

薬事・食品衛生審議会  
平成21年度 第4回 血液事業部会運営委員会

議事次第

日時：平成22年3月2日（火）

14:00～16:00

場所：航空会館 701+702会議室

東京都港区新橋1-18-1

議題：

1. 議事要旨の確認
2. 感染症定期報告について
3. 血液製剤に関する報告事項について
4. 日本赤十字社からの報告事項について
5. その他

配付資料：

座席表

委員名簿

- 資料 1 平成21年度第3回血液事業部会運営委員会議事要旨（案）
- 資料 2 感染症定期報告について
- 資料3-1 供血者からの遡及調査の進捗状況について
- 資料3-2 血液製剤に関する報告事項について
- 資料3-3 献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数
- 資料4-1 新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について（平成21年5月18日薬食血発0518001号血液対策課長通知）
- 資料4-2 献血後に新型インフルエンザ(A/H1N1)と診断（疑いを含む）された献血者血液のウイルス検査の結果について（日本赤十字社提出資料）
- 資料 5 HBV genotype NAT コントロールサーベイ結果報告書

- 資料6-1 主要諸外国における血小板製剤への病原体低減化技術の導入状況に関する調査結果報告
- 資料6-2 2009年12月10日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において指摘された事項に対する回答（日本赤十字社提出資料）
- 資料6-3 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（日本赤十字社提出資料）
- 資料 7 英国滞在歴に関する献血制限の見直しの実施状況（日本赤十字社提出資料）
- 資料8-1 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22年1月15日公表）
- 資料8-2 C型肝炎訴訟の和解について（平成22年 月 日公表）
- 資料8-3 血液凝固因子製剤の納入先医療機関の調査について（平成22年1月15日公表）

## 平成21年度第3回血液事業部会運営委員会議事要旨

日時：平成21年12月10日(木) 15:00～17:00

場所：九段会館 桐の間

出席者：高橋委員長、大平、岡田、山口各委員

(事務局)

亀井血液対策課長、光岡血液対策企画官、難波江課長補佐、秋山需給専門官

(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、菅原献血推進課長、大西供給管理課長、百瀬安全管理課長、五十嵐参事

(参考人)

山田参考人、梯参考人

- 議 題： 1. 議事要旨の確認  
2. 感染症定期報告について  
3. 血液製剤に関する報告事項について  
4. 日本赤十字社からの報告事項について  
5. その他

(審議概要)

議題1について

議事要旨に関する意見等については、事務局まで連絡することとされた。

議題2について

感染症定期報告について、事務局から説明後、質疑応答がなされた。

議題3について

事務局及び日赤から、供血者からの遡及調査の進捗状況、血液製剤に関する報告事項、献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数について説明後、下記のような意見が出された。

- 今まででは東京、大阪、愛知といった大都市圏で集中的に保健所の HIV 検査をすればよいのかと思っていたが、埼玉、茨城等だんだん拡散してきたので、先んじて保健所での検査の割合と、献血におけるHIVの陽性率とをよく勘案しながら対策を進めるべきではないか。

議題4及び5について

(新型インフルエンザに係る対応関係)

事務局から、「新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について(平成21年5月18日付け血液対策課長通知)」及び「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」、山口委員から、「インフルエンザが輸血により伝播する可能性についての文献調査」、日赤から、「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」報告後、下記のような意見が出され、血液を通じて、今の新型H1N1 インフルエンザが感染する可能性は極めて低いと考えられるが、引き続きあらゆる可能性を考慮し、当面現在の対応を続けることとされた。

- 日赤から出していただいたデータだけを見ると、無症候状態の新型インフルエンザ感染でバイレミアになる可能性はほとんどないだろうと今のところは思える。FDAでも、それ以外の論文でも、輸血で感染する可能性があるのは、無症候で、かつバイレミアが起きるといふ二つのことが重ならない限り起きないだろうとされており、非常にリスクは低い、ということが一般的にいろいろな文献に書かれている。したがって、現時点では一定の安全性はあると思われる。
- 季節性インフルエンザを含めて、これまで輸血を通じてインフルエンザに感染したというはっきりした報告はない。新型のH1N1 インフルエンザによるウイルス血症については、少なくとも無症候性の献血時に不顕性感染の方からは確認されていない。血液を通じて、今の新型H1N1 インフルエンザが感染する可能性は極めて低いと言っているのではないか。
- 各国とも引き続き調査をしており、日赤も最大限の対策を取っているのですが、過剰かもしれないが、引き続きあらゆる可能性を考慮し、当面現在の対応を続けてはどうか。

(英国滞在歴による献血制限関係)

事務局から、「献血時の欧州渡航歴に関する問診の強化について」、「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」、山田参考人から、「変異型 Creutzfeldt-Jakob 病(vCJD)の国内外の発生状況」、梯参考人から、「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」、日赤から、「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」報告後、下記のような意見が出され、英国滞在歴による献血制限については、献血制限の対象を、英国に1日以上滞在した方から1か月以上滞在した方に変更し、その措置の実施は日本赤十字社の準備が整い次第実施することが委員より了承された。

- もともと1日にしたというのが、暫定的で当面の献血の需給が問題なければということで、セーフティの margins を高く取った制限措置だったと思うので、導入してから5年経ち、シミュレーションで示されたように、リスクが低減しており、見直すべき時期だろう。
- 諸外国を見て、かなり厳しく滞在時期を制限しているのはケベック州の1カ月であり、1カ月にして、もし何か情勢が変わってきたら、即時に対応するという形でやった方がいいのではないかと。
- 英国の発生状況を考え、また日本の献血制限を考えると、日本人の場合はMM型が9割以上を占めるということで、もし感染している方がいれば、多くの方はもう発症していると推定される。残存している潜伏期というか、感染しても発症していない人数は、梯先生の統計学的な計算からしても、1人よりもはるかに低い人数だと考えると、緩和することは理論的にも妥当と考える。
- 日赤が対応するのにどれくらいの時間がかかるのか。
- 血液事業統一システムの改修と問診票の変更の必要があり、その準備を行い、来年の1月中には実施の方向で進めている。
- この献血制限にかかる人の日数の割合で、2週間から1カ月、3カ月が9割弱から94%、97%となっており、基本的には切り方として、すごく差があるわけではない。半端なところで切ると、献血者も混乱するし、諸外国で10日とか、2週間という切り方をしている所はなく、日本も1日制限の前は1カ月ということだったので、1カ月が妥当ではないか。
- 緩和を実施するのは、今のタイミングでやらなければ、例えば、流行してからでは時を失ってしまったりするかもしれない。

#### (血液製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術関係)

事務局から、「血液製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術導入に係る検討の経緯」及び日赤から、「血小板製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術導入準備について」報告後、下記のような意見が出された。

- 不活化技術導入については、費用対効果や安全性の問題がなければ進めていく必要がある。
- 昨年の審議において、不活化技術が世界でかなり広まっているということが議論されたが、今回提出された海外の導入状況の資料を見て、実はまだごく一部で始まっているだけという状況が気になる。
- ヨーロッパでも限られた地域だけの導入で、ベルギーだけが突出している。ベルギーが全国レベルでの導入を決めている背景を再度調査すべき。
- ドイツでは限られた地域でしか使われておらず、米国ではまだ評価中である。
- 日本においては、NAT 導入や日赤も費用をかけて新しい検査の導入をしていると

ころであり、不活化導入により全面的に機器の切り替えを行う等のコストを考えると、大変費用がかかることになる。

- 何より慎重にさせていただきたい理由として、輸血学会、感染研、国衛研などではいろいろな懸念が表明されているということがあり、見逃してはいけない。患者が印象として持つのは、不活化技術が単に血液を取り出して検査を行うというのではなく、血液にいろいろな負荷をかけるというところであり、もっといろいろな評価試験を行う等時間をかけて評価してもよいのではないかと。
- アモトサレン法及びリポフラビン法の第二世代については、実製造を考えたときに、かなり大きな変更をしなくてはならないことから、それを選択しにくいことは理解できる。また、不活化技術に費用対効果があるのかというのは、一番大きな問題である。
- 現在の第一選択肢であるリポフラビン法の第一世代で進めていきたいと言うことだが、全国展開すると非常に費用がかかる上に、不活化技術導入により効果があるのかが不明のため、初めから全国展開を行うのは疑問。
- 新興感染症あるいはウエストナイルウイルスが流行したり、H5N1 インフルエンザが出てきたりした場合の対応として、不活化技術を導入しておかないと対応できないので、開発する、ということは、有用である。
- 一方、FDA は、現時点で HIV、HCV、HBV などへの対応としての不活化法導入は、費用対効果が低いと言っており、それは妥当であると考えている。
- 新興感染症等への対応としては非常に有効と考えられるので、不活化技術を導入していくための試験、安全性評価はできるだけ早く進めておいていただきたい。これは安全性や有用性が認められて承認された時点においては、小さい地域から始める又は緊急時の対応としての技術を持っておくという意味で、非常に意味があること。
- 導入に関しては各国とも慎重である。ベルギーだけが特別に全土で導入するというところで、各国はその動向を見ているのではないかと。
- ヨーロッパと日本の血液供給システムの大きな違いは、ヨーロッパには血液が医薬品でない国があり、医薬品ではない国では、血液センター単位とか、地域単位で結構融通が利くため、パイロット的に不活化技術の導入が試みられている、ということである。そういうところでは、実施後に実際のメリット、デメリットを検討し、良ければ拡大していくだろうし、そうでなければそこで終わるのであろう。
- また、大学病院の輸血部が血液センターを兼ねているところがあり、そういう所でもパイロット的に不活化を導入している場合もあるが、日本のように一律に導入するというのはいない。感染症の発生状況と不活化による長期的な安全性、毒性を考えると躊躇しているのが現状。
- 安全性を高めるという観点から技術的には重要だと思うが、血小板の機能にダメージを与えとか、収率が悪いとか、日本の採血システム等をドラスティックに変える必要がある場合は、導入は厳しいと思う。しかし、そのようなものを評価することだけ

は進めておかないと緊急時に対応ができないので技術の検討を進めることは問題ない。ただし、もし承認が取れて、医薬品として供給する場合には、ある程度地域を絞った供給にした方がよい。

- 今回は日赤の準備状況がどこまで行っているかということに絞って確認したい。もちろん、実際に導入するとなったら慎重にやらなければならないし、患者に十分インフォームドコンセントを取得しながらやらなければいけないとか、地域を限るのか施設を限るのか、未処理のものと併用してやるのかとか様々な議論をしなければならぬ。今回の議論では、3種類の方法を比較して、安全性の観点から、割合収率がいい、現行の機器で対応しやすいということから、リボフラビン法の第一世代のものを使う予定というもの。
- 簡単ではないと思うが、収率に3%のロスがあることに加えて、血小板の劣化がどの程度のものなのか、実際のロスや劣化の度合い等について実際に使用した場合のデータがあると非常にわかりやすい。リボフラビンの場合は長期的な安全性評価は、それほどリスクは大きくないということなので、血小板輸血の効果がどこまで維持できるのかということ。
- 血小板の劣化がどの程度のものなのか、動物実験により評価することは可能か検討していただきたい。
- GVHD の対策は我が国が諸外国に別して相当広くやっているところであるが、本当に放射線照射する必要がないのか、再度確認してもらいたい。

最後に、高橋委員長より、「血小板の劣化等の懸念もあることから、海外における臨床試験や市販後調査の結果等の情報を十分収集して精査した上で、リボフラビン第一世代の技術の臨床試験の実施に向けた準備を開始していただきたい。また、併せてその他の新たな技術の開発状況についても、引き続き情報収集してほしい。さらに、一番使いやすいものを準備しておいて、更によりものがあったら切り替えるということや、新興感染症やパンデミックが起きたときに、どの程度の期間で準備したものを導入できるかということも視野にいれながら、検討していただきたい。」との発言があり、委員より了承された。

また、事務局から、フィブリノゲン製剤及び血液凝固因子製剤に関する公表等について報告がなされた。

以上

## 供血者からの遡及調査の進捗状況について (目次)

- 供血者からの遡及調査の進捗状況について  
(平成22年2月5日付け血液対策課事務連絡)
- 供血者からの遡及調査の進捗状況について(回答)  
(平成22年2月12日付け日本赤十字社提出資料)
- 薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況  
(平成21年12月～平成22年2月分)
- 「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の  
実施状況について
- 血漿分画製剤のウイルス安全対策について  
(平成15年11月7日付け医薬食品局4課長通知)

日本赤十字社血液事業本部 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

### 供血者からの遡及調査の進捗状況について

標記につきましては、平成21年11月20日付け血安第451号にて貴社血液事業本部長より資料の提出があり、これを平成21年度第3回血液事業部会運営委員会に提出したところ。今般、平成22年3月2日(火)に平成21年度第4回血液事業部会運営委員会が開催されることとなりましたので、下記の事項について改めて資料を作成いただき、平成22年2月12日(金)までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。

### 記

1. 「供血者の供血歴の確認等の徹底について」(平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号)に基づく遡及調査に係る以下の事項
  - (1) 遡及調査実施内容
    - ① 調査の対象とした献血件数
    - 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
    - ③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数
  - (2) 個別 NAT 関連情報
    - ① (1) ①のうち、個別 NAT の結果が陽性となった献血件数
    - 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
    - ③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数
    - ④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数
2. 資料の作成に当たっての留意事項
  - ① 本数又は件数については、病原体別及びその合計を明らかにすること。また、上記(1)の③及び(2)の①～③については、対象期間ごとに本数又は件数を記載すること。
  - ② 本数又は件数については、平成21年11月20日付け血安第451号の提出時において判明したものに、その後の遡及調査の進展状況を反映させて記載すること。

## 供血者から始まる遡及調査実施状況

平成21年12月31日現在

血安第51号

平成22年2月10日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社  
血液事業本部長

供血者からの遡及調査の進捗状況について（報告）

平成22年2月5日付事務連絡によりご連絡のありました標記の件について、別紙により報告いたします。

対象期間	平成21年4月1日～平成21年12月31日		
	HBV	HCV	HIV
<b>(1) 遡及調査実施内容</b>			
<b>① 調査の対象とした献血件数(個別NAT実施件数)</b>			
1) 総数	1,389		
2) 個別件数	1,294	54	41
<b>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</b>			
1) 総数	1,531		
2) 個別本数	1,418	68	45
<b>③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数</b>			
1) 総数	1,346		
2) 個別本数	1,246	59	41
<b>(2) 個別NAT関連情報</b>			
<b>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</b>			
1) 総数	108		
2) 個別件数	108	0	0
<b>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</b>			
1) 使用された本数	107	0	0
2) 医療機関調査中	0	0	0
3) 院内で廃棄	6	0	0
4) 不明	6	0	0
計	119	0	0
<b>③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数</b>			
1) 陽転事例	1	0	0
2) 非陽転事例	42	0	0
3) 死亡	43	0	0
4) 退院・未検査	14	0	0
5) 陽性だが輸血前不明	7	0	0
計	107	0	0
<b>④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数</b>			
報告件数	1	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。



薬事法第77条の4の3に基づく回収報告状況

○平成21年12月～平成22年2月

報告日	回収開始年月日	回収対象製品	数量	回収状況
平成21年12月7日	平成21年12月3日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	31-0224-8969	1
平成21年12月7日	平成21年12月4日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	31-0727-4396	1
平成21年12月7日	平成21年12月4日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	72-2624-3712	1
平成21年12月7日	平成21年12月4日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	70-5317-0118	1
平成21年12月7日	平成21年12月4日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	37-1721-2117	1
平成21年12月8日	平成21年12月7日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	70-0214-3056	1
平成21年12月8日	平成21年12月7日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	21-0129-7276	1
平成21年12月8日	平成21年12月7日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	37-1824-8720	1
平成21年12月9日	平成21年12月9日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	21-0829-1280	1
平成21年12月9日	平成21年12月9日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	21-0520-8592	1
平成21年12月9日	平成21年12月8日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	22-1517-1098	1
平成21年12月11日	平成21年12月11日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	70-1314-0174	1
平成21年12月11日	平成21年12月9日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	61-0324-1758	1
平成21年12月11日	平成21年12月9日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	45-1320-3799	1
平成21年12月15日	平成21年12月14日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	22-1229-1532	1
平成21年12月15日	平成21年12月15日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	22-1227-3217	1
平成21年12月15日	平成21年12月11日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	72-2329-1970	1
平成21年12月15日	平成21年12月10日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	47-1522-7040	1
平成21年12月18日	平成21年12月17日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	70-2121-5456	1
平成21年12月21日	平成21年12月21日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	02-0522-3401	1
平成21年12月24日	平成21年12月24日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	70-2521-1030	1
平成21年12月25日	平成21年12月24日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	28-3019-2478	1
平成21年12月25日	平成21年12月24日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	70-5220-1402	1
平成21年12月25日	平成21年12月22日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	31-0229-3954	1
平成21年12月25日	平成21年12月21日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	23-3124-1653	1
平成21年12月25日	平成21年12月19日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	78-8628-8966	1
平成21年12月28日	平成21年12月25日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	10-0224-0737	1
平成21年12月28日	平成21年12月28日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	70-0417-3541	1
平成22年1月5日	平成22年1月3日	照射濃厚血小板 <sup>†</sup> 日赤	44-0633-9540	1
平成22年1月5日	平成21年12月28日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	28-2025-6161	1
平成22年1月5日	平成21年12月28日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	31-3911-1378	1
平成22年1月5日	平成21年12月28日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	11-2119-9017	1
平成22年1月7日	平成22年1月5日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	09-1720-0697	1
平成22年1月12日	平成22年1月7日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	31-1018-0647	1
平成22年1月14日	平成22年1月12日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	21-8328-6365	1
平成22年1月15日	平成22年1月14日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	23-3220-1653	1
平成22年1月19日	平成22年1月14日	照射濃厚血小板 <sup>†</sup> 日赤	58-0335-8835	1
平成22年1月19日	平成22年1月15日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	21-0520-9298	1
平成22年1月22日	平成22年1月20日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	37-1220-1159	1
平成22年1月26日	平成22年1月22日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	52-3526-6044	1
平成22年1月27日	平成22年1月21日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	78-3719-3869	1
平成22年1月27日	平成22年1月22日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	12-1429-0651	1
平成22年1月29日	平成22年1月27日	新鮮凍結血漿-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	31-1226-8622	1
平成22年1月29日	平成22年1月26日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	12-1510-1809	1
平成22年1月29日	平成22年1月26日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	12-1520-4647	1
平成22年1月29日	平成22年1月27日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J200mL由来	12-1114-1209	1
平成22年2月1日	平成22年1月27日	新鮮凍結血漿-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	37-5127-3279	1
平成22年2月4日	平成22年2月2日	照射赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	72-1724-7629	1
平成22年2月5日	平成22年2月4日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	01-0723-3500	1
平成22年2月9日	平成22年2月5日	赤血球濃厚液-LR <sup>†</sup> 日赤J400mL由来	22-2024-2074	1

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」の実施状況について  
(平成22年3月2日時点)

○経緯

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」(平成15年11月7日付け薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号。以下「通知」という。)の実施状況について、(社)日本血液製剤協会に所属し、血漿分画製剤を製造又は輸入している会員企業に対し報告を求めたところ、以下の結果が得られた。

① 通知記の3(1)前段に規定するウイルス・プロセスバリデーションの実施の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、ウイルス・プロセスバリデーションが行われていた。

② 上記①に関する必要な書類等の整理及び保存の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社のいずれにおいても、必要な書類等の整理及び保存が行われていた。

③ 通知記の3(1)後段に規定するウイルスクリアランス指数が9未満の製剤の有無及び該当する製剤がある場合は、ウイルスの除去・不活化の工程の改善の検討状況

ウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、海外血漿を原料とし、日本国内に輸入されている2製剤がある。国内血漿を原料としている製剤及び輸入血漿を原料とし、日本国内で製造されている製剤には、9未満の製剤はない。該当する製剤がある製造業者又は輸入販売業者の製造元においては、バリデーション結果の見直し、新たな不活化工程の追加等の検討等が行われている。なお、米国及び欧州で採血された場合は、それぞれの地域における遊及調査ガイドラインに基づいた対応がなされている。

④ 通知記の3(2)に規定する原料のプールにおけるNATの実施の有無

国内製造業者4社及び輸入販売業者5社の製造元のいずれにおいても、原料のプールにおけるNAT検査が実施されている。

⑤ 通知記の6に規定する添付文書の改訂の有無

添付文書へ記載する文章及び記載場所について、日本血液製剤協会・添付文書委員会で協議・検討が行われ、平成15年12月17日に厚生労働省医薬食品局安全対策課の了承を得たところであり、平成16年1月から2月にかけて、血漿分画製剤及び人血液を用いる血液製剤代替医薬品の添付文書が改訂された。

