

資料5

平成22年度血液事業部会運営委員会

開催日

- 第1回 5月18日(火)
- 第2回 8月11日(水)
- 第3回 11月24日(水)

主な議題

- 1. 感染症定期報告等
- 2. XMRVに関する文献報告への対応について
- 3. 第63回WHO総会決議について
- 4. 研究開発等における血液製剤の使用に関する指針の策定について
- 5. 日本赤十字社からの報告事項について
 - i. 血液事業の広域運営体制について
 - ii. 血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の導入準備について
- 6. フィブリノゲン製剤納入先医療機関調査について

資料

- 1. 血液製剤及び献血に関する感染症報告事項について
- 2. XMRVに関する報告について
- 3. 第63回WHO総会決議について
- 4. 研究開発等における血液製剤の使用に関する指針の策定について
- 5. 血液事業の広域運営体制について
- 6. 血小板製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術の導入準備等について
- 7. フィブリノゲン製剤等に関する報告について

供血者から始まる遡及調査実施状況

平成22年9月30日現在

対象期間	平成21年4月1日～ 平成22年3月31日			平成22年4月1日～ 平成22年9月30日		
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV
(1) 遡及調査実施内容						
① 調査の対象とした献血件数(個別NAT実施件数)						
1) 総数	1,806			866		
2) 個別件数	1,688	69	49	805	43	18
② 上記①のうち、調査の対象とした輸血用血液製剤の本数						
1) 総数	2,014			961		
2) 個別本数	1,877	84	53	899	41	21
③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数						
1) 総数	2,014			754		
2) 個別本数	1,877	84	53	710	28	16
(2) 個別NAT関連情報						
① 遡及調査実施対象[(1)①]のうち、個別NATの結果が陽性となった献血件数						
1) 総数	144			52		
2) 個別件数	144	0	0	52	0	0
② 上記①のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数						
1) 使用された本数	140	0	0	51	0	0
2) 医療機関調査中	0	0	0	0	0	0
3) 院内で廃棄	6	0	0	4	0	0
4) 不明	6	0	0	3	0	0
計	152	0	0	58	0	0
③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数						
1) 陽転事例	1	0	0	3	0	0
2) 非陽転事例	55	0	0	13	0	0
3) 死亡	55	0	0	25	0	0
4) 退院・未検査	19	0	0	8	0	0
5) 陽性だが輸血前不明	10	0	0	2	0	0
計	140	0	0	51	0	0
④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数						
報告件数	1	0	0	3	0	0

*血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(平成20年12月26日一部改正)に基づく遡及調査対応基準を適用。

HBV : HBs抗原CLEIA法確認試験(中和試験)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

: HBe抗体CLEIA法陽転の場合は遡及調査を行う。

HCV : HCV抗体CLEIA法陽転の血液及び前回の血液について個別NATを実施し、いずれかが陽性の場合は遡及調査を行う。

HIV : HIV抗体CLEIA法で陽転し、確認試験(WB法)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

共通 : スクリーニングNAT陽転の場合は遡及調査を行う。

平成22年度感染症報告事例のまとめについて

- 平成22年2月26日報告分から22年10月25日までに報告(新規及び追加)があった感染症報告(疑い事例を含む)は、献血者からの情報により開始した遡及調査によるものを除く。は、輸血用血液製剤28件である。輸血製剤を供給した献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は9例。
 (1) B型肝炎報告事例 : 23
 (2) C型肝炎報告事例 : 13
 (3) HIV感染症報告事例 : 0
 (4) その他感染症報告事例 : 25
- B型肝炎報告事例
 (1) 輸血前後に感染症検査でHBs抗原(又はHBV-DNA)等が陽転した事例は23例(輸血後NATで陰性又は輸血前後に陽性は2例)。
 (2) 血液製剤を供給した献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は9例。
 (3) 輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0例(劇症化例含む)である。
- C型肝炎報告事例
 (1) 輸血前後に抗体検査(又はHCV-RNA)等が陽転した事例は13例(輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は3例)。
 (2) 使用した血液製剤を提供した献血者の保管検体の個別NAT陽性事例は0例。
 (3) 輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0例。
- HIV報告事例
 (1) 輸血前後に抗体検査等が陽転した事例は0例。
 (2) 使用した血液製剤を提供した献血者の保管検体の個別NAT陽性事例は0例。
 (3) 輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0例。
- その他感染症報告事例
 (1) B型肝炎及びC型肝炎において、血液製剤を提供した献血者の保管検体の無菌試験陽性事例は0例。輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0例。

献血件数及びH I V抗体・核酸増幅検査陽性件数

年	献 血 件 数 (検 査 実 施 数)	陽性件数 ()内女性 []内核酸 増幅検査 のみ陽性	10万件 当たり
1987年 (昭和62年)	8,217,340	11 (1)	0.134
1988年 (昭和63年)	7,974,147	9 (1)	0.113
1989年 (平成元年)	7,876,682	13 (1)	0.165
1990年 (平成2年)	7,743,475	26 (6)	0.336
1991年 (平成3年)	8,071,937	29 (4)	0.359
1992年 (平成4年)	7,710,693	34 (7)	0.441
1993年 (平成5年)	7,205,514	35 (5)	0.486
1994年 (平成6年)	6,610,484	36 (5)	0.545
1995年 (平成7年)	6,298,706	46 (9)	0.730
1996年 (平成8年)	6,039,394	46 (5)	0.762
1997年 (平成9年)	5,998,760	54 (5)	0.900
1998年 (平成10年)	6,137,378	56 (4)	0.912
1999年 (平成11年)	6,139,205	64 (6)	1.042
2000年 (平成12年)	5,877,971	67 (4) [3]	1.140
2001年 (平成13年)	5,774,269	79 (1) [1]	1.368
2002年 (平成14年)	5,784,101	82 (5) [2]	1.418
2003年 (平成15年)	5,621,096	87 (8) [2]	1.548
2004年 (平成16年)	5,473,140	92 (4) [2]	1.681
2005年 (平成17年)	5,320,602	78 (3) [2]	1.466
2006年 (平成18年)	4,987,857	87 (5) [1]	1.744
2007年 (平成19年)	4,939,550	102 (3) [6]	2.065
2008年 (平成20年)	5,077,238	107 (3) [0]	2.107
2009年 (平成21年)	5,287,101	102 (6) [2]	1.929
2010年 (平成22年) (1~9月)	3,999,981 (速報値)	61 (3) [1]	1.525

- (注1)・昭和61年は、年中途から実施したことなどから、3,146,940件、うち、陽性件数11件(女性0)となっている。
- (注2)・抗体検査及び核酸増幅検査陽性の血液は廃棄され、製剤には使用されない。
・核酸増幅検査については、平成11年10月より全国的に実施している。
- (注3)・平成22年は、1月~9月の速報値で集計している。

XMRVの疫学に関する主な文献一覧(平成22年5月18日作成、平成22年11月24日改訂)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

【前立腺癌関係】

文献番号	文献名	XMRVの陽性率			検出法(組織)	報告国	要約
		前立腺がん	慢性疲労症候群	健康人			
1	Urisman A, et al., PLoS Pathog. 2006 Mar;2(3):e25. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant.	9/86 10.5% (遺伝子の型による) QQ 9/20 40% RQ 0/14 0% RR 15/2 1.9%			RT-PCR (前立腺)	米国	DNAアレイによって前立腺がん組織から新たなウイルス(XMRV)を発見した。RNASELにホモ型変異(QQ)にもつ前立腺癌の40%からXMRVが検出されたが、変異がない前立腺癌(RR)では1.9%であった。
2	Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Haland H, Aepfelbacher M, Schlomm T. J Clin Virol. 2008 Nov;43(3):277-83 Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer	1/87 1.2% (非家族性)		1/70 1.42%	RT-PCR (前立腺)	ドイツ	非家族性前立腺がん組織からXMRVの検出が試みられた。その結果、欧州北部においてはほとんど検出されなかった。但し、本研究において、RNASELにホモ型変異(QQ)をもつサンプルは6%未満であったことに注意を要する。
3	Hohn O, Krause H, Barbarotto P, Niederstadt L, Beimforde N, Denner J, Miller K, Kurth R, Bannert N. Retrovirology. 2009 Oct;16:6-92. Lack of evidence for xenotropic murine leukemia virus-related virus(XMRV) in German prostate cancer patients	0/589 0% (PCR) 0/146 0% (抗体)		0/5 0% (抗体)	PCR, RT-PCR (前立腺) ELISA(血清)	ドイツ	589例(78例の RNASELホモ型変異型を含む)の前立腺癌組織からDNAとRNAを抽出し、核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子の有無を調べたが検出できなかった。また、血清中からもXMRVに反応する抗体は検出できなかった。
4	Schlaberg R, Choe DJ, Brown KR, Thaker HM, Singh IR, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Sep 22;106(38):16351-6 XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors	14/233 6.2% PCR 54/233 23% ウイルス抗原		2/101 2% PCR 4/101 4% ウイルス抗原	PCR (前立腺) PCR 組織染色 (前立腺)	米国	233例の前立腺癌中14例からPCR法によってXMRV遺伝子が検出された。RNASELの変異とは関連がなかった。XMRVのタンパクは上皮細胞に存在していた。
13	Danielson B.P., Ayala G.E., and Kimata J.T. JID.2010 Nov.202:1470-77 Detection of xenotropic murine leukemia virus-related virus in normal and tumor tissue of patients from the southern United States with prostate cancer is dependent on specific polymerase chain reaction conditions	32/144 22.2%			PCR (前立腺)	米国(南部)	米国の南部にある州での前立腺癌患者からXMRV遺伝子の検出を行なった。前立腺癌の生検標本からDNAを抽出し、PCRを実施(増幅)した。32例が陽性であった。内28例は正常組織と癌組織を独立に検討でき、18例は両方とも陽性であった。XMRV陽性例ではRNASEL遺伝子の変異やgleason score(病理組織分類)との間に有意な差は認められなかった。
14	Aloia AL, Sfanos KS, Isaacs WB, Zheng Q, Maldarelli F, De Marzo AM, Rein A. Cancer Res. Published Online First October 21, 2010 XMRV: A New Virus in Prostate Cancer?	0/約800 0%			PCR (前立腺) 組織染色 (前立腺)		約800の前立腺癌標本について、リアルタイムPCRと免疫組織染色を用い、XMRVの検出を試みた。その結果、前立腺癌にXMRVは見られなかった。XMRVは実際にはヒトには感染を起こしていない可能性がある。もし感染していても、このデータは前立腺癌との因果関係を支持しない。

XMRVの疫学に関する主な文献一覧(平成22年5月18日作成、平成22年11月24日改訂)

血液事業部会運営委員会委員 岡田 義昭

【慢性疲労症候群関係】

文献番号	文献名	XMRVの陽性率			検出法(組織)	報告国	要約
		前立腺がん	慢性疲労症候群	健康人			
5	Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagini RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA. Science. 2009 Oct 23;326(5952):585-9 Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome		68/101 67%	8/218 3.7%	PCR (末梢単核球)	米国	慢性疲労症候群(CFS)患者の67%からXMRV遺伝子が検出され、XMRVに感染したCFS患者の細胞や血液中に感染性ウイルスが存在した。また、一部の症例ではウイルスと抗体が共存していた。健康人の3.7%からもXMRVが検出された。CFS由来のXMRVは塩基配列が前立腺癌由来のものと同クラスターを形成していた。
6	Erwein O, Kaye S, McClure MO, Weber J, Wills G, Collier D, Wessely S, Cleare A. PLoS One. 2010 Jan 6;5(1):e8519. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome		0/186 0%		PCR (全血)	イギリス	慢性疲労症候群186例を対象に全血から核酸増幅法によるXMRV遺伝子の検出を行ったが、検出できなかった。
7	Groom HC, Boucherit VC, Makinson K, Randal E, Baptista S, Hagan S, Gow JW, Mattes FM, Breuer J, Kerr JR, Stoye JP, Bishop KN. Retrovirology. 2010 Feb 15;7:10 Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome		0/136 0% DNA 0/140 0% RNA	0/95 0% DNA 0/141 0% RNA	PCR(全血) RT-PCR(血清)	イギリス	全血及び血清から核酸を抽出し、核酸増幅法を用いてXMRVの遺伝子を検出したが、慢性疲労症候群及び健康人から検出されなかった。
8	van Kuppeveld FJ, de Jong AS, Lanke KH, Verhaegh GW, Melchers WJ, Swanink CM, Blijenberg G, Netea MG, Galama JM, van der Meer JW. BMJ. 2010 Feb 25;340:c1018 Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort		0/32 0% RNA	0/43 0% RNA	RT-PCR (末梢単核球)	オランダ	1991~1992年に凍結保存されていた末梢単核球からRNAを抽出し、核酸増幅法によってXMRV遺伝子を検出したが、慢性疲労症候群及び健康人から1例も検出されなかった。
9	Switzer WM, Jia H, Hohn O, Zheng HQ, Tang S, Shankar A, Bannert N, Simmons G, Hendry RM, Falkenberg VR, Reeves WC, Heineke W. Retrovirology 2010, 7:57 Absence of evidence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus infection in persons with Chronic Fatigue Syndrome and healthy controls in the United States		0/51 0% DNA	0/56 0% DNA	PCR (末梢単核球) 免疫学的試験	米国	米国カンザス州とジョージア州のCFS患者51名とコントロール56名の血清について、PCRと抗体検査が行われた。その結果、いずれからもXMRVは検出されなかった。この結果は、XMRVとCFSの関係を支持しない。
10	Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, and Alter H.J. PNAS. 2010;107:1470-77 Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors		32/37 86.5% DNA (XMRVとは異なるウイルス)	3/44 6.8% DNA (XMRVとは異なるウイルス)	PCR (末梢単核球)	米国	既に報告されている gag領域のプライマーを用いて37人のCFS末梢血を解析したところ、32人からマウス白血球に類似したレトロウイルスが検出された。塩基配列からは、XMRVよりもpolytropic(多様指向性)マウス内因性レトロウイルスに類似していた。
11	Barnes E, Flanagan P, Brown A, Robinson N, Brown H, McClure M, Oxenius A, Collier J, Weber J, Gunthard H.F., Hirschel B, Fidler S., Phillips R., and Frater J. JID 2010 Failure to detect xenotropic murine leukemia virus-related virus in blood of individuals at high risk of blood-borne viral infection		0/151 0% DNA 0/79 0% RNA		PCR (末梢単核球) RT-PCR (血清)	英国 西ヨーロッパ	英国と西ヨーロッパの HIV-1感染者163人(慢性期84人、急性期79人)とHCV感染者67人(慢性期)において、慢性感染者からは DNA、急性期にある感染者からはRNAを抽出し、NAT検査を実施したが、XMRVの遺伝子は検出できなかった。さらにgagに対するT細胞の反応性も63人で検討したが、反応性は認められなかった。以上から、英国や西ヨーロッパでは血液や性的感染リスクを持つヒトでのXMRV感染率は高くなかった。
12	Hnrich T.J., Li J.Z., Felsenstein D., Kotton C.N., Plenge R.M., Pereyra F., Marty F.M., Lin N.H., Grazioso P., Crochiere D.M., Eggers D., Krutzkes D.R., and Tsibris A.M.N. JID.2010 Xenotropic murine leukemia virus-related virus prevalence in patients with chronic fatigue syndrome or chronic immunomodulatory conditions		0/198 0% DNA	0/95 0% DNA	PCR (末梢単核球)	米国	ポストン周辺にある大学病院において、XMRV感染の頻度を調べるためにCFS32人、HIV感染者43人、幹細胞及び臓器移植患者26人、関節リウマチ(RA)患者97人、RAのコントロールの患者95人計230人からDNAを抽出し、NAT検査を行なった。XMRVの遺伝子は検出できなかった。

諸外国における慢性疲労症候群罹患者に対する献血制限について

平成22年11月現在

1. 現時点において、XMRV 感染リスクに対する予防的措置として、既往歴も含め、慢性疲労症候群罹患者に対する献血制限の実施が確認されている国

カナダ（除くケベック州）・・・別添1
オーストラリア・・・別添2
ニュージーランド・・・別添3

なお、イギリスは、現時点では慢性疲労症候群と XMRV との関係を示す疫学的エビデンスはないとした上で、ドナーの健康確保の観点から、既往歴も含めた献血制限を実施している（別添4）。

2. 献血時に健康であることを前提とした上で、現時点において、慢性疲労症候群の既往歴まで含めた献血制限は勧告・実施していない国

米国（FDA）（注）・・・別添5
カナダ・ケベック州・・・別添6
日本

（注）なお、AABB（米国血液銀行協会）は、慢性疲労症候群の既往がある方の献血の辞退を促すよう、会員に対し自主的に勧告している。（別添7）

その他の欧州諸国については、現在調査中。

（血液対策課調べ）

Indefinite Deferral for History of Chronic Fatigue Syndrome

Canadian Blood Services is undertaking a deferral to protect blood product recipients from any potential risk that could come from a link between Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus (XMRV) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS). XMRV is a type of retrovirus originating in mice ("murine" relates to mice).

Although the media is reporting that XMRV may be a threat to the blood supply, the deferral Canadian Blood Services is undertaking at this point relates to those patients with a history of CFS only. At this point there is no evidence that XMRV causes any disease in humans. This new information has reported association, but not causality.

Today, donors who have a history of CFS and who are well again are allowed to donate blood. Under the new deferral, it is this group that will no longer be able to donate blood at Canadian Blood Services' clinics. Blood donors with a history of CFS represent a very small segment of Canadian Blood Services' donor base, so the impact on the blood supply will be minimal.

Donors with active cases of CFS don't usually come in to donate blood because they are not feeling well. Historically, however, Canadian Blood Services has allowed people with a history of the illness to donate. This is what will change with the new deferral.

Health Canada, the body that regulates Canadian Blood Services, has approved this deferral. Implementation will occur in late April.

It is important to note that the available data related to the link between XMRV and CFS is conflicting. While it has been reported to have a strong association in American patients, the finding has not been substantiated in patients in the UK or the Netherlands, suggesting some geographic differences in the pattern of virus spread. Furthermore, there are as yet no data confirming that XMRV causes disease. So at this time, it is not possible to quantify the risk a donor with a history of CFS could pose to a blood recipient.

Once the scientific community understands more about the role of XMRV or other viruses in relation to chronic fatigue, Canadian Blood Services will revisit the deferral decision to determine whether the deferral is still warranted. Canadian Blood Services is part of an inter-agency North American task force led by the American Association of Blood Banks (AABB) that is investigating the XMRV issue.

How Canadian Blood Services currently handles potential threats to the blood supply system:

Canadian Blood Services operates one of the safest blood systems in the world. An essential element of our commitment to safety is our multilayered approach to ensuring that our blood products meet the highest level of safety available.

Before they donate, donors are asked an extensive list of questions about their behaviour and about their health status. People, who are unhealthy, including those with symptomatic diseases, are deferred from donation.

The organization then subjects each and every donation to a variety of blood screening tests for pathogens that are known to be transmissible by blood transfusion including HIV and the hepatitis B and C viruses.

Canadian Blood Services also maintains strong international networks with other blood systems to monitor the behaviour of possible pathogenic threats to the blood supply, so that if a new pathogen appears we can be ready to respond to the threat.



Published on *Australian Red Cross Blood Service* (<http://www.donateblood.com.au>)

[Home](#) > [News & Events](#) > Blood Service updates CFS donor policy

Blood Service updates CFS donor policy

23/04/2010

The Blood Service has decided to indefinitely defer donors with Chronic Fatigue Syndrome (CFS).

The Australian Red Cross Blood Service will indefinitely defer donors who have been diagnosed with Chronic Fatigue Syndrome (CFS).

This follows recent research, describing a possible link between chronic fatigue, and a retrovirus called Xenotropic Murine leukaemia virus-related Virus (XMRV).

As the Blood Service currently defers donors who have CFS, this change will delay their return to donating until there is more scientific literature on the possible viral link.

The number one priority of the Blood Service remains the safety of Australia's blood supply.

Blood Service specialist, Dr Tony Keller, said eligibility to donate is always a balance between risk and benefit.

"There is at present no test available for CFS or XMRV, but our donor questionnaire alerts us when someone has CFS. Very few donors will be affected by this decision," Dr Keller said.

"The science on this internationally is unclear. The recent North American research findings haven't been supported by research undertaken in Europe, and there is currently no Australian research on XMRV.

"We will review our decision in two years time, when further studies into the virus have been done."

The Blood Service currently has 570,000 donors a year. In the past two years, there have been only 70 donors deferred due to Chronic Fatigue Syndrome.

We are writing to a small number of donors to notify them of this change.

[National News & Events](#)



Keyword search



[Home](#) [Donating](#) [Where To Donate](#) [Story Board](#) [About Blood](#) [Resources & Links](#) [Get Involved](#) [Careers](#) [Latest News](#) [NZBS Supporters](#) [Contact Us](#)

Detailed Eligibility Criteria and FAQ's

Antibiotics - I am taking antibiotics. Can I donate?
 Accidents - I was involved in an accident and had stitches or other treatment. Can I donate?
 Acne - I have active acne. Can I donate?
 Acupuncture - I have just had acupuncture. Can I donate?
 Addiction - Drugs. Can I donate if I have every injected or taken drugs?
 Age - How does age affect my ability to donate?
 Alcohol - I had several alcoholic drinks before going to give blood. Can I donate?
 Allergy - I am allergic to one of the following: dust / a food / a medicine / an insect sting / other. Can I donate?
 Anaemia - I have been anaemic. Can I donate?
 Angioplasty - I have had an angioplasty. Can I donate?
 Antibiotics - I am taking antibiotics. Can I donate?
 Antidepressants - I take an antidepressant. Can I donate?
 Arrhythmia - I have abnormal heart beats or I am being treated for an abnormal heart beat. Can I donate?
 Arthritis - I have arthritis. Can I donate?
 Asthma - I have asthma. Can I donate?
 Bleeding disorder - I have been diagnosed with a bleeding condition/disorder. Can I donate?
 Blood borne diseases - what is tested for?
 Blood pressure - I take high blood pressure medicine. Can I donate?
 Blood transfusion - I have had a blood transfusion. Can I donate?
 Blood volume - What is the volume of blood in a person's body?
 Body piercing - I have just had a part of my body pierced. Can I donate?
 Breast-feeding - I am breast-feeding. Can I donate?
 Cancer - I had cancer. Can I donate?
 Chicken pox - I have chicken pox. Can I donate?
 Childbirth - How long after the birth of my baby. Can I donate?
 Cholecystectomy - I have had my gall bladder removed. Can I donate?
 Cholecystitis - I have had cholecystitis recently. Can I donate?
 Cholesterol - I take medication for cholesterol reduction. Can I donate?
 Chronic fatigue syndrome - I have had chronic fatigue syndrome. Can I donate?
 People with a diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome are permanently deferred from donating blood in New Zealand.
 Coeliac Disease - I have Coeliac Disease. Can I donate?
 Cold sores - Can I donate if I have a cold sore?
 Colds - I have a cold. Can I donate?
 Concussion - I was knocked unconscious. Can I donate?
 Condoms - What if I use Condoms Every Time?
 Conjunctivitis - I have conjunctivitis. Can I donate?
 Contraceptive pill - I take birth control pills. Can I donate?
 Corneal Graft - Corneal transplant. I have had a corneal transplant. Can I donate?
 Correctional institutions - Why doesn't the NZ Blood Service collect blood from inmates of correctional institutions?
 Crohn's Disease - I have Crohn's Disease. Can I donate?
 Cystitis - I have had cystitis recently. Can I donate?
 Cytomegalovirus (CMV) infection - I have been diagnosed with cytomegalovirus infection. Can I donate?
 Deep vein thrombosis (DVT) - I have had a deep vein thrombosis in a leg. Can I donate?
 Dengue fever - I had dengue fever. Can I donate?
 Dental treatment - I have just been to the dentist. Can I donate?
 Depression - I am being treated for depression. Can I donate?
 Dermatitis - I have dermatitis. Can I donate?
 Diabetes - I am diabetic. Can I donate?
 Diarrhoea - I have diarrhoea. Can I donate?
 Disability - I have a physical disability. Can I donate?
 Diverticulitis/diverticulosis - I have diverticulitis or diverticulosis. Can I donate?
 Drug use (recreational) - Can I still donate blood even if I have taken recreational drugs?
 Ear piercings - I have had had my ears pierced. Can I still donate blood?

Am I Eligible?

Why should I donate blood?

The Donation Process

Different ways to donate

Corporate Blood Donors

Detailed Eligibility Criteria & FAQ's

Make an appointment to donate

Information Leaflets for Donors

Information Videos for Donors

Media Statement

8 November 2010



Blood and Transplant

MS033/10

ME/CFS sufferers permanently deferred from giving blood

From 1 November 2010, people with Myalgic Encephalitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME) were permanently deferred from giving blood in the UK.

The change to donor selection guidelines, which applied across all four UK Blood Services, was as a result of recommendations by the UK Blood Services Standing Advisory Committee on the Care and Selection of Donors, and Joint Professional Advisory Committee (JPAC).

In the past, donors with a history of ME/CFS could give blood, provided they had completely recovered and were feeling well.

However, as ME/CFS is a condition where people can relapse and become ill again, donor selection guidelines were changed as a precaution to protect the donor's safety by ensuring the condition is not made worse by donating blood. There is no evidence that a donation from a donor with this condition could in any way harm a patient.

This change brought donor selection guidelines for ME/CFS into line with other conditions where individuals are permanently excluded from blood donation to protect their own health.

Ends

For further information, please contact the NHSBT press office on 0117 969 2444, at pressoffice@nhsbt.nhs.uk or out of hours on 07659 133583.

Notes to Editors

- Donor selection guidelines relating to donor safety are recommended by the UK Blood Services Standing Advisory Committee on the Care and Selection of Donors, and Joint Professional Advisory Committee (JPAC)
- The change to donor selection guidelines for ME/CFS applies across all four UK Blood Services – NHS Blood and Transplant (NHSBT) for England and North Wales; the Scottish National Blood Transfusion Service (SNBTS); the Welsh Blood Service (WBS); and the Northern Ireland Blood Service (NIBTS)

- NHS Blood and Transplant (NHSBT) is a Special Health Authority in the NHS. It is the organ donor organisation for the UK and is responsible for matching and allocating donated organs. Its remit also includes the provision of a reliable, efficient supply of blood and associated services to the NHS in England and North Wales
- In October 2009 a study from the United States suggested a link between the virus XMRV and Chronic Fatigue Syndrome. This was reviewed and discussed in the relevant advisory committees. Further studies by the Centres for Disease Control in the US and a number in Europe have failed to demonstrate a link between XMRV infection and CFS. Currently there is no epidemiological evidence of a link between XMRV and CFS in the UK. The research on XMRV has been considered by the relevant UK Blood Services/DH advisory committees; there is no current evidence of a threat to public health in the UK; and this will be kept under review by those committees in the light of any new evidence.

Vaccines, Blood & Biologics

New study on the detection of murine leukemia virus-related virus gene sequences in the blood of patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and healthy blood donors - Questions and Answers

Questions and Answers

1. What are murine leukemia viruses?

Murine leukemia viruses (MLV) are retroviruses known to cause cancer in certain mice. In 2006, investigators found that a type of MLV, called xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV), could potentially infect humans. XMRV is one of a number of MLVs that appear to be transmitted to humans.

2. What is CFS?

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a debilitating disorder defined solely by clinical symptoms and the absence of other causes. It's unknown what causes CFS.

3. Has MLV or XMRV previously been associated with CFS or other disease?

A previous study, published in the journal [Lombardi et al. *Science* October 23, 2009 326: 585], reported finding XMRV in a high percentage of CFS patients and a small percentage of healthy blood donors. However, other studies conducted in the U.S., Netherlands, and UK did not detect evidence of XMRV or other MLV-related viruses in CFS patients.

XMRV was first identified in tissue samples from some prostate cancer patients in 2006. However, one subsequent study failed to find XMRV in prostate cancer tissues, and another study found the virus only rarely in such tissues.

4. What did the new study evaluate?

Investigators from the Food and Drug Administration's (FDA) Center for Biologics Evaluation and Research, the National Institutes of Health (NIH) Clinical Center, and Harvard Medical School have published a study in the scientific journal *Proceedings of the National Academy of Sciences* that examines the presence of MLVs in blood collected from two groups -- patients diagnosed with CFS and healthy blood donors.

This study tested blood samples collected from the New England area in the mid-1990s from 37 patients diagnosed with CFS, as well as samples from 44 healthy blood donors collected in the Clinical Center Blood Bank, NIH, between 2003 and 2006. Investigators performed DNA sequencing on each sample that produced positive product for verification of MLV-like gene sequences. Diverse MLV gene sequences, similar to that of the recently discovered XMRV, were identified in samples from 32 of the 37 patients with CFS (86.5%) and 3 of the 44 (6.8%) healthy blood donors that were tested.

Follow-up samples were collected from 8 of the CFS patients in 2010, and 7 of these again tested positive for MLV-like gene sequences.

5. What did the new study conclude?

This study supports a previous investigation [Lombardi et al. *Science* October 23, 2009 326: 585] that showed XMRV, a genetic variant of MLV-like viruses, to be present in the blood of people with CFS. The study demonstrates a strong association between a diagnosis of CFS and the presence of MLV-like virus gene sequences in the blood. The study also showed that MLV-like viral gene sequences were detected in a small fraction of healthy blood donors. Although the statistical association with CFS is strong, this study does NOT prove that these retroviruses are the cause of CFS. Further studies are necessary to determine if XMRV or other MLV-related viruses can cause CFS.

6. Are there studies that support different conclusions?

Some previous studies from the United States (including a study by the Centers for Disease Control and Prevention), the United Kingdom and the Netherlands reported finding no evidence of XMRV or other MLV-related infections in people with CFS. These different findings could be caused by a variety of factors (for example, difference in study populations), and underscore the need for additional studies and standardized methods.

7. Can MLV or XMRV be transmitted by blood or tissue products?

Additional research is needed to investigate the possibility that these MLV-related viruses and XMRV may be transmitted by blood or human tissue and are capable of causing disease. Investigators at FDA, NIH, CDC and other scientific institutions are in the process of conducting studies to verify the capabilities of the tests used by the different laboratories for the detection of XMRV or MLV-related viruses in blood. These studies are intended to develop and standardize a highly sensitive and specific XMRV test to better study its association with disease, as well as the possibility that XMRV can be transmitted to blood or tissue recipients.

8. What are the implications for blood donors?

At present, FDA does not have a donor policy specific to XMRV or other MLVs. There is currently no evidence that XMRV or MLVs are transmitted by transfusion in humans or that XMRV or other MLVs cause human disease. FDA regulations require that donors be in good health at the time of donation.

9. Does FDA agree with the AABB recommendation to discourage donation by people with history of CFS?

FDA does not object to the AABB recommendation. The AABB recommendation is consistent with a long-standing position of the Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome (CFIDS) Association of America that individuals with CFS voluntarily should not donate blood.

10. How are the differences between the CDC and FDA study results being evaluated?

Differences in the results could reflect differences in the patient populations that provided the samples. Alternatively, undefined differences in the method of sample preparation could be contributing to the discordant test results. All of the scientists involved are working collaboratively to design experiments to quickly answer this scientifically puzzling question. An independent investigator at the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) set up a test set of 36 samples, including known positives and presumed negatives. Both the FDA/NIH and CDC labs participated in this test, and the results showed that both labs were able to detect XMRV present at low levels in blinded samples. Additionally, the CDC laboratory provided 82 samples from their published negative study to FDA, who tested the samples blindly. Initial analysis shows that the FDA test results are generally consistent with CDC, with no XMRV-positive results in the CFS samples CDC provided (34 samples were tested, 31 were negative, 3 were indeterminate).

11. What do these findings mean to CFS patients and clinicians who treat them?

Although this study found MLV-like viral gene sequences in a high percentage of CFS patients, this does not prove that these retroviruses are the cause of CFS or of any other disease. Moreover, other studies have not found evidence of such retroviruses in patients with CFS. Further studies are necessary to determine if XMRV or other MLV-like viruses are reproducibly associated with CFS, and if so whether the virus is a causative agent or a harmless co-traveler. The different findings from various studies reinforce the need for more research--including careful analysis of other cohorts of CFS patients from different geographic regions, studies of larger populations of healthy people, and testing of transmissibility of the agents through blood transfusions in animal models. FDA, NIH, and CDC have and will continue to collaborate with other agencies and groups involved in this research.

8.6.1 XMRV

The Vice-President, Medical Affairs presented the recommendation of the SAC and the RRAC. For many years now, Héma-Québec has accepted donors with a history of chronic fatigue syndrome (CFS) if they feel well on the day of the donation. As a result of the recent report of an association between CFS and XMRV (xenotropic murine leukemia virus-related virus), Héma-Québec management has decided to re-examine this criteria. The diagnostic criteria for CFS were described briefly. This syndrome is not new. Its manifestations have been reported for a long time. However, its etiology remains unknown. XMRV was also described. Its epidemiology and means of transmission remain unknown at present. A recent study identified a good proportion of people suffering from CFS as carriers of the XMRV. Subsequently, three other studies were unable to find positive subjects. In scientific circles, the first study is contested. Furthermore, the conflicting results of these studies cannot be clearly explained. These conflicting results were then discussed. It was also noted that there is no medical evidence demonstrating that CFS is transmitted by transfusion. However, some organizations have already taken measures in this respect. Specifically, the AABB recommends indefinitely prohibiting donors who have been diagnosed as infected with the XMRV. In the United States, the CFS Advisory Committee recommended prohibiting blood donors with CFS, although no measure has been announced by the FDA. As for the CBS, it has decided to prohibit donors with a history of CFS on a permanent basis (only if the information is provided spontaneously by the donor; no question is asked systematically). Australia and New Zealand have adopted the same measures as the CBS. The risk management options have been reviewed by the advisory committees and, for the reasons mentioned below, the option of the status quo is recommended by the SAC and the RRAC:

- CFS is not an emerging disease.
- Although several micro-organisms have been studied, no etiological link has been established between them and CFS.
- Specifically in terms of XMRV, only one of the four studies found a link with CFS.
- Symptomatic donors (with an active illness) are already prohibited.
- There is no evidence that CFS is transmitted through transfusion.

It was also mentioned that the Management Committee tracks XMRV at each meeting.

It was moved, duly seconded and unanimously resolved **to maintain the selection criteria for chronic fatigue syndrome (CFS), namely to accept donors with a history of CFS if they feel well on the day of the donation.**



AABB > [Press Room](#) > Recommendation on Chronic Fatigue Syndrome and Blood Donation

Recommendation on Chronic Fatigue Syndrome and Blood Donation

The AABB Interorganizational Task Force on Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus reviewed the risk of transfusion transmission of XMRV by individuals with chronic fatigue syndrome (CFS). The task force presented its recommendations to the AABB Board of Directors, which approved an interim measure intended to prevent patients with a current or past diagnosis of CFS from donating blood or blood components.

AABB released an [Association Bulletin](#) today recommending that, as an interim measure until further definitive data are available, its member blood collectors, through the use of donor information materials available at the donation site, actively discourage potential donors who have been diagnosed by a physician with CFS [also known as chronic fatigue and immune dysfunction syndrome (CFIDS) or myalgic encephalomyelitis (ME)] from donating blood or blood components.

The task force includes representatives from the blood community, patient advocacy representatives, XMRV subject matter experts and liaisons from several government agencies, including the Office of the Assistant Secretary for Health, the Centers for Disease Control and Prevention, the Food and Drug Administration and the National Institutes of Health.

AABB member institutions are required to follow all federal regulations regarding donor eligibility. At present, there are no specific regulations for deferral of individuals with diseases or syndromes that have been linked to XMRV.

AABB appreciates all individuals who want to donate blood but strongly urges that only those who are eligible and healthy do so.

Last updated: June 18, 2010

RESOURCES

[AABB XMRV Fact Sheet](#)

[CDC XMRV Fact Sheet](#)

[Association Bulletin #10-03 - Chronic Fatigue Syndrome and Blood Donation \(member content\)](#)

平成22年度第3回血液事業部会 運営委員会提出資料

「慢性疲労症候群」(Chronic Fatigue Syndrome ; CFS) について

関西福祉科学大学 倉恒弘彦

【概要】

慢性疲労症候群 (Chronic Fatigue Syndrome; CFS) とは、健康に生活していた人が風邪などに罹患したことがきっかけとなり、それ以降原因不明の強い全身倦怠感とともに、微熱、頭痛、筋肉痛、思考力の低下、抑うつ、不安などが長期に続いて健全な生活が送れなくなるという病態であり、CDC (米国疾病対策センター) により 1988 年に提唱された比較的新しい疾患概念である。

【患者数】

1999 年の厚生労働省研究班 (班長: 木谷照夫、大阪大学医学部) による疫学調査 (名古屋地区 4000 名を対象、有効回答数 3015) では一般地域住民の約 0.3% が CFS に該当していた。2004 年の文部科学省研究班 (代表研究者: 渡辺恭良、大阪市立大学) による疫学調査 (大阪地区の一般地域住民を対象、有効回答数 2742) でも約 0.3% が CFS に該当しており、日本における 15-65 歳の CFS 患者数は約 24 万人と推定される。

【症状】

慢性的な疲労感とともに、発熱、リンパ節腫大、咽頭痛などの感染症様症状、頭痛、筋肉痛、関節痛、脱力感などの膠原病様症状、睡眠障害、思考力低下、抑うつ、不安などの精神・神経症様症状などの多彩な症状が認められる。

【原因】

種々の生活環境ストレスによって引き起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、免疫力の低下に伴って種々のウイルスの再活性化が惹起され、これを制御するために産生されたインターフェロン (IFN) などのサイトカインが脳・神経系の機能障害を生じていると思われる。

【治療】

確実に有効な治療法は確立していないが、以下の治療法が試みられる。

抗酸化療法 (ビタミンC大量、CoQ10 など)、免疫賦活療法 (漢方薬など)、向精神薬 (SSRI、抗うつ薬、抗不安薬など)、精神療法 (認知行動療法)

日本における CFS と XMRV との関係について

関西福祉科学大学 倉恒弘彦

目的：昨年より米国で問題になってきた CFS と XMRV 感染症との関係を日本においても明らかにするため、以下の検討を行った。

対象：大阪市立大学医学部疲労クリニカルセンターに通院中の CFS 患者 100 名
(木谷研究班 CFS 診断基準、CDC の CFS 診断基準を満たす患者)

方法：

1. 抗体検査：XMRV のウイルス粒子 (タンパク質) を抗原として、検体中の抗体の有無をイムノブロットング法により解析した。
2. DNA 検査：末梢血単核球から DNA を抽出し、XMRV DNA の有無を genomic-PCR 法により解析した。
3. 上記解析は、京都大学ウイルス研究所の 2 カ所の研究部門 (宮沢先生、小柳先生)、大阪府赤十字血液センター研究部 (古田先生) の 3 カ所に血液検体を送付して実施した。

結果：

1. CFS 患者において XMRV の Gag カプシド蛋白に対する抗体が 100 例中 2 名に認められたが (陽性率 2.0%)、健常者 500 名の陽性率 1.6% と比較して有意な差は認めなかった。また、その他のウイルス蛋白に対する抗体は認められなかった。
2. XMRV DNA については、上記 PCR 解析で陽性例は認めなかった。

結論：

現時点の調査結果からは、日本における CFS と XMRV 感染症との関係は認めなかった。しかし、今回用いた検査法の感度を高めると検出される可能性も否定できないため、引き続き調査研究を行う必要がある。

第63回世界保健総会
議題 11.17

WHA63.12
2010/05/21

血液製剤の入手可能性、安全性及び品質

第63回世界保健総会は、

血液の安全性、世界献血者デーの設立の提案に関するWHA58.13決議と、人間の血液と血液製剤の利用と供給に関するWHA28.72決議以来のこれまでの関連決議は、国家的に統制された持続可能な血液事業の推進と、血液事業の実施を管理するための効果的な法律の制定を加盟国に対して要請したことを想起し、

もし特殊な事情がないのであれば、自発的な無償の献血に基づいた安全な血液成分の供給における国内自給の達成とその供給の保障は、血液の不足を防ぎ、患者の輸血の必要性を満たすための重要な国家目標であるということを認識し、

血友病や免疫疾患の治療のための血漿分画製剤は、WHO必須医薬品モデルリスト^{*}に含まれ、かつ、開発途上国によるアクセスを容易にする必要があることを認識し、

特に血漿分画製剤をはじめとした血液製剤への国際的不平等なアクセスにより、輸血を必要としている深刻な先天性及び後天性疾患の患者が、十分な治療がなされないままにされているということを懸念し、

血漿分画製剤の国際的な入手可能性を制約している主要な要因は、分画のための国際的に認められた基準を満たしている血漿の不十分な供給であると認識し、

開発途上国において、輸血用血液製剤を用いた治療が徐々に医療行為に取り入れられるようになり、それによって回収された血漿の増加量は、彼らの需要を満たすための血漿分画製剤に利用できるようにすべきであるということに留意し、

開発途上国においては、血液成分の分離技術及び分画能力が欠如しており、開発途上国からの血漿は、血液事業者における不十分な規制と不適切な施行のため、委託分画にはしばしば受け入れ難く、結果としてかなりの血漿の浪費があることを懸念し、

^{*} WHO 必須医薬品モデルリストは、感染性及び非感染性の疾病に対する安全かつ有効な治療をあわせて提供することができる個々の医薬品を特定する。このリストは、世界中で起こる様々な深刻な状況を防止治療するために必要である血漿分画製剤（すなわち、免疫グロブリンと凝固因子）を含む。

分画のための血漿の適合性を保証することは、法的に規制された国の血液事業のなかで国家的に調整された持続可能な血漿プログラムの設立を必要とするということを確信し、

血漿を集める能力は限られ、世界的な需要を満たすだけの製剤を製造するには十分ではないので、すべての国が、自国の需要を満たすための自発的な無償献血由来の許容できる品質と安全性の血漿を集めるための能力を持つことが不可欠であるということを認識し、

分画は出来る限り採血地に近いところでなされるべきであり、国の血漿分画能力が欠如しているところでは、他国における分画能力の供給の選択肢があるべきであるということに留意し、血漿の供給国において、血漿分画製剤の供給は自国の需要を満たすために利用できるということを保証し、

需要を満たすのに十分な血液製剤の供給を確保するための戦略、規制監督の効果的な仕組み、血液製剤の品質と安全性を確保するための技術及び血液製剤の適切な臨床使用と輸血のリスクに関するガイドラインについての情報へのアクセスがますます必要になったことを認識し、

自発的な無償献血は血液および血液成分の高い安全基準に寄与するということに留意し、血液製剤の安全性は、輸血による感染症に対するすべての献血血液の検査と血液製剤の正しいラベリング、保管、輸送に依存するということを認識し、

患者の血液管理は、最適臨床使用のためのWHOのガイド（患者の血液管理の3本柱）にしたがって、手術の前に、患者の自身の血液量を最適化するため、患者の失血を最小にするため、そして貧血症の患者に特有の生理学的寛容を最適化するために、あらゆる理にかなった処置がとられるべきことを意味するということに留意し、

輸血及び血漿分画製剤の過度の不要な使用、危険な輸血の実施、（特に患者の枕元での）過失は、患者を危険にさらすということを認識し、

もし、血液事業が、経験豊かな国家または地域の規制当局によって監督されるレベルになりにくいならば、安全でなく／または、低質な血液製剤は、回避可能なリスクに対して患者を脆弱にするということを懸念し、

開発途上国の患者は、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、HIVのような血液媒介病原体による、予防でき得る輸血感染症のリスクにさらされ続けるということを警告し、

先進国と開発途上国の両方の健康管理システムへの血液製剤及び血液の安全性に関連する体外診断機器の迅速な開発と導入とともに、それらの国境を越えた動きの増大に留意し、

血液製剤並びに、既知及び新興の血液媒介病原体を検出するための関連する体外診断機器の品質管理の国際的な生物学的標準品（WHO 国際基準）の価値を認め、

ドナーから受血者まで(その逆も同様に)、血液製剤の製造のすべての段階のトレーサビリティは、特に病原体の感染と輸血反応といったリスクを特定し、そのようなリスクを最小にしようとする是正措置の有効性を調べるために不可欠であるということを確認し、

リスクの低いドナー集団から自発的な無償の健康な血液と血漿のドナーを受け入れ、輸血により感染する病原体に対してすべての献血血液を検査するための施行がなされる必要があり、そして、血液製剤の製造における一連の過程(すなわち、正しい加工、ラベリング、保管、輸送)は、信頼できる品質保証システムによって保護されることが必要であると確信し、

関連する体外診断機器と同様に、血液製剤の品質と安全性を保証するにおいては、厳重な規制管理が不可欠であり、そして、世界的に適切な管理を保証するための規制当局の技術的能力を国際的に強化するために特別な努力が必要とされるということを確認し、

血液事業者を強化し、血液製剤の品質、安全性及び効力を保証するための極めて重要な必要性について言及した以前の総会決議を想起する。

1. 加盟国に対し、以下の点について要求する。

- (1) もし特殊な事情がないのであれば、国内自給を達成することを目的として、資源の入手可能性に基づき、国家的に調整され、効率的に管理された、持続可能な血液および血漿プログラムを実施するためのすべての必要な措置をとること。
- (2) 輸血の全過程にわたって、血液製剤の品質と安全性の領域における規制管理が国際的に認められた基準を満たすことを保証するために、ドナーの評価と制限、採血、検査、加工、保管、輸送及び血液製剤の使用と規制当局の施行に関する国の法律を改訂するためのすべての必要な措置をとること。
- (3) 血液と血液成分の加工のために、良質なシステム、血漿分画製剤の製造のための優れた製造規範、輸血による感染症を防ぐための最も高い感度と特異性をもった診断機器の使用を含む適切な規制管理を構築すること。
- (4) スタッフへの導入及び継続的な訓練の提供を通じて、血液事業と血液製剤の質を保証するための人的資源を構築すること。
- (5) 血液製剤と体外診断機器を含む関連医療機器の領域における評価と規制活動の質を強化すること。
- (6) 血液製剤の安全と合理的な使用のためのシステムを構築または強化し、そして、輸血の過失を最小にして患者の安全性を向上させるための潜在的な解決を実行し、必要に応じて、自己輸血と患者の血液管理を含む輸血代替手段の入手可能性を促進するために、臨床で輸血に携わるすべてのスタッフのための訓練を提供すること。

(7) 献血及び病原体の感染を含んだ血液成分と血漿分画製剤の受血に対する、重大または予想外の副反応を報告するための仕組みの信頼性を保証すること。

2. 事務局に対し、以下の点について要請する。

- (1) 血液製剤及び体外診断機器を含む関連医療機器の品質と安全性の効果的な管理のための法律や国の基準や規則の改訂においては、国際的に認められた基準を満たすように加盟国を指導すること。
- (2) 能率を高め、過失を最小にするため、血液供給システムの組織的構造についての最良の規範を共有することによって、国の調整された持続可能な血液・血漿プログラムを強化するために、加盟国において、リーダーシップと血液供給システムの管理に関する助言をし、能力を構築すること。
- (3) 血液製剤及び体外診断機器を含む関連医療機器の統制における能力を高め、そして、必要で適切なところに地域の共同監査ネットワークの構築を促進するために、国の規制当局と検査機関を開発し、強化するための加盟国に対する支援を拡大すること。
- (4) 持続可能な発展と、血液製剤及び関連する体外診断機器の品質管理と規制のための国際的な生物学的標準品(WHO国際基準)の提供を保証すること。
- (5) 国際的な生物学的標準品及びこれらの資料の適切な使用を保証するために検証で得られた科学的情報への開発途上国によるアクセスを改善すること。
- (6) 規制当局の責任の下で、地域の需要を満たすために、国の調整された血液・血漿プログラムと、血液の成分分離及び血漿の分画技術の導入を強化し、血液事業の効果的な規制監督及び血漿分画プログラムにおける優れた製造規範の実施を促進するためのガイダンスと技術支援を開発、提供し、広めること。
- (7) 加盟国に対して、血液製剤の安全性と適正使用に関するガイダンス、訓練、支援を提供し、また、必要に応じて、自己輸血、安全な輸血実施、患者の血液管理を含む、輸血の代替手段の導入を支援すること。
- (8) 安全かつ有効な血液代替品を製造するための新技術の研究をすすめること。
- (9) この決議を実行するために、加盟国および他のパートナーによってとられる行動に関して、少なくとも4年おきに定期的に、理事会を通して総会に報告すること。

Availability, safety and quality of blood products

The Sixty-third World Health Assembly,

Recalling resolution WHA58.13 on blood safety: proposal to establish World Blood Donor Day and preceding related resolutions since resolution WHA28.72 on utilization and supply of human blood and blood products, which urged Member States to promote the full implementation of well-organized, nationally coordinated and sustainable blood programmes with appropriate regulatory systems and to enact effective legislation governing the operation of blood services;

Recognizing that achieving self-sufficiency, unless special circumstances preclude it, in the supply of safe blood components based on voluntary, non-remunerated blood donation, and the security of that supply are important national goals to prevent blood shortages and meet the transfusion requirements of the patient population;

Conscious that plasma-derived medicinal products for the treatment of haemophilia and immune diseases are included in the WHO Model List of Essential Medicines¹ and of the need to facilitate access to these products by developing countries;

Concerned by the unequal access globally to blood products, particularly plasma-derived medicinal products, leaving many patients in need of transfusion and with severe congenital and acquired disorders without adequate treatment;

Aware that a major factor limiting the global availability of plasma-derived medicinal products is an inadequate supply of plasma meeting internationally recognized standards for fractionation;

Bearing in mind that treatment using labile blood components is gradually being included in medical practice in developing countries and that thereby increased quantities of recovered plasma should become available for fractionation into plasma-derived medicinal products to meet their needs;

Concerned that in developing countries, blood components separation technology and fractionation capacity are lacking, and that, because of insufficient regulatory controls and failure to implement appropriate practices in blood establishments, plasma from developing countries is often unacceptable for contract fractionation, with considerable wastage of plasma as a result;

¹ The WHO Model List of Essential Medicines identifies individual medicines that together could provide safe and effective treatment for most communicable and noncommunicable diseases. This List includes plasma-derived medicinal products, namely immunoglobulins and coagulation factors, which are needed to prevent and treat a variety of serious conditions that occur worldwide (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>).

