団等の相互協力により、血液を介した感染症に関する知識の普及を図る。健康局及び医薬食品局は、都道府県における献血推進協議会やエイズ関係者が集まる場での参加交流を進める通知を発出した。(平成18年1月)。
	献血血液におけるHIV、HBV、HCV検査結果の取扱いの検討	HIVの検査結果を通知するか否かについて平成9年の「血液行政の在り方に関する懇談会報告書」の方針も踏まえて検討する。
	献血者の本人確認の徹底	日本赤十字社は、平成16年10月から全国で実施。さらに、平成18年4月より本人確認(区分3)が連続して3回できない場合の献血をしないなど、本人確認の強化の徹底を行った。
	献血者手帳のIT化の推進	平成18年10月より、献血者手帳を磁気カード化し、ID機能を付与することによりセキュリティを向上させ、本人確認を確実かつ容易にするとともに、検査データの有効利用を図るための体制を整備した。
	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。)	問診医、担当看護師等の問診技術について質の向上を図るため、諸外国の問診方法を参考に我が国独自のマニュアルを作成して全国の問診医等に対して研修・講習会を定期的に開催している。
血液製剤に係る検査・製造体制等の充実	日本赤十字社における安全対策(8項目)の確実な実施	①平成16年7月に遡及調査自主ガイドラインを作成 ②FFP貯留保管を平成17年7月末から6か月間に延長 ③血小板製剤等輸血用血液製剤の不活化手法について引き続き評価・検討中 ④平成16年8月から20プールNATを実施するとともに、高感度次世代試薬、ウエストナイルウイルス等他ウイルスに対する試薬の開発・検討中 ⑤平成16年1月から輸血後感染症に係る全数調査を実施 ⑥HEVの疫学調査は継続実施 ⑦平成19年1月から全ての製剤について保存前白血球除去を実施 ⑧本人確認の厳格化は平成18年10月より献血カード導入により更なる強化を実施
	各種安全対策の推進のための日本赤十字社における血液事業の機能強化	平成16年10月から日本赤十字社に血液事業本部制を導入
	non-エンベロープ・ウイルス等への安全対策(不活化を除く)	日本赤十字社は、ヒトパルボウイルスB19抗体陽性かつDNA陰性の献血者を一部の血液センターで登録し、医療機関からの要請に対応できる体制整備のための検討や検査試薬の評価を実施。血小板製剤の細菌汚染リスクを把握するため、全国的な無菌試験を実施。

大項目	小項目	進捗状況
医療現場における適正使用等の推進	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	平成16年末、「血液製剤の平均的使用量について」（通知）を関係機関に発出。平成17年4月及び6月に都道府県、医療機関等に対して適正使用に関する指導を徹底するよう通知。また保険局は、平成17年4月、社会保険事務局等に対してレセプト審査等において各種指針を活用するよう通知した。 ②平成17年6月に適正使用の先進的取組事例を収集し、関係機関へ広く周知した。 ③文部科学省は、平成17年4月に各医科大学・医学部に対して適正使用の必要性に関する教育の充実を促す通知を発出した。 ④医政局は、医師国家試験の出題基準次期改訂時に検討を行う予定。 ⑤財団法人医療機能評価機構は病院機能評価の実施に際して「輸血部門の体制整備」や「適正使用」に係る指導を徹底。
	適正使用ガイドラインの見直し	免疫グロブリン製剤などについて新たに適正使用指針を作成するほか、術中輸血、血小板輸血等の指針の見直し等最新の知見に基づいた変更を行う。
	輸血医療に係るマネジメント・ガイドライン（仮称）の策定	輸血医療を行う医療機関での適正使用を推進するため、院内の輸血療法委員会が継続的に機能を発揮するための「輸血医療に係るマネジメント・ガイドライン（仮称）」を策定し、輸血医療を行う医療機関に当該ガイドラインの活用を促す。現在、試案について研究班で検討・調整中であり、17年度には複数の医療機関で試行的に実施する予定。
	血液製剤の標準的使用等の調査と結果公表	①輸血医療を行う医療機関に対して、医療機関の特性に応じた血液製剤の「標準使用量」を提示し、当該医療機関が実際の使用量と「標準使用量」を比較・検討し、血液製剤の使用に当たっては留意するよう求めている。また、平成17年度はこれら指標を踏まえた改善状況について評価するため、医療機関ごとの使用状況を把握するための調査を行うとともに、統計情報部と協議し、社会医療診療行為別調査等既存の情報をを用いるなどして血液製剤の使用状況を把握する方法についても検討する。更に個別具体的な調査を実施し、比較検討する予定。
	輸血療法委員会の設置及び活用の推進に関する検討	輸血医療の適正な推進のため、輸血療法委員会の設置及び活用の推進を図る仕組みを創設するため、日本輸血学会等の協力により、輸血療法委員会の設置及び活用に関する評価基準について平成18年4月の診療報酬改定において「輸血管理料」として新設した。
輸血後感染症対策等の推進	輸血後感染症発生調査の実施	輸血後感染症は、医療機関からの副作用感染症報告等によって把握しているが、制度に則った調査とは別に一部の医療機関の協力の基に平成16年1月から、輸血症例の全数に対して輸血前後の検査を行うことにより感染症発生調査の徹底を図り、輸血後感染症の実態調査を実施している。
	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	平成16年4月1日から生物由来製品感染等被害救済制度が創設されたことを踏まえ、平成16年9月より血液製剤由来感染症が発生した際に因果関係を把握するため、輸血前後のHIV、HBV、HCV検査の在り方について、遡及調査の一環として提示した。
	感染事故発生時の迅速な情報収集と予防対策	①感染事故に関する報告制度として自己血輸血に関する情報収集方策を検討するとともに、②カテーテル血流感染を含む院内感染対策を推進している。
	遡及調査の在り方に関する検討	平成16年7月に日本赤十字社作成の遡及調査ガイドラインが薬事・食品衛生審議会血液事業部会で審議され、遡及調査の手順として適当であるとされたことから、国から関係者に通知（翌8月から実施）。その後、国が作成した「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」を平成17年3月に発出、4月から実施。医療機関等に対して必要な協力を依頼した。
	生物由来製品による感染被害の救済制度の創設	今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う制度を平成16年4月から開始した。
	免疫学的な副作用対策の推進	人為的過誤等については、平成11年に策定された「輸血療法の実施に関する指針」に従って、適切な保管や確認を行うことで一定程度防げると考えられることから、医療機関で適切な運用を図るための効果的な方策を検討していく。また、調査研究等によるさらなる実態把握が必要である。