薬食審査発第 1107001 号  
薬食安発第 1107001 号  
薬食監発第 1107001 号  
薬食血発第 1107001 号  
平成 15 年 1 月 7 日

(社) 日本血液製剤協会理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

#### 血漿分画製剤のウイルス安全対策について

標記については、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成 15 年 9 月 17 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査（以下「NAT」という。）を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」（平成 10 年 11 月 2 日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡）については、本通知をもって廃止することとします。

記

1 血漿分画製剤（以下「製剤」という。）の製造前には、生物由来原料基準（平成 15 年厚生労働省令第 210 号）第 2 の 2 の（6）の規定に則り、その原血漿について、ウイルス（HBV、HCV 及び HIV をいう。以下同じ。）の NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。

2 副作用等の報告（薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 7 条の 4 の 2 第 1 項及び第 2 項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。）等からの遡及調査に伴い、製剤（ロット）の製造後に個別に NAT を実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量（理論的な上限値を含む。）が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。

なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している 50 プールの NAT により陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（log<sub>10</sub> 値）で表したものをいう。以下同じ。）が 9 以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成 15 年度第 3 回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないものとする。

3 2 の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。

(1) ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。

さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（昭和 31 年法律第 160 号）の第 7 条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が 9 未満である製剤については、早期

にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。

(2) 原料のプールを製造した際の検査

原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

- 4 以下の場合、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。
- (1) 遡及調査等により原血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合。
  - (2) 3の(2)に規定する原料のプールを製造した際の検査でNATの陽性が判明した場合。
- なお、当該報告があった場合は、「NATガイドライン(仮称)」が策定されるまでの間、第三者機関においてNATの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。

- 5 副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、3の(1)及び(2)に掲げる措置が講じられていない等、2の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」(平成12年3月8日付け医薬発第237号別添1)の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤(ロット)と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。

- 6 既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」(平成15年5月15日医薬発第0515005号)に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の1.(1)⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

- ・ 製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。

## 資料3-2

### 血液製剤に関する報告事項について (目次)

○ 輸血用血液製剤で HIV 感染が疑われた事例について	3
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 16 年 3 月 22 日報告)について	4
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 16 年 11 月 26 日報告)について	5
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 17 年 1 月 12 日報告)について	7
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 17 年 2 月 4 日報告)について	9
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 17 年 6 月 23 日報告)について	11
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 18 年 4 月 7 日報告)について	12
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 18 年 6 月 5 日報告)について	13
○ 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 19 年 2 月 20 日報告)について	14
● 輸血用血液製剤で HBV(B 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 21 年 11 月 20 日報告)について	15
○ 輸血用血液製剤で HCV(C 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 18 年 2 月 15 日報告)について	17
● 輸血用血液製剤で HCV(C 型肝炎ウイルス)感染が疑われた事例(平成 22 年 1 月 6 日報告)について	19

※●は今回の新規症例

○ 平成 21 年度感染症報告事例のまとめ (平成 21 年 11 月 26 日報告分以降)について	20
○ 輸血後 HEV 感染の予防対策(問診・NAT の状況)	30

#### < 参 考 >

・ 血液製剤に関する報告事項について (平成 22 年 2 月 5 日付け血液対策課事務連絡)	37
・ 血液製剤に関する報告事項について(回答) (平成 22 年 2 月 12 日付け日本赤十字社提出資料)	39
・ (参考)安全対策業務の流れ	41

## 輸血用血液製剤でHIV感染が疑われる事例について

### 1. 経緯等

平成15年9月5日、後天性免疫不全症候群発生届にて感染経路として輸血が考えられるHIV感染者が報告されたとの情報を入手。同日、当該報告医が、同事例について副作用感染症報告を日本赤十字社に提出、これを受けて同社による調査が開始され、その結果が、平成15年10月30日に開催された第95回エイズ動向委員会（委員長：吉倉廣国立感染症研究所長）に報告された。

### 2. 事例

50歳代の男性で平成15年の3月～7月に赤血球製剤（MAP 16単位）の輸血を受けた後、実施した血液検査においてHIV感染を確認（WB検査陽性）。報告医は感染経路として輸血を疑っている。

### 3. 事実関係

#### 1) 輸血された輸血用血液製剤について

・当該感染者には、8人の供血者から採血された赤血球製剤（MAP）が8本（保管検体の個別NATはいずれも陰性）投与された。

#### 2) 他の血液製剤への影響について

・投与された赤血球製剤の原料血液からは、他に新鮮凍結血漿と血漿分画製剤用の原料血漿が製造されていた。  
・原料血漿については流通を停止。  
・新鮮凍結血漿については3本が製造されており、既に他の医療機関で3名の患者に投与されていた。（他に行方不明の製剤はない。）

#### 3) 新鮮凍結血漿の投与を受けた3名について

・1名は既に原疾患により死亡  
・残り2名については輸血後（約6ヵ月後）の抗体検査で陰性。

### 4. エイズ動向委員会での専門家からの意見

記者会見では、「HIVの感染が輸血用血液製剤によるか追求すれば、患者のプライバシーに関わりうるケースである。」との発言があった。

### 5. エイズ動向委員会後の事実経過

1) 健康状態の確認を行っていた2名の受血者は、いずれも感染していなかったことが確認された。  
2) 供血者の次回献血での検査については、8名中6名が来訪し、感染していなかったことが確認された（平成22年2月12日現在、残る2名のその後来所なし）。

### 6. 今後の対応

当該感染者のプライバシーの最大限尊重を徹底しつつ、引き続き調査を継続するよう指導してまいりたい。

## 輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例 （3月22日報告）について

### 1 経緯

平成16年3月22日及び30日、日本赤十字社から輸血（人血小板濃厚液及び人赤血球濃厚液）によるHBV感染の疑い事例の報告があった。

### 2 事例

70歳代の女性。原疾患は急性骨髄性白血病。平成15年10月5日～平成16年1月22日の間に、輸血を計18回（人血小板濃厚液10単位を11袋分並びに人赤血球濃厚液1単位を3袋分及び2単位を4袋分）受ける。

輸血前の血液検査（平成15年10月3日）ではHBs抗原及び抗体検査（B型肝炎ウイルスの検査）はいずれも陰性であったが、輸血後の平成16年3月19日に実施したHBs抗原検査は陽性、肝機能検査（GOT、GPT及びLDH）は高値を示す。

患者は4月26日に死亡したことを確認済み。死因は呼吸不全及び腎不全。

### 3 状況

#### (1) 輸血された血液製剤について

○ 当該患者には、37人の供血者から採血された血小板製剤及び赤血球製剤を輸血。

○ 当該製剤に関わる血漿のうち、4人分由来の5本が新鮮凍結血漿（FFP）として医療機関へ供給された（残りは原料血漿）。

#### (2) 37人の供血者について

37人の供血者のうち、32人の献血者がその後献血しており、検査は陰性であった。（平成22年2月12日現在、残る5人のその後来所なし）。

#### (3) 供血者の個別NATの試験結果

供血者37人の保管検体について、個別NATを実施したところ、全て陰性であった。

#### (4) 患者の保管検体の個別NAT及びHBs抗原の試験結果

平成16年3月19日（輸血後）の医療機関に保管されていた患者検体は個別NAT及びHBs抗原検査はいずれも陽性（輸血前は保管されていなかった）。

#### (5) 輸血とHBV感染との関連

現在のところ、輸血とHBV感染（当該事例の死亡原因を含む）の因果関係については不明。

### 4 今後の対応

#### (1) 当該事例への対応

○ 医療機関へ供給した5本の新鮮凍結血漿に関して情報提供した医療機関における受血者（患者）5名の健康状態を確認した結果、輸血後陰性が2名、不明が3名であった。

○ 37人の供血者のうち、その後献血に来ていない5人のフォローを行う。

#### (2) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（11月26日報告）について

1. 経緯

平成16年11月26日、日本赤十字社から輸血（新鮮凍結血漿）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2. 事例

70歳代の男性。原疾患は消化器腫瘍（転移性肝癌を含む。）。平成16年3月12日から15日まで4日間に亘り、プロトロンビン時間延長のため、輸血を（新鮮凍結血漿合計36単位23本）受ける。

輸血前の血液検査（2月28日）では、HBs抗原検査陰性であったが、平成16年10月4日に肝機能検査値異常がみとめられ、黄疸を呈したため、10月8日に検査したところ、HBs抗原陽性、HBs抗体陰性が確認され、急性B型肝炎と診断された。11月17日に右大量胸水を呈した後、呼吸状態悪化により死亡した。また、平成15年5月の手術の際にも新鮮凍結血漿2単位22本、赤血球MAP2単位3本の輸血を受けている。

3. 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には平成16年3月の輸血時に23人の供血者から採血された新鮮凍結血漿を輸血。また、平成15年5月に25人の供血者から採血された新鮮凍結血漿及び赤血球MAPを輸血。
- ② 平成16年3月輸血の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は2本が確保、10本は使用済み、新鮮凍結血漿10本及び赤血球MAP23本は全て医療機関に提供済み。
- ③ 平成15年5月輸血の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿21本は使用済み、新鮮凍結血漿6本及び赤血球MAP22本は全て医療機関に提供済み。

(2) 48人の供血者について

- ① 平成16年3月の輸血時の供血者23人のうち、20人が再献血し、再献血時の検査結果は19人がHBV関連検査陰性、1人はHBc抗体はEIA法陽性、HIF法陰性、HBs抗体（EIA法）陽性（NAT及びHBs抗原陰性）であった。なお、この1人の献血時のHBc抗体はEIA法で陽性、HBs抗体も陽性であった（平成22年2月12日現在、残る3人のその後の来所なし）。
- ② 平成15年5月の輸血時の供血者25人のうち、21人が再献血し、再献血時の検査結果はHBV関連検査陰性であった（平成22年2月12日現在、残る4人のその後の来所なし）。

(3) 供血者個別NATの試験結果

- ① 平成16年3月の輸血時の供血者23人の献血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。
- ② 平成15年3月の輸血時の供血者25人の献血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。

4. 今後の対応

- (1) 供血者48人のうち、7人の再献血・検査に係るフォローを行う。

(2) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

(3) その他

- ① 受血者の輸血後検体（10月12日）を確保し、再検査したところ、HBs抗原（+）、HBs抗体（-）、HBc抗体（+）、HBV-DNA（+）であった。
- ② 受血者の肝癌については、平成15年に施術され、平成16年10月の腹部CTでは再発が認められておらず、肝癌と肝障害との因果関係はないものと考えられる。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（1月12日報告）について

1 経緯

平成17年1月12日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液、血小板濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

60歳代の男性。原疾患は血液疾患。平成16年1月8日から5月25日まで12回にわたり、輸血（赤血球濃厚液合計26単位、血小板濃厚液合計30単位）を受ける。

輸血前の血液検査（1月8日）では、HBs抗原検査陰性であったが、平成16年11月18日に食欲不振のため、検査したところ、HBs抗原陽性が確認され、同22日の採血の検体で、HBs抗原（+）、HBs抗体（-）、HBc抗体（+）、HBV-DNAのNATの（+）も確認された。平成17年1月8日劇症肝炎を呈した後、肝不全により死亡した。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には16人の供血者から採血された赤血球濃厚液及び血小板濃厚液を輸血。
- ② 輸血の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は3本が確保、12本は使用済み、新鮮凍結血漿12本は全て医療機関に提供済み。

(2) 16人の供血者について

- ① 輸血時の供血者16人のうち、12人が再献血し、再献血時の検査結果はHBV関連検査（-）であった。（平成22年2月12日現在、残る4人のその後の来所なし）
- ② 供血時保管検体の2人の陽性血から、原料血漿2本、新鮮凍結血漿が2本製造され、原料血漿は使用済み、新鮮凍結血漿も使用済みであった。当該新鮮凍結血漿の受血者2名のうち、1人は輸血後11日目で死亡、もう1人はHBs抗原検査（-）であった。

(3) 供血者個別NATの試験結果

- ① 輸血時の供血者16人の供血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、2人がNAT（+）であった。
- ② 当該2人は、共に、複数回再献血を行っているが、再献血時にHBV関連検査（-）であり、HBc抗体及びHBc抗体-IgMは（-）、個別NATも共に（-）であった。
- ③ 当該2名の供血時の保管検体のウイルス解析の結果、共に、ゲノタイプCサブタイプadrと推定、また、497番目と498番目の間に12塩基が挿入した極めて特殊な変異株と挿入のない野生株が存在していた。これらは、受血者の血液も同様に挿入のある変異株と挿入のない野生株を有しており、三者のウイルスのシーケンスは完全に一致した。

4 今後の対応

(1) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

(2) 輸血時の供血者16人のうち、再献血に訪れていない4人について引き続き、調査

する。

(3) その他

- ① 供血時保管検体でNAT（+）となった2名は、その後の再献血の検査がすべて（-）であり、HBc抗体も（-）であり、感染歴があった可能性は低い。
- ② また、発見されたウイルスのシーケンスは稀なものであり、これらが偶然に保管検体2本一致することは考えにくい。
- ③ 当該供血者の血液から同時に製造された新鮮凍結血漿の受血者で感染は発生していない。
- ④ 以上のことから、NAT時に受血者血液が供血者サンプルに混入する等の測定上の誤差が発生した可能性も考えられる。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（2月4日報告）について

1 経緯

平成17年2月4日、日本赤十字社から輸血（人赤血球濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

60歳代の男性。原疾患は悪性腫瘍。平成16年9月8日から11月24日まで、貧血のため、輸血を計9回（人赤血球濃厚液合計14単位）を受ける。

輸血前の血液検査（平成16年8月3日及び9月8日）では、HBs抗原検査陰性であったが（9月8日はHBs抗体及びHBc抗体検査も陰性）、平成16年11月24日の輸血時にHBs抗原検査陽性が確認された（HBs抗体及びHBc抗体検査は陰性）。

平成17年1月26日の輸血施行時に、HBs抗原検査陽性に加え、HBc抗体検査が陽性となり（HBs抗体検査は陰性）、1月31日には黄疸が出現するとともに、肝機能検査で高値を示し、2月2日に劇症肝炎により死亡した。

なお、当該患者の輸血前血液（平成16年9月8日）の保管検体のHBV-NATは陰性で、輸血後血液（平成16年10月21日）はHBV-NATは陽性であった。輸血後血液から検出されたHBVは、ジェノタイプB、サブタイプadw、CP/Pre C領域はe抗原が産生できない変異株であった。HBV-DNA量は $2.9 \times 10^{10}$  Copies/mLであった。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には9人の供血者から採血された赤血球濃厚液を輸血。
- ② 9人の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿7本及び新鮮凍結血漿2本を確保済み。残りの新鮮凍結血漿2本は医療機関へ供給済みであるが、医療機関への情報提供は実施済み。

(2) 9人の供血者について

- ① 供血者9人のうち、当該患者の平成16年10月21日採血の輸血後血液がHBV-NAT陽性であったことから、10月21日輸血以前（9月8日～9月10日）の輸血に係る4人の供血者に対して供血者に呼び出しの協力を依頼し、3人は再献血又は再採血済み。
- ② 10月21日輸血以降の供血者について、2人がその後再採血検査済み。
- ③ ①及び②の計5名については、HBV個別NATを含めHBV関連検査は陰性だった。ただし、①の3名のうち、1名はHBc抗体がEIA法のみ陽性、HI法は陰性だった。（平成22年2月12日現在、残る1名のその後の来所なし。）

(3) 供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者9人の供血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。

4 今後の対応

(1) 9月8日～9月10日輸血の4人の供血者のうち、残る供血者1人の再献血・検査に係るフォローを行う（再採血の依頼中）。

(2) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

(3) その他

悪性腫瘍の治療にプラチナ系抗癌剤等（8月18日）及びテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（11月10日）を使用しており、薬剤性の劇症肝炎の疑いも完全には否定できない。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（6月23日報告）について

1 経緯

平成17年6月23日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液及び新鮮凍結血漿）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

50歳代の男性。原疾患は消化管腫瘍。平成17年2月3日に手術施行のため、赤血球濃厚液合計8単位、新鮮凍結血漿合計30単位を受ける。

輸血前の血液検査（平成16年12月）ではHBs抗原検査陰性、輸血後の平成17年4月6日でもHBs抗原検査陰性であったが、退院時の平成17年4月21日にHBs抗原検査陽性が確認された。

その後、平成17年6月13日に発熱、全身倦怠感等出現し、肝機能値が高値を示し、6月16日再入院、6月20日には、HBs抗体、HBc抗体、HBe抗原、HBe抗体のいずれも陽性が確認された。また、同日のHBcのIgM抗体も陽性であり、劇症肝炎と診断される。

患者は、7月3日にB型劇症肝炎にて死亡した。

患者の検体のHBVの解析結果は、ジェノタイプC、サブタイプadrであり、CP/PreCore領域の塩基配列の解析からPreC部位には変異はなく、CP（Core Promoter）部位に変異があるCP変異、PreC野生株であった。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

① 当該患者には20人の供血者から採血された赤血球濃厚液等を輸血。

② 20人の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は17本のうち10本が確保、新鮮凍結血漿6本のうち3本は確保済み。15本の赤血球濃厚液はすべて医療機関へ供給済み。医療機関への情報提供は実施済み。

(2) 20人の供血者について

供血者20人のうち、16人が再採血・献血に来場（HBV関連検査は陰性）。（平成22年2月12日現在、残る4名の来訪なし。）

(3) 供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者20人の献血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。

4 今後の対応

(1) 供血者4人の再献血・検査に係るフォローを行う（再採血の依頼中）。

(2) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例（4月7日報告）について

1. 経緯

平成18年4月7日、日本赤十字社から輸血（濃厚血小板、赤血球濃厚液）によるHBV感染疑いの症例の報告があったとの報告が、日本赤十字社からあった。

2. 事例

患者は、40代の男性で、原疾患は血液腫瘍。平成16年7月から平成17年2月に（濃厚血小板計30単位、赤血球濃厚液計48単位）、平成17年3月から5月に輸血（濃厚血小板計130単位、赤血球濃厚液計18単位）を受ける。

最初の輸血から8ヶ月後の平成17年2月22日にはHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体全て陰性だったが、平成18年3月に肝不全となり、4月3日にHBs抗原、HBc抗体についても陽転が確認された。輸血後の平成17年5月23日の保管検体において、HBV-NATは陰性であったが、6月8日の保管検体において、HBV-NATは陽性であった。なお、HCV抗体は輸血前から陽性であった。

その後主治医は、亜急性劇症肝炎と診断。（4月7日ALT67IU/mL, T-Bil3.57mg/dL, PT-INR2.30）患者は5月19日に肝不全により死亡。

3. 感染についての状況

(1) 輸血された血液製剤について

① 当該患者に投与された血液製剤の供血者数は31人（H16年7月～H17年2月）及び22人（H17年3月～5月）

※被疑製剤の対象をH16年7月まで拡大して調査

② 当該供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿51本のうち44本使用済みで7本確保済み。新鮮凍結血漿14本はすべて医療機関へ供給済み。

(2) 供血者個別NAT

供血者個別NATは53人分全て陰性。

(3) 供血者に関する情報

① 供血者31人のうち、22人が献血又は事後採血に再来し、21人はHBV関連検査陰性。1名はHBs抗体のみ陽性（平成22年2月12日現在、残る9名の来訪なし）。

② 供血者22人のうち、22人すべてが献血又は事後採血に再来し、20人はHBV関連検査陰性。2名はHBc抗体及びHBs抗体陽性。

(4) その他

平成17年4月8日、骨髄バンクからの同種骨髄移植を施行。ドナーはHBsAg(-)、HBsAb(-)、HBcAb(-)であった。

4. 今後の対応

(1) 供血者9人の再献血・検査に係るフォローを行う

(2) 「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（6月5日報告）について

1 経緯

平成18年6月5日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液及び新鮮凍結血漿）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

80歳代の男性。原疾患は消化器疾患。平成17年10月22日から11月29日までの間に赤血球濃厚液合計18単位、新鮮凍結血漿合計36単位を受ける。

輸血前の血液検査（平成17年8月31日）ではHBs抗原検査陰性、AST16及びALT12であった。輸血後の平成18年5月2日に、AST、ALTの上昇がみられ、同月19日にHBs抗原検査陽性であり、AST683、ALT693であった。同患者については、上記の他、次の検体が医療機関に保管されており、それらを検査した結果は次のとおりであった。

輸血前 H17.10.22 HBV-DNA 陰性

輸血後 H17.11.13 HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陰性

輸血後 H17.11.24 HBs 抗原陰性、HBs 抗体 EIA 法陽性／PHA 法陰性、HBc 抗体陰性

輸血後 H17.11.27 HBV-DNA 陰性

輸血後 H18.06.02 HBs 抗原陽性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陽性、HBV-DNA 陽性

その後、平成18年6月12日に死亡。急性肝炎から劇症肝炎に至り、肝不全による死亡と考えるとの担当医の見解である。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には29人の供血者から採血された赤血球濃厚液等を輸血。
- ② 29人の供血者と同一の供血者に由来し、同時に製造された原料血漿は27本のうち11本が確保、16本が使用済み。新鮮凍結血漿8本のうち6本は確保済み、2本は医療機関へ供給済み。18本の赤血球濃厚液はすべて医療機関へ供給済み。

(2) 29人の供血者について

供血者29人のうち、28人が再採血・献血に来場（28名のHBV-DNAは全て陰性、そのうち2名はHBs抗体及びHBc抗体陽性、1名はHBs抗体のみ陽性、残る24名はHBV関連検査陰性）。（平成22年2月12日現在、残る1名の来訪なし。）

(3) 供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者29人の献血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性であった。

4 今後の対応

- (1) 供血者1人の再献血・検査に係るフォローを行う（再採血の依頼中）。
- (2) 血液の安全対策の推進  
「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（2月20日報告）について

1 経緯

平成19年2月20日、日本赤十字社から輸血（赤血球濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

60歳代の男性。原疾患は消化器腫瘍。平成18年8月3日に、輸血（赤血球濃厚液合計4単位3本）を受ける。

輸血前の血液検査（平成18年7月11日）ではHBs抗原検査陰性であったが、輸血後の平成18年9月26日に、HBs抗原検査陽性となった。10月24日の悪心、嘔吐、腹痛にて受診、AST1364、ALT1306、肝不全を認める。10月25日に多臓器不全により死亡。感染経路が不明であるが、輸血によるHBVの感染が否定できないとの担当医の見解である。

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には3人の供血者から採血された赤血球濃厚液を輸血。
- ② 当該製剤と同一供血者から製造された3本の原料血漿は全て確保済み。

(2) 3人の供血者について

3人の供血者のうち、2名が再採血・献血に来場（2名のHBV関連検査は全て陰性）。（平成22年2月12日現在、残る1名の来訪なし。）

(3) 供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者3人の献血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、全て陰性であった。

4 今後の対応

- (1) 供血者1人の再献血・検査にかかるフォローを行う。
- (2) 血液の安全対策の推進  
「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

輸血用血液製剤でHBV（B型肝炎ウイルス）感染が疑われた事例  
（11月20日報告）について

メントあり。

1 経緯

平成21年11月20日、日本赤十字社から輸血（新鮮凍結血漿、濃厚血小板及び赤血球濃厚液）によるHBV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

70歳代の男性。原疾患は循環器疾患。平成21年2月14日から2月15日までの間に新鮮凍結血漿合計38単位、濃厚血小板合計50単位及び赤血球濃厚液合計39単位を受ける。

輸血直後の平成21年2月16日にはHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体が全て陰性であり、輸血から約6か月後の平成21年8月5日にはHBs抗原陰性、AST 11及びALT 8であったが、平成21年11月13日に意識障害にて救急搬送された際にAST 6,045、ALT 3,598と上昇しており、血液検査により急性肝不全、腎不全、DICの状態であった。同月16日の検査では、HBs抗原陽性、HBs抗体陰性、HBe抗原陰性、HBe抗体陰性、HBc抗体陽性、AST 378、ALT 1,044であり、翌17日に劇症肝炎にて死亡した。

患者の検体のHBVの解析結果は、ジェノタイプC、サブタイプadrであり、CP/PreC領域の塩基配列の解析から変異株であった。同患者については、上記の他、次の検体が医療機関に保管されており、それらを検査した結果は以下のとおりであった。

輸血前： H21. 2. 14 HBV-DNA(-)、HBs抗原(-)、HBs抗体(-)、HBc抗体(-)  
輸血後： H21. 8. 5 HBV-DNA(-)  
          H21. 11. 16 HBV-DNA(+)、HBs抗原(+)、HBs抗体(-)、HBc抗体(-)  
          H21. 11. 17 HBV-DNA(+)、HBs抗原(+)、HBs抗体(-)、HBc抗体(-)

3 状況

(1) 輸血された血液製剤について

- ① 当該患者には45人の供血者から採血された新鮮凍結血漿等を輸血。
- ② 45人の供血者と同一の供血者由来し、同時に製造された原料血漿は20本のうち2本が確保、18本が使用済み。新鮮凍結血漿3本はすべて医療機関へ供給済み。22本の赤血球濃厚液はすべて医療機関へ供給済み。

(2) 45人の供血者について

供血者45人のうち、42人が再採血・献血に来場（40名のHBV関連検査は全て陰性、2名はHBs抗体のみ陽性であり、その当該献血時については、1名は同様であり、もう1名はHBs抗体及びHBc抗体陽性）。（平成22年2月12日現在、残る3名の来訪なし。）

(3) 供血者個別NATの試験結果

輸血時の供血者45人の供血時の保管検体について、個別NATを実施したところ、すべて陰性。

4 今後の対応

- (1) 供血者3人の再献血・検査に係るフォローを行う（再採血の依頼中）。
- (2) 血液の安全対策の推進  
「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。
- (3) その他  
担当医より「副作用・感染症と輸血血液との因果関係はないと考える。」とのコ

輸血用血液製剤でC型肝炎が疑われた事例  
(2月15報告)について

1 経緯等

平成18年2月15日、日本赤十字社から輸血(赤血球濃厚液)によるHCV感染の疑いの症例の報告があった。その後、当該症例の死亡が確認され、日本赤十字社から3月8日に追加報告があったものである。

2 事例

70歳の男性。原疾患は血液腫瘍。平成17年8月13日から平成18年1月30日までの間に、輸血(濃厚血小板液10単位47本、赤血球濃厚液2単位21本、新鮮凍結血漿5単位7本、同2単位4本、同1単位2本)を実施。患者は、2月19日に急性循環不全により死亡。患者の輸血前(8月12日)のHCV抗体検査は陰性であったが、本年1月30日にHCVコア抗原の陽性が確認され、2月14日のAST/ALTは67/192であった。

3 状況

(1) 輸血された輸血用製剤について

- ・ 当該患者には、81人の供血者から採血された赤血球製剤、血小板製剤及び新鮮凍結血漿を輸血。
- ・ 当該製剤と同一供血者から製造された70本の原料血漿のうち67本は確保・廃棄済み(3本は使用済み)。新鮮凍結血漿は、14本製造で11本確保済み(3本は医療機関供給済み)。赤血球製剤6本は医療機関供給済み。

(2) 検体検査の状況

- ・ 保管検体81本のHCV個別NATはすべて陰性。
- ・ 供血者81人中78人が献血に再来又は再採血し、HCV関連検査は陰性であった(平成22年2月12日現在、残る3人のその後の来訪なし)。

(3) 患者検体の調査

- ・ 輸血後の検体でHCV-RNA陽性が確認された。

(4) 担当医の見解

- ・ C型肝炎が死期を早めたと思われるが、輸血がC型肝炎の原因であるとの証明はされていないとのこと。

(5) 併用薬等

- ・ 当該患者は、輸血と同時期に乾燥アンチトロンビン、乾燥スルホ化グロブリン、人血清アルブミンを併用していた。

4 今後の対応

- (1) 今後、遡及調査ガイドラインの徹底を進める。
- (2) 再来していない供血者3人のフォローアップを引き続き行う。

輸血用血液製剤でC型肝炎が疑われた事例  
(1月6日報告)について

1 経緯等

平成22年1月6日、日本赤十字社から輸血(赤血球濃厚液)によるHCV感染の疑い事例で患者が死亡した症例の報告があった。

2 事例

70歳代の男性。原疾患は消化器腫瘍。平成21年11月26日に、輸血(赤血球濃厚液2単位1本)を実施。患者は、平成22年1月1日に消化器腫瘍により死亡。患者の輸血前のHCV抗体検査(平成21年11月25日)及びHCV-RNA検査(平成21年11月26日)は陰性であったが、平成21年12月12日に肝酵素の上昇が見られ、12月17日にHCV-RNAの陽性が確認された。12月16日のAST/ALTは3,640/2,060、T-Bilは3.2であり、12月30日にT-Bilは12.0だった。

3 状況

(1) 輸血された輸血用製剤について

- ・ 当該患者には、1名の供血者から採血された赤血球製剤を輸血。
- ・ 当該製剤と同一供血者から製造された新鮮凍結血漿は、1本で確保済み。

(2) 検体検査の状況

- ・ 保管検体1本のHCV個別NATは陰性。
- ・ 供血者1名は、再採血に來所。(HCV関連検査陰性)

(3) 患者検体の調査

- ・ 輸血前後の検体なし。

(4) 担当医の見解

- ・ 消化器腫瘍による末期状態において急性C型肝炎による黄疸を併発したことにより死期を早めた可能性がある。

4 今後の対応

(1) 血液の安全対策の推進

「輸血医療の安全確保のための総合対策」を着実に実施する。

平成21年度感染症報告事例のまとめ(前回報告分以降)について

平成21年11月11日報告分から2022年2月15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、輸血用血液製剤によるもの(新規及び追加)は、輸血用血液製剤244件である。B型肝炎報告事例：13 C型肝炎報告事例：4 HIV感染症報告事例：0 その他報告事例：7

2 B型肝炎報告事例  
(1) 輸血前後に抗体検査でHBs抗原(又はHBV-DNA)等が陽転した事例は12例(輸血後NATで陰性又は輸血前後に陰性は0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5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1例(劇症化例含む。)である。

3 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4例(うち、輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性は0例)。  
(2) 使用した血液製剤を供給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1例。

4 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供給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。

5 その他感染症報告事例  
(1) B型肝炎及びC型肝炎以外の肝障害報告事例は0件。献血者の保管検体の無菌試験陰性事例は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1例。  
(2) 細菌等感染症報告事例は0例。



日赤番号	種別番号	FAX受付日	報告受領日	一般名	患者性別	原疾患	感染症名	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査	日赤投与後検査	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	献血者再献血※	同一献血者製剤確保※	同一献血者製剤使用※	感染症転帰	転帰	献血者発症及の場合の献血者抗体(抗体、抗体、NAT)	献血者発症及の場合の献血者の検査値
3-090009	A-0900099	2009/12/25	2010/1/17	人赤血球濃厚液(放射線照射) 人赤血球濃厚液(放射線照射) 新鮮凍結人血漿	女	血液腫瘍	B型肝炎	99/06 99/09 99/07 99/06 99/07	HBsAg(+) HBV-DNA(+) HBsAg(+) HBcAb(+) HBsAg(+) HBsAg(+)				保管抗体70本全部についてHBV-DNA(-)			48単位 8単位 250単位 20単位 32単位	55/7054人はHBV関連検査陰性、1人はHBs抗体のみ陽性であり、当該献血者時においても同様であった。	70本の原料血漿、17本の新鮮凍結血漿、赤血球MAP、洗浄赤血球を製造。	原料血漿は全て使用済み。新鮮凍結血漿、赤血球MAP、洗浄赤血球は全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復		
3-100000	A-0900105	2010/2/2	2010/2/3	人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR 人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR	女	血液腫瘍	B型肝炎	08/03 09/06 09/03	HBsAg(-) HBsAb(-) HBcAb(-)	HBsAg(+) HBsAb(-) HBcAb(-)	HBV-DNA(+)	陽性(輸血後)	保管抗体26本(全部)HBV-DNA(-)		165単位 20単位	16/28(15人はHBV関連検査陰性、1人はHBs抗体のみ陽性であり、当該献血者時においても同様であった。)	21本の原料血漿、5本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は8本確保済み。	原料血漿は13本使用済み。新鮮凍結血漿-LRは全て医療機関へ供給済み。	非重篤	未回復			
3-100000	A-0900106	2010/2/5	2010/2/5	新鮮凍結人血漿-LR 人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR	男	循環器疾患	B型肝炎	09/07 09/07	HBsAg(+) HBsAb(-) IgM+HBcAb(+) HBsAg(+) HBsAb(-)	HBV-DNA(+)	HBsAg(+) HBsAb(-) HBcAb(+)	陽性(輸血後)	保管抗体26本(全部)HBV-DNA(-)	人血清アルブミン	48単位 4単位	19/28(18人はHBV関連検査陰性、1人はHBs抗体のみ陽性であり、当該献血者時においても同様であった。)	2本の新鮮凍結血漿-LR、24本の赤血球濃厚液-LRを製造。新鮮凍結血漿-LRはすべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復			
3-100001		2010/2/1		人赤血球濃厚液(放射線照射) 人赤血球濃厚液(放射線照射) 新鮮凍結人血漿	女	呼吸器疾患	B型肝炎	07/08 08/04 08/04	HBcAb(-) HBsAg(-) HBsAg(+) HBsAb(-) HBcAb(-) HBsAg(+)	HBV-DNA(-)	HBV-DNA(-) HBsAg(+) HBV-DNA(+)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管抗体4本全部HBV-DNA(-)		64単位 30単位 30単位	32/41	31本の原料血漿、4本の新鮮凍結血漿-LRを製造。	原料血漿は全て使用済み。新鮮凍結血漿-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復			
輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性																							
(該当例なし)																							
隔転未確認事例																							
3-100001		2010/2/1		人赤血球濃厚液(放射線照射) 人赤血球濃厚液(放射線照射) 新鮮凍結人血漿	女	肝・胆疾患	B型肝炎	08/08 08/08	HBsAg(+) HBsAb(-) HBcAb(-) IgM+HBcAb(-)	HBsAg(+) HBsAb(-) HBcAb(-) HBsAg(+)			保管抗体71本についてHBV-NAT実施予定			210単位 2単位 98単位	調査中	調査中	調査中	重篤	未回復		
輸血によるHCV感染報告例(疑い例を含む。)																							
献血者陽性事例																							
(該当例なし)																							
隔転事例																							

日赤番号	種別番号	FAX受付日	報告受領日	一般名	患者性別	原疾患	感染症名	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前検査	日赤投与後検査	受血者個別NAT	献血者個別NAT	併用血液製剤等	備考	使用単位数	献血者再献血※	同一献血者製剤確保※	同一献血者製剤使用※	感染症転帰	転帰	献血者発症及の場合の献血者抗体(抗体、抗体、NAT)	献血者発症及の場合の献血者の検査値			
3-090009	A-0900090	2009/11/19	2009/12/2	人赤血球濃厚液(放射線照射) 人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR	女	血液腫瘍	C型肝炎	HCV-Ab(-) (08/12) HCV-コアAg(+) (09/03)	HCVコアAg(+) (09/11)	HCV-RNA(-) HCV-Ab(-)	HCV-RNA(+) HCV-Ab(-)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管抗体22本(全部)についてHCV-RNA(-)			120単位 20単位	12/22(HCV関連検査陰性)	20本の原料血漿、2本の新鮮凍結血漿-LRを製造。原料血漿は、10本確保済み。新鮮凍結血漿-LRはすべて確保済み。	原料血漿は、9本使用済みで、1本凍結感染済み。	重篤	未回復					
3-090009	A-0900091	2009/11/20	2009/12/3	新鮮凍結人血漿-LR 人赤血球濃厚液(放射線照射) 人赤血球濃厚液-LR	男	循環器疾患	C型肝炎	HCV-Ab(-) (09/02) HCV-コアAg(+) genotype1b (09/10)	HCVコアAg(+) (09/09) HCV-RNA(+)	HCV-RNA(-) (09/04)	HCV-RNA(+) HCV-Ab(+)	陰性(輸血前) 陰性(輸血後)	保管抗体17本(全部)についてHCV-RNA(-)			16単位 20単位 16単位	9/17(HCV関連検査陰性)	9本の原料血漿、8本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は、すべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは全て医療機関へ供給済み。	重篤	未回復					
輸血後NATで陰性又は輸血前後で陽性																										
隔転未確認事例																										
輸血によるHIV感染報告例(疑い例を含む。)																										
(該当例なし)																										
輸血による細菌感染報告例(疑い例を含む。)																										
3-090007	A-0900202	2009/10/6	2009/10/20	人赤血球濃厚液(放射線照射)	男	血液腫瘍	細菌感染	09/10	輸血約80分後に患者に悪寒、寒戦、発熱、呼吸困難を認め、SpO2 60~70%、BP70台と投与中止。約2時間後、37.5℃~39.7℃熱状にて寒戦の出現を認め、培養よりStreptococcus agalactiaeを抽出。投与中止後、培養よりStreptococcus agalactiaeを抽出。	投与中止の当該製剤1本で細菌培養試験を実施。Streptococcus agalactiae(β溶血性)を抽出。同一患者の血液(1本)で細菌培養試験を実施。培養よりStreptococcus agalactiaeを抽出。Streptococcus agalactiae陰性。																
輸血による細菌感染報告例(疑い例を含む。)																										
献血者陽性事例																										
(該当例なし)																										
隔転事例																										

日赤番号	製剤番号	FAX 受付日	報告 受領日	一般名	患者性別	年齢	原疾患	感染症名	投与年月	投与前検査 (年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前 検査	日赤投与後 検査	受血者個別 NAT	献血者個別 NAT	併用 血液製剤 等	備考	使用 単位数	供血者再献血 ※	同一供血者製剤 確保※	同一供血者 製剤使用※	感染 症等 転帰	転帰	供血者 発症及 の場合 の献血 者保管 検体(抗 原、抗 体、 NAT)	供血者発症及 の 場合の 献血者 の検査 値		
3-090009	A-0900089	2009/11/17	2009/12/2	人血血小板濃厚液	男	40	血液腫瘍	細菌感染	09/11	38.2℃ 脈78/min		輸血後1hr目にシバリング↑、HR>150、SpO2 70%。その後BT38.5℃。院内にて実施の患者血液培養よりブドウ球菌、肺炎球菌、陰性連鎖球菌及びグラム陰性桿菌を検出。	投与中止の当該製剤1本で細菌培養試験を実施。陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査：陽性。血漿タンパク質欠損検査：欠損なし。					採血2日目の濃厚血小板(1本)	10単位		1本の原料血漿を製造。原料血漿は確保済み。			非重篤	回復		
3-090009	A-0900093	2009/11/24	2009/12/3	人血血小板濃厚液	男	20	血液腫瘍	細菌感染	09/11	BP110/50 BT38℃ SpO2 100%		開始数十分後に突如胸部不快感(痛み助骨下方向近)を訴え顔面紅潮、シバリングとともに40℃の発熱。BP110/80、BT39.3℃、SpO2 100%。院内にて実施の患者血液培養、陰性。	投与中止の当該製剤1本で細菌培養試験を実施。陰性。					採血3日目の濃厚血小板(1本)	10単位		1本の原料血漿を製造。原料血漿は確保済み。			非重篤	回復		
3-090009	A-0900098	2009/12/25	2010/1/7	新鮮凍結人血漿-LR	男	70	消化器癌	細菌感染	09/12			輸血20分後BT37.9℃→39.7℃、BP120/80→190/122mmHg、HR83bpm→183bpm。院内にて患者血液および当該輸血用血液について血液培養実施中。	投与中止の当該製剤1本で細菌培養試験を実施。陰性。非溶血性副作用関連検査実施。抗血漿タンパク質抗体検査：陽性。				採血230日目の新鮮凍結血漿-LR 1本	2単位		1本の赤血球濃厚液-LRを製造。	赤血球濃厚液-LRは低菌検体へ供給済み。		非重篤	回復			
3-100000	A-09000102	2010/11/1	2010/1/2	人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR	男	80	消化器癌	細菌感染	10/1			輸血翌日39.2℃。患者血液培養よりA群連鎖球菌、シバリングを検出。	同一採血番号の血液(2本)で細菌培養試験を実施。適合。					採血12日目の照射赤血球濃厚液-LR	4単位		2本の新鮮凍結血漿-LRを製造。すべて確保済み。			非重篤	回復		
3-100000	A-09000103	2010/11/8	2010/1/2	人赤血球濃厚液-LR 新鮮凍結人血漿-LR	男	0	循環器疾患 先天性疾患	サイトメガロウイルス感染	09/11 09/11	IgM-CMV- Ab(-) IgG-CMV- Ab(-) (09/11)	IgM-CMV- Ab(+) (08/12) IgM-CMV- Ab(+) IgG-CMV- Ab(+) (10/01)							3単位 2単位		2本の原料血漿、1本の赤血球濃厚液-LRを製造。原料血漿は、すべて確保済み。	赤血球濃厚液-LRは低菌検体へ供給済み。		非重篤	軽快			

日赤番号	製剤番号	FAX 受付日	報告 受領日	一般名	患者性別	年齢	原疾患	感染症名	投与年月	投与前検査 (年月)	投与後検査(年月)	日赤投与前 検査	日赤投与後 検査	受血者個別 NAT	献血者個別 NAT	併用 血液製剤 等	備考	使用 単位数	供血者再献血 ※	同一供血者製剤 確保※	同一供血者 製剤使用※	感染 症等 転帰	転帰	供血者 発症及 の場合 の献血 者保管 検体(抗 原、抗 体、 NAT)	供血者発症及 の 場合の 献血者 の検査 値		
3-100001		2010/2/3		人赤血球濃厚液(放射線照射)-LR	女	0	外傷・整形外科的疾患	細菌感染	10/1	BT35.8℃ BP113/78 P110		輸血翌日37℃、BP184/90、P118。輸血翌々日、シオック発現。院内にて実施の患者血液培養は陰性。	同一採血番号の血液(1本)で細菌培養試験を実施予定。非溶血性副作用関連検査実施予定。					採血11日目の照射赤血球濃厚液-LR	2単位		1本原料血漿を製造。調査中。			重篤	軽快		

国内血漿分画製剤例

製剤番号	FAX 受付日	報告受理日	販売名(一般名)	患者性別	患者年齢	原疾患(病名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検体確保状況	受血者個別 NAT	原料血漿・製品 NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	感染症発	転帰
血漿分画製剤による感染報告例(疑い例を含む。)																				
A-09000001	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	男		循環器疾患	C型肝炎	1988/9		1990/1、慢性C型肝炎の診断。 1990/9 HCV-Ab(+) 1992/6 肝硬変の診断 1999/2肝癌の診断 2000/12死亡					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリ。					
A-09000002	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		血液疾患	C型肝炎	1988/10		1988/12急性肝炎の診断。 1990/3、慢性C型肝炎の診断。 1990/4 HCV-Ab(+) 1990/11 HCV-RNA 定量 1.1MEQ/ml 2008/11~2008/1慢性肝炎の診断					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲン製剤。					
A-09000003	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		外傷・整形外科的疾患	C型肝炎	1986/10		不明日、急性肝炎発症 2004/11健康診断でHCV感染が判明。 現在、慢性肝炎。					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					
A-09000004	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	男		循環器疾患?	C型肝炎	1986/9		1986/10術後肝炎と診断 1995/7 C型肝炎と診断 1996/1 HCV-Ab(+) 1996/2 脳動脈瘤破裂で死亡					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					
A-09000005	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		産科(出血)	C型肝炎	1986/8		1999 C型肝炎ウイルスキャリアと診断 2002/4 IFN治療によりHCV検出陽性					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲン製剤と考えられる。					
A-09000008	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		外傷・整形外科的疾患	C型肝炎	1989/4		1990/9 C型肝炎と診断 2003/2 HCV-RNA 検出					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲンHTミドリと考えられる。					
A-09000007	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		循環器疾患	C型肝炎	1977		不明日、C型肝炎発症 HCV-Ab(+) 現在、ウイルス検出限界以下				乾燥人血液産品製剤9因子複合体	原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					
A-09000008	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	男		外傷・整形外科的疾患	C型肝炎	1988		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、肝硬変					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲンHTミドリと考えられる。					

製剤番号	FAX 受付日	報告受理日	販売名(一般名)	患者性別	患者年齢	原疾患(病名)	感染症名	投与年月	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検体確保状況	受血者個別 NAT	原料血漿・製品 NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	感染症発	転帰
A-09000009	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		産科(出血)	C型肝炎	1989		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、C型慢性肝炎					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱または60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲン製剤と考えられる。					
A-09000010	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		産科(出血)	C型肝炎	1988		不明日、C型肝炎発症 HCV-Ab(+) 現在、ウイルス検出限界以下					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱または60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲン製剤と考えられる。					
A-09000011	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		産科(出血)?	C型肝炎	1987		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、無症候性キャリア					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱または60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲン製剤と考えられる。					
A-09000012	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		産科(出血)	C型肝炎	1987		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、ウイルス検出限界以下					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱または60℃96時間乾燥加熱処理のみのフィブリノゲン製剤と考えられる。					
A-09000013	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		血液疾患?	C型肝炎	1988		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、C型慢性肝炎					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					
A-09000014	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲン HT(乾燥人フィブリノゲン)	女		循環器疾患	C型肝炎	1984		不明日、C型肝炎発症 HCV-RNA(+) 現在、C型慢性肝炎					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					

試行的HEV20ゲルNAT実施状況について

(輸血後HEV感染の予防対策)

1. 試行的HEV20ゲルNAT実施状況

北海道赤十字血液センター管内  
調査期間:平成17年1月1日～平成21年12月31日

献血者数	HEV-RNA陽性	陽性率
H17.1～H18.2*	341, 174	1/7, 582
H18.3～H21.12**	1, 034, 015	1/8, 407
合計	1, 375, 189	1/8, 186

\*1 北海道センターにてNAT実施(ALT高値、検査不合格検体も含む)

\*2 血漿分画センターにてNAT実施(ALT高値、検査不合格検体は除く)

2. HEV-RNA陽性献血者の内訳  
別添

識別番号	FAX受付日	報告受理日	販売名(一般名)	患者性別	原疾患(輸血)	感染疾患名	投与前検査(年月)	投与後検査(年月)	患者検体確保状況	受血者個別NAT	原料血漿・製品NAT検査(再検査・製造時検査の別)	併用血液製剤等	備考	使用単位数	ロット番号	同一製剤ロット使用状況	感染症状	転帰
A-09000015	2009/4/3	2009/4/6	フィブリノゲンHT(乾燥人フィブリノゲン)	女	産科(出血)	C型肝炎	1985/1	1994/12 慢性肝炎と診断 2000/8 HCVゲノタイプb 2008/4 HCV-RNA陽性 現在、C型肝炎					原告代理人からの新状に記載された情報。投与時期より非加熱のフィブリノゲンミドリと考えられる。					
A-09000058	2009/8/1	2009/8/20	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	男	その他の疾患	パルボウイルスB19感染	2009/7	2009/8全身発疹、パルボ感染疑いが発現					医師・企業ともに因果関係を否定し報告対象外。製造工程中で90℃10時間の液状加熱、19nmのナノフィルトレーションによりモナウイルスで14.9logのリダクションファクターが得られ、さらに最終製剤B19NAT陰性、他に当該ロットで報告なし					
A-09000078	2009/10/27	2009/11/2	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	女	その他の疾患	B型肝炎表面抗原陽性	2009/5	HBsAg(-) (09/03) HBsAg(+) (09/10)				赤血球濃厚液-L	原料血漿についてNATにてHBV-DNA陰性を確認。製造工程中のHEVウイルススクリーン検査は20.4検管検体のNAT再試験を実施中。出荷数2350本で在庫なし。有効期限は2010年9月11日。当該ロットにおいて他にHEV感染が疑われる症例は報告されていない。医師・企業ともに因果関係を否定し報告対象外	5g		不明		

2. HEV-RNA陽性者の内訳

調査期間: 2005年1月1日～2009年12月31日

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当※1	喫食歴調査		避及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
1	2005/01/04	32	M	57	-	-	+	無	不明レバー	生	無	
2	2005/02/07	38	F	11	-	-	+	無	ブタレバー	生	無	
3	2005/02/13	41	M	103	-	-	+	無	回答なし		無	
4	2005/03/25	65	F	17	-	-	+	無	回答なし		無	
5	2005/03/27	26	M	38	-	-	+	有	不明レバー(問診時)	生	有	赤血球製剤破損のため院内廃棄
6	2005/04/10	54	F	20	-	-	+	無	ウシ精肉	半生	無	
7	2005/04/15	59	F	16	-	-	+	無	ブタホルモン、シカ精肉	十分加熱	無	
8	2005/04/15	35	F	16	-	-	+	無	シカ精肉、ウシ精肉 ウシレバー、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
9	2005/04/20	25	M	24	+	+	+	無	ウシレバー、ウシ精肉 ウシホルモン、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	有	感染なし
10	2005/04/28	22	M	44	-	-	+	無	回答なし		無	
11	2005/06/07	42	M	24	+	+	+	無	ウシ精肉 ウシホルモン、ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	有	原疾患により死亡
12	2005/06/22	51	M	52	-	-	+	無	回答なし		無	
13	2005/07/03	58	M	219	+	+	+	無	不明レバー、ブタ精肉	十分加熱	無	
14	2005/07/05	22	M	23	+	-	+	無	回答なし		無	
15	2005/07/05	38	M	15	-	-	+	無	ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉	半生	無	
16	2005/07/13	24	M	19	-	-	+	無	ウシレバー	生	有	原疾患により死亡
17	2005/09/02	33	M	49	-	-	+	無	ウシ精肉 ヒツジ精肉 ブタホルモン、ブタ精肉	生 半生 十分加熱	無	
18	2005/09/01	29	F	100	+	+	+	無	ウシホルモン、ヒツジ精肉 ウシレバー、ウシ精肉、ブタ精肉	半生 十分加熱	無	
19	2005/09/20	42	M	31	-	-	+	無	ブタホルモン、不明レバー、ヒツジ精肉	十分加熱	有	HEV感染(H17.11.1 運営委員会報告済み)
20	2005/09/27	20	F	10	-	-	+	無	ウシ精肉、ブタホルモン、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
21	2005/10/21	41	M	12	-	-	+	無	回答なし		無	
22	2005/10/25	44	F	38	+	+	+	無	ウシ精肉、ブタ精肉	十分加熱	無	
23	2005/11/07	30	F	21	-	-	+	無	ブタホルモン、ウシ精肉、ヒツジ精肉 ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
24	2005/11/07	31	F	12	+	+	+	有	ブタレバー、ブタホルモン、ウシ精肉	十分加熱	無	
25	2005/11/20	28	M	47	+	+	+	有	ウシレバー、ウマ精肉 ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉	生 十分加熱	無	
26	2005/11/29	35	F	333	+	+	+	有	回答なし		無	
27	2005/12/13	42	M	30	-	-	+	有	ウシ精肉、ヒツジ精肉 不明レバー、ブタ精肉	半生 十分加熱	有	原疾患により死亡
28	2005/12/13	30	M	11	-	-	+	有	不明レバー	十分加熱	有	HEV感染(H18.01.26 運営委員会報告済み)
29	2005/12/22	62	F	14	-	-	+	無	回答なし		無	
30	2005/12/27	42	F	14	-	-	+	無	回答なし		無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当※1	喫食歴調査		避及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
31	2006/01/02	22	F	12	-	-	+	有	ウシレバー、ウシ精肉	十分加熱	無	
32	2006/01/06	68	M	23	-	-	+	無	ウシレバー、ブタホルモン、ヒツジ精肉	半生	無	
33	2006/01/13	36	M	42	-	-	+	無	ウマ精肉、不明レバー ウシ精肉、ヒツジ精肉 ウシレバー、ブタ精肉、ブタホルモン	生 半生 十分加熱	無	
34	2006/01/18	53	M	238	+	+	+	有	ウシレバー、ウシホルモン	十分加熱	無	
35	2006/01/13	31	M	43	-	-	+	有	不明レバー ブタ精肉、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
36	2006/01/17	48	M	25	-	-	+	無	回答なし		無	
37	2006/01/25	52	M	25	-	-	+	無	不明レバー、ヒツジ精肉	十分加熱	有	輸血後89日現在、HEVマーカーの陽転は見られず追跡調査終了
38	2006/01/30	39	F	22	-	-	+	無	回答なし		無	
39	2006/01/30	25	M	32	-	-	+	有	ウシ精肉、ウシホルモン、ブタ精肉	十分加熱	無	
40	2006/02/02	39	F	35	-	+	+	有	ウシレバー ウシレバー ヒツジ精肉	生 半生 十分加熱	無	
41	2006/02/07	57	M	13	-	-	+	無	不明	不明	無	
42	2006/02/07	40	F	172	+	+	+	無	ウシ精肉	十分加熱	無	
43	2006/02/17	39	M	28	-	-	+	無	ブタホルモン、ブタレバー、ブタガツ、ヒツジ精肉 イノシシ精肉、ブタ精肉	半生 十分加熱	無	
44	2006/02/20	58	M	22	-	-	+	無	ヒツジ精肉	十分加熱	無	
45	2006/02/21	45	M	30	-	-	+	無	ウシ精肉 ブタ精肉、ブタレバー、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	
46	2006/03/01	46	F	15	-	-	+	無	回答なし		無	
47	2006/03/01	50	F	29	-	-	+	無	回答なし		無	
48	2006/03/02	54	M	47	+	+	+	無	ウシ(精肉、レバー、ホルモン)、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
49	2006/03/27	40	F	12	-	-	+	無	回答なし		無	
50	2006/04/01	31	F	16	-	-	+	無	ヒツジ精肉	半生	無	
51	2006/04/04	30	F	14	-	-	+	無	ブタ精肉、不明レバー	十分加熱	無	
52	2006/04/12	38	M	45	+	+	+	無	ブタレバー、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
53	2006/04/18	21	M	28	-	-	+	無	ウシ精肉、ウシホルモン ウシ精肉、ウシホルモン	半生 十分加熱	無	
54	2006/04/22	28	M	14	+	+	+	無	回答なし		無	
55	2006/04/26	46	M	19	-	-	+	無	ブタレバー	半生	無	
56	2006/05/18	62	M	27	-	-	+	無	ヒツジレバー	十分加熱	無	
57	2006/07/07	17	M	33	-	-	+	無	回答なし		無	
58	2006/07/11	34	F	10	-	-	+	無	回答なし		無	
59	2006/07/12	21	F	27	-	-	+	無	回答なし		無	
60	2006/07/22	49	M	48	+	-	+	無	ウシ精肉、ブタ精肉、ブタホルモン、ブタレバー	十分加熱	無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診該当※1	喫食歴調査		選及対象供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
61	2006/08/01	62	M	18	-	-	+	/	ブタホルモン、ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
62	2006/09/06	44	F	14	-	-	+	/	喫食歴なし		無	
63	2006/09/29	68	M	15	-	-	+	/	ブタ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
64	2006/10/21	29	M	22	-	-	+	/	不明		無	
65	2006/11/19	48	M	58	-	-	+	/	ウシ精肉、ブタ精肉	十分加熱	無	
66	2006/11/23	54	M	18	-	-	+	/	回答なし		無	
67	2006/12/01	43	M	55	-	+	+	/	ブタ精肉	十分加熱	無	
68	2006/12/04	60	M	46	+	+	+	/	ウシ精肉	十分加熱	無	
69	2006/12/04	47	M	40	+	+	+	/	ウシ精肉、ウシホルモン	十分加熱	無	
70	2007/03/01	33	M	41	-	-	+	/	ウシレバー	生	無	
71	2007/03/15	42	M	32	-	+	+	/	ブタレバー、ブタホルモン	半生	無	
72	2007/03/27	55	M	30	-	-	+	/	不明レバー	十分加熱	無	
73	2007/04/07	22	F	9	-	-	+	/	ユッケ ウシホルモン、ヒツジホルモン	生 十分加熱	無	
74	2007/05/16	47	F	15	-	-	+	/	ヒツジ精肉、ブタホルモン	十分加熱	無	
75	2007/05/18	40	F	27	+	+	+	/	ブタ生ハム(自家製)	半生	無	
76	2007/05/30	33	M	26	-	+	+	/	ヒツジ精肉、ブタホルモン	十分加熱	無	
77	2007/06/22	38	M	20	-	-	+	/	ウシ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
78	2007/06/25	45	M	37	+	+	+	/	ブタ精肉 ヒツジ精肉	十分加熱 半生	無	
79	2007/06/27	37	M	16	-	-	+	/	ブタ精肉	十分加熱	無	
80	2007/07/24	57	M	24	-	-	+	/	喫食歴なし		無	
81	2007/07/29	37	M	48	-	-	+	/	不明レバー、ブタホルモン 不明レバー、ブタホルモン	十分加熱 半生	無	
82	2007/07/31	48	M	30	-	-	+	/	ブタ精肉、ブタホルモン、ブタレバー	十分加熱	無	
83	2007/08/01	48	M	33	-	-	+	/	ブタ精肉 ウシ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱 半生	無	
84	2007/08/04	53	M	28	-	-	+	/	ヒツジ精肉 ヒツジ精肉	十分加熱 半生	無	
85	2007/08/26	50	M	60	-	-	+	/	ヒツジ精肉 ウシ精肉	十分加熱 生	無	
86	2007/09/05	41	M	29	-	-	+	/	喫食歴なし		無	
87	2007/09/18	41	M	23	-	-	+	/	ウシ精肉、ブタ精肉、ウシホルモン、ブタホルモン	半生	無	
88	2007/09/21	57	M	19	-	-	+	/	ブタホルモン	十分加熱	無	
89	2007/10/03	58	M	39	-	-	+	/	ブタレバー、ブタ精肉	十分加熱	無	
90	2007/10/03	19	M	40	-	-	+	/	喫食歴なし		無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診該当※1	喫食歴調査		選及対象供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
91	2007/10/09	35	M	19	-	-	+	/	ブタ精肉	十分加熱	無	
92	2007/10/18	30	M	31	-	-	+	/	ウシ精肉、ブタ精肉、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
93	2007/11/16	24	M	5	-	-	+	/	不明		無	
94	2007/11/16	54	M	22	-	+	+	/	ブタホルモン、ブタレバー	十分加熱	無	
95	2007/11/16	45	M	47	-	-	+	/	ブタ精肉 ブタレバー	十分加熱 半生	無	
96	2007/11/19	58	M	13	-	-	+	/	レバー、ホルモン	不明	無	
97	2007/11/19	24	M	46	-	-	+	/	不明		無	
98	2007/11/24	36	M	25	-	-	+	/	不明		無	
99	2007/11/29	42	M	21	-	+	+	/	不明		無	
100	2007/11/30	31	M	42	+	+	+	/	レバー	不明	無	
101	2008/01/08	35	M	36	-	-	+	/	ウシ精肉、ブタ精肉	十分加熱	無	
102	2008/01/17	48	F	13	+	+	+	/	ブタホルモン、シカ精肉 ウシ精肉	十分加熱 半生	無	
103	2008/01/29	57	M	22	-	-	+	/	ブタレバー、ブタホルモン	十分加熱	無	
104	2008/02/04	31	M	47	+	+	+	/	不明		無	
105	2008/02/06	57	M	20	-	-	+	/	ブタホルモン	十分加熱	無	
106	2008/02/13	42	M	35	-	-	+	/	不明レバー	十分加熱	無	
107	2008/02/13	60	M	37	+	+	+	/	不明		無	
108	2008/03/11	30	M	21	-	-	+	/	不明		無	
109	2008/03/25	34	F	28	-	-	+	/	喫食歴なし		無	
110	2008/03/26	32	M	41	+	+	+	/	ブタ精肉、ウシ精肉	十分加熱	無	
111	2008/03/29	54	M	28	-	-	+	/	ブタ精肉	十分加熱	無	
112	2008/03/30	19	F	9	-	-	+	/	不明レバー	十分加熱	無	
113	2008/04/16	46	M	13	-	-	+	/	不明		無	
114	2008/05/12	33	M	12	-	-	+	/	ブタ精肉、ブタホルモン	半生	無	
115	2008/05/28	39	F	29	-	-	+	/	不明		無	
116	2008/05/28	47	M	46	-	-	+	/	ブタホルモン	十分加熱	無	
117	2008/06/04	43	M	38	+	+	+	/	ウシレバー ウシホルモン、ウシ、ブタ、ヒツジ精肉	生 十分加熱	無	
118	2008/06/07	42	M	11	-	-	+	/	ウシレバー ブタ精肉	生 十分加熱	無	
119	2008/06/23	46	M	17	-	-	+	/	ウシ、ブタ、ヒツジ精肉	半生	無	
120	2008/07/10	39	M	32	-	-	+	/	ウシ、ブタ、ヒツジ精肉 ウシ、ブタ、ヒツジ精肉	半生 十分加熱	無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当 ※1	喫食歴調査		避及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
121	2008/07/11	39	M	28	-	-	+	不明	不明	無		
122	2008/07/26	34	M	35	-	-	+	不明	ウシ精肉、ブタ精肉	十分加熱	無	
123	2008/07/27	36	M	45	-	-	+	不明	不明		無	
124	2008/07/30	24	M	10	-	-	+	不明	不明		無	
125	2008/08/20	19	M	17	+	-	+	不明	不明		無	
126	2008/09/03	30	M	28	-	-	+	不明	不明		無	
127	2008/09/08	35	M	16	-	-	+	不明	不明		無	
128	2008/09/09	23	F	24	-	-	+	不明	ブタ、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
129	2008/09/16	33	F	18	+	+	+	不明	不明		無	
130	2008/09/16	58	M	21	-	-	+	不明	不明		無	
131	2008/09/17	62	M	37	-	-	+	不明	ウシレバー、ブタレバー	十分加熱	無	
132	2008/09/23	42	M	36	-	-	+	不明	ブタ精肉、ブタレバー	十分加熱	無	
133	2008/09/25	35	M	16	-	-	+	不明	不明		無	
134	2008/09/27	30	M	22	-	-	+	不明	不明		無	
135	2008/10/10	50	M	31	-	-	+	不明	ウシ、ブタ、ヒツジ精肉	不明	無	
136	2008/10/11	39	F	15	-	-	+	不明	ウマ精肉	生	無	
137	2008/10/14	56	M	13	-	-	+	不明	不明レバー	生	無	
138	2008/10/18	38	F	23	-	-	+	不明	不明		無	
139	2008/11/03	37	M	22	-	-	+	不明	ウシホルモン、ブタ精肉	半生	無	
140	2008/11/11	41	F	11	-	-	+	不明	不明		無	
141	2008/12/05	52	M	18	-	-	+	不明	ブタレバー	十分加熱	無	
142	2008/12/20	47	M	22	-	-	+	不明	ウシ、ブタ、ヒツジ精肉	十分加熱	無	
143	2009/01/13	50	M	27	-	-	+	不明	ウシ、ブタ(精肉、レバー、ホルモン)	十分加熱	無	
144	2009/01/27	55	M	17	-	-	+	不明	不明		無	
145	2009/02/11	37	M	28	-	-	+	不明	不明ホルモン	十分加熱	無	
146	2009/02/18	59	F	23	-	-	+	不明	ブタレバー	不明	無	
147	2009/02/23	20	F	42	-	+	+	不明	ウシ、ブタ精肉	半生	無	
148	2009/03/11	29	M	49	-	-	+	不明	ブタレバー、ホルモン	十分加熱	無	
149	2009/04/16	35	F	29	-	-	+	不明	ウシレバー ウシ・ブタホルモン	生 半生	無	
150	2009/04/24	36	F	42	-	-	+	不明	不明ホルモン	不明	無	

No.	採血日	年齢	性別	ALT (IU/L)	HEV抗体		HEV RNA	問診 該当 ※1	喫食歴調査		避及対象 供給製剤	受血者情報
					IgM	IgG			肉の種類	食べ方		
151	2009/04/27	45	M	50	-	-	+	不明	不明	無		
152	2009/06/04	65	F	24	-	-	+	不明	不明ホルモン	不明	無	
153	2009/06/09	63	M	26	-	-	+	不明	ブタ肉 シカ精肉	十分加熱 生	無	
154	2009/07/01	47	M	40	+	+	+	不明	ウシ精肉、ブタホルモン	十分加熱	無	
155	2009/07/23	26	F	11	-	-	+	不明	ブタホルモン ウシ精肉	十分加熱 生	無	
156	2009/08/01	40	M	26	-	-	+	不明	ウシ精肉、ブタホルモン	十分加熱	無	
157	2009/08/14	41	M	14	-	-	+	不明	不明		無	
158	2009/09/04	43	M	45	-	-	+	不明	ウマ精肉	生	無	
159	2009/09/09	54	F	14	-	-	+	不明	ウシレバー	半生	無	
160	2009/09/09	51	M	19	-	-	+	不明	ブタ精肉	十分加熱	無	
161	2009/10/12	27	M	41	-	-	+	不明	不明		無	
162	2009/10/27	52	M	29	-	-	+	不明	ブタ精肉、ブタレバー	十分加熱	無	
163	2009/11/17	53	M	19	-	-	+	不明	ウシ・ブタ精肉、ウシレバー	半生	無	
164	2009/11/28	28	M	29	-	-	+	不明	不明		無	
165	2009/12/13	37	M	35	-	-	+	不明	ウシレバー	生	無	
166	2009/12/17	37	M	15	-	-	+	不明	ウシ精肉、ブタレバー、ウシ・ブタホルモン	十分加熱	無	
167	2009/12/24	64	M	40	-	-	+	不明	ヒツジ精肉	不明	無	
168	2009/12/28	34	F	18	-	-	+	不明	不明		無	

※1: 問診喫食歴調査内容  
08年1月1日～08年10月31日: 「過去3ヶ月以内にブタ、シカ、イノシシあるいは動物種不明の生肉、生レバーの喫食歴」  
08年11月1日～08年03月31日: 「過去3ヶ月以内に生肉(半生も含む)、レバー、ホルモン(動物種、焼き方を問わず)の喫食歴」、なお本調査は08年03月31日をもって終了

事務連絡

平成22年2月5日

日本赤十字社血液事業本部 御中

薬事・食品衛生審議会血液事業部会事務局  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

血液製剤に関する報告事項について

血液事業の推進に御努力いただき、厚く御礼申し上げます。

さて、標記につきましては、平成22年11月20日付け血安第452号にて貴社から報告を頂いたところですが、平成22年3月2日(火)に平成21年度第4回血液事業部会運営委員会が開催されますので、下記の事項について資料を作成いただき、平成22年2月12日(金)までに当事務局あて御提出いただきますようお願いいたします。記の11については、平成21年12月10日開催平成21年度第3回血液事業部会運営委員会提出資料を更新のうえ、再度御提出ください。

なお、資料の作成に当たっては、供血者、患者及び医療機関の名称並びにこれらの所在地又はこれらの事項が特定できる情報を記載しないよう、個人情報及び法人情報の保護に特段の御配慮をお願いします。

記

1. 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHIVの感染が疑われる事例について、残る2人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
2. 平成16年3月22日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る5人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る7人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
4. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。

査結果。来訪がなければ、その旨。

5. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
6. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る4人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
7. 平成18年4月7日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る9人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
8. 平成18年6月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
9. 平成19年2月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV(B型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る1人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
10. 平成18年2月15日報告、3月8日付けで追加報告された輸血用血液製剤でHCV(C型肝炎ウイルス)感染が疑われる事例について、残る3人の供血者のその後の検査結果。来訪がなければ、その旨。
11. 試行的HEV20プールNATについて、その後の調査実施状況。

血 安 第 5 2 号  
平成22年2月12日

厚生労働省医薬食品局血液対策課長 様

日本赤十字社  
血液事業本部長

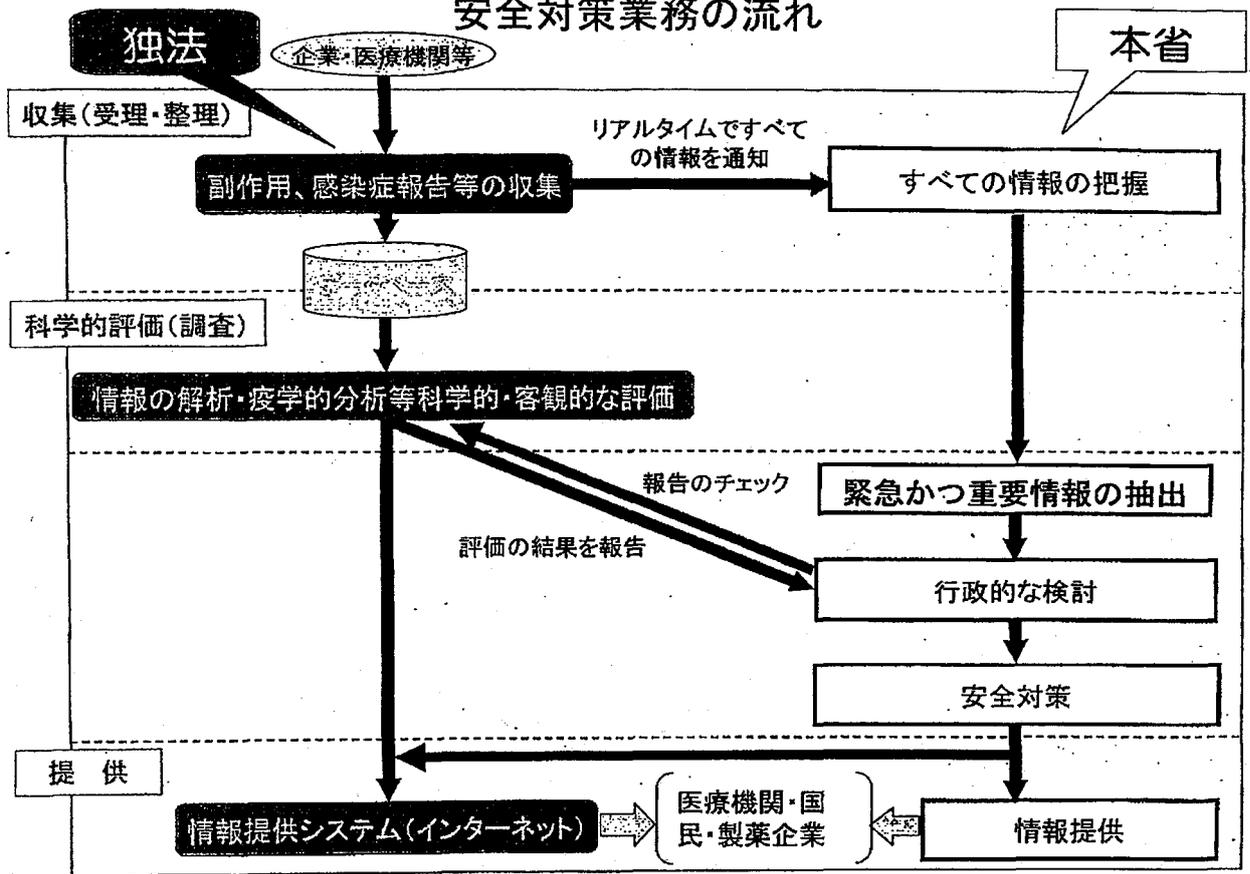
血液製剤に関する報告事項について (回答)

平成22年2月5日付事務連絡によりご依頼のありました標記の件については、下記のとおり資料を作成しましたので報告いたします。

記

1. 平成15年9月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHIVの感染が疑われる事例について、残る2人のその後の来訪なし。(8名中6名が来所、検査は全て陰性)
2. 平成16年3月22日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る5人のその後の来訪なし。(37名中32名が来所、検査は全て陰性)
3. 平成16年11月26日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る7人のその後の来訪なし。(48名中41名が来所、検査は全て陰性)
4. 平成17年1月12日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る4人のその後の来訪なし。(16名中12名が来所、検査は全て陰性)
5. 平成17年2月4日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(追跡調査対象の4名中3名が来所、HBV-DNA は全て陰性。1名はHBc抗体がEIA法のみ陽性HI法陰性、その他の者は全て陰性)
6. 平成17年6月23日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る4人のその後の来訪なし。(20名中16名が来所、検査は全て陰性)
7. 平成18年4月7日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る9人のその後の来訪なし。(53名中44名が来所、HBV-DNA は全て陰性。2名はHBc抗体及びHBs抗体陽性、1名はHBs抗体のみ陽性、その他の者は全て陰性)
8. 平成18年6月5日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(29名中28名が来所、HBV-DNA は全て陰性。2名はHBc抗体及びHBs抗体陽性、1名はHBs抗体のみ陽性、その他の者は全て陰性)
9. 平成19年2月20日付けで報告された輸血用血液製剤でHBV (B型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る1人のその後の来訪なし。(3名中2名が来所、検査は全て陰性)
10. 平成18年2月15日報告、3月8日付けで追加報告された輸血用血液製剤でHCV (C型肝炎ウイルス) 感染が疑われる事例について、残る3人のその後の来訪なし。(81名中78名が来所、検査は全て陰性)
11. 試行的HEV20プールのNATについて、その後の調査実施状況については別紙のとおり。

# 安全対策業務の流れ



献血件数及びHIV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 (4)	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) (1~12月)	5,287,101 (速報値)	102 (6) [2]	1.929

- (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21年は、1月～9月の確定値と9月～12月の速報値で集計している。

HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者数内訳

1. 性別・年齢区分・国別

	男 性			女 性			合 計		
	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計
16~19歳	29	1	30	11	0	11	40	1	41
20~29歳	491	27	518	44	4	48	535	31	566
30~39歳	451	11	462	23	2	25	474	13	487
40~49歳	169	1	170	11	1	12	180	2	182
50~69歳	72	0	72	5	0	5	77	0	77
合 計	1212	40	1252	94	7	101	1306	47	1353

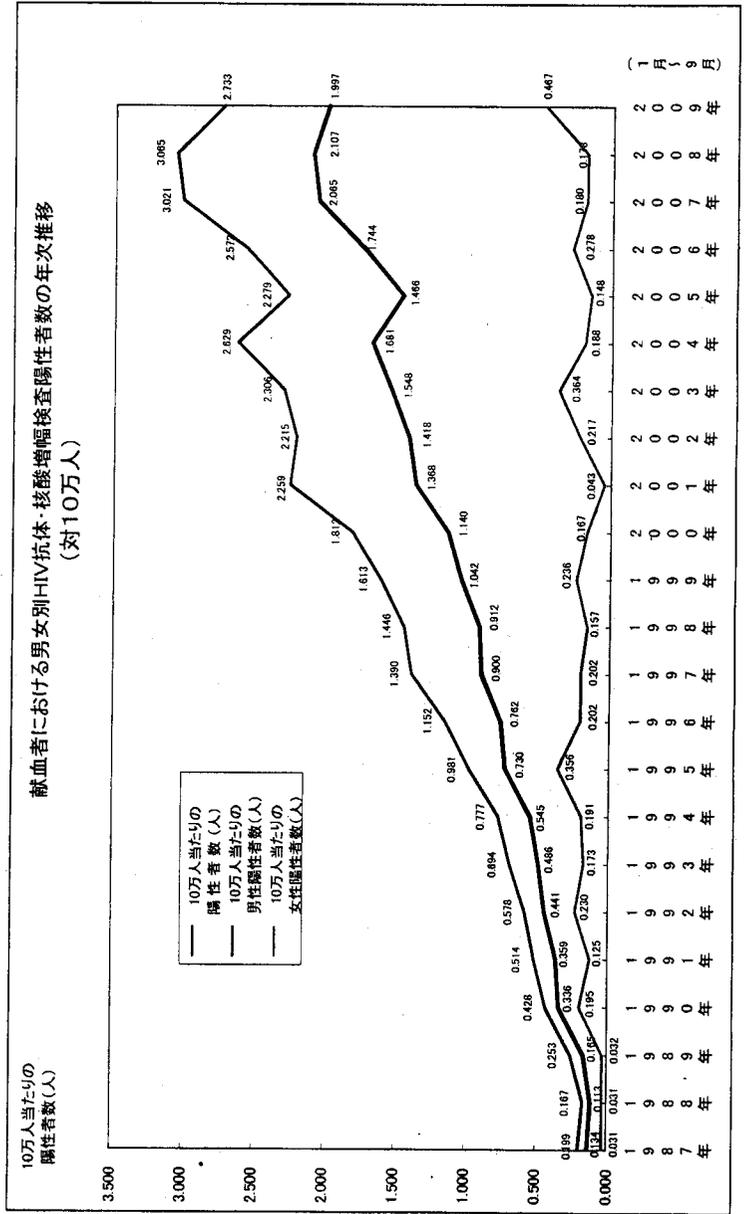
※ 昭和61年～平成21年12月(昭和61年については年中途から集計し、平成21年10月～12月については速報値で集計)



年齢別HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者

	平成17年		平成18年		平成19年		平成20年		平成21年 (1月～9月)(確定値)	
	献血者 人	陽性 10万人 当たり 件	献血者 人	陽性 10万人 当たり 件	献血者 人	陽性 10万人 当たり 件	献血者 人	陽性 10万人 当たり 件	献血者 人	陽性 10万人 当たり 件
16才～ 19才	445,664	2.0449	381,352 (1)	2.0524	324,414	5.1541	308,019	2.0649	212,056	2.0943
20才～ 29才	1,329,692	25.1880	1,188,738 (2)	29.2440	1,135,102 (2)	38.3348	1,141,746	41.3591	858,241 (1)	24.2796
30才～ 39才	1,429,245	32.2239 (3)	1,361,658 (2)	43.3158	1,369,241 (1)	35.2556	1,391,141	50.3594 (1)	1,070,984 (3)	36.3361
40才～ 49才	1,078,146	10.0928	1,048,055	9.0859	1,088,410	17.1562	1,171,449 (1)	11.0939 (1)	950,667 (2)	15.1578
50才～ 59才	778,846	8.1027	766,625	3.0391	770,663	5.0649	785,280 (1)	3.0382	627,374	2.0319
60才～	259,009	1.0386	241,429	1.0414	251,720	2.0795	279,603	0.0000	235,757	0.0000
合計	5,320,602	78.1466 (3)	4,987,857 (5)	87.1744	4,939,550 (3)	102.2065	5,077,238 (3)	107.2107	3,955,079	79.1997 (6)

(注)陽性件数の( )内女性



資料 4 - 1

薬食血発0518001号  
平成21年5月18日

日本赤十字社血液事業本部長 殿

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

新型インフルエンザの国内発生に係る血液製剤の安全性確保について

新型インフルエンザの国内発生例が報告されたことを受け、貴職におかれましては血液製剤の安全性確保の観点から下記の通り対応をお願いします。

記

- 1 献血希望者の発熱等の症状の有無の確認を一層徹底すること。また、「ウエストナイルウイルス等の輸入感染症対策に係る採血禁止期間の変更について」(平成16年7月13日、薬食発第0713008号)により通知した海外渡航歴のある者の取扱いについても引き続き徹底されたい。
- 2 献血希望者が新型インフルエンザに罹患の疑いのある患者(季節性インフルエンザを除く。)と7日以内に濃厚な接触があったことを申告した場合には、当該献血者に発熱等の症状がなくとも採血を行わないこと。
- 3 献血を行った者が、献血後7日以内に新型インフルエンザ患者又は新型インフルエンザに罹患の疑いのある患者(季節性インフルエンザを除く。)となった場合には、直ちに献血を行った赤十字血液センターに対し、献血を行った事実を伝えるよう、採血当日に献血者に周知すること。
- 4 採血した血液が、献血を行った者又は医療関係者等からの献血後情報により新型インフルエンザに罹患している者の献血によるものと判明した場合、当該血液を血液製剤の原料としないこと。  
また、当該血液を原料とする血液製剤が既に医療機関に供給されていた場

合は、当該医療機関に対して遅滞なく当該献血後情報を提供するとともに、未使用の場合には当該製剤を回収すること。

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

【対象】

平成21年6月3日～平成22年1月3日に新型インフルエンザに係る献血後情報が得られ製品等を確保又は回収した579名の献血者血液。(この中には、医療機関から回収された赤血球製剤59本、血小板製剤1本が含まれている。)

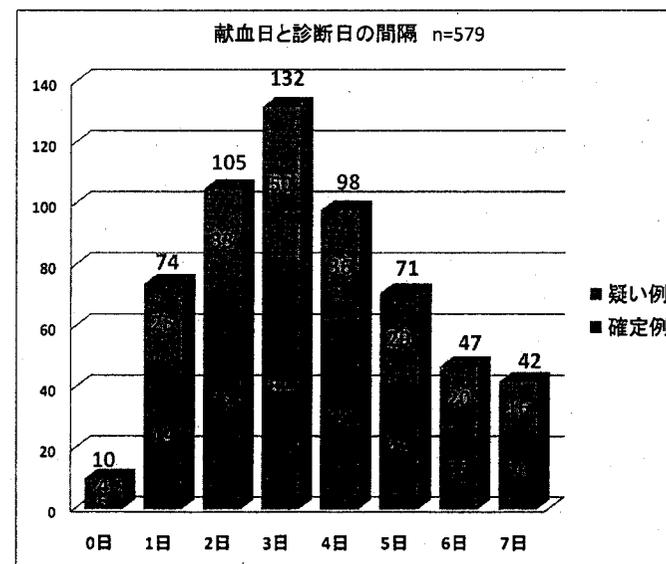
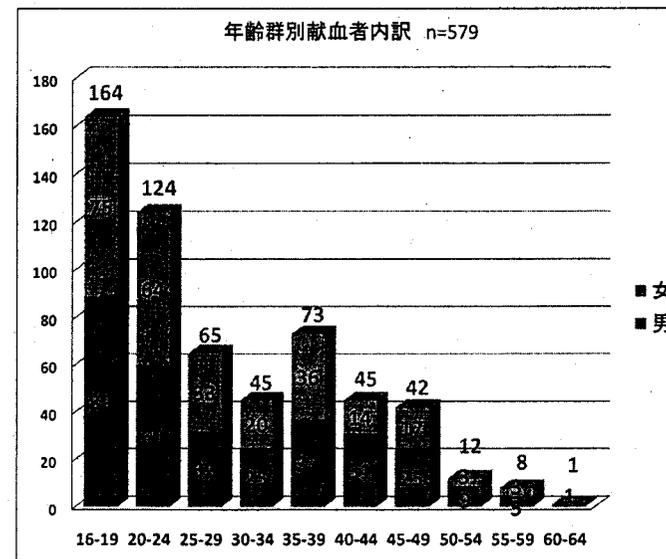
【方法】

- ・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)及び豚インフルエンザウイルス由来H1HA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】

579名の献血者の血漿製剤565検体及び赤血球製剤413検体すべて陰性であり、ウイルス遺伝子は検出されなかった。

献血後に新型インフルエンザ(A/H1N1)と診断された献血者背景



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

平成 22 年 3 月 2 日  
NAT コントロールサーベイ検討会  
国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部長  
山口 照英  
国立感染症研究所 血液・安全性研究部  
主任研究官 水澤 左衛子

HBV-NAT 等感染症検査に係るコントロールサーベイ

〔第三回〕 HBV genotype NAT コントロールサーベイ結果報告書

〔要旨〕

血漿分画製剤製造販売業者等においては、B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスの 3 つのウイルスの核酸増幅検査(NAT)の検出感度の目標を 4 課長通知に基づき 100IU/mL としている。一方、衛生検査所においては遡及調査のガイドラインに基づいて輸血後検査として HBV-NAT を実施している。既に各ウイルスの感度パネルを用いて第一回及び第二回のコントロールサーベイを実施し、各施設が実施している試験が適切に精度管理されていることを報告した。

HBV には全世界で A・H の 8 つの遺伝子型 (genotype) があることが知られており、その分布は地域ごとに異なる。日本で見られる主な genotype は C と B であるが、最近では若年層の献血者において欧米で主流の genotype A が増加傾向にあり、稀に genotype D も検出される。そこで、現に実施している HBV-NAT によって日本で見られる A・D の 4 つの genotype の HBV DNA を genotype によらず検出できているかを確認することを目的に第三回コントロールサーベイを実施した。

本サーベイでは HBV genotype A, B, C, D (約 100IU/mL, 300IU/mL) からなる HBV genotype パネルを検体として用いた。対象施設である全 12 機関 16 施設が参加し、21 組の測定が実施され、全施設が結果を提出した。すべての測定において、日本で見られる A・D の 4 つの genotype の HBV DNA を genotype による相違なく検出あるいは定量できることが確認された

参加施設：対象となる血漿分画製剤製造販売業者等並びに NAT を実施している衛生検査所。その他としてオブザーバー参加（公的機関 1、試薬メーカー 1）と自主参加（その他 1）。

検体：HBV Genotype A, B, C, D (約 100IU/mL, 300IU/mL)、WHO 標準品、国内標準品および陰性血漿を含む 14 本からなるパネル 3 セットを送付した。（表 1）

測定：施設毎に現に実施しているバリディションされた方法を用いて日を変えて 3 回測定した。

結果：

(1) 血漿分画製剤の製造販売業者等（表 2A）

①6 社 7 施設（国内製造業者 4 社 4 施設、及び輸入販売業者 2 社 3 施設）を対象とした。

②4 種類の測定法（AmpliScreen HBV\*, TaqScreen MPX\*, 自家法 2 種類）が用いられ、7 組の測定が実施された。

③全施設のすべての測定において genotype A, B, C, D の陽性検体を全て検出できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

(2) 献血血液のスクリーニングを実施している施設（表 3A）

①1 機関 4 施設を対象とした。（1 施設は血漿分画製剤製造販売業者等の試験施設を兼ねている）

②2 種類の測定法（TaqScreen MPX\*, TaqScreen HBV\*）が用いられ、8 組の測定が実施された。

③全施設のすべての測定において genotype A, B, C, D の陽性検体を全て検出できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

(3) 衛生検査所（図 1）

①HBV-NAT を実施している民間の衛生検査所 6 社を対象とした。

②定量体外診断薬 1 種類（COBAS TaqMan HBV 「オート」 v2\*）が用いられ、6 組の測定が実施された。

③全施設のすべての測定において genotype A, B, C, D の陽性検体(約 100IU/mL, 300IU/mL)を施設間差なく定量できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

結論：NAT ガイドライン並びに遡及調査のガイドラインに基づいて現に実施している HBV-NAT によって、日本で見られる A・D の 4 つの遺伝子型の B 型肝炎ウイルス DNA を遺伝子型による相違なく検出あるいは定量できていることが確認された。

\*：ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社

以上

平成 20・21 年度厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「血液製剤の安全性向上のために実施される肝炎ウイルス等検査法の精度管理評価に関する研究」班（研究代表者 水澤 左衛子）

Panel			Plasma source	
検体番号	HBV DNA	HBV	Origin	Plasma
	IU/mL	Genotype		
34	100	A	JRC blood center	P1-057*
42	300			
39	100	A	WHO国際標準品	WHO-IS
44	300			
40	100	B	JRC blood center	P1-002*
35	300			
31	100	C	国内標準品	JBV-C129
41	300			
37	100	C	JRC blood center	P1-003*
32	300			
33	100	D	JRC blood center	P1-018*
43	10	D	USA	YO-8
38	30			
36	0	-	陰性血漿	NC

表1. 第3回NATコントロールサーベイで使用したHBV genotype パネル

\*:厚生労働省「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化及び血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班が作製した「HBV用の標準パネル血漿」の中から高タイターの血漿を選択して使用した。

		Assay methods	COBAS AmpliScreen HBV	TaqScreen MPX	In-house*	Total
		No. of Labs	4	1	2	7
		Sample vol /assay (μL)	250-500	1000	200-1333	200-1333
Genotype	Plasma	HBV DNA IU/mL	Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested
A	P1-057	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		300	12/12	3/3	6/6	21/21
A	WHO-IS	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		300	12/12	3/3	6/6	21/21
B	P1-002	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		300	12/12	3/3	6/6	21/21
C	JBV-C129	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		300	12/12	3/3	6/6	21/21
C	P1-003	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		300	12/12	3/3	6/6	21/21
D	P1-018	100	12/12	3/3	6/6	21/21
		10	12/12	3/3	6/6	21/21
D	YO-8	30	12/12	3/3	6/6	21/21
		0	0/12	0/3	0/6	0/21
NC	NC	0	0/12	0/3	0/6	0/21

2010.2.15

表2A. 血漿分画製剤製造販売業者等において原料血漿プールの検査として実施しているHBV-NAT法による測定結果（まとめ）。但し、公的機関と試薬メーカーの結果は含まない。

\*:2種類の異なる自家試験法

		Assay methods	TaqScreen MPX	TaqScreen HBV	Total
		No. of Labs	4	4	8
		Sample vol / assay ( $\mu$ L)	654	654	654
Genotype	Plasma	HBV DNA IU/mL	Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested
A	P1-057	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
A	WHO-IS	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
B	P1-002	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
C	JBV-C129	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
C	P1-003	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
D	P1-018	100	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	24/24
D	YO-8	10	12/12	12/12	24/24
		30	12/12	12/12	24/24
NC	NC	0	0/12	0/12	0/24

2010.2.15

表3A. 献血血液のスクリーニング検査として実施しているHBV-NAT法による測定結果(まとめ)。但し、試薬メーカー及びその他の施設の結果は含まない。

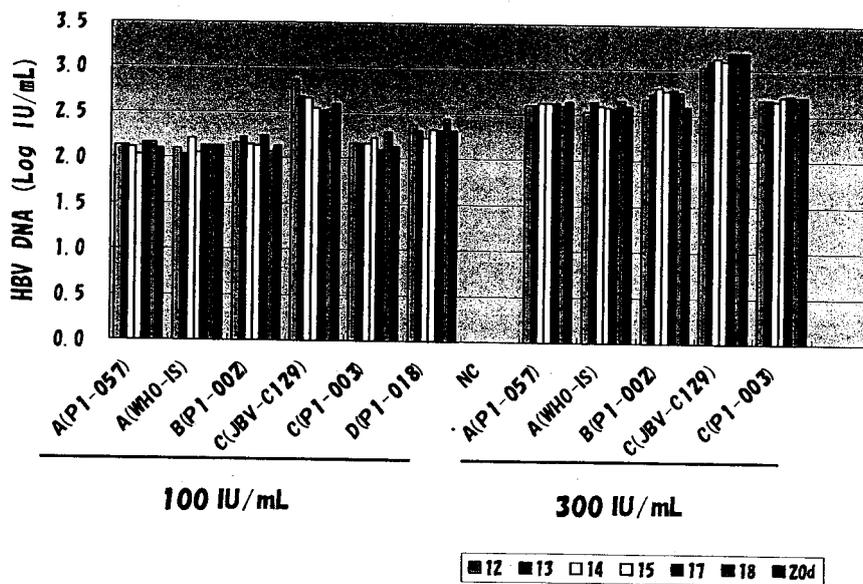


図1. 民間の衛生検査所において輸血後検査として実施している HBV-NAT法による測定結果(まとめ) 試薬メーカーを含む。

## ○ 主要諸外国における血小板製剤への病原体低減化技術の導入状況に関する調査結果報告

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
英国	×	2010年1月27日開催SaBTO(Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissue and Organs)の結果を参照されたい。  血小板WGが現時点でのエビデンス、特に安全性と有効性についてデータがある1つの不活化技術について検討をした結果が報告された。潜在的副次的利点と輸血感染症のアンダーリポーターの可能性を考慮した上でも、血小板不活化技術は高価な手法となる。最近アブストラクトとして報告された試験結果は、不活化処理済み血小板製剤を投与された患者で出血のリスクが高まることを示唆している。また、不活化処理済み製剤血小板製剤を投与された患者では、血小板数の増加が劣ることが示された。これは、このような懸念を示さなかった過去の研究と対照をなす。患者の安全性、ドナーの暴露の増加及び不活化処理済み血小板製剤の有効性に係る不確実性を踏まえると、SaBTOとして、この技術は現時点では使用されるべきではないと結論づけられた。今後の状況は事務局により注視される。  The Platelets working group had met previously to discuss the current evidence, mainly concerning one pathogen inactivation method for which there exists data concerning safety and efficacy, and their views were communicated to members. Pathogen inactivation of platelets would be an expensive measure, even after taking into account the potential ancillary benefits and possible underreporting of transfusion-transmitted infections. Results from a clinical trial, recently published in abstract form, have suggested that patients receiving pathogen-inactivated platelets are at increased risk of bleeding. In addition, those patients receiving pathogen inactivated platelets show a reduced increase in platelet count. This contrasts with previous studies, which do not raise similar concerns. The uncertainties around patient safety, increased donor exposure and efficacy of pathogen-inactivated platelets lead SaBTO to conclude that this technology should not be implemented at this time. The situation will be monitored by the secretariat.				
			アモトサレン法			
			リポフ ラビン法			

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
ドイツ	×	病原体不活化技術の許可はあるが、現時点では使用されていない。 許可を持つ血液センターは血小板不活化製剤の製造を許されている。しかしながら、高いコストが販売の障壁となっている。現在、疫学的観点から不活化製剤を用いる差し迫った理由はない。  Licenses exist but are not used at the moment. The blood establishments with licenses are allowed to produce PI-platelets. However, high costs interfere with marketing. Currently, there is no urgent reason from an epidemiological point of view to use Amotosalen treated platelets.	アモトサレン法	市販後調査を実施(2008年)	市販後調査において500バッグ使用	6州中2州で使用された。
			リポフ ラビン法	使用されていない	使用されていない	
フランス	○	・本技術が開発されたアルザス県で試験的に導入されている。 ・また、海外県(Martinique, Guadeloupe, Reunion)で、チキン グニア及びデング熱対策として導入されている。  The technology is deployed in a pilot centre (the first which has developed the technology in France: Alsace province). It is also deployed in three overseas French provinces (Martinique, Guadeloupe and Reunion) because of the risk of Chikungunya and Dengue epidemics in these areas.	アモトサレン法	市販後調査をしながら使用中  Routinely used under post marketing surveillance	2007年に市販後調査として18732/バッグ(年間国内使用量の7.6%に相当。)使用	17県中4県で導入(4県中、1県は試験的な導入。3県は海外県であり、チキン グニア及びデング熱感染対策として導入)
			リポフ ラビン法	臨床試験を実施(2005年12月~2007年11月)  clinical trial, between 12/2005 and 11/2007	臨床試験として273例(391バッグ)使用	なし
オランダ	×	血小板不活化技術は導入されていない。 HovonのためのInterceptの臨床研究を実施(いわゆるHovon82 Study)。この臨床研究の目的は不活化技術を使用すべきかどうかであったが、得られた研究結果では、同技術を使用するための十分な理由が見つからなかった。結果については論文にまとめて現在学術誌に投稿中。	アモトサレン法	臨床試験を実施。結果はAABBウェブサイト及びTransfusion 2009, vol49, no.3S, page 2Aを参照。  under clinical trial: see abstract about results of the clinical trial at the site of the AABB and Transfusion 2009, vol 49, no.3S, biz 2A.		
			リポフ ラビン法	2010年末に臨床試験を開始予定  at the end of 2010 we will start with a clinical trial		

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
ベルギー	○	<p>2009年7月14日に、全ての血小板製剤について、1年以内に不活化技術を導入することを規定した2009年6月28日付け王令が発行された。Superior Health Councilの助言に基づき、2009年11月に、FAGGは血液センターに、不活化処理済み血小板製剤の有効期限を最大5日とし、成人の最低濃度を3×10<sup>11</sup>個とするレターを送付した。</p> <p>不活化処理済み血小板製剤を投与した際に血小板数の上昇が見られず、出血が持続したという報告が何件もあったが、多くのケースで5日以上たった血小板を輸血していたことから、血小板製剤の有効期限を5日間としてからそのような報告がなくなった。</p> <p>The attached Royal Decree of June 28, 2009 was published July 14, 2009, laying down that all platelet concentrates have to be subjected to a validated method of pathogen inactivation from the first day of the twelve month following the date of publication of the Royal Decree. Based on an advice of the Superior Health Council, the FAGG sent in November 2009 a circular letter to the blood establishments limiting the maximum storage time of treated platelet concentrates to 5 days and imposing a minimum content of 3.10<sup>11</sup> for the platelet concentrates for adults.</p> <p>A few number of notifications was received from one hospital throwing in doubt the efficacy of the treated platelets for treatment of thrombopenic haematology patients: no increase of platelets post transfusion, and persistence of bleeding post transfusion, whereby the imputability of the platelets was considered "possible". However, most platelets in this hospital were transfused after 5 days of storage. Notifications stopped after changing the storage time to maximum 5 days.</p>	アモトサレン法	<p>導入している。 (全ての医薬品、医療機器、血液製剤等には市販後調査が行われる。)</p> <p>The post marketing surveillance applies automatically (for all medicines, medicals devices, blood components, tissues, and cells)</p>	<p>2009年6月より、不活化技術を導入した血小板製剤の供給率は、47%。参考情報として、2008年に供給された血小板製剤の総数は64,030であった。</p> <p>from June 2009, 47 % of the platelet concentrates distributed by the blood establishments has been subject of a pathogen inactivation technology. For comparison: the total number of distributed platelet concentrates in 2008 was 64,030.</p>	<p>6センター中5センターで実施している。10県中6県に供給される血小板には全て導入済み。</p> <p>In Belgium, there are 6 blood establishments. 5 are using the technology in routine for all their platelet concentrates produced. In 6 out of 10 provinces.</p>
			リボフラビン法	<p>導入していない。 CEマークは取得しているが、臨床での使用実績がほとんどない。In vitroの評価は実施されており、現在、さらなる臨床研究の結果を待っているところである。 the product is on the market with a CE label. Because of very little data with regard to the clinical use, in vitro evaluations are carried out and results of further clinical studies are awaited.</p>		
イタリア	○	<p>費用対効果を分析中 Cost effectiveness analysis is still in progress</p>	アモトサレン法	<p>いくつかの血液センターでルーチンに使用 Routinely used only in few blood centers</p>	<p>約6,000例(2009年) About 6,000 therapeutic doses in 2009</p>	11センター(10県)で使用
			リボフラビン法	<p>データはまだ得られていない。 Data not yet available</p>	<p>データはまだ得られていない Data not yet available</p>	<p>データはまだ得られていない。 Data not yet available</p>

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
スペイン	○	<p>不活化技術の運用については、わずかな経験しか有しておらず、輸血安全のための科学委員会(CGST)による点検と評価の下に置かれている。</p> <p>2007年6月27日付け、輸血安全のための科学委員会(CGST)の見解 1. 各種不活化技術に関する入手可能な最近のデータ点検の後、 2. 細菌感染に対する他の考えられる対策の点検の後、 3. 起こりうる新興感染症の発生を前に、 状況ごとにその導入の必要性または不要性を決定している。一般的な形の導入の決定的なデータは存在しないが、既存の技術のメリット・デメリットの分析は検討事項となり得る。</p>	アモトサレン法	<p>ルーチンに使用しているセンターとバリデーションを実施しているセンターが存在する。 Routine use in 4 centers. Validation on going in 2 centers.</p>	<p>19% (ルーチンに使用しているセンターで10%を供給。バリデーションを実施している施設で9%を供給。)</p>	<p>4センターでルーチンに使用。 2センターでバリデーションを実施中。 (国内24センター)</p>
			リボフラビン法			
ポーランド	○	<p>リボフラビン法については1つの血液センターで導入済み。これまで問題に遭遇していない。アモトサレン法については3つの血液センターでバリデーション中。</p>	アモトサレン法	<p>3つの血液センターでバリデーション中。 validation in 3 blood centers</p>		
			リボフラビン法	<p>ワルシャワ血液センターでルーチンに使用。そこで製造される全ての血小板製剤に使用している。 Routinely used (regional blood center). The number of centers 1 in Warsaw province. 100% of Platelets Products in Regional Blood Center in Warsaw.</p>	<p>これまでに1200バッグ使用</p>	
スイス	×	<p>低減化技術の導入については検討中であり、プロジェクトは進行中であるが、より詳細に言えば、まだ利用できないということである。スイスメディックは、将来、全ての血小板製剤に対し、細菌感染を減らす方法(例えば低減化技術)が導入されることを期待している。 Swissmedic expects that methods for reducing bacterial contaminations for all platelet concentrates, e.g. by treatment with PRT, will be implemented in the future.</p>	アモトサレン法	<p>スイス連邦医薬品審査庁の承認を受けたところ。</p>		
			リボフラビン法	<p>臨床試験実施予定</p>		

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方	不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
カナダ	×	カナダ保健省に対し、血液センターから不活化技術についての申請がなされていない。現在、不活化技術の導入を行うか否か、また、行う場合との程度行方について検討の計画の初期段階にある。 Blood establishments have not submitted an application to Health Canada yet. Preliminary stage of planning to see if they will implement the PI technology or not and to which extent.	-	アモトサレン法 リボフラビン法	
オーストラリア	×	現時点では、病原体不活化/低減化技術よりも、検査と献血制度により血小板製剤の安全性を確保している。この戦略は、輸血感染症のリスクを非常に効果的に減少させることが判明しているが、原則として、未知の病原体と比較して既知の病原体に効果があるものである。将来、不活化技術導入を検討する機会、輸血による感染リスクの低減効果と製造時の費用に与えるあらゆる影響を慎重に比較する必要がある。 At present Australia uses testing and donor deferral rather than pathogen inactivation/reduction technology to ensure the safety of platelet products. These strategies have been found to be very effective in reducing the risk of transfusion-transmitted diseases, but are principally effective against known pathogens, as opposed to currently unknown infectious agents. Any consideration of introducing pathogen inactivation technology in the future would need to carefully weigh the potential for further reducing the risk of transfusion-transmitted diseases and the likely over all impact on the cost of manufacturing and processing of blood products	-	アモトサレン法 リボフラビン法	

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

2009年12月10日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において指摘された事項に対する回答

① 動物試験による有効性の評価について

ミラソル法、アモトサレン法ともに、処理可能な最低血小板数(10-12.5 単位相当)が規定されており、実験動物からそれだけの血小板を採取することが難しいこと、また人の血小板を動物に輸血して有効性を正確に評価するための実験系が確立していないことから、動物試験の実施は困難と考えられる。なお、海外において、有効性の有無を動物試験により確認した例はあるが、有効性の差異等、詳細な評価については臨床試験を実施している。国内で低減化処理血小板製剤の臨床試験を実施する際は、当該製剤の海外における臨床成績を評価した上で実施したいと考える。

② 白血球不活化の確認について

白血球不活化の実験についてはマイトジェン(細胞分裂誘起物質)として作用の強いPHA や、抗 CD3 抗体を使用して行い陰性との結果を得ている。今後ご指摘のとおり、混合リンパ球培養法により白血球不活化の確認試験を実施する。

## 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 （平成 22 年 2 月改定）

### 1. はじめに

感染性因子低減化技術については、日本赤十字社（以下、日赤）として 1995 年頃より情報収集を開始し、1998 年に血液事業部（当時）に「感染性因子の不活化に関するプロジェクト」（第一次、第二次）を設置して本格的な検討を開始した。当初は新鮮凍結血漿を中心に検討したが、導入直前の 1999 年頃、米国における S/D 処理凍結血漿によるヒトバロウイルス B19 の伝播<sup>1)</sup>などの問題が発生したため、感染性因子低減化技術の検討を中断し、NAT や新鮮凍結血漿の貯留保管などの導入により輸血用血液製剤の安全性を向上させてきた<sup>2)</sup>。その後、改良メチレンブルー法に続き、アモトサレン法、リボフラビン法などが新たに開発されたため、2003 年に第三次プロジェクト、2004 年に第四次プロジェクトを設置し、血漿と血小板の低減化法の評価試験等を実施した。さらに、2005 年には海外の状況を調査するため、欧州 3 か国（フランス、ベルギー、オランダ）に職員を派遣するなど、情報収集にも努めた。

これまでに導入した輸血用血液の安全対策（問診の強化、スクリーニングの充実、FFP 貯留保管の実施など）は、輸血用血液の品質に全く、または、ほとんど影響を与えない方法である。一方、感染性因子低減化技術は輸血用血液に薬剤を添加し、紫外線等を照射する方法であることから、低減化処理による品質の低下が懸念される。また、新たな有害事象の発生にも留意する必要がある。さらに、安全対策コストの著しい増加も発生するため、患者さんに負担が発生してしまうことは否定できない。そのため、低減化技術の導入については、当初より薬事・食品衛生審議会血液事業部会、運営委員会、安全技術調査会等に検討結果を報告し、その審議結果に基づき慎重に検討を進めてきたところ、2008 年 7 月 23 日に開催された血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会において、新興再興感染症を含む不活化技術の対象とすべき病原体の種類及び各製剤の感染症に対するリスクを勘案し、日赤に対し血小板製剤への不活化技術導入に向けて準備を開始するようの方針が示された。

今般、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. 感染性因子低減化技術の評価結果について

2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会においてメーカーから報告されたウイルスや細菌の低減化効果や品質への影響<sup>1), 2)</sup>、ならびに日赤が実施した評価試験の結果を表 1~13 及び図 1~2 に示す。

#### 1) 低減化効果について

エンベ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、ノンエンベ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 1）、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ベ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。原虫については日赤で確認試験を実施していないが、十分な低減化効果があるとメーカーから報告されている（表 2）。

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<sup>3)</sup>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 $\gamma$ 線照射の必要はないと報告されている（表 5）。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、 $\gamma$ 線照射と同等以上に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。

表 6~7 に低減化処理による品質の変化を示す。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-セレクトリンが増加を示し、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。また、低減化処理前後における血漿中の凝固因子活性に大きな差は認められなかった（表 8）。

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 9）、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に $\gamma$ 線を照射して品質を検討したが（表 10）、 $\gamma$ 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 11)、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、臨床使用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 12)。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 13)。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(光増感剤)の安全性について

2008年5月23日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会に提出された、光増感剤の安全性に関する各メーカーの回答<sup>41,5)</sup>を表 14 に纏めた。

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、感染性因子低減化のために合成された新規の化合物である。遺伝毒性の有無(表 14-1)については、たとえば Ames 試験において、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こともあり<sup>6)</sup>、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 B<sub>2</sub> 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。リボフラビンおよびリボフラビン法により生じる光分解物に毒性を有するとの報告はなく(別紙 1 参照)、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

低減化処理の導入により予想される血液事業への影響を表 15 に示す。

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ごく一部しか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、日本国内の供給本数の 8 割強を占める 10 単位製剤 ( $2 \times 10^{11}$  個以上、 $200 \pm 40\text{mL}$ ) に現時点で適用することができない(別紙 2 参照)。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ともと少ない。

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 16)、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 12 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 マーキング(Class III:別紙参照)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<sup>7)</sup> や Dengue 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ている。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)が低く出血事象も多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から、患者の安全性、暴露されるドナー数、処理製剤の有効性が不確実なことから、現時点で導入すべきではないとの結論が諮問委員会からなされた<sup>8)</sup>。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 2009 年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会(BPAC)で検討され、Cerus 社の提案した臨床試験の規模を 3 倍に拡大するよう FDA に勧告したとのことである<sup>9)</sup>。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マーキング(Class IIb)を取得し、米国で第一相試験<sup>10)</sup> が、フランスで第三相試験が実施され<sup>1)</sup>、製造販売承認の申請中である。また、ドイツ、オランダ<sup>11)</sup>、スイスなどで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<sup>10,11)</sup>、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、ヘモビリ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<sup>10)</sup>。

なお、リボフラビン法第二世代は2008年にCEマーキングを取得しているが、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した場合、高単位の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、添加薬剤の安全性、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35万例以上が臨床で使用されているが<sup>12)</sup>、これまでに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検討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。なお、PAS置換をせず100%血漿中に浮遊した血小板に対するアモトサレン法も開発されているが、アモトサレン及びその光分解物の吸着工程に16時間以上要することから検討の対象とはしなかった。

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などから、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年であるため、現時点において論文としての臨床報告は少なく、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、光増感剤であるリボフラビン(ビタミンB<sub>2</sub>)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、低減化技術ははまだ開発途上の技術であり、欧州においても臨床評価が定まっていないことから、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、市販後の輸血効果に関するデータと副作用情報の収集、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、必要な地域への速やかな展開も考慮する。

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。

メーカーが実施した試験結果並びに日赤が実施した評価試験結果を以下に示す。メーカーのデータについては、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(2008年5月23日開催)に提出された各開発メーカー資料より、リボフラビン法(第一世代)<sup>1)</sup>及びアモトサレン法<sup>2)</sup>の技術評価に関連する主要な部分を抜粋・再編し記載した。

表1 ウイルスに対する低減化能(血小板製剤における測定結果を対数減数値で表示)

試験ウイルス	メーカー試験結果		日赤評価試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法	リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3
エンペローブウイルス				
HIV(遊離)	5.9	>6.2		
HIV(細胞結合)	4.5	>6.1		
HBV	—	>5.5		
HCV	3.2 <sup>1)</sup>	>4.5		
BVDV (HCVモデルウイルス)		>6.0		
VSV	—	—	5.1-5.3	5.0-6.2
WNV	5.2	>5.5		
CMV	3.4 <sup>2)</sup>	>5.9		
ノンエンペローブウイルス				
HAV	2.0			
EMCV (HAVモデルウイルス)	3.2		2.8-2.9	0-0.9
パルボウイルス B-19	>5.0	3.5-5.0		

\*1: シンドビスウイルスに対する測定値

\*2: CMVのモデルウイルスであるウシ伝染性鼻気管炎ウイルス(IBRV)に対する測定値

表2 原虫等に対する低減可能(血小板製剤における測定結果を対数減数値で表示)

試験細菌	メーカー試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法
<i>Trypanosoma cruzi</i>	>6.0	>5.3
<i>Plasmodium falciparum</i>	>3.0*	>7.0
<i>Babesia microti</i>	>5.0	
<i>Leishmania donovani</i>	>5.0	
<i>Treponema pallidum</i>		>6.8

\*: 赤血球を試験対象とした

表3 細菌に対する低減化能

試験細菌	メーカー試験結果		アモトサレン法	日赤評価試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法		リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3
グラム陽性菌					
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.6(ATCC25923) 4.8(ATCC700787)	6.6	3日目: 菌が増殖(2/3) 菌の増殖を認めない(1/3)	菌の増殖を認めない(3/3)	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4.2(ATCC12228)	>6.6	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)	
<i>Bacillus cereus</i>	1.9(ATCC7064) 2.7(NI-0001)	>5.5	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)	
グラム陰性菌					
<i>Escherichia coli</i>	>4.4(ATCC25922) >4.5(ATCC43088) >4.7(ATCC27853)	>6.4			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		4.5			
<i>Serratia marcescens</i>	4.0(ATCC43862)	>6.7	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)	
<i>Yersinia enterocolitica</i>		>5.9	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)	

\*: Low dose study 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup>cfu/mLの菌を接種  
High dose study 10<sup>6</sup>cfu/mLの菌を接種

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<sup>1)</sup>

	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%)
<i>P.acnes</i>	24 (0.11%)	7 (0.03%)
<i>P.acnes</i> 以外の細菌	13 (0.06%)	4 (0.02%)

表 5 低減化処理による白血球の不活化(メーカー評価)

	リボフラビン法	アモトサレン法
輸血後GVHD予防のための放射線照射の必要性*	フランスでとり行われた臨床試験では、白血球細胞レベルを落とすか、もしくはγ線照射レベルでキープするか否かの判断が治験医師にゆだねられた。90%以上の症例において Mirasol システム処理製剤の場合ガンマ線照射を行わないという決断がなされている。	アモトサレン(IBS 処理)はγ線照射と同等あるいはそれ以上に GVHD の発症を抑制すると考えられる。したがって、IBS 処理とγ線照射を併用することは考えていない。
リンパ球不活化能	>6	>5.4±0.3 (T-cell)

\*: 各社参考資料中の記載

リボフラビン法: Mirasol 処理によって、ヒトの TA-GVHD モデルとして使用したネズミの異種 GVHD の抑制が見られた。

アモトサレン法: 欧州では白血球不活化のための放射線照射を中止している。

図 1 リボ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)

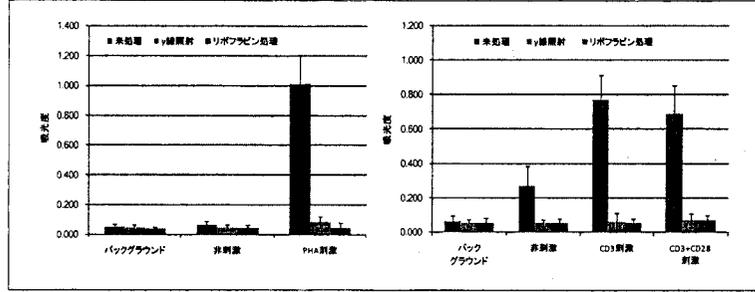


表 6 低減化処理後の血小板の品質(メーカーデータ)

測定項目	低減化技術		メーカー試験結果	
	対照(n=20)	リボフラビン法	対照(n=6)	アモトサレン法
血小板数 (×10 <sup>9</sup> /μL)	7.48±0.06	7.14±0.09	1521±250	1452±234
pH	0.032±0.006	0.059±0.012	6.93±0.09	6.92±0.06
乳酸 <sup>1)</sup>	0.019±0.004	0.034±0.005	9.9±2.2	8.5±1.6
グルコース <sup>2)</sup>			1.6±1.3	2.1±1.1
ATP (nmol/10 <sup>9</sup> cell)			0.7±0.1	0.7±0.2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)			5.6±0.7	4.8±0.5
pO <sub>2</sub> (mmHg)	54±15	48±20	73.4±22.8	84.8±22.5
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	26±3	28±5	27.0±3.3	23.7±3.5
Pセレクチン発現率(%)	17.9±7.0	57.8±14.8	51±3	58±5
スワーリング	3±0	3±0		
HSR (%)	72.3±10.9	67.0±7.3	45±5	45±3
形状変化の度合い (ESC: %)	24.7±4.3	20.4±4.8		
形状変化 (0-400)				
平均血小板容積 (fL)	6.4±0.6	6.5±0.6	279±20	290±20

\*1: リボフラビン法: 時間当たりの産生量 (mmol/10<sup>9</sup>/h)

アモトサレン法: 5日保存後の濃度 (mM)

\*2: リボフラビン法: 時間当たりの消費量 (mmol/10<sup>9</sup>/h)

アモトサレン法: 5日保存後の濃度 (mM)

表7 低減化処理後の血小板の品質(日赤子一タ)

ア)リボフラビン法(平均±SD)

測定項目	処理前		採血後72時間		採血後120時間	
	対照*	低減化処理	対照	低減化処理	対照	低減化処理
pH	7.0±0.0	7.1±0.0	7.4±0.0	7.1±0.1	7.3±0.1	6.9±0.1
pO2 (mmHg)	90.2±5.3	88.2±6.6	117.4±6.3	110.9±1.6	121.0±7.7	109.2±10.2
pCO2 (mmHg)	70.7±3.3	68.1±4.6	24.9±2.0	28.0±2.3	23.0±2.3	26.3±1.8
形態(%DISC)	75.7±2.6	75.4±3.1	65.2±3.3	53.3±9.6	57.5±8.2	42.6±13.4
凝集能(%)	81±10	76±15	29±19	24±8	8±3	17±7
HSR(%)	74.0±7.3	78.3±4.6	75.3±7.6	69.6±15.0	68.6±8.0	62.1±3.7
pセレクチン(%)	5.97±3.18	5.22±2.07	8.49±2.67	36.00±16.49	16.53±5.58	58.35±7.49
グルコース(mM)	340.3±19.4	334.0±11.3	309.9±11.8	228.2±10.7	282.0±21.2	181.4±13.4
乳酸(mM)	1.16±0.29	0.93±0.51	3.76±1.05	6.41±2.32	6.55±1.09	11.76±1.51

\*:通常の成分採血血小板

イ)アモトサレン法(平均±SD)

測定項目	処理前		採血後72時間		採血後120時間	
	対照*	低減化処理	対照	低減化処理	対照	低減化処理
pH	7.1±0.0	7.1±0.0	7.0±0.1	7.0±0.1	7.0±0.1	6.9±0.1
pO2 (mmHg)	73.0±10.6	80.7±10.4	52.7±16.3	79.6±10.6	51.7±11.8	87.4±10.0
pCO2 (mmHg)	37.1±2.4	35.5±1.1	34.2±3.4	28.5±1.1	34.4±3.5	26.6±1.4
形態(%DISC)	76.9±5.4	78.7±4.2	55.8±14.4	60.0±7.4	46.4±17.0	56.1±11.4
凝集能(%)	54±13	43±15	19±10	12±4	14±5	10±1
HSR(%)	51.9±6.4	52.9±7.3	55.2±5.4	54.4±5.1	53.1±4.8	56.7±4.1
pセレクチン(%)	14.53±7.27	22.25±10.96	26.46±11.67	35.46±8.42	32.75±15.66	41.03±9.69
グルコース(mM)	140.0±7.6	142.5±6.7	105.3±11.9	89.3±5.9	65.0±20.3	59.9±17.1
乳酸(mM)	1.19±0.41	1.45±0.42	5.97±1.94	7.50±1.81	10.79±1.74	12.13±2.11

\*:アモトサレン処理血小板と同様に血漿の約65%を血小板保存液(Intersol)に置換した紫外線未照射の成分採血血小板

表8 低減化処理前後の新鮮凍結血漿中の凝固因子活性

(%)

測定項目	メーカー試験結果		日赤評価試験	
	*リボフラビン法 <sup>12)</sup> n=20	アモトサレン法 <sup>13)</sup> n*	リボフラビン法 n=11	アモトサレン法 n=7
Fibrinogen	77±4	72±5	59.5±4.7	72.9±6.8
FII	80±6	88±4*	88.7±4.4	86.0±2.4
FV	73±8	92±7		
FVII		78±6	69.5±3.8	75.5±3.6
FVIII	75±16	73±7	62.4±5.3	66.4±10.5
FIX	76±6	82±4	62.7±4.4	69.9±6.9
FX	80±7	86±3*	75.0±3.1	83.4±1.2
vWF	117±10	97±8**		

\*:無印:n=91 \*:n=59 \*\*:n=12

表9 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(n=1)

1. 採血翌日に低減化処理\*
2. 採血当日に低減化処理(2005年データ)
3. 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	13.0
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-セレクチン(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 10 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 (n=1)

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 <sup>1)</sup>	0.9	0.8	6.4	11.8
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-セレクトチン (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 <sup>1)</sup>	5.2	10.6	36.0	58.4
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

\*1: 転記ミスにつき修正

図 2 リボフラビン法処理後に発生した凝集塊

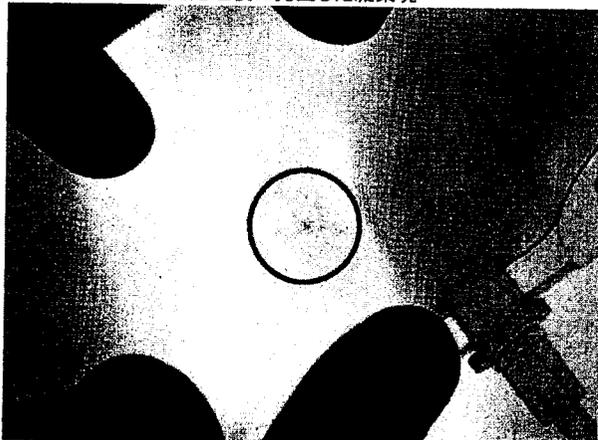


表 11 リボフラビン法第一世代処理における血小板単位数の影響 (各単位とも n=2)  
p-セレクトチン (CD62P) 発現率 (%)

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 / 10<sup>11</sup> platelets

単位数	mmol / 10 <sup>11</sup> platelets
10	1.20
15	0.79
20	0.41

表 12 次ページ

表 13 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 <sup>*2</sup>		米国 <sup>*3</sup>	
	成分採血	全血採血	全血採血	成分採血
有効期間 <sup>*1</sup>	3日間(4日間)	5日間(6日間)	5日間(6日間)	5日間(6日間)
期限切れ率	2.3%	22.2%	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 12 欧米諸国における病原体低減下技術を用いた血小板製剤の状況 (EU 諸国)

国名	CE マーキング取得年/Class		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	臨床試験・承認等の状況	
	アモトサレン法	リボフラビン法				アモトサレン法	リボフラビン法
英国			×	-	-	SaBTO(血液、組織、臓器の安全性諮問委員会)は、HOVON 試験の報告を踏まえ、患者の安全性、暴露されるドナー数、処理製剤の有効性が不確実なことから、現時点で導入すべきではないと結論付けた <sup>9)</sup> 。	In Vitro 試験を実施
ドイツ			○ (アモトサレン法処理製剤)	5 日間	-	ドイツ赤十字社傘下血液センターなど7施設は製造ライセンスを取得 <sup>14)</sup> 。2008 年に 500 例の市販後調査を実施したが、現在は使用されていない。(PEI) オランダ HOVON 試験で明らかとなった問題が未解決であり、医療機関が高額なコストの支払いを快く思っていないため使用を開始していない。独自の臨床試験を考慮中(ドイツ赤十字)	In Vitro 試験を実施、ケルン大学において臨床試験を計画中 (ISBT 名古屋におけるランチョンセミナー)
フランス	2002 年/ Class III 「人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大。心臓・循環系・神経系に直接使用の製品。通常、臨床試験が実施される。」	2007 年/ Class IIb 「人体の全組織に影響を与える中程度の危険性、30 日以上長期に渡って使用。当該製品の危険度により臨床試験が必要となる。」 <sup>15)</sup>	○ (アモトサレン法処理製剤)	5 日間	7.6% (2007 年の市販後調査)	フランス本土では EFS アルザスのみで試験的に使用 <sup>9)</sup> 。そのほか、海外県の 3 センターで Chikungunya と Dengue 熱対策として導入。	48 患者に 293 回低減化処理血小板製剤を輸血して第 III 相試験を実施 <sup>1)</sup> 。リボフラビン法処理血小板製剤の製造販売承認を Afsaps で審査中 <sup>15)</sup>
オランダ			不要	-	-	臨床試験において、最大 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 (CCI) が低く出血事象が多いとの理由で、試験が中止された <sup>16), 17)</sup> 。	リボフラビン法処理血小板製剤と未処理製剤の比較臨床試験 (目標 375 症例) を 2010 年 3 月開始予定 <sup>1)</sup>
ベルギー			不要	当初 7 日間であったが 5 日間に短縮	47% (2009 年 6 月以降)	遅くとも 2010 年 8 月までに、全ての血小板製剤に病原体低減化技術を用いることを要求する旨の王室令が、2009 年 7 月 16 日に発布された。 6 センター中 5 センターで製造 <sup>9)</sup> 。10 県中 6 県に供給される血小板製剤はすべて処理済み。	In Vitro 試験を実施し、さらなる臨床研究の結果を待っている。
イタリア			不要	-	-	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 <sup>18)</sup> 。	
スペイン			不要	-	19%	11 センターでルーチン使用。約 6,000 例 (2009)	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市販後調査が行われ、イタリア、スペインなどで 110 回処理製剤が輸血されている <sup>18)</sup> 。 * 直近の集計では欧州 7 カ国で 246 回輸血。(メーカーより騰き取り)
ポルトガル			不要	-	-	一部の血液センターでルーチンで製造されている。	
ポーランド			不要	-	-	3 血液センターでバリデーション中。	ワルシャワの血液センターでルーチンで使用、これまでに 1,200 バッグ使用。

※リボフラビン法については、審査時に公認機関の求めに応じて毒性試験、臨床試験に関するデータを提出し承認を得、その後、市販後調査の経過も報告している。(メーカーより騰き取り)

表 12 欧米諸国における病原体低減下技術を用いた血小板製剤の状況 (非 EU 諸国)

国名	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	臨床試験・承認等の状況	
				アモトサレン法	リボフラビン法
スイス	○ (アモトサレン法処理製剤)	7 日間 (実運用上は 5 日間)	検討中でありまた利用できない技術である。将来すべての製剤に細菌感染を減らす方法(例えば低減化技術)が導入されることを期待している。	SWISSMEDIC は、2009 年 8 月 11 日付でアモトサレン法処理血小板製剤を承認した。	臨床試験実施予定。
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 等の肺関連副作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり <sup>19)</sup> 。 2009 年 11 月 16 日に開催された FDA 諮問委員会で新たな第三相試験の実施について議論され、メーカーが提案した 3 倍 (3,000 例) の規模で実施すべきとの勧告がなされた <sup>9)</sup> 。	リボフラビン法処理血小板製剤の第一相臨床試験終了 <sup>20)</sup> ※第二相以降は欧州で実施
カナダ	×	-	-	カナダ保健省に対し、血液センターから不活化技術についての申請がなされていない。現在、不活化技術の導入を行うか否か、また、行う場合の程度行方について検討の計画の初期段階にある。	
オーストラリア	×	-	-	現時点では、病原体不活化/低減化技術よりも、検査と献血制限により血小板製剤の安全性を確保している。この戦略は、輸血感染症のリスクを非常に効果的に減少することが判明しているが、原則として、未知の病原体と比較して既知の病原体に効果があるものである。将来、不活化技術導入を検討する場合、輸血による感染リスクの低減効果と製造時の費用に与えるあらゆる影響を慎重に比較する必要がある。	

表 14 感染性因子低減化技術に係る安全性について<sup>4)5)</sup>

検討項目	低減化技術 リボフラビン法 (Mirasol)	アモトサレン法 (Intercept)
①不活化剤の体内動態	・ヒト血漿中のリボフラビンは主として尿中に排泄される。半減時間はおよそ 9.9 時間。 ・病因、治療方法が異なる肝硬変患者間の追跡調査においても、リボフラビンの代謝回転に何ら変動を認めない。	・ヒトにおけるアモトサレン単独の半減期は 41 分であるが、血小板に結合した場合のヒトの半減期は 6.5 時間に延長されるが、蓄積性がないことが確認されている。 ・イスにおいて、25mg/kg (ヒトにおける臨床使用時のアモトサレン体内混入量の >6 万倍相当) の 28 日間連続投与時においても毒性所見を認めない。
②不活化剤の体内分布	ビーグル犬に Mirasol 処理血漿を 6 日/週、13 週連続投与時の検眼テストにおいてレンズ(水晶体)に異常を認めない。	(動物実験において)アイトープでラベルしたアモトサレンを用いた試験により体内分布を確認した結果、脳、眼への濃度は非常に低いことが示された。
③新抗原性(ネオアンチゲン)発現の可能性	リボフラビンは血漿タンパク質、赤血球表面タンパク質、その他の表面タンパク質とも結合しないことが確認されており、患者への安全性に悪影響を及ぼすとは考えられない。	In vitro においてネオアンチゲンは確認されていない。また、臨床試験、市販後調査を通じて、アモトサレン及びアモトサレンの光分解産物に対する抗体産生の報告はない。
④残存物による影響	リボフラビン及びビルミクロム等の光生成物は、人体内で自然発生するものであり除去の必要はない。	アモトサレン及びその光生成物を吸着除去処理(CAD 処理)後に残存する低減化剤、光生成物による特異的な有害事象の観察はない。
⑤他薬剤との反応性	・リボフラビンはクロロキシン等のマラリア治療薬の効果を低減する可能性がある。	臨床で使用される薬剤との併用において特別な問題はない。
⑥安全性について	・リボフラビンは FDA により「一般に安全と認められる食品(GRAS)」に分類されている。 ・リボフラビンの光分解物で、もともと人体内に存在する物質以外の新規代謝物は検出されていない。	・前臨床試験(毒性試験)は承認申請において FDA の審査をパスしている。 ・肝障害の患者に対する臨床試験において、有害事象の発言に有意差を認めない。また、腎不全患者に対する臨床試験において、蓄積性等に問題を認めない。
⑦遺伝毒性の有無	・リボフラビン処理済み血小板及びビルミクロムに対する Ames 試験により変異原性を認めない。 ・CHO 細胞による染色体異常試験、哺乳類赤血球小核試験において、Mirasol(リボフラビン)処理済み血小板に変異原性を認めない。 (表 14-1 参照)	アモトサレン単独又は不活化処理後、アモトサレン及び光分解物が残存する血小板製剤について下記試験を実施。 ・Ames 試験 ・マウスリンフォーマ TK 試験 ・染色体異常試験 ・UDS 試験 ・マウス小核試験 (表 14-2 参照)

17

表 14-1 リボフラビン(リボフラビン法処理血小板)の遺伝毒性試験

アッセイ法	試験方法	試験結果
Ames 試験	リボフラビン処理前後の血小板及びビルミクロムを対象	いずれについても陰性
染色体異常試験	CHO 細胞を使用	陰性
哺乳類赤血球小核試験	試験動物の胎腔内に試料を投与	陰性

表 14-2 アモトサレンの遺伝毒性試験

アッセイ法	試験方法		アモトサレン水溶液 単独処理	アモトサレン加血小板 単回不活化処理	アモトサレン加血小板 反復不活化処理
	Ames 試験	TA1537 株	陽性	陰性	陽性(S9mix+) <sup>*1</sup>
	他の菌株	陰性	陰性	陰性	
マウスリンフォーマ TK 試験	S9mix(+)	65 µg/mL で陰性	陰性		
	S9mix(-)	>7.5 µg/mL で陽性			
染色体異常試験	S9mix(+)	NOEL <sup>*2</sup> : 2 µg/mL	陰性	NOEL: 3 µg/mL	
	S9mix(-)	NOEL: 24 µg/mL			NOEL: 13 µg/mL
不定期 DNA 試験		34mg/kg で陰性	残留アモトサレン-20 µg/kg、光分解物-800 µg/kg で陰性		
マウス小核試験		66mg/kg で陰性	残留アモトサレン-20 µg/kg、光分解物-800 µg/kg で陰性		

\*1: S9mix: 肝臓の酵素誘導剤を与えたラットの肝ホモジネートを 9000G、10 分間遠心し、補酵素を添加した上清画分。

\*2: NOEL(No-Observable-Effect Level): 最大無作用量-複数の用量段階で動物への毒性を観察する場合、有害/無害を含めた影響が認められない最高の暴露量。

表 15 血液事業への影響

項目	リボフラビン法 第一世代	リボフラビン法 第二世代	アモトサレン法
採血部門	原料血小板の採血方法	現状どおり	高濃縮採血
	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
	同時に採血される原料血漿量	現状どおり	献血者一人当たり 100-150mL 増加
	更新等が必要な採血装置の台数	0/1,860	1,631 <sup>*1</sup> /1,860
製剤部門	機器等の整備	光照射装置とその設置スペース	光照射装置、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
供給部門	市場出荷	翌日 11 時	翌日 18 時
	有効期間 (CE マーケティング取得時)	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

\*1: 1,631 台中 1,122 台はプログラム変更により血小板の置換採血に対応できるが、当該機器用のプログラムが開発されていない。また、置換採血に対応した採血キットと PAS が日本国内で市販されていない。

\*2: 当初 1,860 台と記載したが、229 台については日本国内では市販されていない PAS を使用すれば置換採血が可能のため修正。

表 16 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	10-16億円
	CRO委託費	
	製剤費	
	総合機構相談費用 人件費	
使用成績調査のための費用	医療機関謝礼	2-3億円
	CRO委託費	
	製剤費	
	人件費	
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

リボフラビンの mutagenicity に関する論文について

Mutat Res. 1992 Nov;298(1):9-16<sup>21)</sup>

**Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin. A. Effect of metabolic enzymes.**

リボフラビンとルミフラビンの遺伝毒性の評価。A.代謝酵素の影響

Kale H, Harikumar P, Nair PM, Netrawali MS.

要旨

The mutagenic potential of riboflavin and its photodegradation product lumiflavin was evaluated using the umu test, SOS chromotest and Ames Salmonella assay. Both riboflavin and lumiflavin by themselves were found to be non-mutagenic. On treatment with rat liver microsomal enzymes (S9) or caecal cell-free extract (CCE), lumiflavin acquired mutagenicity, while the status of riboflavin remained unaffected. Activation of lumiflavin by metabolic enzymes was found to result in an alteration of its spectral characteristics.

リボフラビンとその光分解産物であるルミフラビンの変異原性の可能性を UMU テスト、SOS クロモテスト、Ames サルモネラ試験により評価した。リボフラビンもルミフラビンも、それ自体に変異原性は認められなかった。ラット肝ミクロソーム酵素(S9)、または細胞フリーの盲腸抽出物(CCE)による処理で、ルミフラビンは変異原性を獲得したのに対し、リボフラビンの状態は影響を受けなかった。代謝酵素によるルミフラビンの活性化は、その特性スペクトルを変化させることが明らかとなった。

代謝系酵素の関与により mutagenicity を獲得すると本論文に記載されているルミフラビンは、リボフラビンがアルカリ性で光分解されて生じる物質である。中性領域ではリボフラビンはルミクロムに分解されるため、リボフラビン法処理血小板製剤中にルミフラビンが産生されることはない<sup>22)</sup>。この件については、2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会に BCT JAPAN 社(当時)が提出した資料<sup>1)</sup>に記載されている。

なお、リボフラビンは医薬品、食品添加物として長年の使用実績があり、多くのメーカーがリボフラビンを含有する医薬品を供給しているが、リボフラビン自体及びその代謝産物が毒性を有するという報告はない。また、リボフラビンの光分解物を含むリボフラビン法の安全性について、Navigant(当時)は一連の in vitro 試験と動物実験により安全性を確認し、総説としても報告している<sup>23)</sup>。

アモトサレン法による 10 単位製剤の調製法について

日本国内においては出荷本数の 8 割強が 10 単位製剤であるのに対し、欧米諸国の血小板製剤は概ね 15 単位以上である。そのため、アモトサレン法は規格として 10 単位製剤に対応していない。検討開始当初より Cerus 社及び日本における販売ライセンスを有する BioOne 社に対し 10 単位製剤への対応を要請してきたが、平成 21 年 11 月 12 日に Cerus 社より、本来対応していない現行製品をそのまま使用する 10 単位製剤の調製法について提案があった。

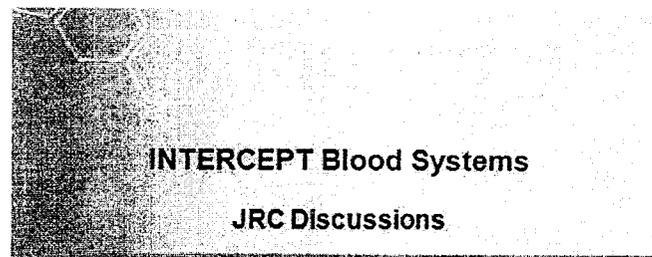
提案された調製法は以下のとおり(次ページ参照)。

- ① 血小板採取装置により血小板(11.5~15 単位)を濃縮採取し PAS(血小板用添加液)を添加して全量を 240~280mL とする。
- ② アモトサレン溶液 15mL を加え紫外線を照射する。
- ③ アモトサレン及び光分解物を除去するための CAD 処理を 2~16 時間実施する。
- ④ 全量を 200±40mL(日赤の 10 単位製剤の規格)に調整し、製剤化する。

アモトサレン法は紫外線照射後にアモトサレン及びその光分解産物の除去工程で、20mL 強の容量ロスが発生していた。さらに、今回提案された方法では容量ロスが 30~50mL 程度まで増加し、総血小板数は 15~20%(2~3 単位に相当)程度も減少することになる。したがって、採血時に現状(11-12 単位程度)よりも多くの血小板を採取しなければならず、10 単位製剤を確実に調製するためには 14~15 単位(2.8~3.0×10<sup>11</sup> 個)必要となる。その分採血時間が延長しドナーに負担をかけることになり、さらに採血できない献血者が増加し安定供給上の問題が発生することも予想される。そのため、当該提案を受け入れることはできないと判断した。

10 単位製剤の血小板数と容量

	血小板数	容量
10 単位製剤の規格(現行)	2×10 <sup>11</sup> 個以上	200±40mL
Cerus 社の提案(採血時)	2.3~3.0×10 <sup>11</sup> 個	240~280mL(PAS を含む)



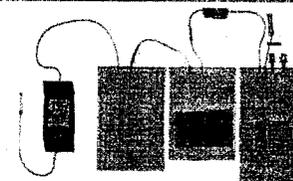
November 12, 2009

Lily Lin, PhD  
Cerus Corporation

CERUS

INTERCEPT BLOOD SYSTEMS

INTERCEPT Processing Set for 10-Unit PC



	Amotosalen pouch	Illumination container	CAD container	Storage container	Volume loss
15/20-Unit PC 255-325 mL*	15 mL 3 mM	3 J/cm <sup>2</sup> 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1.3L PL2410	8% (24 mL)
10-Unit PC 200 mL	15 mL 2 mM	2.3 J/cm <sup>2</sup> 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	12% (24 mL)
10-Unit PC 255mL 100 mL plasma+155 mL PAS	15 mL 3 mM	3 J/cm <sup>2</sup> 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	<10% (24 mL)

\*Pre-treatment: 2.3-3.0 x 10<sup>11</sup> plts in 240-280 mL, 32-47% plasma  
\*Post-treatment: > 2.0 x 10<sup>11</sup> plts in 200 ± 40 mL

CERUS

INTERCEPT BLOOD SYSTEMS

CE マーキングについて<sup>24), 26)</sup>

CE マーキングは EU 統合の一環として 1985 年 5 月に決議された「技術的な整合と規格へのニューアプローチ」に基づき、ニューアプローチ指令に規定された製品が EU の基本的要求事項に適合していることを証するものであり、CE マーキングを取得した製品は EU 域内での出荷、流通が認められる。

医療機器もニューアプローチ指令に規定された製品で、医薬品と同様に国際ハーモナイゼーションも進んでおり、日本においても EU においても、当該医療機器の人体等に及ぼす危険度に応じ、国際基準 GHTF (医療機器規制国際整合化会合) ルールに基づき国際的なクラス分類が行われ、そのクラスに応じて申請に必要な手続が定められている。

EU における医療機器のクラス分類は、最も低リスクの Class I より Class IIa, Class IIb, そして最もリスクの高い Class III の 4 つクラスがある(次ページ表参照)。クラス分類は医療機器指令 (93/42/EEC) の付属書 9 で規定されたルールにより行われ、自己宣言のみで販売できるのは Class I のみである。Class IIa よりもリスクの高い医療機器については適合性評価への公認機関の関与が義務付けられている。また、全ての医療機器は認証評価時に作成する技術文書中に臨床評価について記載することが義務付けられているが、臨床評価として臨床試験が必要かどうかの判断は、専門文献中に記載された製品に関するデータが十分なものであるかどうか、また製品の危険度がどの程度であるかによる。埋め込み型医療機器と Class III の機器では原則として臨床試験が必要であり、また、侵襲型、Class II の長期使用機器も臨床試験が頻繁に行われる。

なお、上述のとおり、Class によらず、CE マーキングを取得した製品であれば EU 域内で市場に流通することが可能となる。さらに、輸血用血液を医薬品として分類していない国においては、CE マーキングを取得した製品を使用した輸血用血液の臨床使用も比較的容易である。一方、ドイツ、フランス等輸血用血液を医薬品と分類している国では、当該製品の CE マーキング取得に加え、その製品を使用した輸血用血液製剤に独自の製造販売承認が必要である。

## EU における医療機器のクラス分類

クラス	定義	例
Class I: 滅菌指定、計測機能ともし	潜在的危険が少なく、人体との接触がわずかで長時間に渡らない(使用時間1時間未満)。非侵襲型の製品	メガネのフレームや歩行用の杖など。
Class I: 滅菌指定、または/及び計測機能つき	危険性は低いが滅菌指定のあるもの、もしくは計測機能を備えたもの。大半が非侵襲型。	聴診器、外科用器具(複数回使用)、臍帯クリップ、体温計、血圧計、カニューレ(複数回使用)、など。指定機間は、殺菌もしくは計測機能に関して検査をする必要がある。
Class IIa	中程度の危険性。製品使用は短期間(30日以下)、もしくは同じ製品を繰り返し断続的に使用。侵襲度の大きくない製品。外科的に設けられた開口部での短期間の使用。	カニューレ(使い捨て)、カテーテル、心電計(IIbに分類されるものもある)、多くの診断用機器(大半の内視鏡など)、一部の点滴ポンプ(インシュリン用)、輸血用機器、外科用器具(1回のみ使用)、外科用縫合素材、注射器、補聴器、消毒用具、手術用手袋等。
Class IIb	人体の全組織に影響を与える中程度の危険性、30日以上長期に渡って使用。	患者モニター、非侵襲型避妊器具、体外型除細動器、レントゲン装置、コンタクトレンズ、レーザー機器、人工呼吸器、保育器、人工透析器、一部の点滴ポンプ(経静脈栄養、経管栄養)、長期使用の呼吸装置、心電計(IIaに分類されるものもある)、カテーテル(30日以上継続使用)、インプラント(中枢神経系や中枢循環器系以外に使用)、結石破碎機器、等。
Class III	人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大。心臓・循環系・神経系に直接使用の製品。	埋め込み式心臓ペースメーカー、非能動型埋め込み式医療機器(中枢神経系や中枢循環器系に使用するステント、人工血管、人工心臓弁など)、硬膜外カテーテル等中枢神経系や中枢循環器系に挿入のカテーテル、内視鏡(中枢神経系や中枢循環器系に使用)、外科用縫合素材(吸収性のもの、また吸収性でなくとも中枢神経系や中枢循環器系に使用のもの)。

※類似の機能を有する機器が別のClassに分類されることもある。例えば、内視鏡は、人体のどの部分に挿入されるかにより、異なる等級に分類される。一般にはClass IIだが、中枢神経系に使用の場合はClass IIIである。

「ジェトロ:ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続き」<sup>26)</sup>より抜粋・改編

文 献

- 1) CaridianBCT: 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資料(平成20年5月23日開催)参考資料4
- 2) Cerus-BioOne: 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資料(平成20年5月23日開催)参考資料6
- 3) Murphy WG et al: Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. *Vox Sanguinis* 2008; 95:13
- 4) CaridianBCT: 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資料(平成20年5月23日開催)資料 2
- 5) Cerus-BioOne: 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資料(平成20年5月23日開催)資料 2
- 6) Ciaravino V et al: The role of toxicology assessment in transfusion medicine. *Transfusion* 2003; 43:1481
- 7) Rasonglès P et al: Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion* 2009; 49:1083
- 8) SaBTO: Summary of the Ninth Meeting, 27 January 2010
- 9) AABB: FDA Liaison Meeting - 1/7/2010
- 10) Rebutta P et al: Pathogen inactivated platelets and prevention of immunological adverse reactions: the italian platelet technology assessment study (IPTAS). *Blood Transfusion (Italy)*; DOI 10.2450/2009.0013-09
- 11) 日本赤十字社: 輸血情報 0903-118
- 12) Smith J et al: Protein quality in Mirasol pathogen reduction technology-treated, apheresis-derived fresh-frozen plasma. *Transfusion*; Published Online Dec 29 2009
- 13) Singh Y et al: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006; 46:1168
- 14) PEI: Gebrauchsinformation und Fachinformation: PEI.H.03610.01.1
- 15) EDQM: Pathogen reduction technologies for blood components for transfusion: updated table march 2008

- 16) CERUS 社プレスリリース February, 2009
- 17) Kerkhoffs JH et al: Clinical effectiveness and safety of pooled, random donor platelet concentrates, leucoreduced and stored up to seven days in either plasma or additive solution with and without pathogen reduction in hemato-oncological patients. *Transfusion* 2009; 49 Suppl s3, 2A
- 18) Marschner S et al: The Mirasol evaluation program: use of Mirasol pathogen reduction technology for platelets in routine clinical practice. *Vox Sanguinis* 2009; 96; Suppl. 1, 229
- 19) Stramer SL et al: Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl s2, 1S
- 20) AuBuchon JP et al: Efficacy of apheresis platelets treated with riboflavin and ultraviolet light for pathogen reduction. *Transfusion* 2005; 45, 1335
- 21) Kale H et al: Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin A. Effect of metabolic enzymes. *Mutat Res.* 1992; 298, 9
- 22) Hardwick CC et al: Separation, identification and quantification of riboflavin and its photoproducts in blood products using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: a method to support pathogen reduction technology. *Photochem. Photobiol.* 2004; 80, 609
- 23) