

Contains Nonbinding Recommendations

Draft – Not for Implementation

VII. REFERENCES

1. Naficy K., "Human Influenza Infection with Proved Viremia, Report of a Case". N Engl J Med. 1963. 31; 269:964-6.
2. Ritova VV, Schastnyi EI, Ratushkina LS, Shuster IY., "Investigation of the incidence of influenza A viraemia caused by virus strains circulating among children in 1968 - 1977". J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol. 1979; 23(1):35-41.
3. Khakpour M, Saidi A, Naficy K., "Proved viraemia in Asian influenza (Hong Kong variant) during incubation period". British Medical Journal 1969;4, 208-209.
4. Roberts JT and Roberts GT., "Postsplenectomy sepsis due to influenzal viremia and pneumococemia". Can Med Assoc J. 1976 September 4; 115(5): 435-437.
5. Stanley ED and Jackson GG., "Viremia in Asian Influenza". Trans Assoc Phys. 1966: 79: 376-387.
6. Alford RH, Kasel, JA, Gerone PJ, Knight V., "Human influenza resulting from aerosol inhalation". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1966: 122:800-4.
7. Zhou B, Zhong N, Gong Y., "Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection". NEJM, 2007; 357(14):1450-1
8. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL., "Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment?" Ann Intern Med 2006; 145:599-609.

2009H1N1インフルエンザによる
血液の安全性及び供給への影響に関するFDA報告

2009年11月16日～17日に米国メリーランド州で開催されたFDAの血液製剤に関する諮問委員会(Blood Products Advisory Committee)において、FDA生物製剤研究評価センター(CBER: Center of Biologics Evaluation and Research)血液研究・審査部(OBRR: Office of Blood Research and Review)のアラン・ウィリアムズ氏が、2009H1N1インフルエンザによる血液の安全性及び供給への影響について報告を行った。その概要は以下のとおり。

- 2009H1N1インフルエンザウイルスについては限られた情報しか得られていないが、米国その他の地域において、これまで輸血により季節性インフルエンザに感染した事例は報告されておらず、同様に、輸血により2009H1N1インフルエンザに感染した事例は報告されていない。
- 現時点において、2009H1N1インフルエンザに感染した無症候状態の者の血液や血清から2009H1N1インフルエンザウイルスは分離されていないが、研究は継続中である。
- 2009H1N1インフルエンザウイルスは、脂質の膜を持ったエンベロープ・ウイルスであり、同様の性質を持ったウイルスは血漿分画製剤の製造過程において効果的に不活化又は除去されたという報告もなされていないことから、血漿分画製剤は一般的には安全であると考えられる。
- 献血の際の間診事項の中には、「今日は健康ですか」や「呼吸器に問題はありますか」といった項目が含まれており、供血者の中に2009H1N1インフルエンザに罹患している者がいないかどうかのスクリーニングは、既に適切に行われている。
- FDAはかねてより、保健福祉省(HHS: Department of Health and Human Services)やCDC、AABB(旧米国血液銀行協会(American Association of Blood Banks))のパンデミック・インフルエンザ及び血液供給に係る組織横断的タスクフォースと協調して、公衆衛生上の緊急事態における血液の安定的な供給の確保のため、献血を呼びかけるメッセージの発出の在り方や実際の血液の供給状況の監視体制の整備等に取り組んできている。2009H1N1インフルエンザが発生した後も、血液供給は堅調に推移している。

(同委員会を傍聴した在米大使館からの報告)

平成21年12月10日開催
薬事・食品衛生審議会血液事業部会
運営委員会提出資料

日本赤十字社血液事業本部

献血後に新型インフルエンザ (A/H1N1) と診断された献血者血液の
ウイルス検査の結果について

【方法】

・国立感染症研究所のマニュアルに従って、A型インフルエンザウイルスのM遺伝子 (A-MP) および
豚インフルエンザウイルス由来H1 HA遺伝子 (swH1-HA) の検出を行った。

・下記の試薬を用いてウイルス核酸の抽出を行った。

血漿製剤：QIAamp Virus Biorobot MDx Kit(QIAGEN)

赤血球製剤：High Pure Viral Nucleic Acid Large Volume Kit(Roche)

・ABI PRISM7900 (Applied Biosystems) を用いたreal-time RT-PCR (TaqMan Probe法) により新型
インフルエンザウイルスの検出を行った。

・陽性コントロールとして、国立感染症研究所から分与された2009 (H1N1) 不活化ウイルスを用いた。

【結果】

96検体すべて陰性であった。

2009.11.19現在

№	献血年月	性別	年齢群	献血日と診断日* の間隔	A-MP		swH1-HA	
					血漿	赤血球	血漿	赤血球
1	2009年8月	男	16-19	1日	—	—	—	—
2	2009年8月	女	16-19	1日	—	—	—	—
3	2009年9月	男	16-19	1日	—	—	—	—
4	2009年9月	男	16-19	1日	—	—	—	—
5	2009年10月	女	16-19	1日	—	—	—	—
6	2009年10月	男	16-19	1日	—	—	—	—
7	2009年10月	女	16-19	1日	—	—	—	—
8	2009年10月	男	16-19	1日	—	N.T.	—	N.T.
9	2009年6月	男	20-24	1日	—	—	—	—
10	2009年9月	男	20-24	1日	—	—	—	—
11	2009年9月	男	20-24	1日	—	—	—	—
12	2009年11月	女	20-24	1日	—	—	—	—
13	2009年10月	女	25-29	1日	—	—	—	—
14	2009年10月	女	25-29	1日	—	—	—	—
15	2009年10月	女	25-29	1日	—	—	—	—
16	2009年9月	女	40-44	1日	—	—	—	—
17	2009年9月	男	45-49	1日	—	—	—	—
18	2009年11月	男	45-49	1日	—	—	—	—
19	2009年9月	男	16-19	2日	—	—	—	—
20	2009年10月	男	16-19	2日	—	—	—	—
21	2009年10月	女	16-19	2日	—	—	—	—
22	2009年10月	女	16-19	2日	—	—	—	—
23	2009年10月	女	16-19	2日	—	—	—	—
24	2009年10月	男	16-19	2日	—	—	—	—
25	2009年10月	男	16-19	2日	—	—	—	—
26	2009年11月	女	16-19	2日	—	—	—	—
27	2009年8月	男	20-24	2日	—	—	—	—
28	2009年10月	男	20-24	2日	—	—	—	—
29	2009年10月	女	20-24	2日	—	—	—	—
30	2009年11月	女	20-24	2日	—	—	—	—
31	2009年8月	女	25-29	2日	—	—	—	—
32	2009年10月	女	25-29	2日	—	—	—	—
33	2009年10月	女	35-39	2日	—	—	—	—
34	2009年10月	男	35-39	2日	—	—	—	—
35	2009年10月	女	40-44	2日	—	—	—	—
36	2009年10月	男	45-49	2日	—	—	—	—
37	2009年10月	男	45-49	2日	—	—	—	—
38	2009年9月	女	16-19	3日	—	—	—	—
39	2009年9月	男	16-19	3日	—	—	—	—
40	2009年10月	女	16-19	3日	—	—	—	—
41	2009年10月	男	16-19	3日	—	—	—	—
42	2009年10月	男	16-19	3日	—	—	—	—

№	献血年月	性別	年齢群	献血日と診断日* の間隔	A-MP		swH1-HA	
					血漿	赤血球	血漿	赤血球
43	2009年10月	女	16-19	3日	—	—	—	—
44	2009年10月	女	16-19	3日	—	—	—	—
45	2009年11月	女	16-19	3日	—	—	—	—
46	2009年11月	男	16-19	3日	—	—	—	—
47	2009年9月	女	20-24	3日	—	—	—	—
48	2009年10月	女	20-24	3日	—	—	—	—
49	2009年10月	女	20-24	3日	—	—	—	—
50	2009年10月	女	20-24	3日	—	—	—	—
51	2009年10月	男	20-24	3日	—	—	—	—
52	2009年10月	女	20-24	3日	—	—	—	—
53	2009年7月	女	25-29	3日	—	—	—	—
54	2009年9月	男	25-29	3日	—	—	—	—
55	2009年10月	女	25-29	3日	—	—	—	—
56	2009年11月	男	30-34	3日	—	—	—	—
57	2009年9月	男	35-39	3日	—	—	—	—
58	2009年11月	女	35-39	3日	—	—	—	—
59	2009年10月	女	40-44	3日	—	—	—	—
60	2009年8月	男	16-19	4日	—	—	—	—
61	2009年9月	女	16-19	4日	—	—	—	—
62	2009年9月	男	16-19	4日	—	—	—	—
63	2009年10月	男	16-19	4日	—	—	—	—
64	2009年10月	男	16-19	4日	—	—	—	—
65	2009年10月	男	16-19	4日	—	—	—	—
66	2009年10月	女	16-19	4日	—	—	—	—
67	2009年11月	男	16-19	4日	—	—	—	—
68	2009年10月	男	20-24	4日	—	—	—	—
69	2009年11月	男	20-24	4日	—	—	—	—
70	2009年10月	女	40-44	4日	—	—	—	—
71	2009年10月	男	45-49	4日	—	—	—	—
72	2009年10月	男	45-49	4日	—	—	—	—
73	2009年10月	女	16-19	5日	—	—	—	—
74	2009年10月	女	16-19	5日	—	—	—	—
75	2009年10月	男	16-19	5日	—	—	—	—
76	2009年10月	男	16-19	5日	—	—	—	—
77	2009年10月	女	20-24	5日	—	—	—	—
78	2009年10月	女	20-24	5日	—	—	—	—
79	2009年10月	男	25-29	5日	—	—	—	—
80	2009年10月	女	25-29	5日	—	—	—	—
81	2009年9月	女	35-39	5日	—	—	—	—
82	2009年8月	男	40-44	5日	—	—	—	—
83	2009年10月	男	16-19	6日	—	—	—	—
84	2009年9月	女	20-24	6日	—	—	—	—
85	2009年10月	女	20-24	6日	—	—	—	—
86	2009年10月	男	30-34	6日	—	—	—	—
87	2009年9月	男	40-44	6日	—	—	—	—
88	2009年10月	女	40-44	6日	—	—	—	—
89	2009年10月	女	45-49	6日	—	N.T.	—	N.T.
90	2009年10月	女	16-19	7日	—	—	—	—
91	2009年10月	女	16-19	7日	—	—	—	—
92	2009年10月	女	20-24	7日	—	—	—	—
93	2009年10月	男	20-24	7日	—	—	—	—
94	2009年10月	女	20-24	7日	—	—	—	—
95	2009年10月	女	25-29	7日	—	—	—	—
96	2009年8月	女	20-24	7日	—	—	—	—

※診断日不明のものは「献血者からの連絡日」と同日扱いとした。

斜線：対象製剤 (赤血球製剤) がないもの
N.T.：対象製剤はあるが検査を実施しなかったもの

献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について

H11. 9. 24 血液事業部会安全技術調査会

FDA、カナダにおける献血制限について議論

H12. 1. 13 付血液対策課長通知「献血における問診の強化等について」(P. 5)

英国通算 6 ヶ月以上滞在 (1980-1996)

H13. 3. 1 血液事業部会安全技術調査会

米国 FDA における献血制限追加及び欧州における狂牛病発症頭数の増加を踏まえ、

H13. 3. 14 付血液対策課長通知「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(p. 6)

英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル通算 6 ヶ月以上滞在 (1980~)

H13. 10. 22 血液事業部会安全技術調査会で議論

欧州における狂牛病発症頭数の増加を踏まえ、

H13. 11. 16 付血液対策課長通知「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(p. 7)

英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル通算 6 ヶ月以上滞在 (1980~)

イタリア、オランダ、ベルギー追加通算 6 ヶ月以上滞在 (1980~)

H14. 10. 29 伝達性海綿状脳症対策調査会

・血液製剤のリスクについて

血液製剤のうち、輸血用血液製剤(赤血球等)は、製造工程中での処理が簡素であり、献血者の病原体の影響を直ちにうけるものであるが、現状では献血時の問診によりリスクを有する者の排除が行われている。また、分画精製においてプリオン病リスクの低減効果が推定されている。

・今後の対応について

vCJD の血液からの感染のリスクについてはこれまでも懸念されていたが、現時点で考えられる感染症の伝播のリスクについて、vCJD 患者と BSE 多発国での長期滞在者からの献血は除外する等の指導を行っており、従来の対応を継続するが、BSE 多発国から輸入された血漿分画製剤については、製品ごとに適切に評価し、対応を検討する。

H15. 3. 25 血液事業部会安全技術調査会

FDA における 5 年以上の滞在歴による献血制限及び羊血液によるプリオン病の感染事例を受けて、渡航先を EU から欧州地域に拡大することについて議論。

欧州その他の国 26 カ国通算 5 年以上の滞在歴を追加→H15. 6. 9 医薬局長通知

15. 3. 26 伝達性海綿状脳症対策調査会

→同日、血液製剤及び医薬品等の TSE 伝播の予防措置の改訂等について公表

欧州で採血された原料血漿を使用している血漿分画製剤原料血液については、分画工程においてリスクが低減されることを示す文献があることを考慮しつつも、人での vCJD 発生国(英国、フランス、イタリア)の血液を使用しない。

H15. 6. 9 付 医薬局長通知「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(p. 8)

A: 英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、イタリア、オランダ、ベルギー 6 ヶ月以上滞在 (1980~)

B: アイスランド等 26 カ国・・・5 年以上滞在 (1980~)

H15. 12、H16. 6 英国で輸血による vCJD 発生

H16. 10. 28 血液事業部会安全技術調査会、H17. 1. 21 血液事業部会運営委員会、H17. 3. 24 伝達性海綿状脳症調査会

H16. 10. 20 時点の血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去効果の評価を行い、製剤ごとの推定 Rf 値(クリアランス指数)が議論され、プリオンの不活化・除去工程には一定の効果があると結論づけられている。

H17. 2. 4 我が国において vCJD 発生(英国滞在歴 24 日程度、フランス滞在歴 3 日)

同日 血液事業部会運営委員会

H17. 2. 7 付 医薬食品局長通知「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(p. 9-11)

英国 1 ヶ月以上滞在歴(1980~)

H17.3.7 血液事業部会運営委員会

→1日以上の考え方について(H17.3.31の安全技術調査会で3.7運営委員会の議論を公開)

・滞在期間によるリスクを定量化できない状態の中で、安全マージンを高く取ることは致し方ない。

- ・短い期間で発症したとなれば、現時点の安全対策としては1日以上となる
- ・あの時厳格にやっておけばという後悔をしないためにも1日の決定でよい。
- ・世界基準ができれば足並みをそろえていくべき。

H17.3.31 運営委員会・安全技術調査会合同委員会

- ・需給のバランスがとれれば1日でも問題ない。
- ・白血球除去の導入を急ぐ。
- ・2005.1～以降の献血制限を解除する。

H17.4.1 付 医薬食品局長通知「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」
(p.12-16)

英国1日以上滞在(1980-1996)、半年以上(1997-2004)
A: フランス等EU9カ国通算6ヶ月以上滞在(1980-2004)、スイス通算6ヶ月以上滞在(1980-)
B: その他の26カ国通算5年以上(1980-2004)

(参考)

血漿分画製剤の製造工程における異常プリオン除去効果の評価状況について

成分	感染性 ID ₅₀ *1
全血	10 ^{10.0}
赤血球	10 ^{9.9}
白血球、血小板	10 ^{8.8}
血漿	10 ^{8.5}

成分	感染性 ID ₅₀ *1		推定 Rf 値の範囲(log)*2
血漿	10 ^{8.2}		
クリオ上清	10 ^{8.8}	血液凝固第Ⅷ因子	1.7~10.7
		血液凝固第Ⅸ因子/複合体 /迂回活性複合体	1.5~8.9
免疫グロブリン分画	10 ^{3.9}	人免疫グロブリン G	5.0~13.3
		ポリエチレングリコール 処理人免疫グロブリン	5.1~11.0
		スルホ化/ペプシン処理人 免疫グロブリン	5.5~9.1
		イオン交換樹脂/pH4 処理 人免疫グロブリン	5.3~15.2
アルブミン分画	10 ^{2.7}	人血清アルブミン	5.0~15.8
		人血漿たん白	

※1 平成14年10月29日厚生労働省公表資料「平成14年度伝達性海綿状脳症対策調査会における審議の結果について」より。全血にスクレイピーのプリオンを10^{10.0}ID₅₀添加した場合の感染性の回収実験。(Brown P et al. Transfusion 1998;38:810による)

※2 平成17年1月21日平成16年度第6回 薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会資料より。推定 Rf 値は、プリオンクリアランス指数であり、文献調査、予備試験結果を含み、また、様々なプリオン検出方法、添加試料を用いて得られたものであることから、統一された試験方法、評価基準がないため、相互評価が困難であり、同一分類内の各製剤毎の推定値の範囲を最大値と最小値を目安として表示することに留めるものであることに注意。

日本赤十字社血液事業部長 殿

厚生省医薬安全局血液対策課長

献血時における問診の強化等について

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

現在、献血時の問診をはじめ、核酸増幅検査（NAT）等によるウイルス等のスクリーニング検査を実施して献血血液の安全性の確保を図っているところである。しかしながら、NATをもってしても、ウインドウ・ペリオドを完全になくすことはできないことから、献血時の問診の意義は極めて重要である。また、エイズ検査目的で献血を利用する者が見られることに鑑み、献血血液の安全性確保のためより一層の万全を期す必要がある。

そこで、今後、献血時における問診に関して、エイズ検査目的の献血を御遠慮願うよう改めて献血者に周知し、検査目的の献血者の排除に努めること、また、新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（nv-CJD）感染の理論的リスクを鑑み、今後新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間の予防措置として、1980年から1996年の間に英国に通算6ヶ月以上の滞在歴を有する者からの献血を見合わせるなど、献血に対する国民の深い理解と協力を得られるよう十分配慮しつつ、問診票の問診事項の一部を改訂して問診を強化するよう早急な措置をお願いする。

なお、この措置について貴管下各血液センターへの周知方について特段の御配慮をお願いする。

日本赤十字社事業局血液事業部長 殿

厚生労働省医薬局血液対策課長

献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

現在、献血時の問診について新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（nv-CJD）感染の理論的リスクを鑑み、今後新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間の予防措置として、1980年から1996年までの間に英国に通算6ヶ月以上の滞在歴を有する者からの献血を見合わせる措置を講じているところである。今般、狂牛病発生国の拡大等を踏まえ、薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会において、上記措置について下記のとおり対象国の拡大及び対象期間の延長を行うよう提言された。

については、上記の提言を受け、今後献血時の問診にあたっては、下記の対象者に該当する方からの献血を見合わせるよう対応方をお願いするとともに、これまで献血にご協力いただいた方々に対し、今回の措置の趣旨について深い理解を得られるよう十分配慮されるようお願いする。

なお、今回の措置については平成13年3月31日採血分より実施するものとするので、貴管下各血液センターへの周知方について特段の御配慮をお願いする。

記

対象国：英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、
ポルトガル

対象者：1980年以降、上記7ヶ国に通算6ヶ月以上の滞在歴を有する者

日本赤十字社社長 殿

日本赤十字社事業局血液事業部長 殿

厚生労働省医薬局長

厚生労働省医薬局血液対策課長

採血時の欧州滞在歴に関する問診の強化について

献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

献血時の問診については、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(v-CJD)感染の理論的リスクにかんがみ、新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間の予防措置として、昭和55年(1980年)以降、英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス及びポルトガルに通算6か月以上の滞在歴を有する者からの献血を見合わせる措置を講じているところである。

今般、欧州における狂牛病発症頭数の増加等を踏まえ、薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会において、下記のとおり対象国を追加するよう提言された。

については、この提言を受け、今後献血時の問診に当たり、下記に該当する者からの献血を見合わせるよう対応をお願いするとともに、これまで献血に協力いただいた方々に対し、今回の措置の趣旨について深い理解を得るべく十分配慮されるようお願いする。

なお、今回の措置については、平成13年11月30日採血分より実施するものとするので、貴管下各血液センターへの周知について特段の御配慮をお願いする。

記

追加対象国：イタリア、オランダ、ベルギー

対象者：昭和55年(1980年)以降通算6か月以上の滞在歴を有する者

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。
採血時の問診については、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)感染の理論的リスクにかんがみ、新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間の予防措置として、平成13年3月14日付医薬血発第9号通知及び同年11月16日付医薬血発第62号通知「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」により、昭和55年(1980年)以降、英国、アイルランド、イタリア、オランダ、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー及びポルトガルに通算6か月以上の滞在歴を有する者からの採血を見合わせる措置を講じているところである。

今般、薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、欧州の地理的状況を踏まえ、下記のとおり欧州全体に採血制限を拡大すべきと提言された。

については、この提言を受け、今後、採血時の問診に当たり、下記2の対象時期に下記1の表のA及びBに掲げる「採血制限対象国」に「滞在歴」の欄に掲げる期間滞在した者からの採血を見合わせるよう対応をお願いするとともに、採血に御協力いただいている方々に対し、今回の措置の趣旨について深い理解を得るべく十分配慮されるようお願いする。

なお、今回の措置については、平成15年6月27日採血分より実施するものとするので、貴管下各血液センターへの周知について特段の御配慮をお願いする。

また、今回の措置の実施に伴い、平成12年1月13日医薬血発第6号「献血時における問診の強化等について」は、廃止する。

記

1. 対象国と滞在歴

	採血制限対象国	滞在歴
A	英国、アイルランド、イタリア、オランダ、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー、ポルトガル	6ヶ月以上
B	アイスランド、アルバニア、オーストリア、ギリシャ、クロアチア、リトアニア、スウェーデン、スロバキア、スロベニア、セルビア・モンテネグロ、チェコ、デンマーク、ルウェー、ハンガリー、フィンランド、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、リヒテンシュタイン、ルーマニア、ルクセンブルク	5年以上

注)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する。

2. 対象時期

1980(昭和55)年以降

日本赤十字社血液事業本部長 殿

厚生労働省医薬食品局長

採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

採血時の問診については、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）感染の理論的リスクを踏まえ、当分の間の予防措置として、「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」（平成15年6月9日付医薬発第 0609002 号貴社社長あて医薬局長通知。以下「0609002 号通知」という。）により、通算6ヶ月以上の英国滞在歴を有する者からの採血を見合わせる措置を講ずるよう要請しており、また、英国で輸血を介したvCJDの感染疑い事例も発生したことにかんがみ、本措置を継続しているところである。

今般、国内におけるvCJDの発生が確認され、当該患者が過去に1ヶ月の英国滞在歴を有するとの情報が得られたため、より予防的な対応として、今回のvCJD患者の正確な渡航歴等が判明し、それを基に薬事・食品衛生審議会安全技術調査会による検討を行うまでの間、暫定的に、0609002 号通知の記載にかかわらず、1ヶ月以上の英国滞在歴を有する者からの採血を見合わせるよう対応をお願いすることとした。今回の措置については、可及的速やかに実施すべく、貴管下各血液センターへの周知について特段の御配慮をお願いするとともに、採血に御協力いただいている方々に対し、今回の措置の趣旨について深い理解を得るべく十分配慮されるよう併せてお願いする。

なお、今回の措置により採血制限の対象国等は下記のとおりとなるので、参照されたい。

1 対象国と滞在歴

		採血制限対象国	滞在歴
A	①	英国	1ヶ月以上
	②	アイルランド、イタリア、オランダ、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ベルギー、ポルトガル	6ヶ月以上
B		アイスランド、アルバニア、アンドラ、オーストリア、ギリシャ、クロアチア、サンマリノ、スウェーデン、スロバキア、スロベニア、セルビア・モンテネグロ、チェコ、デンマーク、ノルウェー、バチカン、ハンガリー、フィンランド、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、リヒテンシュタイン、ルーマニア、ルクセンブルグ	5年以上

注) 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する。

2 対象時期

1980（昭和55）年以降

平成17年2月7日
薬食発第0207007号

平成17年4月1日
薬食発第0401016号

各都道府県知事 殿

日本赤十字社血液事業本部長 殿

厚生労働省医薬食品局長

厚生労働省医薬食品局長

採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について

採血時の欧州滞在歴に関する問診の強化及び今後の献血の推進について

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

今般、標記について別添（写）のとおり日本赤十字社に対し通知したので、この趣旨を十分御理解の上、関係者への周知について特段の御配慮をお願いします。

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

さて、国内において変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の発生が確認されたことを受け、採血時の問診に当たっては、「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」（平成17年2月7日付け薬食発第0207006号貴職あて医薬食品局長通知）により、暫定的な措置として、1980年以降通算1か月以上の英国滞在歴を有する者からの採血を見合わせるよう対応をお願いしているところである。その後、当該vCJD患者の欧州滞在歴等に関する調査結果が明らかになったことを踏まえ、薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において、当分の間の暫定措置として、1日以上英国滞在歴を有する者等からの採血を見合わせることにする方針が示されたところである。

今般、上記運営委員会の方針に沿った措置を実施した場合の献血確保量への影響等に関する調査結果を受け、去る3月31日に、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更なる検討を行ったところ、今後の献血の受入れについては、新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間、予防的な措置を講じる観点から下記1のとおりとすることとされた。

については、下記1の措置を可及的速やかに実施するとともに、貴管下各血液センターへの周知について特段の御配慮をお願いします。なお、採血に御協力いただいている方々に対し、当該措置の趣旨について十分理解されるよう配慮されたい。

また、下記1の措置の実施により、血液製剤の供給が滞るおそれがあることから、今後、下記2のとおり献血推進に必要な方策を積極的に行うようお願いする。これらの方策については、貴管下各血液センターと十分に連携を図り、その実施に遺漏なきを期すとともに、その実施状況について随時報告されたい。

なお、これに伴い、「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」（平成13年3月14日付け医薬血発第9号貴社事務局血液事業部長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知及び平成13年11月16日医薬血発第62号貴社事務局血液事業部長あて

厚生労働省医薬局血液対策課長通知)、「採血時の欧州滞在歴に関する問診の強化について」(平成15年6月9日付け医薬発第0609002号貴社社長あて厚生労働省医薬局長通知)及び「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(平成17年2月7日付け薬食発0207006号貴職あて厚生労働省医薬食品局長通知)は廃止する。

記

1 今後の献血の受入に当たっては、別表に掲げる欧州滞在歴を有する者からの採血を見合わせる。

(別表)

	滞在国	通算滞在歴	滞在時期
A	① 英国、(フランス) (注2)	1日以上 (1996年まで) 6か月以上 (1997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	6か月以上	
	③ スイス	6か月以上	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	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、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	5年以上	1980年～

(注1) 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する。

(注2) フランス滞在歴を有する者については、今後の献血推進策の実施による在庫水準の変動状況を見つつ、慎重に本措置を実施することとし、当分の間は、本表に掲げる時期に通算6か月以上の滞在歴を有する者からの採血を見合わせる。

2 上記1の措置により血液製剤の供給が滞ることのないよう以下の方策を実施すること。

- (1) 貴社血液事業本部における緊急対策本部(仮称)の設置
- (2) 厚生労働省等関係機関との連携による献血の呼びかけ強化及び受入れ体制の整備(受付時間の延長等)
- (3) 血液センター所長会の緊急開催及び各血液センターへの指導
- (4) 血液製剤の供給に支障を生じる可能性のある水準(在庫の危険水準)の設定及び当該水準に達した場合の対応に係る体制の整備
- (5) 血液センターごとに在庫状況の迅速な把握を行う体制の整備と在庫状況の関係者への情報提供
- (6) 血液センターごとに随時在庫不足予報を発出することができる体制の整備
- (7) 在庫不足時には、全国の血液センター間で血液製剤を融通し合う体制の整備
- (8) 医療機関に対する血液製剤の適正使用の要請

○採血時の欧州滞在歴に関する問診の強化及び今後の献血の推進について

(平成17年4月1日)

(薬食発第0401017号)

(各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知)

血液事業の推進については、日頃から格別の御高配を賜っているところである。

さて、国内において変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)の発生が確認されたことを受け、採血時の問診に当たっては、「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(平成17年2月7日付け薬食発第0207007号貴職あて医薬食品局長通知)により、暫定的な措置として、1980年以降通算1か月以上の英国滞在歴を有する者からの採血を見合わせるよう対応をお願いしているところである。

今般、上記運営委員会の方針に沿った措置を実施した場合の献血確保量への影響等に関する調査結果を受け、去る3月31日に、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更なる検討を行ったところ、今後の献血の受入れについては、新たな安全性に関する情報が得られるまでの当分の間、予防的な措置を講じる観点から、別添(写)の記の1のとおりとすることとし、日本赤十字社に対し通知した。については、貴職におかれてもこの趣旨を御了知の上、関係者への周知について特段の御配慮をお願いする。

また、別添(写)の記の1の措置の実施により、血液製剤の供給が滞るおそれがあることから、厚生労働省としては、大臣を本部長とする献血推進本部を設置し、関係省庁、関係機関との連携の下、献血の確保、血液製剤の適正使用の一層の推進を図ることとしている。貴職におかれても、下記のとおり献血の推進及び血液製剤の適正使用の推進に必要な方策を積極的に行うようお願いするので、貴職を中心とする対策本部の設置、都道府県行動計画の策定などにより、その実施に遺漏なきを期されたい。実施に当たっては、別紙を参照しつつ、貴管内の日本赤十字社血液センター、医療機関及び市町村等関係方面との連携を密にさせていただき併せてお願いする。また、これらの実施状況については、今後報告を求めることがあり得るので御了知ありたい。

なお、これに伴い、「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(平成13年3月14日付け医薬血発第8号各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知及び平成13年11月16日医薬血発第63号各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知)及び「採血時の欧州滞在歴に関する問診の強化について」(平成15年6月9日付け医薬発第0609003号貴職あて厚生労働省医薬局長通知)及び「採血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」(平成17

年2月7日付け薬食発0207007号貴職あて厚生労働省医薬食品局長通知)は廃止する。

記

1 健康な献血者の確保

(1) 若年層を中心とした献血者の確保

- ①効果的なPR活動の実施
- ②高校生献血の推進
- ③献血参加を促すためのボランティア休暇の推進
- ④幼・小児期からの献血教育の推進

(2) 献血者の効率的な確保

- ①集団献血の推進
- ②都道府県、市町村における献血推進協議会の設立・開催及び関係者に対する周知徹底
- ③日本赤十字社の献血推進活動に対する支援(献血会場の提供又はあつせん、検診医の確保等)

2 医療現場における血液製剤の適正使用等の推進

- ①関係団体を通じた適正使用に係る各種指針等の周知徹底(血液製剤の平均的使用量など他施設の使用状況も参考とすること)
- ②都道府県ごとの輸血療法合同委員会の設置・開催及び輸血療法に関する実態調査の実施
- ③医療監視等を通じた適正使用に係る各種指針等の活用の推進

(別添(写)略)

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

資料5-2

実施国	実施機関	対象国	滞在期間※	滞在時期※	制度開始時期
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	1999年11月
		欧州	通算5年以上	1980年～	2002年1月
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	1999年8月
		フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年	2000年8月
		西欧	通算5年以上	1980年～	2001年8月
	ケベック血液サービス	英国	通算1カ月以上	1980年～1996年	1999年9月
		フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年	2000年8月
		西欧	通算6カ月以上	1980年～	2001年10月
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	2000年12月
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	2000年12月
イタリア		英国	通算6カ月以上	1980年～1996年	2000年11月
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	2000年12月

※ 2009年11月末現在の基準

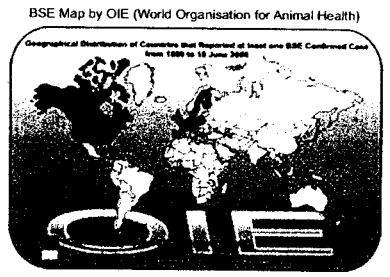
厚生労働省 血液事業部会運営委員会(2009.12.10)
変異型Creutzfeldt-Jakob病(vCJD)
 の国内外の発生状況

山田正仁
 CJDサーベイランス委員会
 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科学)

- [1] vCJDの発生状況
- [2] 国内におけるプリオン病の発生状況

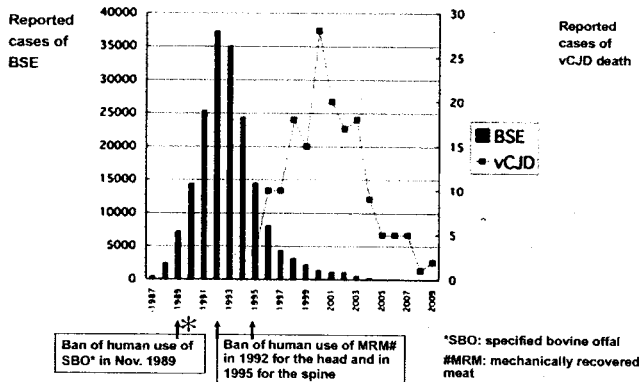
世界におけるBSEおよびvCJDの発生状況

	BSE*	vCJD**
1. UK	184,594	170 (3 BT)
2. Ireland	1,642	4 (2 UK)
3. Portugal	1,061	2
4. France	1,001	25 (1 UK)
5. Spain	742	5
6. Switzerland	464	
7. Germany	417	
8. Italy	142	2
9. Belgium	133	
10. Netherlands	85	3
11. Poland	67	
12. Japan	36	1 (UK)
13. Czech	28	
14. Slovakia	24	
Other countries	<20	#