Convinced that assuring the suitability of plasma for fractionation requires the establishment of a nationally coordinated and sustainable plasma programme within a properly organized, legally established and regulated national blood programme;

Recognizing that, as the capacity to collect plasma is limited and would not suffice to produce enough essential medicines to cover global needs, it is essential that all countries have local capacity to collect plasma of acceptable quality and safety from voluntary and unpaid donations in order to meet their needs;

Convinced that fractionation should be set up as close to the source as possible, and that, where national plasma fractionation capacities are lacking, there should be an option for supply of fractionation capacity in other countries, ensuring that the supply of plasma derived medicinal products can be made available to meet local needs in the country of the plasma supplier;

Recognizing that access to information about strategies to ensure supplies of blood products sufficient to meet demand, effective mechanisms of regulatory oversight, technologies to ensure the quality and safety of blood products, and guidelines on the appropriate clinical use of blood products and the risks of transfusion have become more and more necessary;

Bearing in mind that voluntary and non-remunerated blood donations can contribute to high safety standards for blood and blood components, and being aware that the safety of blood products depends on testing of all donated blood for transfusion-transmissible infections, and correct labelling, storage and transportation of blood products;

Bearing in mind that patient blood management means that before surgery every reasonable measure should be taken to optimize the patient's own blood volume, to minimize the patient's blood loss and to harness and optimize the patient-specific physiological tolerance of anaemia following WHO's guide for optimal clinical use (three pillars of patient blood management);

Recognizing that excessive and unnecessary use of transfusions and of plasma-derived medicinal products, unsafe transfusion practices, and errors (particularly at the patient's bedside) seriously compromise patient safety;

Concerned that unsafe and/or poor-quality blood products can render patients vulnerable to avoidable risk if the blood programmes are not subject to the level of control now exercised by experienced national or regional regulatory authorities;

Alarmed that patients in developing countries continue to be exposed to the risk of preventable transfusion-transmitted infections by bloodborne pathogens such as hepatitis B virus, hepatitis C virus and HIV;

Noting the increasing movement across boundaries of blood products and blood safety-related in vitro diagnostic devices, together with their rapid development and introduction into health-care systems of both developed and developing countries;

Recognizing the value of international biological reference materials (WHO International Standards) for the quality control of blood products and related in vitro diagnostic devices for detection of known and emerging bloodborne pathogens;

Convinced that traceability at all stages of the preparation of blood products, from the donor to the recipient and vice versa, is essential to identify risks, particularly the transmission of pathogens and transfusion reactions, and to monitor the efficacy of corrective measures aiming to minimize such risks;

Convinced that good practices need to be implemented for recruiting voluntary, non-remunerated healthy blood and plasma donors from low-risk donor populations and testing of all donated blood for transfusion-transmissible pathogens, and that the whole chain of processes in the production of blood products, i.e. correct processing, labelling, storage and transportation, needs to be covered by relevant, reliable quality-assurance systems;

Recognizing that stringent regulatory control is vital in assuring the quality and safety of blood products, as well as of related in vitro diagnostic devices, and that special effort is needed to strengthen globally the technical capacity of regulatory authorities to assure the appropriate control worldwide;

Recalling previous resolutions of the Health Assembly mentioning the vital need to strengthen blood establishments and ensure the quality, safety and efficacy of blood products,

1. URGES Member States:¹

- (1) to take all the necessary steps to establish, implement and support nationally-coordinated, efficiently-managed and sustainable blood and plasma programmes according to the availability of resources, with the aim of achieving self-sufficiency, unless special circumstances preclude it;
- (2) to take all the necessary steps to update their national regulations on donor assessment and deferral, the collection, testing, processing, storage, transportation and use of blood products, and operation of regulatory authorities in order to ensure that regulatory control in the area of quality and safety of blood products across the entire transfusion chain meets internationally recognized standards;
- (3) to establish quality systems, for the processing of whole blood and blood components, good manufacturing practices for the production of plasma-derived medicinal products and appropriate regulatory control, including the use of diagnostic devices to prevent transfusion-transmissible diseases with highest sensitivity and specificity;
- (4) to build human resource capacity through the provision of initial and continuing training of staff to ensure quality of blood services and blood products;
- (5) to enhance the quality of evaluation and regulatory actions in the area of blood products and associated medical devices, including in vitro diagnostic devices;
- (6) to establish or strengthen systems for the safe and rational use of blood products and to provide training for all staff involved in clinical transfusion, to implement potential solutions in order to minimize transfusion errors and promote patient safety, to promote the availability of transfusion alternatives including, where appropriate, autologous transfusion and patient blood management;

¹ And regional economic integration organizations, where applicable.

(7) to ensure the reliability of mechanisms for reporting serious or unexpected adverse reactions to blood and plasma donation and to the receipt of blood components and plasma-derived medicinal products, including transmissions of pathogens;

2. REQUESTS the Director-General:

- (1) to guide Member States to meet internationally recognized standards in updating their legislation, national standards and regulations for effective control of the quality and safety of blood products and associated medical devices, including in vitro diagnostics;
- (2) to advise and build capacity in Member States on leadership and management of blood supply systems in order to strengthen national coordinated and sustainable blood and plasma programmes by sharing best practices about the organizational structure of blood supply systems in order to increase efficiency and minimize error;
- (3) to augment the support offered to Member States for developing and strengthening their national regulatory authorities and control laboratories so as to increase their competence in the control of blood products and associated medical devices, including in vitro diagnostic devices, and to foster the creation of regional collaborative and regulatory networks where necessary and appropriate;
- (4) to ensure sustainable development and provision of international biological reference materials (WHO International Standards) for use in the quality control and regulation of blood products and related in vitro diagnostic devices;
- (5) to improve access by developing countries to international biological reference materials and to the scientific information obtained in their validation in order to assure the appropriate use of these materials;
- (6) to develop, provide and disseminate guidance and technical support to strengthen national coordinated blood and plasma programmes and introduction of blood component separation and plasma fractionation technology, to meet local needs, and promote effective regulatory oversight of blood services and implementation of good manufacturing practices in plasma-fractionation programmes, under the responsibility of regulatory authorities;
- (7) to provide guidance, training and support to Member States on safe and rational use of blood products and to support the introduction of transfusion alternatives including, where appropriate, autologous transfusion, safe transfusion practices and patient blood management;
- (8) to encourage research into new technologies for producing safe and effective blood substitutes;
- (9) to inform regularly, at least every four years, the Health Assembly, through the Executive Board, on actions taken by Member States and other partners to implement this resolution.

Eighth plenary meeting, 21 May 2010
A63/VR/8

= = =

研究開発等における血液製剤の使用に関する指針の策定について

1. 背景

血液製剤は献血により得られる血液を原料とする貴重なものであり、「安全な血液製剤の安定供給に関する法律（昭和31年法律第160号）」においても、その適正な使用が求められている。血液製剤は主として患者の治療のために用いられるが、その他、輸血の有効性・安全性の向上のための研究、検査試薬製造及び品質管理試験等にも用いられている。「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（平成20年厚生労働省告示第326号）」においては、研究開発等における血液製剤の使用に関する基準を策定し、これを様々な機会を通じて医療関係者等に徹底させるものとするのが国に求められているところである¹。

また、平成21年度第1回薬事・食品衛生審議会血液事業部会（平成21年12月24日開催）において、血液型判定試験に用いる試薬には現在輸入血液が用いられており、日本人特有の不規則抗体等を測定するには不十分であるため、血液安全の観点からも、国内血を用いた検査試薬の開発等を進めるべきとの意見も出されたところである。

かかる状況を踏まえ、今般、研究開発等における血液製剤の使用に関する指針の策定の作業を開始することとしたい。

2. 現状

現在、献血で得られた血液のうち、検査等により血液製剤として不適合となった血液や、期限切れの血液製剤及び検体残余血液が、品質管理試験や研究開発等に用いられている。以下に平成21年度の使用実績を示す。

【本数】

	全血製剤	赤血球製剤	血漿製剤	血小板製剤	計
品質管理試験等	64	58,557	13,204	4,483	76,308
原料血漿	44	0	1,191	13,574	14,809
研究開発等	28	7,990	2,373	1,333	11,724
計	136	66,547	16,768	19,390	102,841

(本)

¹ 五 研究開発等における血液製剤の使用に関する基準の策定

国民の善意の献血によって得られる血液を主たる原料とする血液製剤は有限で貴重なものであり、研究開発等の使用に当たっても、倫理的な観点からの慎重な配慮が必要である。血液製剤の適用外使用により、本来の機能及び効果を目的として供給される血液製剤が不足したり、医療に支障を生じることがあってはならない。しかしながら、研究開発等に当たり、人の血液を使用せざるを得ない場合もあるため、本来の機能及び効果を目的とした血液製剤の供給に支障を生じないよう、国は、研究開発等における血液製剤の使用に関する基準を策定し、これを様々な機会を通じて医療関係者等に徹底させるものとする。

【容量】(*1)

	全血製剤	赤血球製剤 (*2)	血漿製剤	血小板製剤	検体残余血液	計
品質管理試験等	19.40	15965.74	3339.66	928.51	0.00	20253.31
原料血漿	16.20	0.00	294.90	1715.03	0.00	2026.13
研究開発等	10.80	2036.02	574.59	271.95	2282.62	5175.98
計	46.40	18001.76	4209.15	2915.49	2282.62	27455.42

(L)

*1：診療報酬の算定容量をもとに算出した。

*2：解凍赤血球製剤及び冷凍血は含まれていない。

使用者：日本赤十字社、大学、企業等

この他、血液センターで実施しているABO血液型検査及び不規則抗体検査で使用する血球試薬については、血液型抗原を網羅する必要等もあることから、血液製剤としての規格に適合した血液を使用している。なお、これまで各血液センターで調製していた血球試薬については、本年度より試薬製造メーカーへ原料血液を提供し、製造委託している。

3. 指針の骨格案及び今後の進め方について

別紙に指針の骨格案を示す。今後、本ペーパーを血液事業部会運営委員会でご審議いただいた上で、血液対策課において、必要に応じ省内関係部局と調整して指針案を作成し、再度血液事業部会運営委員会でご審議いただく。運営委員会です承された後、血液事業部会でご審議いただき、了承が得られれば、通知として発出する。

(別紙)

「研究開発等における血液製剤の使用に関する指針」骨格案

I. 基本的な考え方

II. 使用目的

a. 輸血の有効性・安全性の向上を目的とした使用について

- ① 研究開発
- ② 品質管理試験
- ③ 検査試薬
- ④ 疫学調査
- ⑤ その他

b. 広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用について

- ① 研究開発
- ② 検査試薬
- ③ 製薬
- ④ 疫学調査
- ⑤ その他

c. その他の目的のための使用について

III. 使用する血液

- ① 検査等により不適合となった血液
- ② 期限切れ血液
- ③ 検査用検体残余血液
- ④ 白血球除去フィルター内残余血液
- ⑤ 保管年限（11年）を越えた保管検体
- ⑥ 血液製剤としての規格に適合する血液
- ⑦ 研究開発等を目的とした採血によって得られた血液

IV. 使用者について

- ① 日本赤十字社
- ② 公的機関（国立研究機関等）
- ③ 大学等の非営利機関
- ④ 民間企業
- ⑤ その他

V. 献血者への説明と同意について

VI. 血液の譲渡手続きについて

- ① 譲渡量に応じた手続きについて
- ② 有償・無償のあり方、費用負担等について

VII. 使用量について

- ① 需給との関係について

VIII. その他

- ① 個人情報の扱いについて
- ② 疫学調査の実施に係る指針について

血液事業の広域運営体制について

平成22年12月28日



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

1



広域事業運営体制の目的

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」等
に基づく事業運営体制の構築

- (1) 安全対策の充実
- (2) 血液製剤の安定供給
- (3) 事業の効率化
- (4) 健全な経営基盤の確立

国民に信頼される持続可能な血液事業体制の確立

1

2

血液事業の事業面における課題

- ・事業規模(採血・供給量)の小さい血液センターにおける困難な在庫管理
- ・少子高齢化、地域間格差が懸念される中での安定的な献血者確保の必要性
- ・県境に位置する医療機関への対応、迅速な供給体制の整備の必要性

3



血液事業の財政面における課題

- ・地域格差
地域的条件等に起因する血液センターの財政格差の是正
- ・資金の分散保有
各血液センターで分散して保有している資金を一元管理し、効率的な財務活動を実施

2

4

広域事業運営体制検討の経緯

- ・平成2年 『今後の血液事業への取組みに当たり留意すべき事項』
(厚生省薬務局通知) 内容:血液事業の体制整備の見直し
- ・平成2年 日赤内部での各種検討
～平成7年
- ・平成3年 『血液事業に関する調査結果に基づく勧告について』
(厚生省薬務局通知)
- ・平成5年 同一都道府県内における血液センターの経営一体化の開始
～平成14年
- ・平成6年～ 同一都道府県内における検査・製剤業務集約化の開始
- ・平成11年 県境を越えた血液センターの同業務集約化の開始
～現在 (検査実施センター 10センター 製造実施センター 27センター)

厚生省通知 抜粋(平成2年3月31日)

血液事業の体制整備の見直しについて

採血、製造、供給の各機能に即した効率的、合理的な組織形態の構築

「現在、血液事業の実施は各血液センター毎に、事業面、財政面、人事面において独立的に運営されているが、血液事業が各血液センター単位に細分化されている現状では、効率的、合理的な事業運営は困難といえる。 長期に安定した血液事業を実施するためには、採血、製造、供給の各機能に着目し、それぞれにふさわしい運営をしなければならない。同時に独占による非効率や停滞の生じないような組織形態を構築する必要がある。例えば、広域区域単位に血液センターを再編成して計画的採血を実施するとともに、……(略)」

総務庁勧告 抜粋(平成3年8月)

2 血液事業の運営の合理化、効率化

「しかし、血液製剤別の広域的、計画的な需給調整及びこれを踏まえた血液センター間の採血・供給計画の調整が十分行われていない等のため、原料血漿が有効利用されないものや、有効期限切れとなり輸血療法に供されないものがみられる。隣接する血液センター間で採血区域や供給区域を広域的に運用したほうがより効果的……(略)」

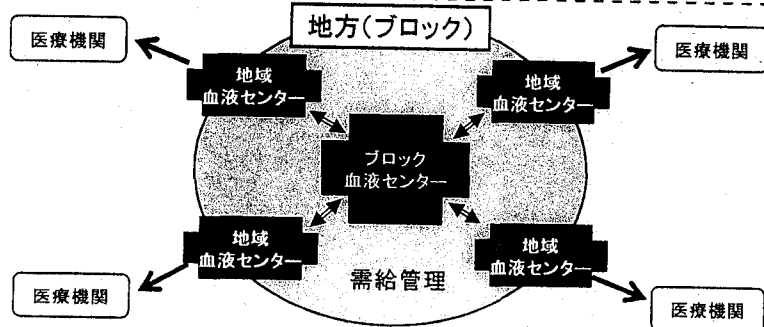
「広域的な血液製剤別の需給見通しの的確な把握、都道府県の協力・支援の下に広域的な採血・供給計画の策定を行わせるなど、採血・供給業務にかかる管理機能の充実・強化を図ること。」

広域事業運営体制の概要

- ①業務:広域需給管理
地方(ブロック)を一つの単位とする広域的な需給管理
- ②経営:事業運営のブロック化と資金の一元管理
事業計画等をブロック単位で策定
本部が資金を一元管理する制度の導入
- ③組織:本社直轄のブロック血液センター設置
ブロック単位による事業の円滑な運営

平成24年度から導入

広域需給管理体制のイメージ図



メリット

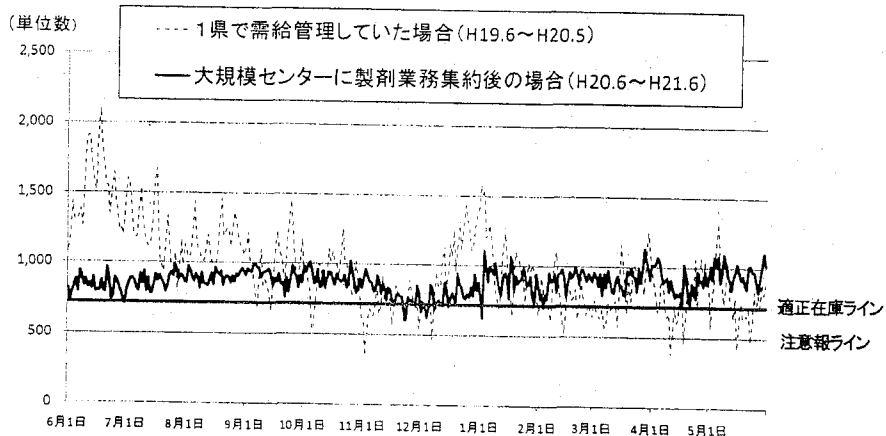
・ 現行 同一都道府県内で需給を完結。
 ・ 今後 複数センターの在庫を一元管理することで、
 ◎血液型のアンバランスの調整
 ◎需要に見合った適切な採血・在庫の確保
 結果として、血液の安定供給と有効活用が図れる。

事業運営のブロック化と資金の一元管理

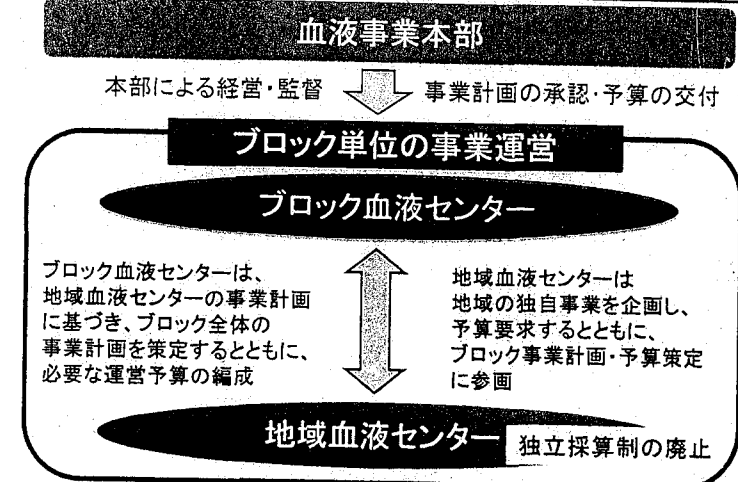
- ・ 都道府県単位の運営からブロック単位の運営へ
- ・ ブロック単位の事業計画の策定と予算編成
- ・ 血液センター保有資金の全国一元管理
- ・ ブロック内の経理・用度業務の集約

県境を越えた需給管理の事例

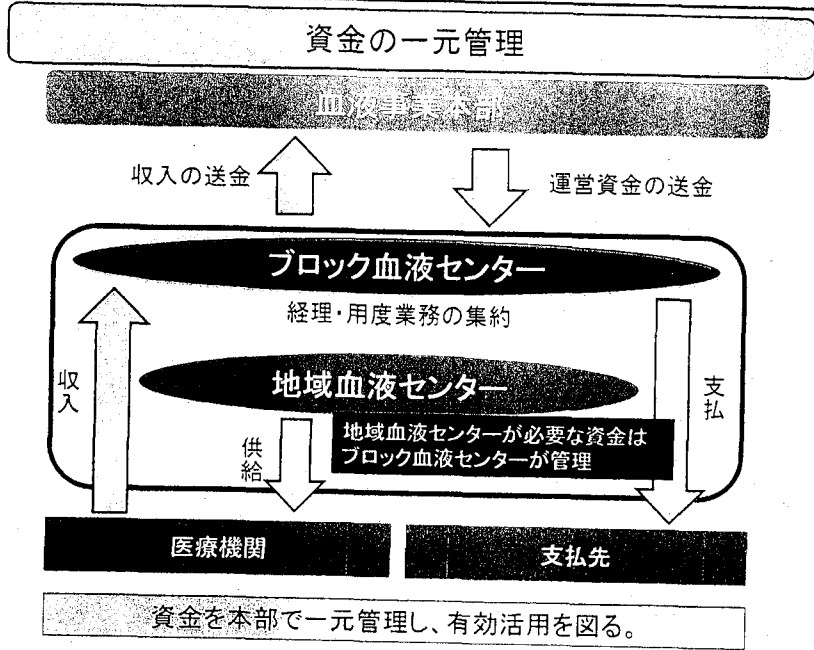
小規模血液センターの赤血球在庫推移について (H19.6~H21.6)



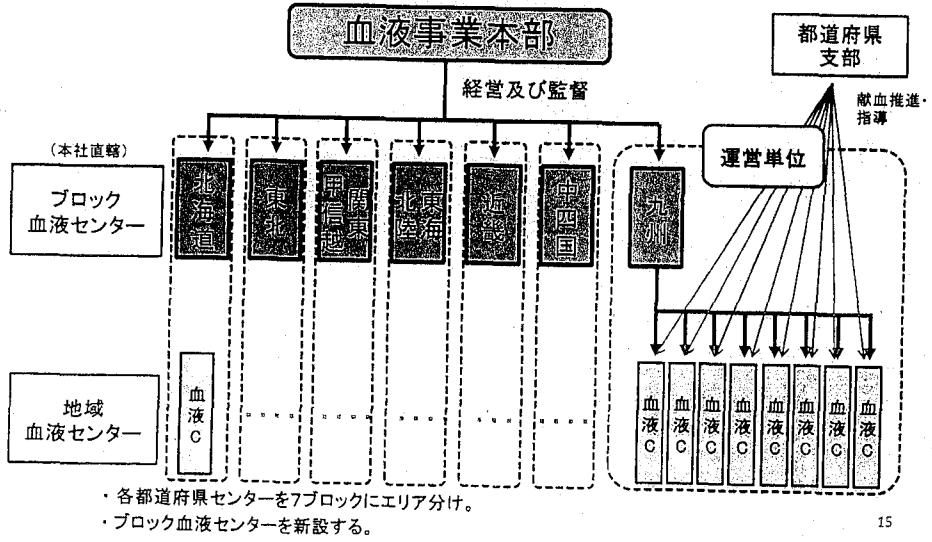
事業運営のブロック化



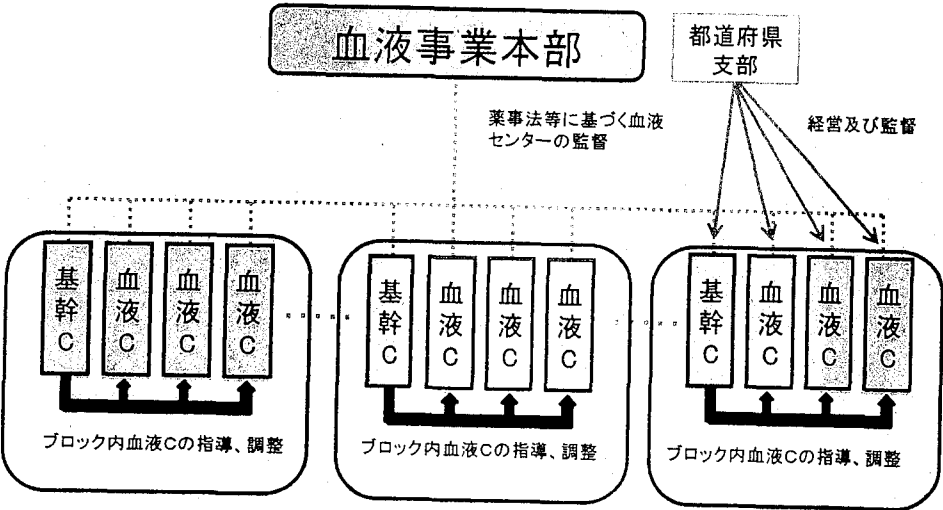
地域血液センター単位ごとの収支、資金量の格差を解消するため、各地域血液センターを包括してブロック全体の運営を一元化する。



今後の仕組み

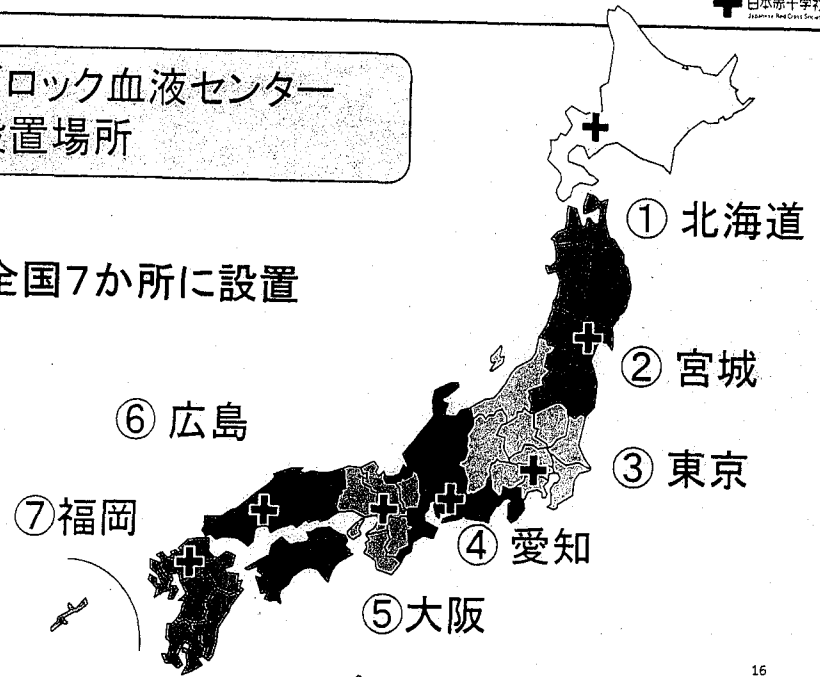


現行の仕組み



ブロック血液センター 設置場所

全国7か所に設置



広域事業運営の実施体制

本社(血液事業本部)

- ・ 全国の血液事業の運営を統括管理
- ・ 血液事業全体の経営、監督

ブロック血液センター

- ・ 本社直轄施設として全国7か所に設置
 - ・ ブロック内の血液事業の適正な運営
- (医療需要に基づく製造体制、需給管理、財務管理及び地域血液センターの指導等)

地域血液センター

- ・ 全国47都道府県にある血液センター
- ・ 各ブロック血液センターに属し、地域内の献血推進・採血・供給業務

平成22年11月24日
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会
提出用資料

日本赤十字社

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 10単位血小板製剤の品質に及ぼすリボフラビン法処理の影響-

1. 目的

前回、リボフラビン法で処理した血小板の活性化による品質の低下について報告したが、我が国においては血小板製剤出荷本数の8割以上を10単位血小板製剤が占めていることから、感染性因子低減化血小板製剤を実用化するためには、低減化処理した10単位製剤の品質低下を出来る限り抑制する必要がある。そこで、リボフラビン法処理に最適な10単位製剤の条件について確認試験を実施した。

2. 実験方法

製剤容量、血小板濃度、血小板総数を10単位製剤の規格(血小板数: 2×10^{11} 個以上、製剤容量: 200 ± 40 mL)の範囲内で様々に変化させた検体(n=15)を調製し、リボフラビン法処理直後から5日目まで試験した。ただし、下限容量はリボフラビン法の下限である170 mLとした。

なお、リボフラビン法処理は、実際の製造を考慮して、採血の翌日(ただし、採血後22時間以内)に実施した。

3. 測定項目

pH(22°C)、二酸化炭素分圧(pCO₂)、酸素分圧(pO₂)、グルコース濃度、乳酸濃度、平均血小板容積(MPV)、低張液ショック応答(%HSR)、PAC1結合率、スワリングスコア

4. 結果及び考察

結果を図1、図2に示す。

処理後3日目(採血後4日目)までは多くの測定項目で良好な値を示した。それ以降は品質が低下する傾向を示したが、処理後5日目(採血後6日目)の検体でも、血小板保存の指標とされるpH6.4より高いpHが保持されていた(図1)。

一方、低減化した血小板製剤の容量、血小板濃度、血小板総数を指標として品質の変化を比較したところ、血漿量の少ない検体ほど品質が低下する傾向がいくつかの測定項目で認められた(図2)。この傾向は、血小板濃度や総血小板数では認められなかった。

以上より、リボフラビン法を10単位製剤に導入する際は、血漿量を多めに設定することにより品質の低下が抑制され、現状の製剤と同じ有効期間(採血後4日間)を十分に確保できるものと考えられた。

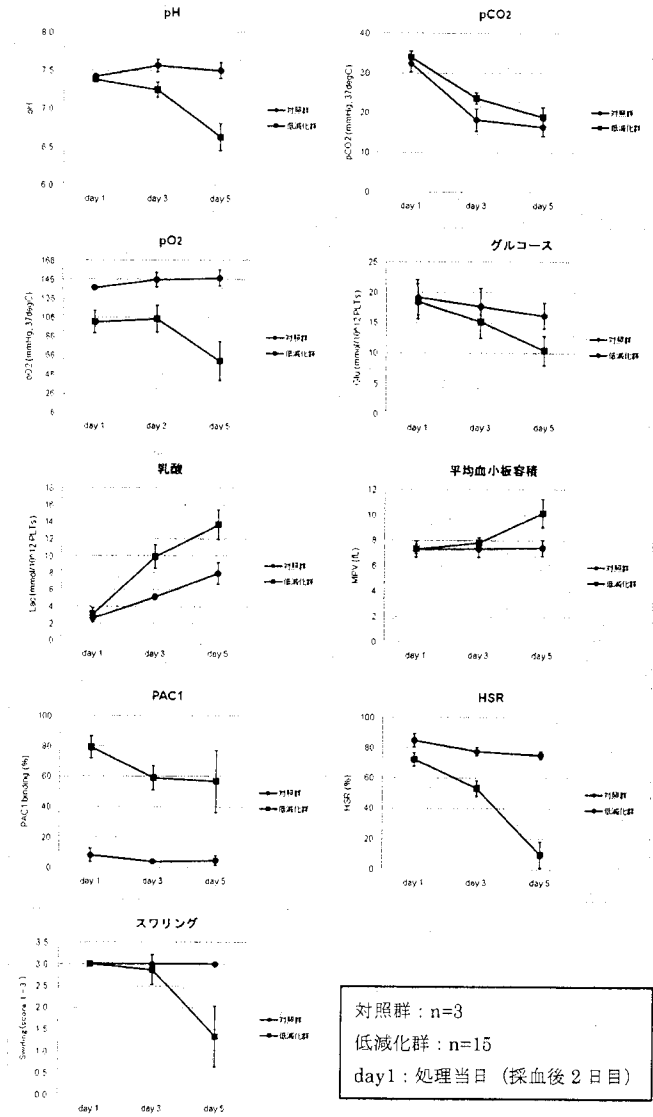
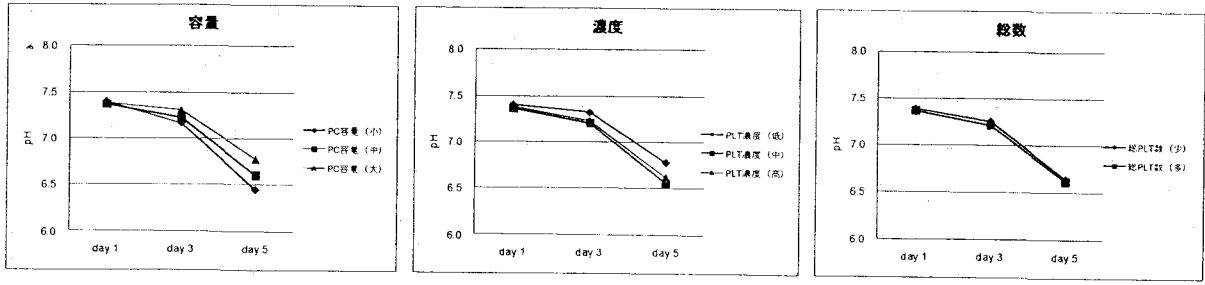


図1 低減化処理後の血小板の品質

① pH



②平均血小板容積 (MPV)

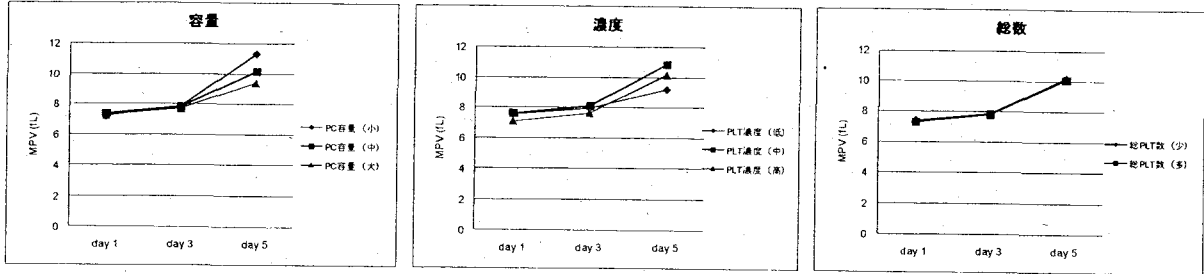


図2 低減化処理後の血小板の品質に及ぼす製剤容量、血小板濃度、総血小板数の影響
(図1の低減化群 (n=15) を製剤容量、血小板濃度、血小板総数により2-3群に分けてプロット)

② リボフラビン法処理後の白血球の増殖

1. 目的

前回、リボフラビン法処理後の白血球の増殖について、PHA及び抗CD抗体を用いて検討した結果を報告したところ、MLR(混合リンパ球培養反応)法でも検討すべきとの意見があった。そこで、PHA及び抗CD抗体に加えMLRによりリボフラビン法処理後の白血球の増殖について検討した。

2. 実験方法

PHA、抗CD抗体及び同種白血球により刺激した白血球の増殖を、ブロモデオキシウリジン(BrdU)の取り込みで評価した。

3. 結果及び考察

結果を図3-1~3に示す。
いずれの系においても、リボフラビン法で処理(Mirafisol処理)した検体のBrdUの取り込みは、コントロールのX線照射と同等以上に抑制されており、増殖能も同様に消失しているものと推察された。

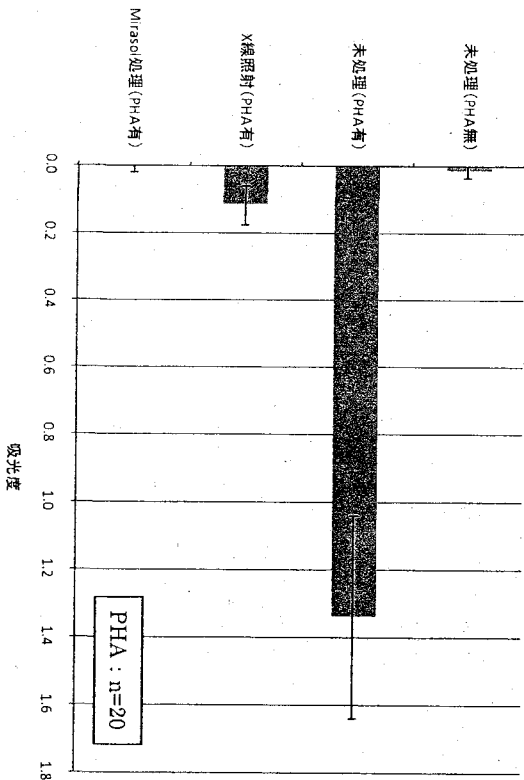


図3-1 PHA刺激による白血球の増殖

血小板製剤に対する感染性因子低減化血小板の臨床試験の概要

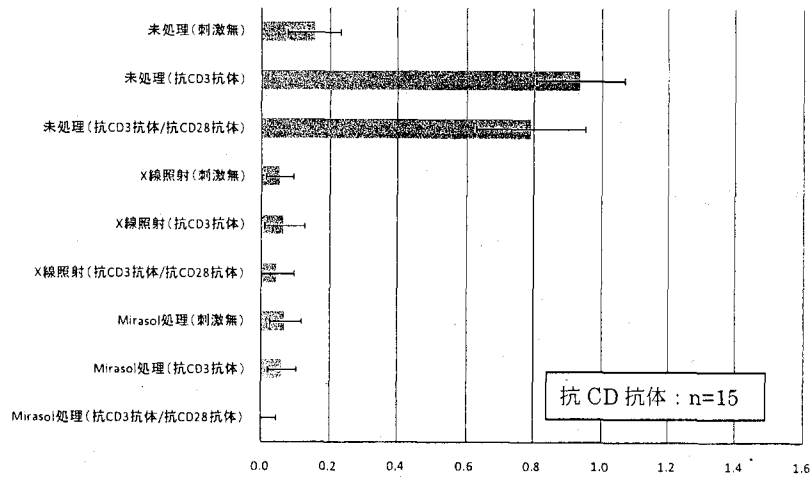


図 3-2 抗 CD 抗体刺激による白血球の増殖

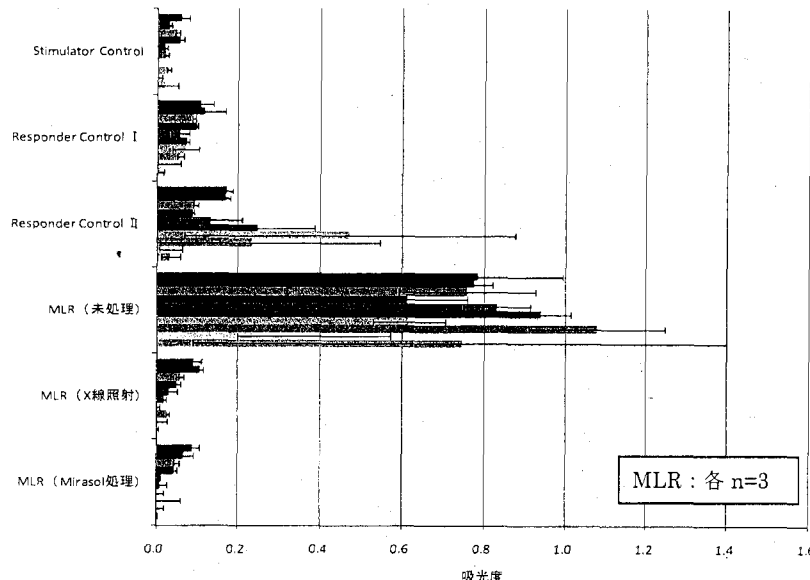


図 3-3 同種白血球刺激による白血球の増殖(MLR)

臨床試験名	リボフラビン法		アモキサレン法	
	MIRACLE	euro SPRITE	SPRINT	HOVON 82
試験実施国	フランス	オランダ・英国・フランス・スウェーデン	米国	オランダ
試験依頼者	Canidian BCT社	Cerus社	Cerus社	Sanquin Blood Bank
試験デザイン	非盲検、ランダム化、並行群間非劣性比較試験	二重盲検、ランダム化比較試験	二重盲検、ランダム化、非劣性並行群間試験	非盲検、ランダム化、非劣性比較試験
PC製造方法	成分採血/パフィーコート由来PC	パフィーコート由来PC	成分採血由来PC	パフィーコート由来PC
主要エンドポイント	CCI1hr	CCI1hr, CI1hr	WHOグレード2出血率	CCI1hr
副次エンドポイント	CCI24hr, 出血、輸血間隔、血小板輸血回数(患者)、赤血球輸血回数、不応状態の徴候	CCI24hr, CI24hr, 止血状態、赤血球輸血回数、PC輸血不応状態出現率及びPC輸血間隔	WHOグレード3,4出血率、WHOグレード2出血日数、CCI1hr, CCI24hr、血小板輸血間隔、血小板輸血回数、赤血球輸血回数等	CCI24hr, 出血、赤血球及びPC輸血の必要量、PC輸血間隔及び輸血副作用
エンドポイントの判定に使用した基準	WHO出血グレードCTCAE Ver.3	WHO出血グレード	WHO出血グレード	WHO出血グレードCTCAE
非劣性の確認条件	PRT処理PCのCCI _{1hr} 平均値が未処理PCのCCI _{1hr} 平均値からその20%を減じた値を下回らないこと		グレード2の出血をきたした全患者の割合に関して事前に設定した非劣性限界値を12.5%として検定し、p<0.05であること グレード3又は4の出血をきたした全患者の割合に関して事前に設定した非劣性限界値を7%として検定し、p<0.05であること	PC-PRT-PAS III群のCCI _{1hr} 平均値がPC-血漿群のCCI _{1hr} より20%未満である場合
被験者数(人)	対照群: 58(解析対象: 54) 被験群: PRT-PC: 60(解析対象: 56)	PC-PAS: 51 (対照群の一部は100%血漿) PRT-PC: 52	PC-血漿: 解析対象327 PRT-PC: 解析対象318	PC-血漿群: 99 PC-PAS III群: 94 PC-PRT-PAS III群: 85
PC輸血期間	ランダム化時を0日とし、最長28日間	最長56日、これに28日の観察期間を加え、1サイクルとした	28日の輸血期間に、7日間の調査期間を加えた	最長42日間
PC輸血回数(回)	対象群: 238 PRT処理群: 303	対象群: 286 PRT処理群: 390	対象群: 2041 PRT処理群: 2678	PC-血漿群: 357 PC-PAS III群: 381 PC-PRT-PAS III群: 391
PC保存条件	100%血漿	血漿: PAS=35:65 (対照群の一部は100%血漿)	血漿: PAS=35:65 (対照群は100%血漿)	血漿: PAS=35:65 (PC-血漿群を除く)
平均PC輸血間隔	対象群: 2.30±1.48日 PRT処理群: 2.16±1.69日 (p=0.2903)	対象群: 3.4±1.21日 PRT処理群: 3.0±1.23日	対象群: 2.4日 PRT処理群: 1.9日 (p<0.001)	PC-血漿群 ¹⁾ : 81±47 PC-PAS III群 ¹⁾ : 77±44 PC-PRT-PAS III群 ¹⁾ : 61±47
低減化処理PCのCCI (被験群vs対照群)	CCI 1hr: 11,005vs16,614 CCI 24hr: 7,162vs10,070	13,100±5,400vs14,900±6,200 7,400±5,500vs10,600±7,100	11,100vs16,000 6,700vs10,100	11,400±5,300vs17,100±7,300 7,900±5,300vs12,800±7,800
出血状況の解析	グレード2~4の出血はPRT群で12例(グレード4は2例)、対照群で7例(グレード4は1例)を認めたと、本試験ではデータが不十分であったことから、出血リスクについての結論は示さないこととされた	血小板輸血後の出血性有害事象の発生率は、PRT群、対照群間で有意差を認めなかった	両群間でグレード2の出血比率に有意差を認めなかった。両群間でグレード3,4の出血比率に有意差を認めなかった	PC-PRT-PAS III群は他の2群と比較するとき、出血発生件数及びグレード2以上の出血発生件数が有意に高かった(p<0.034)
結論	CCI1hr, CCI24hrとも非劣性であることは確認できなかった 血小板及び赤血球の使用量に有意な群間差は見られなかった	保存5日以内に輸血した場合、血小板減少症患者における支持療法の効果は、従来の血小板製剤と同等であった	PRT群では対照群と比較して、輸血後の血小板増加数が少なく、輸血間隔が短かったが、グレード2の出血発生率は等しかった	PC-血漿と比較するとき、PC-PRT-PAS IIIは輸血効果に関連する全エンドポイントで劣性を示した
論文	Transfusion 2010; 50: 2362-2375	Blood. 2003;101:2426-2433	Blood. 2004;104:1534-1541	Brit. J. Haemat. 2010;150:209-217

1): 時間表示。日数に換算すると右の通り
 PC-血漿: 3.4±2.0
 PC-PAS III: 3.2±1.8
 PC-PRT-PAS III: 2.5±2.0

- 【略号】
 PC 血小板製剤
 PRT-PC 感染性因子低減化処理済血小板製剤
 PAS 血小板用添加液
 CI 血小板増加数(Count increment)
 CCI 補正血小板増加数(Corrected count increment)
 CTCAE 有害事象共通用語基準(Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets

BACKGROUND: A recent independently funded randomized controlled trial (RCT; Br J Haematol 2010; 150: 209 - 17) questioned prevailing opinion concerning the hemostatic capacity of pathogen-reduced platelets (PLTs). Meta-analysis was used to calculate the effect of pathogen reduction (PR) of PLTs on hemostatic efficacy and capacity based on all available data and to investigate possible reasons for the variation in reported findings.

RESULTS: Studies were statistically homogeneous in all analyses. Pathogen-reduced PLTs were associated with a significant ($p < 0.05$) reduction in 1- and 24-hour posttransfusion corrected count increments (summary mean difference, 3260; 95% confidence interval [CI], 2450-4791; and summary mean difference, 3315; 95% CI, 2027-4603) as well as a significant increase in all and in clinically significant bleeding complications (summary odds ratio [OR], 1.58; 95% CI, 1.11-2.26; and summary OR, 1.54; 95% CI, 1.11-2.13). The frequency of severe bleeding complications did not differ.

CONCLUSION: The results of the recent RCT are not inconsistent with those of the earlier studies. Introduction of PR technologies in their current stage of development would result in an increase in mild and moderate (albeit not severe) bleeding complications, which the transfusion-medicine community must explicitly tolerate to reap the benefits from PR.

感染性因子低減化血小板製剤の止血効果と能力に関する無作為化比較臨床試験のメタアナリシス (仮訳)

背景: 最近の独自の資金による無作為化対照臨床試験 (RCT: Br J Haematol 2010; 150:209-17) は、感染性因子低減化血小板 (PLTs) の止血能力に関して広く受け入れられている意見に疑問を呈した。利用可能なすべてのデータに基づき、感染性因子低減化 (PR) が及ぼす血小板 (PLTs) の止血効果と能力への影響を評価し、論文間で結果が変動する要因について検討するため、メタアナリシスにより分析した。

結果: 各報告の結果はすべての分析で統計的に一様であった。感染性因子低減化 PLTs の輸血後 1 及び 24 時間の補正血小板増加数は有意 ($p < 0.05$) な減少 (summary mean difference, 3260; 95% confidence interval [CI], 2450-4791; and summary mean difference, 3315; 95% CI, 2027-4603) を示したのと同様に、全ての及び臨床的に意味のある (軽-中等度) 出血性合併症も有意に増加 (summary odds ratio [OR], 1.58; 95% CI, 1.11-2.26; and summary OR, 1.54; 95% CI, 1.11-2.13) した。重篤な出血性合併症の頻度に差は認められなかった。

結論: 最近の RCT の結果は、以前の研究のものと矛盾していない。現在発展段階にある PR 技術の導入は、軽度および中等度 (重篤ではないが) の出血性合併症の増加をもたらすため、輸血医療コミュニティは PR からの恩恵を享受するためには、このことを容認しなければならない。

7

血小板製剤への感染性因子低減化技術の適用に関する試験計画

試験名 (圏名)	低減化技術名	試験デザイン	試験目的	実施期間	被験者数	PC保存条件	エンドポイント又は評価項目
IP-TASP (イタリヤ)	リボフラビン法 アモトサリン法	ランダム化 単盲検 非劣性試験	リボフラビン・アモトサリン両法で処理したPCの品質比較試験	2010年11月開始 2012年終了予定	各210	対照: PRT-PC 両法による低減化処理 PC共PAS保存	Primary: WHOグレード2の出血発生率 Secondary: 有害事象、CCI、HLA抗体等
PREPARES (オランダ)	リボフラビン法	ランダム化 単盲検 非劣性試験	リボフラビン法処理PCが非劣性であることの確認	2010年11月開始 2014年終了予定	309	対照: PRT-PC 両法による低減化処理 PC共PAS保存	Primary: WHOグレード2の出血合併症 (5日保存内) Secondary: WHOグレード2の出血発生率、CCI、24hr 輸血間隔等 (7日保存内)
PRESS (デンマーク)	リボフラビン法	ランダム化 クロスオーバー試験	リボフラビン法処理PCの保存期間延長時の安全性、効果確認	2010年9月開始 2011年終了予定	40	対照: PRT-PC 両法による低減化処理 PC共PAS保存	トロンボエラストグラフィ (TEG) のパラメータ変化・CCI、輸血間隔・SAEの発生率・出血率及び分類 PART I: 2-3日保存、PART II: 7日保存

血小板製剤への感染性因子低減化技術の適用に関する市販後調査及び観察研究の報告

試験名(国名)	イタリア・スペイン・ベルギー・ノルウェー・ドイツ	スペイン・ベルギー・フランス	フランス(リュニオン島)	ベルギー	フランス(アルザス)	ノルウェー
低減化技術名	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法
試験デザイン	単一コホート研究(ヘモビジランス)	ヘモビジランス	後向き観察試験	後向き観察試験	後向き観察試験	前向き観察試験
試験目的	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの有効性確認	PAS保存アモトサレン法処理PCの有効性確認	10名の化学療法中の急性白血病患者における血小板輸血の治療効果確認
実施期間	2003.10-2005.12	2005.5-2007.1	2006.3-2007.3	対照:2001.1-2003.9 PRT-PC:2003.1-2006.10	I期:2003.1-2004.2 II期:2005.9-2006.6 III期:2006.9-2007.8	
被験者数	対照:651 PRT-PC:385/262 ¹⁾ 性別(M/F):61.2±17.0	1,400 858/542 60.0±17.8	427 262/165 42.4±24.8 ³⁾	629 721 M:F=62:38(%)	I期:2,050 II期:1,678 III期:2,069 I期:M 59%, 3-97y II期:M 60%, <1-99y III期:M 62%, <1-106y	10 4/6 21-62y
PC保存条件	対照: PAS ²⁾ PRT-PC: PAS ²⁾	PAS ²⁾	PAS ²⁾	100%plasma PAS ²⁾	I期:100%plasma II期: PAS ²⁾ III期: PRT処理PAS ²⁾	PAS ²⁾ PAS
エンドポイント						CCI _{1hr} , 24hr WHO 出血グレード TEGパラメーター
低減化処理PCのCCI						CCI _{1hr} 5,300±2,700 vs 9,200±4,100 CCI _{24hr} 1,800±4,400 vs 5,800±4,600 (PRT未処理PC: 25Gy γ線照射)
結論	PRT処理PC、5,106回の輸血のうち、99.2%にPCIに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、7,437回の輸血のうち、99.3%にPCIに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、1,950回の輸血のうち、99.5%にPCIに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、1,950回の輸血のうち、99.3%にPCIに起因する副作用を認めなかった	PAS保存したPRT処理PCの有効性に特長の問題はない。有害事象の発生率低下を認めた	PRT未処理PCと比較する とき、PRT処理PCでは血小板数、品質の低下がみられ、CCI _{1hr} では有意な差を認めた
論文	Transfusion 2008; 48: 1061-1071	Vox Sanguinis 2008; 94: 315-323	Transfusion 2009; 49: 1083-1091	Transfusion 2009; 49: 1412-1422	Transfusion 2010 first online publication	Transfusion 2010; 50: 766-775

1) 性別未登録者を含む
2) 40%前後のplasmaを含む
3) 小児51名、幼児(<1y)41名を含む。全員を対象とした年齢範囲は1-87歳
4) 各期の輸血回数: I期-10,629回、II期-9,151回、III期-13,241回

感染性因子低減化技術導入に係る費用対効果分析の報告(概要)

論文タイトル	Economics of pathogen inactivation technology for platelet concentrates in Japan	Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusion in the Netherlands	Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium	The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model
目的	Int.J Haemat. 2004;80:317-324 ・日本赤十字社がアモトサレン法を導入する場合を想定し、net cost、CEを試算する。	Transfusion Medicine 2005;15:379-387 ・アモトサレン法によるプール血小板製剤の感染性因子低減化を想定し、決定木分析によりCEを評価する。	Transfusion Medicine 2006;16:17-30 ・アモトサレン法導入を想定した場合のICERを、新興感染症のリスクも含め評価する。	Transfusion 2010;50:2461-2473 新規の医療経済分析ソフトにより、カナダでロブラピン法により感染性因子低減化処理を施した場合の全血製剤(PRT-WB)及び血小板製剤(PRT-PC)の費用対効果(CE)を現在のスクリーニング法のCEと比較検討する。
方法	・アモトサレン法導入と併せて、削減可能な試験費用等を相殺する条件で、低減化血小板製剤(PRT-PC 15単位)の製造に係る費用増額を算出した。機会費用は含まない。 ・放射線照射・細菌検査(注:現状、未実施)等の中止によるPRT-PC(15単位)製造経費削減額(16,908円)に対し、低減化処理キット等の増額分が20,806円、差引き3,898円/bagが正味の経費増額になると仮定。	・CEは獲得生存年(LYG)当りのnet cost(net cost/LYG)で示し、直接及び間接費用と便益を含むベネフィット分析及びモンテカルロシミュレーションを用いた感度分析により評価した。割引率は年4%とした。 ・低減化処理経費を116ユーロ、製造工程中のPC損失分を15%と仮定する。この損失分を製造コストに上乗せし、低減化処理費用を合算する。 ・ゲロニンゲン大学病院における受血者のPC輸血量の7割を占める3患者群(心臓病・血液疾患・小児がん)を薬剤経済モデルとして選択した。 ・評価モデルは、低減化処理により感染性因子が100%低減化されること、重篤な副作用がないことを前提とした。	・血小板輸血を受ける機会が高い血液疾患、BMTを受けた乳がん患者、冠動脈バイパス術を受けた患者群を評価対象とした。 ・3通りのシナリオを設定し、導入効果をICERにより評価した。 ・シナリオ1:検査内容は現状通り。アモトサレン法によりHIV・HBV・HCV及び細菌感染のリスクが排除される。新興感染症は考慮しない。 ・シナリオ2: BacT/Alertによる細菌試験を中止、PC有効期間を7日まで延長、期切れ率を1/2、成分採血ナードナーのALT検査、成分採血PCの放射線照射を中止、シナリオ3:シナリオ2に加え、成分採血PCについて、NAT(HCV・HIV)、梅毒検査を中止。 ・輸血による新興感染症の感染リスクも考慮する。	・全血製剤、血小板製剤を低減化処理したと想定した場合のCEを評価する。 ・分析対象として2007年を選択し、同年のデータに基づき作業を行う。 ・検査方法は現状通りとし、低減化導入を想定。 ・シナリオは、全年齢群、低年齢群(0-39歳)、高年齢群(40歳以上)の3群に分け、評価を行う。 ・全年齢群を対象とする感度分析(トルネードチャート、モンテカルロ分析)を行う。
結果	・仮定した条件により、およそ70万本のPRT-PC製造に係る費用増額は、およそ27.3億円となる。 ・アモトサレン法導入によるQALYについては各年齢、疾患別で算出した。ALLの10歳児にPRT-PCを輸血した場合の9,900万円/QALYをベースラインとし、更に新興ウイルスに感染するケース(感染確率1/10,000)を想定すると、3,500万円/QALYとなる。 ・アモトサレン法導入により費用対効果の改善が見られる。	・PRT-PCの製造コストは成人用で574ユーロ、小児用で401ユーロとなった。なお、一部のケースではγ線照射費用30ユーロの削減が可能である。 ・ベネフィット分析による各群のnet cost/LYGは、心臓病-474ユーロ、血液疾患-678ユーロ、小児がん-261(1ユーロ)であり、3群の加重平均値は55.4ユーロ(=6,094万円)であった。 ・輸血用血液の安全性対策は、相対的に高額のnet cost/LYGであり、国際的にも許容されている。今回の分析結果も輸血医療においては許容範囲内と考えられる。 ・感度分析から当該モデルは、回避されたウイルス感染及び想定した間接費用の正確な金額を除外することの影響は小さく、感染リスクとそれに伴う致死率、低減化及びLYGの割引により想定される過剰輸血の影響は大きいことが示された。	・シナリオ1(輸血による新興感染症感染リスクは無い)のCEは19.5万-346万ユーロ(=3.8億円)。 ・感染リスクが1/10万回輸血になると、CEは16.5万-336万ユーロ、1/1000回輸血では22.3万ユーロ(=2,450万円)に改善される。感染リスクは1/100回輸血では、全患者群においてアモトサレン導入グループのCEが優位(少額)となった。 ・ICERは新興感染症の感染リスク、適応、患者年齢にsensitiveである。 ・現在法に対し、アモトサレン法導入グループが優位となる輸血感染回数は、シナリオ1・2・3で、各々1/1074・1/1697・1/1791回輸血であった。	・現在の感染症スクリーニング検査費用は44ドル/ドナーである。 ・低減化処理費用は100ドル/回。 ・PRT導入により、感染リスクは、細菌では現状の1/50K(235-250万回輸血)、HBVは1/10(1/153万回輸血)に減少すると推定された。 ・PRT-WBにおけるICERは、127.6万ドル/QALY(=1.02億円)となった。この金額は低年齢群では平均より少く、高年齢群では多くなった。 ・PRT-PCにおけるICERは、142.3万ドル/QALY(=1.14億円)となった。質調整平均獲得寿命は11分/患者であった。 ・感度分析の結果、PRT-WBでは細菌感染が、PRT-PCでは輸血による年間死亡者数が最も影響が大きい要素であることが示された。
結論	・新規技術等の導入に際し、一般的に許容されるCEは米国では10万ドル(800万円)/QALYである。これに比べ近年の輸血用血液の安全対策は何も実施できない。低減化技術の導入に際しては、同領域の施策と比較することが妥当である。これには、30万ドル(=2,400万円)/QALYのS/D血液、890万ドル(=6.8億円)/QALYのHCV NAT(フランス)が相当する。 ・アモトサレン法導入は、血小板製剤の安全性の改善に寄与するとともに、既存の製造工程の簡便化や新たな検査法の導入コスト等が削減可能になる。	・今回の薬剤経済モデルから導かれたCEは、輸血医療の分野において国際的にも許容される範囲にあると考えられる。 ・別グループの報告では、アモトサレン法はノンベネローブウイルスに対しては効果的ではないこと、また、アモトサレン法の安全性が実験的には確認されたものの、アモトサレン法処理PCの安全性は不確実なレベルにあることから、予期しない副作用により期待した便益が損なわれる可能性が否定できない。	・CEの評価結果からアモトサレン法の実施は妥当である。将来の新興感染症発生時の潜在的リスクも考慮するとき、同法はより有力な戦略といえる。	・PRT-PCは、採血/製造方法によってCEが異なる(=QALY:成分採血+buffycoat/PC>成分採血+plasma rich PC)。 ・本研究結果から、患者の年齢及び身体状況がPRTのCEに対して重要な決定要因であることが示された。 ・PRTは有害事象のリスク減少という点で不確実な点は残る。 ・輸血用血液の安全性向上への取組みという点で、CE分析を通じてPRTに係る政策決定の情報を得ることができ

[略号] CEA (Cost-Effectiveness Analysis) 費用対効果分析。異なる臨床効果の治療法を比較する場合に、発生する費用にアウトカム(QOL、余命)を加えて評価する分析法
ICER (Increment Cost Effectiveness Ratio: 増分費用対効果比) 新規医療技術等(B)の導入に際し、現在の技術(A)からの増額分を右式により算出する。一般的に、この値が一定の値より小さければ導入は効率的と評価できる。 ICER = (費用B-費用A)/(増分費用) / (効果B-効果A)(増分効果)
QALY (Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年) 新規医療技術の導入、医療行為、予防活動等について経済的評価を行う際、健康上の利益を数値化するために使用される方法。単に生存期間の延長を論じるのではなく、生活の質(QOL)を表す効用値としてスコア化し、これに生存年数を掛け合わせ、総合的に評価する。スコアは完全な健康を1、死亡を0とし、種々の健康状態をその間の値として計測する。
LYG (Life Years Gained: 獲得生存年) Ex) 1QALY=完全な健康状態で生存する1年
ICERの単位。Net cost/LYG とは、一年の余命を延長させるのに必要な費用をいう。 円換算レート:1ドル=80円、1ユーロ=110円とした。また、カナダドル=USDとされた。

わが国における感染性因子低減化技術により生じる便益について (要約)

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 環境社会医歯学系専攻
医療政策学講座 政策科学分野
河原 和夫

方法

輸血用血液製剤に感染性因子低減化工程を加えた時にいかなる費用便益を生じるかについて、感染性因子低減化技術が確立している血小板製剤を含むすべての輸血用血液製剤による感染を想定した。

経済計算は、疾病や障害を有する者の生存期間を無価値的に捉えたり結果が感覚としてわかりにくい QALY(Quality Adjusted Life Year)ではなく、具体的な金額により便益を算定した。

保管検体で陽性が確認された過去約 10 年間の感染性因子の件数から 1 年当たりの予想される感染事例を算定し、感染が成立した場合の予後の推移等をもとに「直接医療費」「休業損失」および「早世による遺失利益」を求めることにより便益を算定した。HBV、HCV、HIV、細菌感染、ヒトパルボウイルス B19、HEV が対象感染性因子である。

結果

平均的勤労者（平均年齢 41.1 歳、年収 294.5 千円）をモデルとすると感染性因子低減化技術の導入により削減できる年間の「直接医療費」は 24,298,785 円、「休業損失」は 420,150 円となった。加えて「早世による遺失利益」は 1,083,669 円となり、合計 25,852,698 円が便益となる。

考察

わが国では HBV 感染者が多いが、これは「直接医療費」と「休業損失」の大半が HBV を原因としていることにも表れている。成人の HBV 感染の場合、慢性化しにくいことから 1 年目の医療費等の出費が増大するが、以後ほとんど影響を及ぼさない。HCV については、慢性化する割合が高いものの、HBV に比べると絶対数が少ないことにより、同様に経済的影響は少ないものとなった。HIV についても同様である。他の感染性因子による感染が考えられる事例についても数が少なく慢性化しないものが多いことから便益は小額になったものと考えられる。

まとめ

本稿では新興・再興感染症の流行の問題を考慮していない。いかなる感染症まで対象を広げて経済計算を行うべきか、そして血液の検査や製造工程にどの程度の経済資源を投入すべきかについても議論が必要であろう。

Current FDA Considerations on Pathogen Reduction

Jaro Vostal, MD, PhD

Jay Epstein, MD

Center for Biologics Evaluation and Research
U.S. Food and Drug Administration (FDA)

September 2010

配布につき、FDAの了解済み。

Merits of the Current Approach of Donor Screening and Testing

Advantages

- No toxicity issues for recipients of products
- Detection is specific for particular agents
- New methods can be developed for novel and emerging pathogens

Disadvantages

- For certain pathogens detection is not 100% successful
 - Bacteria
 - Protozoa
 - Viral (window period)
- Development of detection methods for novel and emerging pathogens would be delayed due to lack of knowledge about the pathogen
- Additional tests for emerging pathogens increase cost

Merits of Pathogen Reduction Technology as an Alternative to Donor Screening and Testing

Advantages

- Shown effective against many organisms including some emerging pathogens
- May prevent GVHD and other wbc related adverse events

Disadvantages

- May not be effective against all organisms
- May not be 100% effective even against sensitive pathogens
- Current technologies are not applicable to all types of transfusion products
- May have toxicity due to residual compounds
- May damage the transfusion product
- May lead to alloimmunization by neoantigens
- May cause unexpected adverse events

Recommendation of the HHS Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) Regarding Pathogen Reduction

- At a meeting in January 2008 the ACBSA recommended that the Department should:
 - “Adopt as a high priority the urgent development of safe and effective pathogen reduction technologies for all blood transfusion products and implementation as they become available”
- FDA fully supports the ACBSA recommendation through its evaluation of Pathogen Reduction Technologies

Benefits of Pathogen Reduced Products Should Outweigh the Risks

	Benefit =
	Reduction of Current risks:
	▪HTLV 1/ 2,993,000
	▪HIV 1/ 2,135,000
	▪HCV 1/ 1,930,000
	▪WNV 1/ 350,000
	▪HBV 1/ 277,000
	▪Sepsis 1/ 86,000 ¹
	Reduction of future risks:
	▪Emerging pathogens 1/?????

Tolerable Risk
Toxicity, adverse events should be much less than the expected benefits << 1/86,000



1) Eder, A. F. et al. Transfusion 2009, 49:1554-1563

Determination of the Risks Associated with Pathogen Reduced Components

- Pre-clinical evaluation
- Clinical trials in healthy volunteers
- Pivotal evaluation of efficacy and safety through clinical trials in transfused patients
 - Prospective, randomized, blinded clinical trials of PR treated vs. conventional transfusion products
 - Platelets
 - Red cells
 - Plasma

Phase III Clinical Trials of Pathogen Reduced Red Cell Products

Cerus S303 and Vitex pen 110

- Patients developed antibodies to treated red cells
- Both sponsors voluntarily halted their trials

Benjamin, R.J., ISBT Science Series (2006) 1, 222-226

Clinical Endpoints that Reflect Efficacy and Safety of a Platelet Transfusion Product

- Efficacy
 - Transfusion response (corrected count increment, CCI)
 - Transfusion frequency
 - Bleeding Frequency (Grades 2-4)
- Safety
 - Adverse events
 - Alloimmunization

Clinical Trials of PR Platelets in Thrombocytopenic Patients

- Prospective studies
 - Sprint and Eurosprite trials (Cerus)
 - Hovon 86 (Dutch Blood Service)
 - Mirasol trial (Caridian)
- Surveillance studies on routine use of PR platelets
 - France and Belgium

Pathogen Reduced Platelets Have Lower Corrected Count Increments (CCI)

Clinical Trial	Patients in study	% of plasma stored platelets CCI at 1 hr	P value
SPRINT ^{1, a}	645	-31%	< 0.001
HOVON ^{1, b}	184	-31%	<0.0001
MIRASOL ^{2, c}	118	-31%	<0.0001

1 = UVA/psoralen

2 = UVB/riboflavin

a = McCullough, J et al Blood. 2004 Sep 1;104(5):1534-41.

b = Kerkhoffs JL et al. Br J Haematol. 2010 Jul;150(2):209-17

c = Goodrich et al. Transfusion, May 2010

Hemostatic Efficacy for UV A/psoralen (Intercept) Treated Platelets

SPRINT study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
Proportion of pts with Grade 2 bleeding	58.5%	57.5%	NS for inferiority
Days of Grade 2 bleeding	2.5	3.2	0.023
% patients with Grade 2-4 bleeding	34	43	0.02

HOVON study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
% of patients with Grade 1-3 bleeding	19	32	0.034

Hemostatic Efficacy for UVB/riboflavin (Mirasol) Treated Platelets

MIRASOL study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
% of patients with Grade 2-4 bleeding	15	30	NS

Adverse Events Reported in the SPRINT Study

- 898 adverse event types were reported by blinded observers
- 11 adverse event types were different with statistical significance....all went against the treatment arm
- 4 of the 11 were clinically significant Grade 3 and 4 events:
 - Hypocalcemia, Syncope, Pneumonitis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Snyder E et al. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1864-75

ARDS Rates in the Treatment vs. Control Arms of the SPRINT Study

Snyder E et al. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1864-75

Prospective and blinded evaluations during the clinical trial

	Intersol (PR) platelets	Control platelets	p value
Patients (N)	318	327	
ARDS	5	0	0.03

Retrospective review of medical charts by a blinded expert panel

	Intersol (PR) platelets	Control Platelets	p value
Patients (N)	78	70	
Total Acute Lung Injury (ALI)	19 (6.0%)	16 (4.9%)	0.60
ARDS	12 (3.8%)	5 (1.5%)	0.09
ALI, non-ARDS	7 (2.2%)	11 (3.4%)	0.48

Can adverse event signals captured in a prospective, randomized, controlled and blinded study be evaluated through a passive adverse reporting study?

- France and Belgium have been using pathogen reduced platelets for several years
- Adverse events on transfused patients are reported through a passive hemovigilance reporting system
- Frequency of reporting of adverse events is much lower than what was reported in SPRINT trial
- There is no active control group to identify events specifically related to PR platelets

Comparison of Adverse Event Reporting in the SPRINT Trial vs. European Hemovigilance Studies

	SPRINT Phase 3 US study		Osselar et al. Transfusion 2008 Cerus plts 2005-2007 Hemovigilance		Osselar et al. Vox Sang 2008 Cerus plts 2003-2005 Hemovigilance	
	Per transfusion	Per patient	Per transfusion	Per patient	Per transfusion	Per patient
N	2678	318	5106	651	7437	1400
% stem cell transplant patients		7.8		7.2		8.6
% of pts with any reaction		99.7	1.1	6.4	0.9	3.2
% of plt related reactions	3.0	26.0	0.8	4.9	0.7	2.8
% of plt with serious reactions		27.0	0.1	0.15	0	0

Summary and Conclusion

- Pathogen Reduction of labile blood products could improve blood product safety, especially for platelets, but should not add greater risks
 - Clinical trials with Pathogen Reduced red cells have demonstrated antibody generation
 - Clinical trials with Pathogen Reduced platelets have demonstrated decreased efficacy and associated adverse events including acute lung injury in the SPRINT trial.
 - These reports raise concern that the benefits of current pathogen reduction technologies may not outweigh the risks
- Further clinical trials of current technologies are needed to resolve FDA's concerns over decreased efficacy and increased adverse events seen with Pathogen Reduced platelets

Press Release

平成22年12月24日
医薬食品局血液対策課
(担当・内線) 課長 三宅 (2900)
企画官 安田 (2901)
(代表電話) 03(5253)1111
(直通電話) 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22年12月10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、5,291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、507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 928施設
元患者数 13,699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 95施設
元患者数 312人

(3) (1)と(2)の合計

医療機関数 1,004施設(※2)
元患者数 14,011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	8,105人 (58%) (※3)	
お知らせしていない	5,906人 (42%)	
理由	投与後に原疾患等により死亡	1,981人 (14%)
	連絡先が不明又は連絡が見つからない	2,753人 (20%)
	肝炎ウイルス検査の結果が陰性	456人 (3%)
	今後お知らせする予定である	235人 (2%)
	その他(未記入含む)	481人 (3%)
合計	14,011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829施設であった。

(別表)

(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)

	2,045施設 (31%) (※4)
(内訳) (※5)	
診療録(カルテ)	1,499施設 (23%)
手術記録あるいは分娩記録	1,579施設 (24%)
製剤使用簿	135施設 (2%)
処方箋	142施設 (2%)
輸液箋あるいは注射指示箋	275施設 (4%)
レセプトの写し	83施設 (1%)
入院サマリーあるいは退院サマリー	291施設 (4%)
その他の書類	298施設 (5%)

(※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。

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	16人
44年	18人
45年	19人
46年	22人
47年	25人
48年	34人
49年	48人
50年	47人
51年	67人
52年	88人
53年	127人
54年	198人
55年	322人
56年	431人
57年	565人
58年	960人
59年	1,484人
60年	1,718人
61年	2,371人
62年	2,914人
63年	1,673人
平成 元年	203人
2年	149人
3年	91人
4年	40人
5年	29人
6年	13人
計	13,699人

平成22年10月25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：信沢 (内線) 2717
管理係長：内沼 (内線) 2718
(直通) 03-3595-2400

C型肝炎訴訟の和解について

本日、名古屋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2人)についての和解。製剤はフィブリノゲン製剤。

上記の症状の内訳は、肝がん1人、無症候性キャリア1人である。

(参考)

○和解等成立人数*1 1606人

○新規提訴等人数*2 1764人 (10月22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、1398人は既に和解等が成立している。

平成22年5月20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)
課長補佐 難波江(2905)
(代表電話) 03(5253)1111
(直通電話) 03(3595)2395
(FAX) 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の結果について

1. 調査の目的

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、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、厚生労働省職員による訪問調査を実施した。

2. 調査期間及び調査対象施設

訪問調査は平成21年9月14日から開始し、同年12月21日に終了した。

調査対象施設は、以下の15医療機関であった。

- (独)国立病院機構病院
仙台医療センター、水戸医療センター、茨城東病院、大阪医療センター、
刀根山医療センター、福山医療センター、善通寺病院、九州がんセンター、
九州医療センター
- 国立高度専門医療センター
国立循環器病センター (現:(独)国立循環器病研究センター)
- 労災病院
青森労災病院、大阪労災病院
- 社会保険病院
社会保険徳山中央病院、社会保険小倉記念病院
- 厚生年金病院
大阪厚生年金病院

* なお、平成20年度においては、(独)国立病院機構の46医療機関に対し、訪問調査を実施した。

3. 調査結果

(1) 問い合わせに対する対応について

元患者の方及びそのご家族の方(以下「元患者の方等」という。)からの問い合わせに対しては、15全ての医療機関で保管されている診療録等を精査して回答する等、誠実な対応がなされていた。

(2) 診療録等の保管状況及び精査方法について

15全ての医療機関で、平成6年以前の診療録等は保管されていたが、保管方法は個々の医療機関により異なっていた。そのため、それぞれの医療機関の状況にあわせ、以下のような対応がなされていた。

① 15医療機関のうち、ほぼ半数の7医療機関では、外科、産婦人科等の特定の診療科や、フィブリノゲン製剤の納入が確認された診療年に対象を絞るなどして網羅的な診療録等の記録の精査を行っていた。また、フィブリノゲン製剤の投与の事実が確認され、元患者の方等の連絡先が判明した場合には、お知らせがなされていた。

これら7医療機関のうち、

- i) 3医療機関では、診療録が診療科別又は診療年別に保管されていたため、特定の診療科又は診療年に絞った精査がなされていた。このうち、1医療機関では、診療録とは別に保管されていた手術記録・分娩記録等があったため、ii)の対応も行っていた。
- ii) 4医療機関では、診療録とは別に保管されていた手術記録・分娩記録等があり、これらの記録の精査がなされていた。
- iii) 1医療機関では、医師が研究目的で保管していた一部の診療録の精査がなされていた。

② 15医療機関のうち、8医療機関では、以下のように診療録等の記録が保管されており、網羅的な診療録等の記録の精査は行われていなかったものの、元患者の方等からの問い合わせに対しては、医事課等に担当者置き、必要に応じ医師が直接精査して投与事実の確認が行えるよう体制がとられていた。

- i) 4医療機関では、数万冊もの診療録が患者ごと一括して管理され(一患者一カルテ)、かつ、手術記録、分娩記録等も診療録に綴じ込まれ保管されていた。
- ii) 2医療機関では、診療録が診療科別又は診療年別に管理されていた。
- iii) 2医療機関では、診療録が患者ごと一括して管理されていたものの、診療録とは別に手術記録・分娩記録等が保管されていた。

(3) 訪問調査対象医療機関の投与のお知らせ状況について

15医療機関のうち、11医療機関で合計510名のフィブリノゲン製剤の投与事実が確認されており、元患者の方等へのお知らせ状況は以下のとおりであった(平成22年4月27日時点)。

投与判明者数	510名 (100%)
お知らせした	143名 (28.0%)
お知らせしていない	367名 (72.0%)
理由	
投与後に原疾患等により死亡	14名 (2.8%)
連絡先が不明又は連絡がつかない	349名 (68.4%)
その他(患者の特定ができていない)	4名 (0.8%)

4. 今後の対応

今般の訪問調査の結果を踏まえて、以下の対応を行うこととする。

(1) 全てのフィブリノゲン製剤納入医療機関に対して、今般の訪問調査の結果を情報提供し、投与事実の確認のための参考としていただくとともに、特に以下のことを依頼する。

① 今般の訪問調査では、診療録とは別に保管されている手術記録等を精査することにより投与の事実が確認された事例が確認されていることから、診療録とは別に保管されている手術記録等の有無について改めて確認いただき、確認された場合は、フィブリノゲン製剤の投与の事実の有無を確認していただくこと。
あわせて、投与の事実が確認され、元患者の方等の連絡先が判明した場合には、お知らせしていただくこと。

② 引き続き、診療録等の保管や元患者の方等からの問い合わせに対して誠実に対応できるよう、院内での体制整備を図っていただくこと。

(2) 肝炎対策基本法が施行されたことも踏まえ、改めて、ウイルス性肝炎の検査について、広く国民に呼びかける。

(3) 厚生労働省のホームページ上で提供している医療機関での診療録等の保管状況等に関する情報を継続的に更新することにより、引き続き、国民に最新の情報をお知らせする。

平成22年10月27日
医薬食品局血液対策課
(担当・内線) 企画官 安田 (2901)
課長補佐 難波江 (2905)
(代表電話) 03(5253)1111
(直通電話) 03(3595)2395
(F A X) 03(3507)9064

報道関係者 各位

平成22年度フィブリノゲン製剤納入先医療機関訪問調査について

1 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及び国立大学法人の医療機関に対し、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、今年度は、以下の要領で訪問調査を実施する。

2 調査対象施設

フィブリノゲン製剤の納入実績等を踏まえて選定した34医療機関
(別添参照)

3 調査のスケジュール

年度内を目途に訪問調査の結果をとりまとめ、公表を行う予定。

(参考)

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への訪問調査は、平成20年度に46病院、平成21年度に15病院実施済みである。

(別添)

○調査対象施設

1. (独) 国立病院機構病院
 - (1) 北海道がんセンター
 - (2) 函館病院
 - (3) 高崎総合医療センター
 - (4) 西埼玉中央病院
 - (5) 名古屋医療センター
 - (6) 京都医療センター
 - (7) 神戸医療センター
 - (8) 姫路医療センター
 - (9) 兵庫青野原病院
 - (10) 呉医療センター
 - (11) 都城病院
2. (独) 国立高度専門医療研究センター
 - (1) 国立がん研究センター中央病院
 - (2) 国立国際医療研究センター病院
3. 労災病院
 - (1) 中部労災病院
 - (2) 神戸労災病院
 - (3) 中国労災病院
 - (4) 山口労災病院

4. 社会保険病院

- (1) 札幌社会保険総合病院
- (2) 北海道社会保険病院
- (3) 社会保険船橋中央病院
- (4) 社会保険中央総合病院
- (5) 社会保険京都病院
- (6) 社会保険神戸中央病院
- (7) 社会保険下関厚生病院
- (8) 佐賀社会保険病院
- (9) 社会保険宮崎江南病院

5. 国立大学附属病院

- (1) 東京医科歯科大学医学部附属病院
- (2) 東京大学医学部附属病院
- (3) 東京大学医科学研究所附属病院
- (4) 神戸大学医学部附属病院
- (5) 山口大学医学部附属病院
- (6) 佐賀大学医学部附属病院
- (7) 宮崎大学医学部附属病院
- (8) 鹿児島大学病院