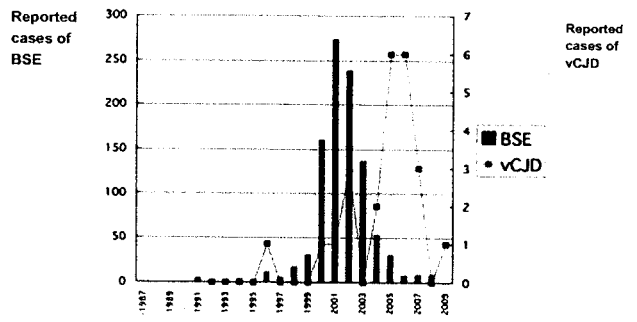
*Number of BSE cases: by OIE, updated in Sep, 2009
 **Number of vCJD cases with or without official publication (Oct, 2009)
 # vCJD in other countries: USA (n=3), Canada (n=1), and Saudi Arabia (n=1)

英国におけるBSEおよびvCJD数の推移(-Oct, 2009)

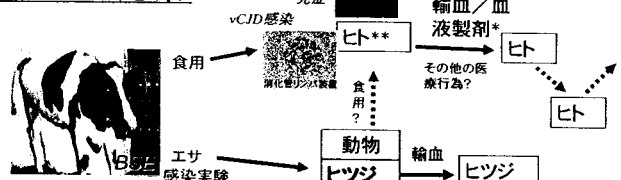


↑ *Ban of human use of SBO* in Nov. 1989
 ↑ Ban of human use of MRM# in 1992 for the head and in 1995 for the spine
 *SBO: specified bovine offal
 #MRM: mechanically recovered meat

フランスにおけるBSEおよびvCJD数の推移



vCJDの2次感染



*輸血/血液製剤によるvCJD感染疑い例が5例ある。(1)輸血例(n=4):vCJD後に発症した患者が献血した血液の輸血を受け4例が感染(3例は輸血約6年後にvCJD発症、1例は剖検時脾臓にのみ潜伏感染)vCJD発症2例はドン129 MM、潜伏感染例はドン129 MV (Lancet 363:417, 2004; Lancet 364:527, 2004; Lancet 368:2061, 2006)。後にvCJDを発症した患者が献血した輸血を受けて5年以上生存した場合の感染率は13%(Vox Sang 91:221, 2006)。(2)血液製剤例(n=1):vCJDを6ヶ月後に発症した患者が提供した血漿から製造された第VIII因子製剤を1999年以前に使用された血友病患者が最近70歳で死亡(神経症状なし)、剖検にて脾臓にvCJD型異常PrPが見出された(潜伏感染)(BMJ 338:6705, 2009)。
 *vCJDは英国人に潜伏感染している可能性がある。英国における虫垂や扁桃切除標本12,674例中3例の虫垂標本で陽性(陽性率 = 237/100万) (J Pathol 203:733, 2004)。この3例虫垂陽性例のうち2例がDNA解析可能で、2例ともPrP^{Sc}コン129はVV (J Pathol 203:733, 2004; BMJ 332:1186, 2006)。英国における扁桃切除標本の解析でvCJDが多発しているbirth cohort (1961-85)12,753例は全て陰性であった(BMJ 338:b1442, 2009)。

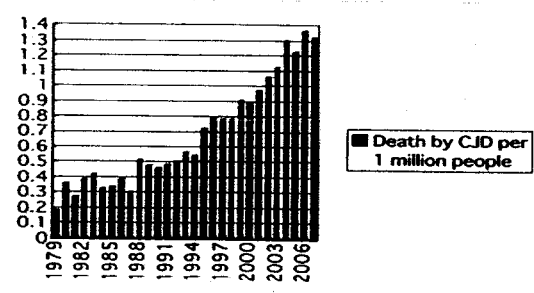
Prevalence of disease related prion protein in anonymous tonsil specimens in Britain: cross sectional opportunistic survey. (Clewley JP, et al., BMJ. 2009;338:b1442)

Table 2 Prevalence of disease related prion protein (Pr^{PCJD}) in Britain by birth cohort (positive/total; rate per million with 95% confidence intervals*)

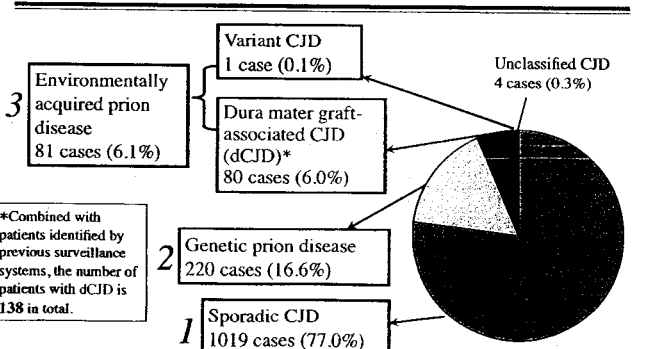
Birth cohort	Current (2004-September 2008) national tissue survey:	Earlier (1995-9) tonsils national tissue survey	
		Appendices	Tonsils
1940 and before	NA	NA	0/225
1941-60	NA	0/573	0/266
1961-85	0/12 753; 0 (0 to 289)	3/10 278; 292 (60 to 853)	0/694
1986-90	0/9 564; 0 (0 to 386)	0/396	0/119
1991-5	0/10 344; 0 (0 to 357)	NA	0/106
1996-2000	0/15 708; 0 (0 to 253)	NA	0/17
2001-7	0/14 638; 0 (0 to 252)	NA	NA
Total	0/63 007; 0 (0 to 59)	3/11 247; 267 (55 to 779)	0/1 427; 0 (0 to 2.582)

NA=not available. *95% confidence interval calculated only when denominator exceeds 1000. Data from separate tissue survey of 2000 tonsils (July 2000-August 2002) in southeast England (including London)* not included.

わが国におけるプリオン病による年次死亡率 1979~2007 (人口動態統計による)



Classification of 1324 patients with prion diseases in Japan, identified by the current surveillance system (Apr 1999 to Sep 2009)



*Combined with patients identified by previous surveillance systems, the number of patients with dCJD is 138 in total.

獲得性プリオン病

1. クールー (kuru)
2. 医原性CJD
 - 硬膜移植
 - ヒト下垂体製剤 (成長ホルモン/ゴナドトロピン)
 - 角膜移植
 - 脳波深部電極
 - 脳外科手術
 - 輸血あるいは血液製剤 (変異型CJD)
3. 変異型CJD (variant CJD; vCJD)

赤色: わが国で発生しているもの

9

世界における医原性プリオン病の発生数

(Brown et al. Neurology 67:389, 2006を改変)

1. 硬膜移植	211*
2. ヒト下垂体製剤 (成長ホルモン)	194**
3. ヒト下垂体製剤 (ゴナドトロピン)	4
4. 脳外科手術器具	4
5. 脳波深部電極	2
6. 角膜移植	2
7. 輸血/血液製剤	3+2***

*硬膜移植: 日本138, フランス13, スペイン10, ドイツ8, 英国7, オーストラリア5, 他

**成長ホルモン: フランス107, 英国51, 米国26, ニュージーランド6, 他

***輸血: すべてvCJD。英国, 5例中3例はvCJD発症, 2例は剖検時脾臓に異常PrP^{Sc} (脳にはなし)。

10

わが国初のvCJD例 (Yamada, vCJD WG. Lancet 367:874, 2006)

発症時40歳の男性

1990年前半 英国に24日程度, フランスに3日程度, 他のヨーロッパ諸国に2週間程度の滞在歴あり。

2001年夏頃~ 精神症状

2002~ 疼痛性異常感覚, 認知症, 失調, 不穏運動

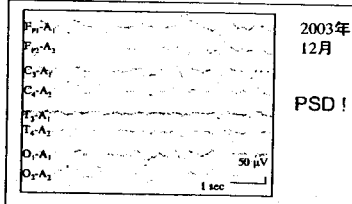
2003.1入院 脳波: PSD (-), PrP^{Sc}遺伝子: 変異 (-), コドン129MM。

2003.11 無動性痙攣

2003.12入院 脳波: PSD (+), MRI: sCJDに合致

2004.2~ CJDサーベイランス開始。"変異型CJD, ほぼ確実"

2004.12 死亡, 剖検, 全経過: 約3.5年



2003年
12月
PSD!

剖検所見



Florid plaques

Westernプロット

Type 2B
(Parchi分類)

11

変異型CJDの診断基準 (WHO 2001)

- A. 進行性の神経精神症状
 - B. 8か月以上の病気の経過
 - C. ルーチン検査は他の疾患が除外できる
 - D. 明らかでない原因の可能性がない**
 - E. 家族性CJDを否定できる
- A. 初期の精神症状 (うつ状態, 不安, 無関心, 妄想など)
 - B. 持続性の疼痛性感覚症状
 - C. 失調
 - D. ミオクローヌス, 舞踏様運動, またはジストニア
 - E. 痙攣
- A. 脳波所見が変異型CJDの典型像を示さない***
 - B. MRI上で, 両側の視床状の高信号域
- A. 腐検生検で異常プリオン陽性

確定例 (definite): IA (進行性の神経精神症状) および特徴的な神経病理学的所見
 ほぼ確定例 (probable): I + IIの5項目中4項目以上 + IIIA + IIIB, または I + IVA
 疑い例 (possible): I + IIの5項目中4項目以上 + IIIA

変異型CJDの診断基準の改訂 (EuroCJD 2006)

*硬膜移植歴や下垂体製剤の使用歴がない (輸血/血液製剤による感染例あり)

**脳波所見が初期には変異型CJDの典型像を示さない。病後期にはPSDが出現する場合がある。

12

手術や輸血によるプリオン病二次感染のリスク

変異型CJD (sCJD) 発症前に受けた医療行為の頻度

(わが国のCJDサーベイランスデータ1999-2008による)

	sCJD (n = 753)	対照 (プリオン病否定例) (n = 210)	
発症年齢#	67.7 ± 9.5	59.3 ± 16.6	*p < 0.0001
全ての手術	372 (49.4%)	104 (49.5%)	ns
脳外科手術	25 (3.3%)	13 (6.2%)	ns
眼科手術	42 (5.6%)	11 (5.2%)	ns
脳外科・眼科以外の手術	337 (44.8%)	89 (42.4%)	ns
輸血	78 (10.4%)	20 (9.5%)	ns

#年齢階層別の解析でも, sCJDと対照間に有意差を認めなかった

Hamaguchi T, et al. Emerg Infect Dis 15:265, 2009

13

sCJD発症後に受けた手術の頻度

全ての手術	脳外科手術#1	眼科手術#2	脳外科・眼科以外の手術
34 (4.5%)	6 (0.8%)	14 (1.9%)	16 (2.1%)

#1. sCJD発症後脳外科手術例

手術病名	手術時期 (月)	発症年齢	初発症状
急性硬膜下血腫	0	71	認知症
慢性硬膜下血腫	0	77	精神症状
慢性硬膜下血腫	1	57	認知症
髄膜腫	1	74	めまい
脳動脈瘤	2	46	認知症
脳動脈瘤	3	67	めまい

手術時期 (月): sCJD発症後から手術までの期間

#2. sCJD発症後眼科手術例: 全例, 白内障手術。初期に視症状があり, 進行が遅い例が多い。

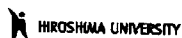
Hamaguchi T, et al. Emerg Infect Dis, 13:162, 2007; Hamaguchi T, et al. Emerg Infect Dis 15:265, 2009

14

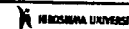
血液事業部会運営委員会資料(2009年12月10日)

英国渡航に由来するvCJD感染リスクの評価と 献血制限のあり方について

梯 正之(かけはし・まさゆき)
広島大学大学院保健学研究科



全体の構成



1. 英国渡航によるリスクの評価
2. 献血・輸血によるリスクの評価
3. 献血制限によるリスク低減の効果
4. 補足

はじめに



- 英国渡航に由来してvCJDに感染するリスクと、その感染者が献血し、輸血を通して国内で感染が拡大するリスクを評価するとともに、献血制限の効果について検討します。

この資料は、食品健康影響評価技術研究：
vCJDリスク評価のための効果的BSEサーベイランス手法に
関する研究(主任研究者：山本茂貴／国立医薬品食品衛生
研究所・食品衛生管理部長)
の研究成果の一部です。
報告書で用いた仮定を一部修正し、再計算しています。

英国渡航に由来するリスクの評価



- 1-1 英国滞在のリスク(年次変化)
- 1-2 日本人渡航者・帰国者の人数
- 1-3 帰国者の滞在日数
- 1-4 潜伏期間の分布
- 1-5 発症者の予測(※感受性の考慮)
- 1-6 予測の検証(実発症数との比較)

1-1 英国滞在のリスク

- BSEに感染した牛の肉等を摂食して感染するルートを想定
- そのリスクは、その時点(年次)のBSE感染牛の数に比例と仮定

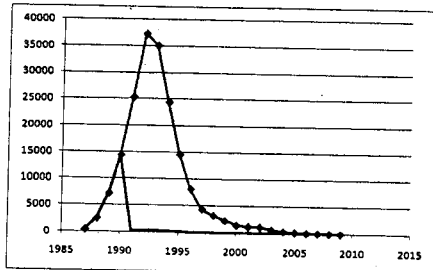
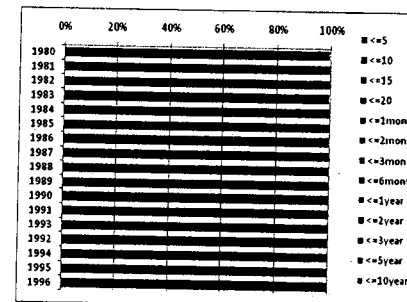


図1 英国におけるBSE感染牛報告数の年次推移(1987年-2009年)
 <朱線は対策の効果考慮した補正值:このデータを計算に使用>

1-3 滞在日数(※英国に限らない)

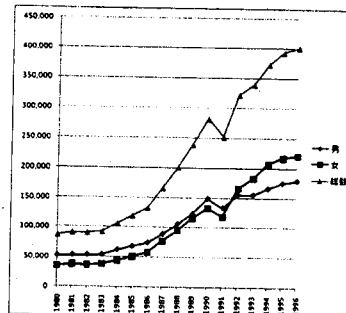
- 過半数は、5日以内。1年以上は5%未満。
- 各層の中央値(5日以内なら2.5日など)を用いて、平均値を計算。



出入国管理統計年報(各年度版)

1-2 日本人出国者(英国へ)

- 英国渡航数は年間約30万人前後(1990年頃)



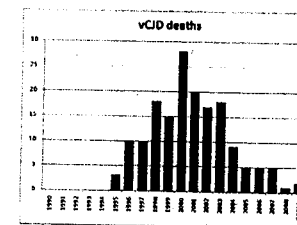
出入国管理統計年報(各年度版)

1-4 潜伏期間の分布

- 逆算法(back calculation):
 曝露量と発生数の年次データから、潜伏期間の分布を推定する数学的な手法がある



<参考文献>
 ■ 感染症の数理モデル(2008)
 ■ 日本数理生物学会編(2008)
 「数」の数理生物学, 共立出版.



vCJDによる死亡数の年次分布(英国)

(潜伏期間の分布)

- 英国データ(BSEおよびvCJD)に基づき計算。
- ワイブル分布を仮定し、パラメーターを最尤推定する。
- 推定結果(潜伏期間の平均=11.5年)の適合度を見る。

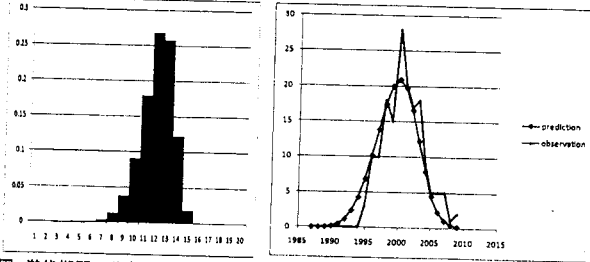
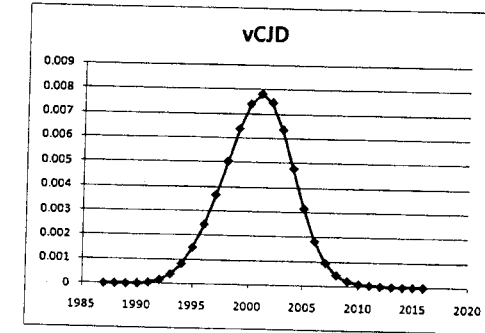


図 潜伏期間の分布(ワイブル分布)
※連続分布から年単位に再計算

図 vCJD死亡者数の観察値と予測値(英国)

+英国渡航に由来するvCJD患者の発生(予測)



1-5 発症者の予測(日本)

- 方法:
 - 1) 1980年から1996年間の英国渡航数
 - 2) 渡航した年に、平均滞在日数に比例して、英国人と同じリスクを受ける
 - 3) 遺伝的感受性の違いから93/37倍(約2.5倍)する
 - 4) 潜伏期間の分布により発症が予測される年次に配分し、年次ごとに合計する
- 結果:

2007年までに、0.06人が発症(死亡)する

1-6 予測の検証

- 実際の発症数(日本人): 2005年, 1人
1990年の前半に24日間、英国に滞在
Source: Yamada M (2006) Lancet 367:874

• 予測結果:

期待値(平均値): 2007年までに0.06人

このとき、ポアソン分布を仮定すると:

1人以上の発症者が現れる確率 **5.82%**

2人以上の発症者が現れる確率 **0.17%**

⇒『1人以上発生』: 有意水準5%では、棄却できない

◎もう1人患者が発生する可能性は、極めて低いと考えられる

献血・輸血によるリスクの評価

HIROSHIMA UNIVERSITY

2-1 献血の現状

献血件数, 献血者の年齢分布

2-2 輸血の現状

輸血件数, 輸血者の年齢分布

2-3 献血と輸血による感染拡大の危険性

1人のvCJD感染者から, 献血と輸血により, 感染が拡大するか?

2-1 献血の現状

HIROSHIMA UNIVERSITY

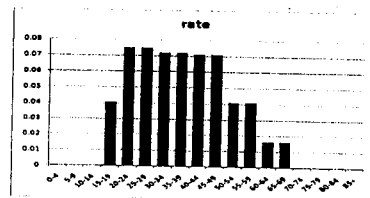
<日赤事業報告(平成19年度)による>

• 献血件数:

献血者 496万人 (うち 18万人は不合格)

400ml献血296万人/200ml献血54万人/成分献血145万人

• 献血者の年齢分布(下図)



もとデータは,
10歳階級ごと。
15-19歳は,
16-19歳より推計

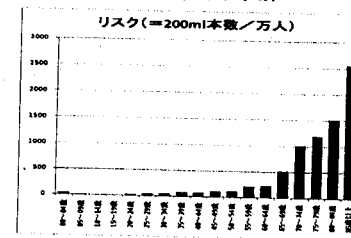
2-2 輸血の現状

HIROSHIMA UNIVERSITY

<平成19年 社会医療診療行為別調査(ホームページ版)より>

※平成19年6月審査分: 保健の種類を補正後, 12倍して使用

- 輸血件数: のべ150万件, 390万本(200ml換算)
- 輸血者の年齢分布(下図)



2-3 献血と輸血による感染拡大

HIROSHIMA UNIVERSITY

- 現在の日本の人口構成に近い人口モデル(平均寿命81.9歳で合計特殊出生率1.54)を作成し, 年齢階級に応じた献血と輸血の率を毎年実施するシミュレーション
 - 初期条件: 1990年に, 20歳代前半(最も献血の可能性が高い)の感染者1名がいたと想定
 - 感染に関する仮定:
 1. 潜伏期間は, 食物由来の場合と同じ
 2. 汚染血の輸血で, 必ず感染*
 3. 輸血経験者・海外渡航者の献血制限を設けない*
 4. 輸血経験者の死亡率は増加しない*
- * worst case scenario(最悪条件を設定)

2-3 献血と輸血による感染拡大

- 感染者数(有病数)は、2003年頃ピークを迎える
- 累積発症者数※の増加は2010年代の前半でほぼ終わる
※発症以前に死亡した感染者を除く

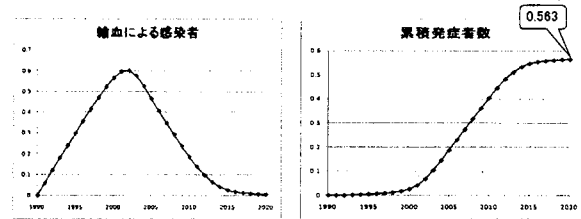
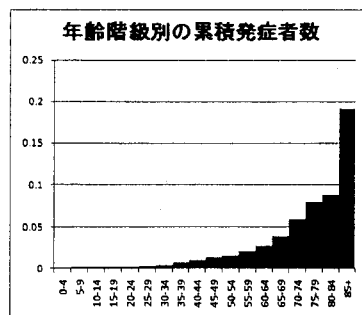


図 感染者数の年次推移(1990-2020)

図 累積発症者数の年次推移(1990-2020)

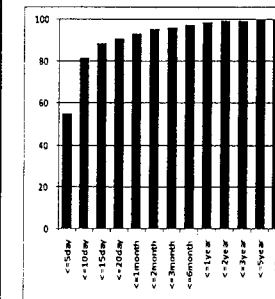
+ 献血と輸血による感染拡大

- vCJD発症者は高齢者に多い(献血する人は少ない)



献血制限によるリスク低減の効果

3-1 制限条件の設定内容とリスク低減の効果



■ 献血制限の対象者数
(左図):
全渡航者の中で、条件を満たす
渡航者が占める割合

5日以内の渡航者が55%以上、
1か月以内の渡航者が93%以上を占める

※1989年の帰国者の海外滞在日数分布に基づく

+ 献血制限によるリスク低減の効果

- 献血に起因するvCJD感染拡大の絶対リスクは極めて小さいものの、献血制限を全く加えない場合に比べ、滞在期間が1年を超える渡航者の献血制限により43%以上の相対的残存リスクの低減が期待される。
- 6ヶ月の場合60%以上、3ヶ月の場合で67%以上、1ヶ月の場合は75%以上、15日の場合80%以上の相対的残存リスクの低減が期待される。

補足



- 外科手術による感染のリスク: 感染者から手術器具, 手術器具から被手術者への感染確率がある程度小さければ(3分の1程度以下), 感染拡大は起きない。

※手術器具の感染力保持回数による(上の結果は10回の場合)

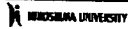
- 英国の研究: 流行拡大もあり得るが, 可能性は小さい。白血球除去の早期導入や引き続き輸血経験者の献血制限は有効。

Clarke P, Will RG, Ghani AC (2007) Is there the potential for an epidemic of variant Creutzfeldt-Jakob disease via blood transfusion in the UK?, J. R. Soc. Interface 4:675-684.

- ドイツの研究: vCJD対策としての輸血経験者の献血制限は効果に乏しい。

Dietz K *et al.* (2007) Blood transfusion and spread of variant Creutzfeldt-Jakob disease, Emerging Infectious Diseases 13:89-96.

まとめ



- 感染者がいる可能性が小さく, もし, 存在しても感染拡大の可能性が小さいので, 献血に起因するvCJD感染拡大のリスクは非常に小さい
- 英国渡航に由来する新たなvCJD発症者が報告されない状況が続いているので, その可能性はますます小さくなりつつある
- 献血条件を少し緩めるだけで, 多くの人が献血可能になる

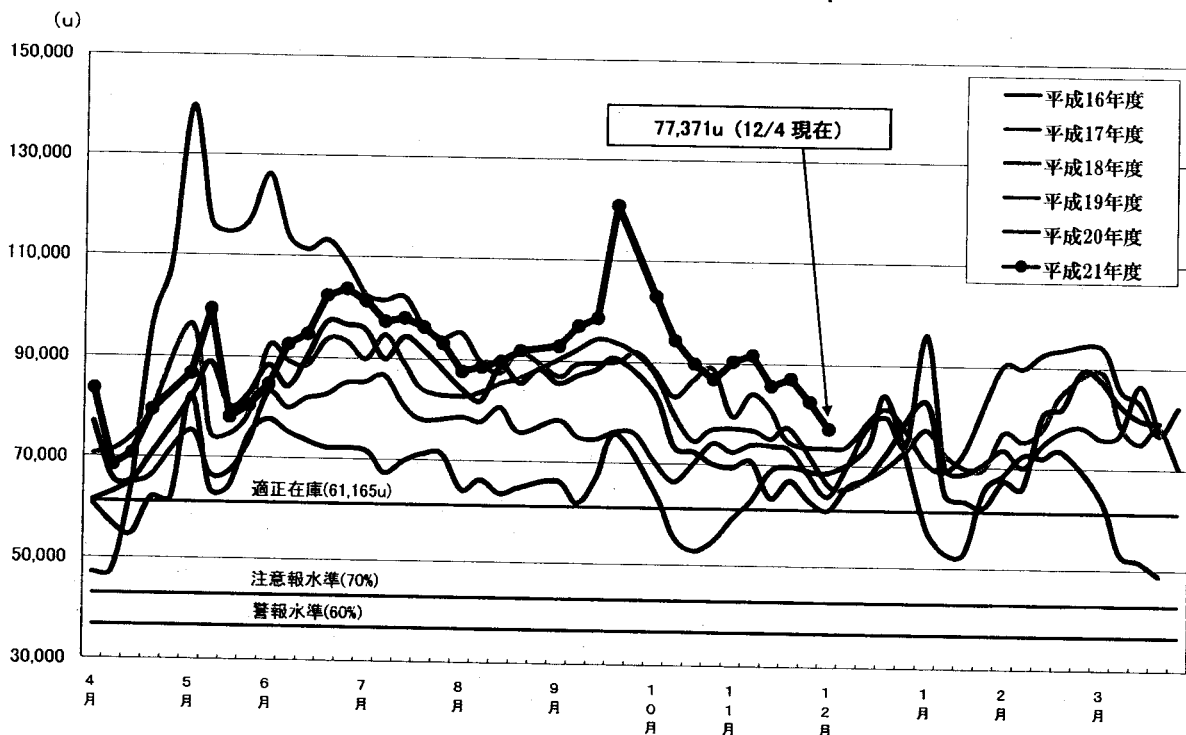
※BSE対策の経験から, リスクコミュニケーションの重要性に留意する必要がある

新型インフルエンザが更に蔓延した場合の 赤血球製剤在庫シミュレーションについて

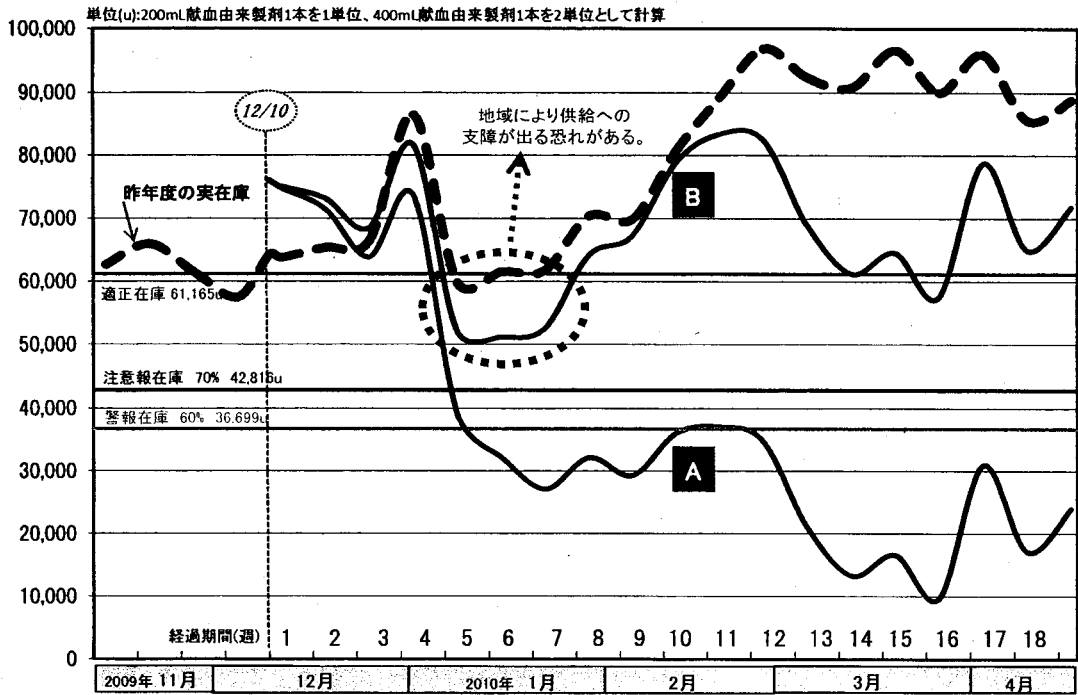
2009.12.10



年度別赤血球製剤在庫の推移 (全国集計)



新型インフルエンザが更に蔓延した場合の赤血球製剤在庫シミュレーション



パターン	採血数			供給数					適正在庫を下回った後 1ヶ月間における 献血確保必要量(u)
	減少率 1~4週	減少率 5~6週	減少率 7~8週					増加率 9~11週	
A	20%	15%	5%	10%	15%	10%	0%	10%	68,000
B	15%	10%	0%						20,000

※上記Aパターンは、本年5月に発生した兵庫・大阪における新型インフルエンザ蔓延時の影響をもとに設定した。

英国渡航歴の献血制限緩和による献血増加予測(理論値)

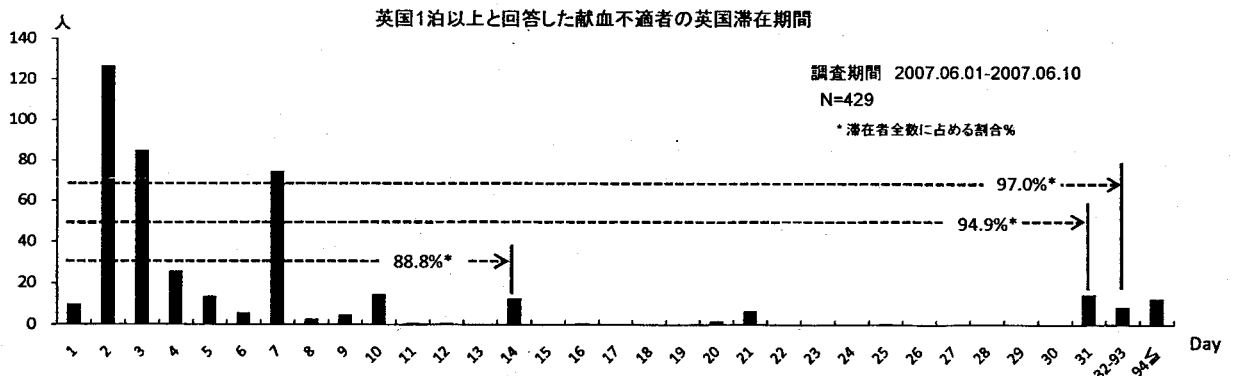
単位:人

20年度献血申込者数(延べ)			
200mL献血	400mL献血	成分献血	計
703,964	3,743,734	1,757,485	6,205,183

英国に1日以上滞在歴がある者の割合 3.42%
 *平成17年3月16~22日に8都道府県(北海道、宮城、東京、愛知、大阪、岡山、福岡、神奈川)の血液センターで調査実施

単位:人

滞在者全数に占める割合	滞在日数	献血申込者の増加予測数(最大理論値)/年			計
		200mL献血	400mL献血	成分献血	
1-14(2週間)	88.8%	21,400	113,700	53,400	188,500
1-31(1ヶ月)	94.9%	22,800	121,500	57,000	201,300
1-93(3ヶ月)	97.0%	23,400	124,200	58,300	205,900



血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る検討の経緯

平成 21 年 12 月 10 日

血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る血液事業部会等におけるこれまでの主な検討の経緯は、以下の通り。

- 平成 20 年 2 月 27 日、4 月 8 日、5 月 23 日、7 月 23 日
⇒ 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会が 4 回開催され、輸血学、毒物学の専門家、学会代表、メーカー各社及び日赤等からヒアリングが行われた。その結果、日赤が血小板製剤への不活化技術の導入に向けて準備を開始することが了承された。（各会の審議概要は別添の通り。）

- 平成 20 年 12 月 25 日、平成 21 年 3 月 10 日
⇒ 血液事業部会が開催され、日赤より準備状況の報告があった。これまでの審議を踏まえ、不活化剤の安全性及び我が国の血小板製剤への適合性等の観点から、リボフラビン(ビタミン B2)を用いた技術を重点的に評価することが表明され、引き続き当該技術について残された課題の評価を実施することが了承された。

平成19年度 薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会
議事概要

日時：平成20年2月27日(水) 13:00~14:55

場所：霞ヶ関東京會館「シルバースタールーム」

出席者：

- (運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員
(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員
(欠席:内山、菊池、杉浦、高本各委員)
(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、武末補佐 他
(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長

- 議 題： 1. 化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について
2. 輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について
3. その他

(審議概要)

議題1について

化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について日本赤十字社より説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- CLEIA法では従来の凝集法よりも陽性率が高くなっているとのことだが、陽性例はNATでも陽性か、偽陽性はないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、必ずしもNAT陽性というわけではなく、また試薬の更新をする必要もあると考えている、との回答がなされた。
- 陽性率が高く出ているが、確認はどこかの段階でされたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、CLEIA法に変更する際に社内で評価をしている、との回答がなされた。
- 両法の陽性率だけ比較しても意味がないのではないかと。両法で乖離が生じた検体の保存と検証が必要ではないかと、との質問に対し、日本赤十字社より、乖離例についてはNATも含めて検証を行う、との回答がなされた。
- 今までの凝集法では、バイレミアが7割、ノンバイレミアが3割の比率というのが定着した考え方だったが、EIA法ではその比率が逆になったことがあるので、廃棄

率を上げないようにすべき。

議題2について

事務局及び日本赤十字社から、輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について説明後、委員から以下のような意見と質問が出された。

- 不活化技術における効果及び安全性については、慎重に検討されるべき。
- 凝固因子が30%程度低下したり、血小板数が10%低下したりするので、臨床では少し多めに投与することになると思うが、日本赤十字社は製剤の需要が増えることに対応できるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、臨床的に、大量出血時のフィブリノゲンの補充等には、多めの投与が必要になるだろうし、投与間隔も短くなると思う。ただ、医療機関の使い方によって異なり、厳格な使い方の医療機関では使用量は増えると考えられるが、そうではない医療機関では変わらないだろうと回答された。
- 不活化剤は、他の薬剤との相互作用はしないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、他の成分との相互作用については、不活化剤が他の薬剤と相互作用するという報告はない、と回答された。
- 不活化技術導入はかなり唐突な話であり、緊急に取り組むインセンティブはどこから来ているのか。また、現状では安全性は確保されていると聞いているので、不活化を導入する大きなメリットは何か、との質問に対し、事務局より、不活化の議論については、国会でも、こういった技術の検討を急ぐべきではないかという議論があった。運営委員会でも、日本赤十字社の安全対策の8項目の一つとして示され、日本赤十字社で検討が進められてきたが、欧州では一部実用化が始まっており、米国ではDHHSの諮問委員会が技術開発を急ぐべきと指摘している、そういった背景の中で、我が国での導入についての方向性を議論いただくことで合同委員会を開催することが説明された。
- 不活化の効果はありそうだが、それぞれの方法に問題点はあると思う。副作用の具体的な提示がないので、分かりやすいデータの提示をしていただきたい。
- 新しい技術の導入は良いことだと思うが、ずっと使い続けていくとすると、副作用の発生などをきちんとフォローする体制の整備が必要。

○ 不活化の導入にあたって気を付けるべきことは、何が満たされれば不活化が導入されるべきで、何が満たされなければ導入されるべきでないのかである。良く事実関係を整理して、議論のポイントを整理してほしい。資料2-2の導入の際の論点の整理は重要だと思うが、不活化導入の目的が抜けている。導入のメリット、治験のやり方についても、検討が必要。

○ 一律導入についても、これまでは多く行われてきたが、全ての患者が容易に受け入れるわけではないと思うので、不活化技術導入製剤を投与されたくない患者には、従来どおりの製剤が供給されるべき。

○ 不活化技術の効果については、エンベロープウイルスに対しては比較的效果があるが、HBV、HCV、HIVはNATを行っているので、濃度が薄いものしか製剤としては存在しない。検査を行っていない病原体で、濃度が高いものがあつた場合、確実に不活化できるかどうかは担保されていない。また、ノンエンベロープウイルスに対しては10²程度しか不活化効果がない。広範に効果があるものの限界はあり、夢の技術ではないということを知る必要がある。

○ フィブリノゲンの補充に関しては、外国ではクリオ製剤などを投与するので問題ないが、日本ではFFPしかないので、不活化によりFFP中の凝固因子の30%減少することは、治療上の問題があるのではないか。また、実験だけではなく、人を対象とした臨床試験によるデータも必要。

○ 不活化技術の導入を前提とした議論ではなく、技術的な面、総合的な議論を含めて議論が必要。

○ 不活化というと夢の話のように聞こえるが、患者への利益は何であるのかをはっきりとすることが最も重要。患者への利益と、投与される患者がさらされるリスク等と比較して議論することが必要。輸血製剤は血漿分画製剤と異なり、体液量の観点から凝固因子が減少した分、投与量を増やせばよいというわけにはいかない。

○ 海外では、細菌の感染リスクが高いところで導入されているようであり、必ずしもウイルスの感染を減少させることを目的としていないのではないか。日本でも、国内で感染率が高いところで一部導入することでもよいのではないか。

○ 不活化の導入については、日赤の検討項目でもあり、検討が行われているが、今の不活化技術の評価、日本で不活化に求める安全性・技術レベル、現在の不活化技術で導入できるものがあるのか、新しい技術により求められる要件が満たされるものが開発されるのを待つ必要があるのかといった議論も必要。

また、導入するとして、その際にはきちんとしたフォロー体制の整備が必要など、必要な課題の提示もお願いしたい。

○ 輸血のリスクは感染症だけではない。免疫学的な副作用も考慮する必要がある。

○ 日本赤十字社だけの問題ではなく、最終的には国が方向性のある程度示す必要がある。特に、不活化技術導入の前提として、必要なフォローアップ体制をとって国が責任を持って行うという姿勢があつて、はじめて議論ができるのではないか。

○ 安全性の高い不活化技術があれば、それを導入するという前提で間違いはないか。未知の病原体が日本に入ってくるリスクを考慮したうえで、基本的な技術を検討すべき。外国の動向に従って行う、というのでは主体性がない。また、導入するなら全国一律導入というのも少々乱暴であり、例えば危機管理対策としてパンデミックが起こったら、その一部の地域でやればよいのではないか。

○ 感染リスク等のデータに、少しはっきりしない部分がある。不活化剤の安全性試験は、どのような試験を行ったのか、具体的な評価方法を各不活化技術ごとに提示して欲しい。

○ 現在は輸血前後で感染症のチェックをしているが、患者側の立場として、今最も困っているのは、血小板製剤の治療の際に3-6%で急性アレルギーが出るということである。これは、血液疾患の3割の患者が経験しているということになる。不活化の議論とは異なると思うが、輸血医療の安全性という観点で、患者側の立場からすると、そういう非感染性の副作用のリスクも含め、問題に優先順位をつけて対応する必要があるのではないか。次回はそういった資料も出してほしい。

○ 輸血の安全性という観点では、免疫学的な反応もあり、感染症が全てではないことを確認すべき。今日の資料では、技術的に不十分なところもあるので、次回はメーカーの方にも詳細を伺いたい。

○ 不活化効果について、普通は感受性動物を用いた感染実験のデータが必要。

○ これまでいくつか議論があつたが、一番重要なことは、投与を受ける患者の利益である。不活化のための不活化技術導入になってはいけない。業者も含めてきちんと専門家で議論したい。輸血の安全性と輸血の感染に対する安全性は違う。また、免疫学的副作用等の、輸血における感染症以外の問題も踏まえて、議論すべき。実際に導入するとすると、治験や、国からの支援も必要になる。

平成20年度 薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会
議事概要(前半の部)

なお、次回の合同委員会については、不活化技術の導入についてメーカーからのヒアリングを行うこととし、企業秘密の情報を含むことから、非公開で開催することとされた。

議題3について

事務局から、議題その他としてオーストラリアにおける新たなウイルス感染に関して、続報が報告された。

以上

日時：平成20年4月8日(火) 13:00～16:45

場所：九段会館「鳳凰の間」

出席者：

- (運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員
(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、内山、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席:菊池委員)
(事務局)黒川大臣官房審議官、新村血液対策課長、植村血液対策企画官、秋野補佐 他
(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長

議題： 1. 不活化技術導入に関するヒアリング(公開)

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター
副センター長 下平 滋隆氏

2. 不活化技術を有する事業者からのヒアリング(非公開)

- (1)マコファルマ社及び株式会社アムコ
(2)BCT Japan 株式会社(旧ガンプロ株式会社)
(3)シーラス社及びバイオワン株式会社

3. その他

(審議概要)

議題1について

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター副センター長 下平 滋隆氏から、不活化技術導入に関して説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- 輸血が導入された時点から、輸血による感染症への対策は長年の課題であったが、現状ではリスクはゼロとまではいかないまでも、安全性は非常に向上している。
- 不活化技術導入の目的として、既知の病原体のリスク低減化、未知の病原体に対する備え、検査等のコストの削減という3点に整理できるかとの質問に対し、下平氏より、前述の2つについてはメリットと思うが、コストについては最初からの目的ではなく、結果として得られるメリットである。また、使用期限の延長や血漿の有効

利用という点もメリットとして挙げられると思うとの回答があった。

- 不活化技術は、効果がある病原体と効果が不十分な病原体があるので、すべての検査を代替できるものではなく、一つの方策として考えるべき。
- 輸血に伴う感染症には歴史があるが、種々の検査法によって安全性が確立されてきた中、なぜ突然の不活化技術の提示なのかとの質問に対して、下平氏より、99.99%まで安全性は確立されたものだと思うが、世界的な動向を踏まえ、より安全性の高い技術が確立されていけば、それを導入してリスクを限りなくゼロに近づけるよう日本でも検討すべき時期ではないかと考え提言した、との回答があった。
- 提案の順番としては、不活化技術の検討よりも先に、ヘモビジランスの強化、輸血の安全基準の国民への周知が先にあるべきではないか。また、不活化技術はメリットに加えて、ある程度限界があるということも示すべきではないか。
- 素晴らしい提言だが、外国に追従する必要はなく、我が国としてのパラダイムシフトを考えるべきである。不活化技術を承認することと導入することは区別して検討すべき。
- 不活化技術を導入することによって、新たな副作用が出るのではないか。また、凝固因子活性の低下によって、一人当たりの必要量が増えざるを得ないのではないか。
- 不活化技術等、現状の体制に更なる安全対策を導入しても、未知の病原体に対して、必ずしも効果があるとは限らないというのがFDAの考え方だと聞いたがどうか、との質問に対し、下平氏より、デング熱や鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症に対しては導入するメリットはあると思う、との回答があった。
- 新しい血液の安全性についての提言と理解したが、不活化が導入されることだけで、社会が先行してしまうのではないか、という危惧が感じられる。日本では全体をカバーできるヘモビジランスを更に確立すべきだと思う。日本とヨーロッパの安全性について、溝が狭まったところで不活化技術導入を議論するのが望ましいのではないか。
- 中国等で導入が検討されている背景には、日本と異なる地域的な問題もあると思うが、日本で不活化技術導入を急がなければいけない根拠は何か、との質問に対して、下平氏より、感染症の状況は国によって違うが、日本では社会的な背景としてHIVが増加していること、鳥インフルエンザウイルスなどのウイルスがブレイク

したときの対策の一つとして検討する必要があること、との回答があった。

- 日本人は因果関係が明らかなものに対してはゼロリスクを求める傾向があるが、不活化によってどこまでリスクが下げられるのか、との質問に対して、下平氏より、献血ドナーを対象とした場合、HBV、HCV、HIV、細菌感染も含めて、確立した技術であれば、限りなくゼロに近い水準に近づけられると思う、との回答があった。
- フランスのように、日本でもヘモビジランスが更に確立される必要があるが、それと不活化技術の導入は別の話である。輸血の歴史は感染症の歴史と密接に関連しており、新しい病原体が出てくるたびにそれに対応する検査が導入されてきた。なお、不活化が導入されるためには、2つの条件があると思う。1つは核酸を有している全ての病原体に対して効果があること、もう1つは全ての血液製剤に対して適用できる技術であること、である。
- なぜ今不活化導入が必要と考えるのか、との質問に対し、下平氏より、新しい技術を導入して日本が世界で一番安全な血液製剤を供給できることを目指していたきたい、との回答があった。
- 献血者におけるHIV陽性者の増加率は社会的に増加しているHIV感染者の増加率よりも低い。社会的なHIV感染者の増加率よりも輸血による感染のリスクは低いと考えられる。
- 日本において、献血におけるHIV感染はHIV陽性者が特定の目的で献血に訪れるところに問題がある。蔓延している外国と違って感染数は多くはなく、感染早期での献血は極めて稀と考えられる。
- 新興感染症についてはウイルス量が少ないという保証はなく、不活化技術にも限界があるとのことなので、矛盾点なく説明されたい、との意見に対し、下平氏より、新興感染症のブレイクと血液供給は次元の違う提示だったので、1つの参考としていただきたい、との回答があった。
- 不活化技術は全ての製剤に適用するのか、それともユーザーが選択できるように従来の製剤も残すのか、との質問に対し、下平氏より、諸外国のように、段階を踏んで必要に応じて需給調整していくことになるであろうとの回答があった。
- 不活化技術導入は、新興感染症が起こったときに対処できる体制を構築するという提案なのか、全面導入を求めているのかが不明瞭ではないか。

平成20年度 薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会
議事概要

○ 欧米といっても、亜熱帯地域を領土として有している国がその地域での導入を検討しているものなので、一つの国としてまとめて説明すると誤解が生じるのではないか。

○ ヘモビジランスは重要であり、輸血後を観察して副反応が起こったときに具体的にエビデンスに基づいて対処することが重要だが、エビデンスのない状態で不安をあおるのは避けた方がよいと思う。

○ 不活化技術を導入することで現状の検査の何を廃止できるのか、との質問に対し、下平氏より、GVHDのための放射線照射や白血球除去フィルターは不要になるであろうと考えられるが、検査の廃止については別の検討で安全の基準を示す必要があるとの回答があった。

○ GVHD予防のための血液照射が不要になるといっても、40年近く種々の検討を行った末、血液照射でGVHDが予防できることが分かってきたものである。原理的に可能であっても、照射の廃止はエビデンスを確認しながら慎重に行わないといけない。白血球除去についても同様である。また、危惧されるデメリットに対して説明が少ないので追加で説明されたい、との意見に対し、下平氏より、ここでは総論的な部分を示したが、提示できない詳細な内容は査察・視察等で入手していただきたい、また欧州のデータで非溶血性の副作用が低減化されているという記述もあった、との回答があった。

○ 安全性の高い技術の導入に反対意見はないと思うが、不活化による新たな副作用の発生という懸念が払拭されない限り、導入に対しては慎重にならざるを得ない。EUでは16か国が導入しているといっても、不活化が導入された製剤の供給量は1か国当たり平均1万製剤にも満たなく、各国ともに慎重に使用しているのだろうと思う、との意見に対し、下平氏より、やはり化合物と光線照射を組み合わせた技術なので、毒性試験の専門家による評価や臨床試験での安全性の評価は今後の課題だと思う、との回答があった。

○ 輸血の安全性と輸血製剤の安全性は必ずしも同じではない。輸血には感染症以外のリスクもあり、それらを監視するシステムは重要である。

以上

日時：平成20年5月23日(金) 14:00～16:05

場所：三田共用会議所(B、C、D、E会議室)

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脳田各委員(欠席:今井、内山、菊池各委員)

(参考人)比留間 潔氏

(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、秋野補佐 他

(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長

議題：

1. 不活化技術導入に関するプレゼンテーション

日本輸血・細胞治療学会理事

比留間医院 院長 比留間 潔氏

2. 不活化技術導入について

3. その他

(審議概要)

議題1について

日本輸血・細胞治療学会理事、比留間医院院長 比留間潔氏から、不活化技術導入に関して説明がなされた後、まとめとして下記の提案がなされた。

○ 病原体不活化技術導入に向けて、今、検討を行い、早期に方向性の結論を得ることが必要。

○ 血小板製剤の病原体不活化については細菌汚染の防止等、安全性の確保に意義が高い。

○ 部分的な導入も視野に入れ、市販後調査で安全性を検証すべき。

○ 赤血球製剤に対する病原体不活化技術の開発を行うべき。

その後、委員から以下のような指摘事項が出され、比留間氏から回答がなされた。

- 有効で安全な新しい技術であれば、その開発には賛成する。血小板の細菌感染はどの程度起きているのか。不活化で生物学的活性が20～30%減少することは大きな問題ではないか。
→ 血小板で細菌感染が本当にどのくらい起きているのかはわからない。厚労省に上がってくる情報だけが全てではないだろう。適正使用を今より進めれば、生物学的活性30%の歩留まりは許容範囲と考える。市販後調査、臨床データの積み重ねが重要というのは、輸血の歴史で繰り返してきたことである。
- 不活化技術の導入については、費用対効果の考え方よりも、リスクベネフィットが重要になる。血液製剤が安全になった今日の状況では、今の不活化技術はそれほどベネフィットは大きくなく、長期的な安全性が求められているのではないか。
→ 外国と比較して、日本だけが不活化技術を導入していないという状況にならないように。患者のリスクを下げるために不活化技術があるのなら、それを導入すればよいのではないか。また、リスクベネフィットを無視して導入すべきとは言っていない。
- 人、費用のソースは限られており、優先順位付けが必要。感染症の問題だけでなく、輸血の現場では、急性アレルギー、TRALI(輸血関連急性肺障害)も問題。不活化技術の導入ありきではなく、それに向けて検討しろという趣旨でよいのか。
→ まったく同意する。輸血事故の問題はたくさんあり、優先順位付けは難しく、検討は同時並行で行うのがよいのではないか。

議題2について

事務局及び山口(一)委員から、不活化技術導入について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- HIV が未知の病原体だった頃、加熱技術の導入や血漿プールサイズの縮小等の取り得る対策はあったものの、当時は腰が重かったと思う。現在では、当面は危機的な状況ではないが、今後危機的な状況になったときの保険として、フットワークを軽くして選択肢を広く確保しておく体制をどのように作るかということを考えていただきたい。
- 例えば、フランスではチクングニアやデング熱等のウイルスに対するの備えとし

て、海外県でうまく導入している印象がある。日本でも、ある地域に限定した臨床試験が行われてもよいのではないか。

- 安全性に関して懸念があるが、メーカーが持っている短期の安全性の非臨床のデータと、ファーマコビジランスによる長期の安全性のデータを併せて見ていくことが必要。
- 輸血用血液製剤は血友病のような特定の患者ではなく、国民全体に関わる問題であるので、フォローする体制が担保されなければ、国民に対して説得力がないのではないか。
- 導入の報告に向かうとすると、医療機関や患者に製剤を提供するのは日本赤十字社になるが、同社ではシミュレーションは立てているのか。不活化を導入した場合の問題点、製造工程、コスト等、細かい部分も含めて次回お話を聞きたい、という意見に対して、日本赤十字社より、言われているような効果、機能、製造工程における影響等を検討してきており、現在は安全性の情報を収集しているところである。機会があれば、できる範囲で最大限お話を聞きたい、と回答された。
- 更にどのような情報が必要かという議論をすべき。データに基づいて議論するチームを作る時期に来ているのではないか。
- 慢性毒性の専門家に講演いただき、知識を共有することが今後の議論を進める上で重要ではないかと思う。放射線照射の時には、放医研からお話を聞いたように聞いている。
- 赤血球製剤における不活化法の開発については、国立感染症研究所において、赤血球に圧力をかけたり添加剤を加えたりする検討を行っているが、現実には難しい。
- 前臨床の動物実験で、どこまで毒性が確認できるのか。最終的には市販後調査になると思うが、確認できるところまでは確認すべきではないか。
- 歩留まりが悪くなった場合には、血漿交換のように凝固因子の効果を期待しなくてもよい場合には問題ないが、大量出血によって凝固因子が下がった場合には困ることがある。安全な分画製剤を使いたくても保険上の問題があって使えない場合もあるだろう。血小板についても、2、3割減るといのは大きな問題である。

- 不活化導入に際しては、部分的導入も視野に入れるべきであるが、現実的にはどのような問題点があるのかを議論しておくほうがよい。

以上

平成20年度 薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会
議事概要

日時：平成20年7月23日(水) 13:00～15:25

場所：財団法人日本教育会館(9F) 喜山倶楽部「平安の間」

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、内山、菊池、杉浦、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席：高本委員)

(参考人)小野寺 博志氏、大戸 斉氏

(事務局)新村血液対策課長、林血液対策企画官、秋野補佐 他

(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長、佐竹東京都西赤十字血液センター所長

議 題：

1. 非臨床試験の考え方と方法

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

スペシャリスト(毒性担当) 小野寺 博志氏

2. 海外における不活化技術導入の状況について

日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 斉氏

3. 不活化技術導入について(日本赤十字社)

4. その他

(審議概要)

議題1について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト 小野寺 博志氏から、非臨床試験の考え方と方法について説明がなされた後、下記のような意見や質問が出された。

- 白血病患者は大量の抗がん剤投与後に輸血を受けることが多く、抗がん剤だけでも有害作用が出ると思われる、そのような場合に不活化が導入された製剤の安全性についてどのように評価するのか。また、輸血のように反復投与を行う薬剤の副作用はどのように動物実験から外挿するのか。
- 医薬品の審査におけるがん原性試験の結果と、実際の臨床で使用された際の

乖離があることはあるのか。

- 不活化剤の安全性評価は添加剤や不純物の安全性評価と似ているが、求められる毒性試験の種類は同じで良いか、という質問に対し、小野寺氏より、血液製剤自体の評価が難しい面があるが、一般的な基本的考え方として、ベネフィットを上回るリスクは極力回避すべきであり、また安全な代替品がなければ、リスクベネフィットを考慮し使用していくしかないとの回答があった。
- 医薬品は他の化学物質の毒性と異なり、薬の効果の個体差と副作用の個体差の両方を考慮することが重要である。
- 反復投与では、特定の臓器への蓄積性で毒性を評価できるのか。全てではないが、高曝露、長時間曝露が毒性発現の原因となることが多い。

議題2について

日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 斉氏から、海外における不活化技術導入の状況について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- 海外では、リスクを分散しているという印象を受けた。また、患者にはインフォームドコンセントが取られているのか。
- ドイツは他国に比べて特に慎重だが、それは国民性からなのか、更なる安全性の検証のためか疑問である。
- フランスのアルサスでは、100%不活化が適用された製剤が供給されているが、コストの問題をどのように考えているのか。
- オランダのように、最高の安全性より合理的な安全性を求める国もある。一方では、インフォームドコンセントをはっきりしない形で輸血が行われている国もある。日本はどの点を特に参考にすべきか、という質問に対し、大戸氏より、新たな副作用の発生時に、それを検出できる体制作りが必要だと思ふとの回答があった。

議題3について

日本赤十字社より、不活化技術導入について説明後、最後に下記のような考え方が提示された。

- 不活化を期待する対象病原体は細菌、新興・再興感染症の病原体、HBV、HCV及びHIVであるが、主たる病原体は輸血後感染症が極めて重篤な細菌、次に献血制限だけでは防ぐことができない新興・再興感染症であると考えている。
- 不活化技術を適用する輸血用血液製剤としては、輸血後感染症が発生した場合に重篤となりうる血小板製剤を優先的に考える必要がある。
- 不活化技術によっては製剤に薬剤を添加し、処理後に除去してもごく微量に残留する可能性が否定できないことから、不活化剤の安全性情報の収集及び日本赤十字社としての評価を継続的に実施する。
- 日本赤十字社では、これまで全国一律の安全対策を行ってきたが、不活化技術を導入した場合の対応については、地域及び医療機関を限定し、市販後調査及び安定供給の影響を評価する必要がある。そのうえで、全国展開について検討する。

その後、委員より、下記のような意見や質問が出された。

- 日赤では、いつから不活化技術について検討を行ってきたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、1998年、NAT(核酸増幅検査)と不活化技術の導入が検討され始めた。ただし、当時の不活化技術は血漿製剤に対するSD剤(有機溶剤・界面活性剤)とメチレンブルーのみであった。その後、安全対策として先にNATを導入することとなったが、不活化技術については、海外の情報や血小板製剤及び血漿製剤に対する新技術の情報も入手しつつ、検討を行ってきたとの回答があった。
- 臨床応用する際に、どのように施設と患者を選択するかが大きな問題になるが、不活化技術を導入した製剤と導入していない製剤を臨床現場で選択することはできるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、採血した直後の製剤を製造する段階で需要の予測を行わなければならない、製造現場の立場からは極めて困難である。世界的にも実施している国はないが、臨床からの要望も考慮していきたいとの回答があった。
- 当面は、地域や医療機関を限定して検討されるべきではないかとの質問に対し、日本赤十字社より、承認を得た後は、通常のヘモビジュランスよりももう少し詳細な、登録医療機関で患者をフォローする体制を組む必要があると考えている。リコ

ンビナントアルブミンと似たような市販後全数調査をモデルとして考えられるのではないかとの回答があった。

- 医薬品として承認を取ると供給する義務が生じるので、血液製剤に関しては、現行の枠組みを変える必要があるのではないか。

最後に、高松委員長より、「日本赤十字社に対しては不活化技術の導入に向けて準備を開始していただくとともに、詳細も含めて更に検討していただき、今年の末ぐらいまでに報告していただきたいがよろしいか」との発言があり、委員より了承された。

以上

血小板製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入準備について

1. はじめに

これまで、血小板製剤に対する感染性因子低減化技術であるアモトサレン法とリボフラビン法（第一世代、第二世代）について、各メーカーの公表しているデータを検証するための評価試験を実施してきた。今般、当該評価試験結果に加え、低減化技術を導入した場合の血液事業への影響及び海外における使用の状況等を総合的に評価したので報告する。

2. 感染性因子低減化（不活化）技術の評価結果について

各低減化技術の評価結果を総括し、表1に示した。

1) 低減化（不活化）効果について

エンペロープウイルスについては、いずれの方法も著明な低減化効果を示したが、ノンエンペロープウイルスに対する効果はやや低値であった。特に日本赤十字社（以下、日赤）の試験では EMCV (encephalomyocarditis virus: 脳心筋炎ウイルス) に対するアモトサレン法の効果が低かったが（表 2）、その他については概ね開発メーカーの公表している数値と一致した。この結果から、低濃度のウイルスが製剤中に混入した場合については十分な効果が期待できるが、高濃度のウイルス、特に高濃度のノンエンペロープウイルスが混入した場合の低減化効果については不明である。

一方、細菌についても開発メーカーの公表値とほぼ同等の低減化効果が確認されたが、リボフラビン法では一部の菌株 (*Staphylococcus* 等) に対する低減化効果がメーカーの公表データと同様に低い場合があった（表 3）。ただし、血小板製剤中に混入する細菌量は多くの場合およそ 60CFU/bag 以下 (Vox Sanguinis 2008; 95:13-9) と推定されており、この程度の細菌量であれば十分に低減化できるものと考えられる。さらに、初流血除去等の安全対策の実施により、皮膚常在菌等が血小板製剤中に混入する頻度が大きく減少したことを確認している（表 4）。

なお、ウイルスや細菌の低減化効果にリボフラビン法第一世代と第二世代で差は認められなかった。また、白血球に対する増殖抑制効果はいずれも十分であり、GVHD 予防のための γ 線照射の必要はないと報告されている (Seminars in Hematology 2001;38:34-45, Photochemistry and Photobiology 2008;84:1195-200)。日赤においてリボフラビン法第一世代について白血球の増殖をプロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込みで評価した結果、 γ 線照射と同等以上に白血球の増殖が抑制されていることが確認された（図 1）。

2) 低減化処理された製剤品質への影響について

アモトサレン法は、特に、低減化薬剤であるアモトサレンを除去する工程で血小板数が 10% 程度減少するため、一人の献血者から現状より多くの血小板を採取する必要がある。一方、リボフラビン法処理による血小板数の減少は、3% 程度であった。

低減化処理した血小板は、血小板クリアランスと相関するといわれている p-セレクトインが増加を示し、特にリボフラビン法で顕著であった。また、血小板代謝の指標となるグルコース消費、乳酸産生も、リボフラビン法で処理した血小板でやや活性化傾向を示したが、血小板保存における重要な因子である pH の大きな低下は認められなかった。これらの結果も、開発メーカーのデータと一致した。なお、リボフラビン法第一世代と第二世代で製剤の品質に差は認められなかった。

リボフラビン法の実製造への導入について評価するため、リボフラビン法第一世代で採血から低減化処理までの時間が製剤の品質に及ぼす影響を検討したが（表 5）、採血翌日に低減化処理しても品質に影響は無かった。また、白血球不活化のために、リボフラビン法で処理したうえで γ 線を照射して品質を検討したが（表 6）、 γ 線照射の有無、時期による品質への影響は認められなかった。なお、リボフラビン処理血小板を 3 日間以上保存した場合、検体によっては 1mm 前後の凝集塊 (2~3 個以下) の発生が認められたが（図 2）、輸血時に使用する輸血セットのフィルターで除去可能と考えられた。また、10 単位製剤において血小板の活性化がやや高い傾向が認められたが（表 7）、その他の試験項目に単位数による差は認められなかった。なお、臨床における血小板の活性化や凝集塊の影響は不明であるが、少なくとも、これまでに欧州で報告された臨床結果では特に問題とされていない。

血小板用添加液 (PAS) を使用するアモトサレン法とリボフラビン法第二世代の CE-マーク (EU 域内での医療機器の販売承認) 取得時の有効期間は、7 日間 (欧米では採血当日を 0 日としているため、日本式では 8 日間) である。ただし、ドイツ、フランスの製造販売承認におけるアモトサレン法処理製剤の有効期間は 5 日間 (同 6 日間) である。また、スイスでは製造販売承認上有効期間は 7 日間 (同 8 日間) まで認められているが、通常は 5 日間で運用しているとのことである (表 8)。一方、PAS を使用しないリボフラビン法第一世代の CE マーク取得時の有効期間は、欧米の未処理製剤と同じ 5 日間 (同 6 日間) である。

なお、日本では細菌増殖による重篤な副作用の発生頻度を低下させるため、有効期間を 3 日間 (同 4 日間) と欧米よりも短く設定し、広域的な需給調整など効率的な運用により期限切れの削減を図ってきた (表 9)。初流血除去の導入の際、有効期間を 3 日目 (同 4 日目) の 24 時までとしたが、これにより医療機関・血液センターとも余裕を持った輸血の実施や業務の運用が可能となっている。有効期間延長の要否については、医療機関、供給部門における必要性や血小板の品質への影響等を十分に検討した上で判断したいと考えている。

3) 低減化薬剤の安全性について

アモトサレンはレモン、オレンジ、パセリなどに含まれるソラレンと同じ骨格を持ち、この目的のために合成された新規の化合物である。臨床使用の 5,000 倍以上の高濃度において遺伝毒性があると報告されている(Transfusion 2003;43: 1481-92)こともあり、製造方法にアモトサレンおよびその光分解物の除去工程が組み込まれている。

一方、リボフラビンはビタミン B₂ そのものであり、古くから医薬品や食品添加物として利用されてきた。リボフラビンは、その光分解物を含め、毒性を有するとの報告はなく、米国の食品添加物基準では GRAS (Generally Recognized As Safe) と評価されている。そのため、製造工程にリボフラビン除去工程は組み込まれていない。

4) 血液事業への影響について

アモトサレン法は採血時に血漿の一部を PAS で置換した血小板を原料とする。現在、PAS 置換に対応した採血装置は日本国内で使用されていないため、新たな採血装置の整備が必要となる。また、アモトサレン法が欧州で CE マークを取得した規格は、血小板数が $2.5\text{--}6.0 \times 10^{11}$ 個、容量が 255-325mL であり、現時点において日本国内の供給本数の 8 割強を占める 10 単位製剤 (2×10^{11} 個以上、 $200 \pm 40\text{mL}$) に適用することができない。したがって、10 単位製剤を供給するためには高単位製剤を分割するしかないが、高単位を採血できる血小板値の高い献血者の確保が困難である。また、10 単位と比較して採血時間が 1.5 倍程度長くなることから献血者の負担増大も懸念される。さらに、低減化処理後に添加薬剤を吸着除去する工程に 4 時間以上必要であることから、供給を開始できるのは多くの場合採血翌日の夕刻になる。

リボフラビン法第二世代は高濃縮した血小板を原料として使用するため、特定の採血装置を用いた濃縮採血、もしくは、製造工程における血小板濃縮のための血漿除去が必要となる。また、低減化処理後に PAS を加える必要がある。

一方、リボフラビン法第一世代は、通常どおり採取した血小板にリボフラビンを添加し紫外線を照射すればそのまま製剤として供給することが可能であり、供給開始可能時間が大きく遅れることはないと考えられる。10 単位製剤も直接製造可能であることから、献血者確保を含め血液事業への影響はもっとも少ない。

なお、アモトサレン法およびリボフラビン法第二世代では、血小板と同時に採取される原料血漿の確保量を、献血者一人当たり 100-150mL 程度増加させることが可能となるが、リボフラビン法第一世代は現状と同じである。

また、リボフラビン法第一世代を導入すると仮定して事業費用を概算すると(表 10)、製造販売承認取得までに 10~16 億円、後述する使用成績調査に 2~3 億円、全国展開のための初期投資に 3~5 億円、全国展開後のランニングコストとして 55~85 億円/年が必要になるものと推計される。ただし、治験症例数の多寡、低減化処理キットの単価等により、これらの金額は大きく変動する。

3. 欧米における臨床試験、承認等の状況について

表 8 に欧米主要国における両製剤の臨床試験、承認等の状況を示した。

アモトサレン法は 2002 年に CE マークを取得して臨床使用も進んでおり、製剤の製造販売承認もドイツ、フランス、スイスで取得している。特に、フランスの海外県では Chikungunya virus の蔓延に対処するためアモトサレン法で処理された血小板製剤が使用された(Transfusion 2009;49:1083-91)。現在、フランス本土では一部の血液センターでアモトサレン法で処理した血小板が出荷されている。また、ベルギーでは国土の南半分の地域において血小板がアモトサレン法で処理されており、2010 年 8 月までには全血小板製剤を何らかの方法で低減化処理する旨の王室令が發布されている。

一方、オランダではアモトサレン処理製剤投与後の補正血小板増加数 (CCI) が低いとの理由で臨床試験が中止となっており、イギリスはオランダの当該試験の最終結果を評価した上で導入を判断するとの方針が示されている (SaBTO Meeting 14/15 July 2009)。また、米国では第三相試験における肺関連副作用の問題で承認作業が長期にわたり中断していたが、新たな臨床試験の追加実施について本年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会 (BPAC) で検討されている。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マークを取得し、フランスで第三相試験が実施され、製造販売承認の申請中である。また、オランダでも新たな臨床試験が計画されている。

アモトサレン法とリボフラビン法第一世代で処理した製剤は、製剤としての製造販売承認の必要がない欧州数カ国において既にルーチンで使用されており、その一部については安全性等を確認するため市販後調査が行われている。さらに、イタリアでは、国立衛生研究所 (National Institute of Health, Rome) 主導の下、リボフラビン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤の HLA 同種抗体の発現率、コスト、ヘモビジランスプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。

なお、リボフラビン法第二世代は 2008 年に CE マークを取得しているが、現時点において臨床使用の情報はない。また、採血時に PAS 置換した血小板にリボフラビン溶液を添加して低減化処理するリボフラビン法第三世代の開発が進められている。

4. 各低減化技術の総合評価について

スクリーニングでは検出できない極めて低濃度のウイルス、保存中に増殖して重篤な副作用の原因となりうる細菌、さらには将来蔓延する可能性のある新興再興病原体等への対策として、輸血用血液製剤への感染性因子低減化技術の導入は有用と考えられる。しかし、今日、輸血用血液製剤の感染症に対する安全性は、検査感度の向上や初流血除去など種々の安全対策により著しく向上したと評価されており、輸血用血液製剤中に塩や糖以外の化学物質、特に核酸に障害を与える物質を添加するこ

とに対する医療機関側の不安は大きい。一方、血小板については、体重等の制限により 10 単位しか採血できない献血者にも多大な協力をいただいているところである。感染性因子低減化技術の導入により、血小板の採血単位数が高単位側に大きくシフトすると、血小板を採血できない献血者が増加するため、血小板製剤の安定供給に支障をきたす恐れがある。

このような状況を考慮するとき、導入する感染性因子低減化技術の決定に際しては、感染性因子の低減化能や製剤の品質、臨床試験結果など医薬品としての特性に加え、①低減化薬剤の安全性、②高単位血小板採血が可能な献血者確保や安定供給など血液事業への影響についても十分に配慮する必要がある。

アモトサレン法処理血小板製剤は、2002 年に CE マークを取得したこともあり、既にヨーロッパを中心に 35 万例以上が臨床で使用されているが、これまでにヨーロッパにおいてはアモトサレン法に由来する重篤な副作用は報告されていない。また、PAS 置換した血小板を用いることから、軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、日本国内の供給本数の 8 割以上を占める 10 単位製剤の規格(血小板数、容量)に対応できていない。さらに、高濃度アモトサレンの遺伝毒性や米国で再試験される予定である肺障害の問題等も考慮すると、現時点においてアモトサレン法を第一選択肢とするには至らなかった。

また、リボフラビン法第二世代は、感染性因子の低減化能や製剤の品質は第一世代と同等であり、アモトサレンと同様に軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、臨床試験の情報がまだないこと、アモトサレン法の場合と同様に濃縮した血小板採血が可能な成分装置への切り替えが必要なことから、第一選択肢とすることはできない。

一方、リボフラビン法第一世代は CE マーク取得が 2007 年のため、現時点において臨床実績が十分とは言いが、これまでに有用性、安全性等についての大きな問題は報告されていない。また、低減化剤であるリボフラビン(ビタミン B₂)の安全性については、医薬品として少なくとも数十年の使用実績があり、低減効果の低かった細菌についても、実際に混入し得る細菌量を踏まえれば、初流血除去など他の安全対策との相乗効果により十分な効果が期待できる。また、現状の採血装置をそのまま使用し、献血者に今まで以上の負担をかけずに低減化製剤を安定的に供給することが可能である点は、他の方法にはない大きな優位点である。低減化処理後の血小板の活性化、保存中の凝集塊の発生などの問題については、今後、臨床や血液事業への影響の有無について検討する必要があるが、現状の血液事業に導入する低減化技術としては、リボフラビン法第一世代が最も適しているものと考えられた。

5. 今後の進め方について

これまではメーカーの報告した in vitro データの検証を中心に評価してきたが、採用する感染性因子低減化技術について了解が得られれば、上記評価試験で明らかとなった問題等を詳細に検討するとともに、薬事申請のために必要な海外での承認状況や使用状況の収集、規格、安定性データの採取等、臨床試験実施のための準備を開始する。

なお、製造販売承認取得後においても、低減化技術はまだまだ開発途上の技術であることを考慮し、低減化製剤の供給開始当初は地域及び医療機関を限定し、市販後の副作用情報の収集、安定供給並びに献血者への影響等を使用成績調査により評価した上で、全国展開について検討していくべきと考えている。ただし、新興再興感染症の蔓延など、他の安全対策では対応できない事態が発生した場合には、速やかな全国展開も考慮する。

さらに、血小板輸血による軽微な副作用の抑制、少子高齢化を見据えた血漿分画製剤用原料血漿の確保等も、感染性因子の低減化と同様、血液事業の重要な課題である。これらへの対応も考慮し、今後、技術の進展により新たな知見が得られた際は、導入する低減化技術の追加や見直し等について、再度ご審議願いたいと考えている。

表1 血小板製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術の評価

項目	リポフラビン法第一世代	リポフラビン法第二世代	アモトサレン法		
低減化効果	エンベロープウイルス	十分期待できる	十分期待できる		
	ノンエンベロープウイルス	期待できる	期待できる		
	細菌	十分期待できる	十分期待できる		
	※	日赤の評価で、リポフラビン法では一部のブドウ球菌、アモトサレン法ではノンエンベロープウイルスに対する低減化がやや低値であったが、全体としてはメーカーの発表している低減化能を確認することができた。ただし、高濃度の感染性因子が混入した場合の低減化効果については不明である。			
白血球	十分期待できる (文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)	十分期待できる (文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)	十分期待できる (文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)		
血小板製剤の品質への影響	血小板回収率	約97%	約90%		
	血小板代謝	やや活性化されている	未処理製剤と同等		
	pH (採血後120時間目)	>6.8	>6.9		
	CEマーク取得時の有効期間	5日間(日本式では6日間)	7日間(同 8日間) ※独・仏の製造販売承認は5日間	7日間(同 8日間) ※独・仏の製造販売承認は5日間	
低減化薬剤	名称	リポフラビン(ビタミンB2)	アモトサレン(ソラレン誘導体)		
	構造式				
	安全性試験	毒性を有するとの報告はない	極めて高濃度(臨床使用の5,000倍以上)で遺伝毒性の報告がある。		
	使用実績	リポフラビンは日本においても医薬品、食品添加物等として少なくとも1950年代から広範囲に使用されている。また、FDAはGRAS (Generally Recognized As Safe: 一般に安全とみなされる物質)として安全性を評価している。	本法のために新たに合成された物質であり、投与後長期間の安全性は不明		
血法事業への影響	採血部門	原料血小板の採血方法	現状どおり	高濃縮採血	血小板用添加液(PAS)による置換
		適応血小板単位数	10、15、20単位:(170mL/bag以上) 製造本数の約97.8%(平成20年実績)に対応。		15、20単位:(255mL/bag以上) 製造本数の約16.4%(平成20年実績)に対応。
		ドナーへの影響	現状どおり	現状どおり	高単位ドナーの確保が必要 採血時間延長によるドナーの負担増
		同時に採血される原料血容量	現状どおり	献血者一人当たり 100-150mL増加	献血者一人当たり 100-150mL増加
	更新が必要な採血装置の台数	0/1,860	1,831/1,860	1,860/1,860	
	製剤部門	機器等の整備	照射装置とその設置スペース	照射装置とその設置スペース	照射装置、振とう機(吸着工用)とその設置スペース
低減化処理後の追加作業		無し	PASの添加	低減化薬剤の吸着(4時間以上) 10単位製剤を製造するための、高単位製剤の小分け	
供給部門	市場出荷	翌日11時	翌日18時	翌日18時	

表2 アモトサレン法による血小板製剤中のEMCVの不活化

ウイルス	検体No.	Adeno5 抗体価	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
			処理前	処理後	
EMCV	1	32倍	39000	5000	0.9
	2	16倍	150000	160000	0
	3	4倍未満	140000	29000	0.7

(平成20年7月23日開催合同委員会提出用資料 再掲)

表3 リポフラビン法第一世代による *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923)の低減化能

血漿容量 (mL)	処理前 cfu/bag	処理直後 (24hr)	1日目 (48hr)	3日目 (72hr)	4日目	5日目	6日目
196	8,600	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
195	8,600	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
199	4,150	未検出	未検出	7.43×10 ²	1.56×10 ⁷	-	-
202	4,150	未検出	未検出	4.65×10 ²	7.15×10 ⁶	-	-
225	3,300	未検出	未検出	3.28×10 ³	-	-	-
250	1,175	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出

(平成21年3月10日開催薬事・食品衛生審議会血液事業部会提出用資料 再掲)

表4 初流血除去導入前後における血小板製剤中の細菌混入率

	初流血除去導入前 2005年5月~2006年4月	初流血除去導入後 2006年12月~2008年3月
培養実施数	21,786	21,783
陽性数(陽性率)	36 (0.17%)	11 (0.05%)
P.acnes	24 (0.11%)	7 (0.03%)
P.acnes以外の細菌	13 (0.06%)	4 (0.02%)

(日本赤十字社輸血情報 0903-118)

図1 リポフラビン法第一世代で処理した白血球の増殖性試験 (n=4)

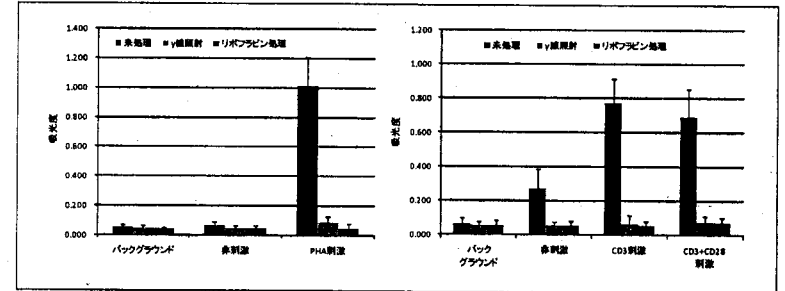


表5 リボフラビン法第一世代の処理時期による血小板品質への影響

1. 採血翌日に低減化処理*
2. 採血翌日に低減化処理*
3. 採血当日に低減化処理(2005年データ)
4. 未処理(2005年データ)

pH (37°C)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	7.35	7.29	7.22	6.97
2	7.28	7.22	7.08	6.75
3	7.05	7.10	7.11	6.85
4	7.05	7.05	7.38	7.33

乳酸濃度 (mM)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	2.2	1.9	7.1	13
2	4.2	3.8	10.8	13.4
3	0.9	0.8	6.4	11.8
4	1.2	1.2	3.8	6.6

p-セレクトリン(CD62P)発現率 (%)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	9.7	14.4	65.7	79.8
2	15.3	17.0	51.5	66.4
3	5.2	10.6	36.0	58.4
4	6.0	6.0	8.5	16.5

*:ミラソル法第一世代で規定されている採血後22時間以内に処理した。

表6 リボフラビン法第一世代処理血小板の品質に対するγ線照射の影響

pH (37°C)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	7.1	7.1	7.1	6.9
採血当日	7.0	7.1	7.1	6.8
採血後3日目	7.0	7.1	7.1	6.7

乳酸濃度 (mM)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	2.2	1.9	7.1	13.0
採血当日	2.1	2.0	10.0	14.0
採血後3日目	2.1	2.1	9.6	14.0

p-セレクトリン(CD62P)発現率 (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	9.7	14.4	65.7	79.8
採血当日	4.3	5.5	39.6	53.9
採血後3日目	4.3	4.7	39.2	51.7

活性化 GPIIb/IIIa(PAC1 binding) (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	NT	NT	NT	NT
採血当日	8.3	88.8	24.6	23.6
採血後3日目	8.3	86.9	30.9	17.4

NT: not tested

未照射: 採血当日に低減化処理(2005年データ)

採血当日: 採血当日に低減化処理したのちγ線を照射

採血3日目: 採血当日に低減化処理し、採血後3日目にγ線を照射

表7 リボフラビン法第一世代処理における血小板単位数の影響 (各単位とも n=2)

p-セレクトリン(CD62P)発現率 (%)

単位数	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
10	13	16	59	73
15	9	12	49	74
20	4	6	33	56

活性化 GPIIb/IIIa(PAC1 binding) (%)

単位数	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
10	6	60	75	60
15	2	55	24	20
20	1	52	33	20

乳酸産生量 mmol / 10¹¹ platelets

単位数	
10	1.20
15	0.79
20	0.41

図2 リボフラビン法処理後に発生した凝集塊

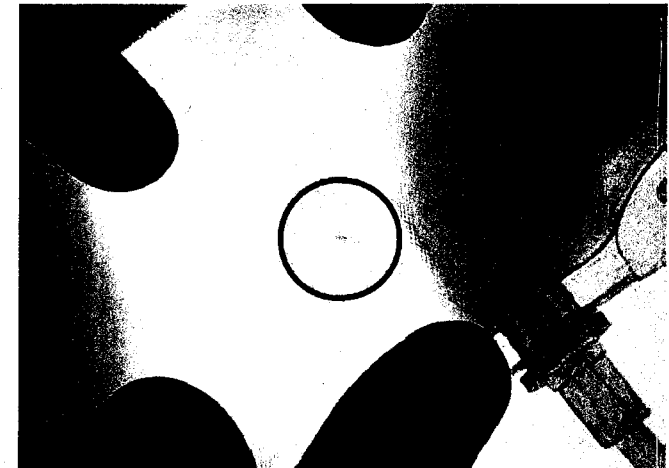


表8 欧米諸国における血小板低減下技術を用いた血小板製剤の状況

国名	システム(機器)	アモトサレン法	リポフリン法	血小板製剤の製造販売承認	製造販売承認上の有効期間	低減化処理製剤の使用割合	アモトサレン法	臨床試験承認等の状況	情報収集中
英国	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	×	-	-	-	アモトサレン法 SABITO(血液、組織、腫瘍の安全性専門家委員会)は、オランダで実施された臨床試験の結果を基とするまでは最終的な勧告を出さないで表明。(SABITO: Summary of the Seventh Meeting, 14/15 July 2009) ドイツ赤十字社傘下血液センターなど7施設は製造プラズマ上でHFF/アルブミン/グロブリン/血小板のみの低減化を目的としてHFF/アルブミン/グロブリン/血小板の全成分のHFF/アルブミン/グロブリン/血小板の全成分を通過しての低減化が実施された場合は、製造センターをセンター追加する。(Agence Presse Médicale 2009年6月14日)。(そのほか、海外の一部で使	情報収集中
ドイツ	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	○	5日間	不明	当国は500個程度の市販後調査の目的のみ低減化を目的としてHFF/アルブミン/グロブリン/血小板の全成分を通過しての低減化が実施された場合は、製造センターをセンター追加する。(Agence Presse Médicale 2009年6月14日)。(そのほか、海外の一部で使	情報収集中	
フランス	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	○	5日間	不明	当国は500個程度の市販後調査の目的のみ低減化を目的としてHFF/アルブミン/グロブリン/血小板の全成分を通過しての低減化が実施された場合は、製造センターをセンター追加する。(Agence Presse Médicale 2009年6月14日)。(そのほか、海外の一部で使	リポフリン法処理血小板製剤の第三相臨床試験結果を待機中。(EODM: Table 2008)	
オランダ	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	臨床試験において、7日間保存したアモトサレン法処理血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(GCI)が低いとの理由で、治験が中止された。 (GERJUS誌、9月15日、February, 2009)	リポフリン法処理血小板製剤の臨床試験(250症例以上)を実施予定	
ベルギー	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	不要	7日間	50%	運送とも2010年8月までに、全ての血小板製剤に新鮮体低減化技術を用いることを要求する旨の玉突きが、全てのセンターで、ルーチン使用又は評価のいずれかを実施。(EODM: Table 2008)	情報収集中	
イタリア	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リポフリン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤のHLA同種抗体の発現率、コスト、ヘモジスタシスプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。	情報収集中	
スペイン	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	一部の血液センターでルーチンで製造されている。	一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するための市販後調査が行われている。	
ポルトガル	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	一部の血液センターでルーチンで製造されている。	一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するための市販後調査が行われている。	
スイス	○	○	○	○	7日間 (実運用上は5日間)	6-9か月稼働には100%とする予定	SWISSMEDICは、2009年8月11日付でアモトサレン法アモトサレン法処理血小板製剤の第三相臨床試験終了。当該試験においてARDS等の副作用作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり。 (Transfusion 2009 Sup2) 11月18日に開催されたFDA諮問委員会での新たな第三相臨床試験の実施について議論された。	情報収集中	
米国	×	×	×	×	-	-	アモトサレン法処理血小板製剤の第三相臨床試験終了。当該試験においてARDS等の副作用作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり。 (Transfusion 2009 Sup2) 11月18日に開催されたFDA諮問委員会での新たな第三相臨床試験の実施について議論された。	リポフリン法処理血小板製剤の第一相臨床試験終了。(Transfusion 2005) ※第二相以降は欧州で実施	

表9 日本及び米国における血小板製剤の期限切れ率

採血方法	日本*2	米国*3	
	成分採血	全血採血	成分採血
有効期間*1	3日間(4日間)	5日間(6日間)	5日間(6日間)
期限切れ率	2.3%	22.2%	10.9%

*1: 採血当日を0日として表示(採血当日を1日として表示)

*2: 日本赤十字社;平成20年度血液事業年度報

*3: DHHS; THE 2007 NATIONAL BLOOD COLLECTION AND UTILIZATION SURVEY REPORT

表10 血小板製剤に対する低減化技術導入に係る費用概算

項目	主な費用	費用概算
製造販売承認取得のための費用	医療機関謝礼 CRO委託費 製剤費 総合機構相談費用 人件費	10-16億円
使用成績調査のための費用	医療機関謝礼 CRO委託費 製剤費 人件費	2-3億円
初期投資のための費用	専用紫外線照射装置	3-5億円
全国展開後のランニングコスト	低減化キット費 人件費	55-85億円/年

Press Release

平成21年11月27日
医薬食品局血液対策課
(担当・内線) 課長 亀井 (2900)
企画官 光岡 (2901)
(電話代表) 03(3595)2395
(F A X) 03(3507)9064

報道関係者 各位

フィブリノゲン製剤納入先医療機関の追加調査について

平成16年12月9日に公表したフィブリノゲン製剤納入先医療機関を対象として、平成19年11月7日付で実施した追加調査の結果について、平成21年11月13日までに回収した医療機関からの回答を取りまとめた状況をお知らせいたします。

1 回答状況

(1) 追加調査実施期間 平成19年11月7日～12月5日(※1)
(ただし、現在も回収中)

(※1) (1) の調査以降、平成20年8月25日及び平成21年1月16日にも元患者の方へのお知らせ状況等について再度調査を行っており、(3) 回答施設数以降はそれらの結果を反映したものである。

(2) 追加調査対象施設数 医療機関 6,610施設
(平成16年公表施設のうち、所在地等が不明であった施設を除いた医療機関)

(3) 回答施設数

- 平成16年公表時に存続していた5,397施設のうち、5,289施設(98%)から回答があった。
- なお、このほか平成16年公表時に廃院等していた1,213施設のうち、500施設から回答があった。

2 主な調査結果

(1) 投与の年月について回答があった医療機関数と元患者数
医療機関数 893施設
元患者数 12,897人 (投与年別は別表)

(2) 上記以外に、過去に投与の事実をお知らせしたという記録が残されているが、現在では投与の年月は特定できないとする回答があった医療機関数と元患者数
医療機関数 88施設
元患者数 275人

(3) (1) と (2) の合計
医療機関数 963施設(※2)
元患者数 13,172人

(※2) 厚生労働省ホームページ「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ(フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の該当医療機関の「備考」欄に、「フィブリノゲン製剤を投与されたことが判明した元患者の方がいるとの報告あり。」と記載した。

(4) 元患者の方への投与の事実のお知らせの状況

	元患者数	
お知らせした	7,432人 (56%) (※3)	
お知らせしていない	5,740人 (44%)	
理由	投与後に原疾患等により死亡	1,962人 (15%)
	連絡先が不明又は連絡がつかない	2,214人 (17%)
	肝炎ウイルス検査の結果が陰性	417人 (3%)
	今後お知らせする予定である	206人 (2%)
	その他(未記入含む)	941人 (7%)
合計	13,172人	

(※3) 元患者の方に一人でも投与の事実をお知らせした医療機関は798施設であった。

投与の年月について回答があった元患者数の投与年別の内訳

投与年	人数
昭和39年	0人
40年	7人
41年	8人
42年	12人
43年	15人
44年	18人
45年	19人
46年	22人
47年	25人
48年	35人
49年	48人
50年	49人
51年	64人
52年	86人
53年	124人
54年	199人
55年	293人
56年	349人
57年	473人
58年	831人
59年	1,332人
60年	1,655人
61年	2,326人
62年	2,808人
63年	1,652人
平成 元年	182人
2年	111人
3年	82人
4年	36人
5年	25人
6年	11人
計	12,897人

(5) 診療録等の保管状況

平成6年以前の診療録等が次のいずれかにより保管されている施設数
(括弧内は調査対象施設数に対する割合)

2,058施設 (31%) (※4)

(内訳) (※5)

診療録(カルテ)	1,530施設 (23%)
手術記録あるいは分娩記録	1,600施設 (24%)
製剤使用簿	138施設 (2%)
処方箋	140施設 (2%)
輸液箋あるいは注射指示箋	273施設 (4%)
レセプトの写し	80施設 (1%)
入院サマリーあるいは退院サマリー	292施設 (4%)
その他の書類	290施設 (4%)

(※4) 平成16年の調査では「昭和63年6月30日以前にフィブリノゲン製剤を投与した記録(診療録、使用簿など)が保管されていますか。」との設問であったのに対し、今回の調査では、「平成6年以前のカルテ等の各種書類が保管されていますか。」との設問であったため、保管していると回答した施設の割合が異なったものと思われる。

(※5) 厚生労働省ホームページ「C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ(フィブリノゲン製剤納入先医療機関名の再公表について)」の公表医療機関等リスト上の「カルテ等の有無」欄に、平成6年以前のカルテ等の記録が一部でも保管されている場合、△印を付していたが、さらに保管されている記録の保管期間、保管状況等を記載した。

Press Release

平成21年11月30日(月)
医薬食品局総務課医薬品副作用被害対策室
室長補佐：岡村 (内線) 2717
管理係長：近藤 (内線) 2718
(直通) 03-3595-2400

C型肝炎訴訟の和解について

本日、仙台地方裁判所において、下記のとおり和解が成立しましたので、お知らせします。

平成20年1月以降、同地裁に係属している原告(患者数4人)についての和解。製剤はいずれもフィブリノゲン製剤である。

上記の症状の内訳は、肝硬変1人、慢性肝炎1人、無症候性キャリア2人である。

(参考)

○和解等成立人数^{※1} 1305人

○新規提訴等人数^{※2} 1553人 (11月27日現在)

※1「和解等成立人数」は、今回の和解成立者は含まず、これまでに和解が成立した人数(患者数)である。また、調停が成立した4人を含む。

※2「新規提訴等人数」は、救済法施行後に提訴等し、訴状等が国に送達された人数(患者数)である。このうち、1097人は既に和解等が成立している。

Press Release

平成21年10月1日
医薬食品局総務課
(担当・内線) 奥村、丹羽(2722、2713)
(代表電話) 03(5253)1111
(ダイヤルイン) 03(3595)2377

報道関係者 各位

田辺三菱製薬株式会社等における個人情報の開示請求への対応等について

田辺三菱製薬株式会社から、同社及び株式会社ベネシスに対する個人情報の開示請求への対応状況等について報告がありました。その内容は別紙の通りです。

田辺三菱製薬株式会社等における個人情報の開示請求への対応等について
 (9月25日までの受付分及び回答分)

1. 個人情報保護法による株式会社ベネシスに対する開示請求について

- ・開示請求件数 103件(103)[17]
 ()は回答数 []は418例に含まれる数

※ 前回の公表分(8月26日までの受付分及び回答分)は以下の通り。

- ・開示請求件数 102件(102)[17]

2. 418例に関する田辺三菱製薬株式会社に対する情報照会請求について

- ・情報照会請求件数 3265件(3265)[33]
 ()は回答数 []は418例に含まれる数

※ 前回の公表分(8月26日までの受付分及び回答分)は以下の通り。

- ・情報照会請求件数 3264件(3264)[33]

以上

平成21年9月4日

医薬食品局血液対策課

(担当・内線) 課長 亀井 (2900)

企画官 光岡 (2901)

(電話代表) 03(3595)2395

(FAX) 03(3507)9064

報道関係者 各位

血液凝固因子製剤の納入先医療機関の調査について

血液凝固因子製剤の納入先医療機関を対象として、平成20年2月5日付で実施した血液凝固因子製剤の投与実態等の調査の結果について、平成21年9月1日までに回収した医療機関からの回答をとりまとめた状況についてお知らせいたします。

1. 調査等の状況

(1) 調査実施期間 平成20年2月5日～平成20年3月14日
 (ただし、現在も回収中)

(2) 対象製剤 28製剤

(3) 対象製剤納入企業数 12社(現在の存続会社は6社)

(4) 対象施設数

- ・企業から提出された対象製剤の納入先施設数 2,899施設(名称がカタカナのみの施設や不明施設等を含む)
- ・このうち、所在地等が不明であった施設を除いた2,630施設に調査票を送付

(5) 回答施設数

- ・調査票を送付した2,630施設のうち、2,441施設(93%)から回答がありました。
 (なお、118施設(4%)は廃院・住所不明等により調査票が未達でした)

2. 調査結果の概要

(1) 施設ごとの血液凝固因子製剤の投与の実態

A. 全て血友病の患者のみに投与した	921 施設 (34 施設)	32%
B. 書類等により製剤を患者へ投与した事実がないことを確認した	162 施設 (1 施設)	6%
C. 製剤を患者に投与したかどうか確認できない	774 施設 (8 施設)	27%
D. 血友病の患者にのみ製剤を投与したかどうか確認できない	437 施設	15%
E. 血友病以外の患者に製剤を投与したことを確認した	190 施設	7%
F. 未回答の施設	71 施設	2%
G. 文書が到達せず、他の情報も存在しないため分類不能	75 施設	3%
H. 住所等不明により文書を送付できなかった施設 (カタカナ名のみ及び名称不明含む)	269 施設	9%
合 計	2,899 施設	

※ かつこ内の数字は、調査票が未達であった 118 施設のうち、平成 8 年調査結果等の情報により分類された施設数。

この表のうち、C～Hの分類に該当する施設を、血友病以外の患者に血液凝固因子製剤を投与した可能性がある施設 (1,816 施設) として、ホームページで医療機関名等を公表しました。

(2) 血友病以外の患者への血液凝固因子製剤の投与実態

血友病以外の傷病で血液凝固因子製剤の投与が判明した医療機関数と元患者数

- ◆ 医療機関数 190 施設
- ◆ 元患者数 1,758 人

(なお、元患者数については、複数の製剤を重複して投与されている方もおられることから、集計上、のべ人数としている)

【内訳】

① 加熱・非加熱別の投与実態

- ◆ 非加熱製剤 1,447 人* (82%)
- ◆ 加熱製剤 311 人 (18%)

* なお、非加熱血液凝固因子製剤の投与実態を調査した平成 13 年調査の時点では、製剤の投与を受けたと特定された人数は 1,754 人であった。

② 製剤の種類ごとの投与実態

- ◆ 第Ⅷ因子製剤 161 人 (9%)
- ◆ 第Ⅸ因子製剤 1,593 人 (91%)
- ◆ その他製剤 4 人 (0%)

③ 対象製剤ごとの投与実態

非加熱第Ⅸ因子製剤	1 コンコエイト	78 人	非加熱第Ⅸ因子製剤	15 クリスマシン	983 人	
	2 プロフィレート	3 人		16 PPSB-ニチャク	218 人	
	3 コンファクト 8	4 人		17 コーナイン (ミドリ十字)	7 人	
	4 ヘモフィル S	1 人		18 コーナイン (カッター)	72 人	
	5 ヘモフィル H			19 プロブレックス	29 人	
	6 クリオプリン	5 人		20 ベノビール		
	7 コーエイト	6 人		21 クリスマシン HT	45 人	
	8 ハイクリオ	39 人		22 PPSB-HT「ニチャク」	177 人	
加熱第Ⅸ因子製剤	9 コンコエイト HT	9 人	加熱第Ⅸ因子製剤	23 ノバクト F		
	10 コンファクト F	14 人		24 コーナイン HT	14 人	
	11 ヘモフィル S-T			25 プロブレックス ST	48 人	
	12 ヘモフィル H-T			その他製剤	26 オートブレックス (非加熱)	
	13 コーエイト HT	1 人			27 ファイバ「イムノ」	2 人
	14 ハイクリオ HT	1 人			28 オートブレックス (加熱)	2 人
単純合計 (重複あり)				1,758 人		
重複投与を除く人数				1,651 人		

(3) 元患者の方へのお知らせの状況

患者総数 (重複投与を除く)	1,651 人	割合
お知らせした	436 人	26%
お知らせしていない	1,215 人	74%
投与後に原疾患等により死亡	(846 人)	(70%)
連絡先が不明又は連絡がつかない	(148 人)	(12%)
B型・C型肝炎陰性であることが判明したため	(31 人)	(3%)
今後お知らせする予定	(174 人)	(14%)
その他 (未記入含む)	(16 人)	(1%)

(別表)

投与年について回答があった元患者数の投与年別の内訳及び特定製剤の投与年別の内訳

投与年	人数				
	28 製剤 合計	特定製剤*			
		クリスマシン	PPSB- ニチヤク	コーナイン (ミドリ十字)	クリスマシン HT
昭和 47 年	0 人		0 人	0 人	
昭和 48 年	0 人		0 人	0 人	
昭和 49 年	4 人		4 人	0 人	
昭和 50 年	4 人		4 人	0 人	
昭和 51 年	7 人	0 人	7 人	0 人	
昭和 52 年	4 人	0 人	4 人	0 人	
昭和 53 年	68 人	56 人	0 人	7 人	
昭和 54 年	77 人	61 人	12 人	0 人	
昭和 55 年	131 人	112 人	7 人		
昭和 56 年	150 人	118 人	5 人		
昭和 57 年	221 人	156 人	25 人		
昭和 58 年	200 人	148 人	15 人		
昭和 59 年	176 人	108 人	21 人		
昭和 60 年	167 人	122 人	13 人		0 人
昭和 61 年	77 人	42 人	6 人		5 人
昭和 62 年	22 人	6 人	0 人		3 人
昭和 63 年	27 人	2 人	3 人		1 人
昭和 64 年 ／平成元年	24 人				14 人
平成 2 年	12 人				8 人
平成 3 年	3 人				3 人
平成 4 年	4 人				2 人
平成 5 年	1 人				0 人
平成 6 年	6 人				0 人
平成 7 年	6 人				
平成 8 年	7 人				
平成 9 年	16 人				
平成 10 年以降	183 人				
投与年不明	161 人	52 人	92 人	0 人	9 人
合計	1,758 人	983 人	218 人	7 人	45 人

※「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法」に規定する製剤



資料 7-5

Press Release

平成 21 年 9 月 4 日
 医薬食品局血液対策課
 (担当・内線) 企画官 光岡 (2901)
 課長補佐 難波江 (2905)
 (電話代表) 03(3595)2395
 (F A X) 03(3507)9064

報道関係者 各位

フィブリノゲン製剤納入医療機関への訪問調査について

- 趣旨
 フィブリノゲン製剤の納入が確認されている厚生労働省所管の医療機関に対し、今般、診療録等の保管状況を確認するとともに、投与事実の確認作業の実態等を把握するため、以下の要領で訪問調査を実施する。
- 調査対象施設 (別添の 15 医療機関)
 - (独) 国立病院機構の病院及び国立高度専門医療センター
 平成 19 年 11 月に行った文書調査に対し診療録等の記録が保管されていると回答している医療機関からフィブリノゲン製剤の納入実績を踏まえ選定した 10 医療機関
 ((独) 国立病院機構の病院 : 9、国立高度専門医療センター : 1)
 - 労災病院、社会保険病院及び厚生年金病院
 フィブリノゲン製剤の納入実績を踏まえ選定した 5 医療機関
- 調査のスケジュール
 本年 9 月に訪問調査を開始し、年内を目途に結果をとりまとめ、公表を行う予定。
 (参考) 昨年度においては、文書調査において診療録等の記録が保管されていないと回答した (独) 国立病院機構の 46 病院に対して、平成 20 年 10 月から 12 月にかけて訪問調査を行っている。

(別添)

○ 調査対象施設

1. (独) 国立病院機構病院
 - (1) 仙台医療センター
 - (2) 水戸医療センター
 - (3) 茨城東病院
 - (4) 大阪医療センター
 - (5) 刀根山病院
 - (6) 福山医療センター
 - (7) 普通寺病院
 - (8) 九州がんセンター
 - (9) 九州医療センター

2. 国立高度専門医療センター
 - (1) 国立循環器病センター

3. 労災病院
 - (1) 青森労災病院
 - (2) 大阪労災病院

4. 社会保険病院
 - (1) 社会保険徳山中央病院
 - (2) 社会保険小倉記念病院

5. 厚生年金病院
 - (1) 大阪厚生年金病院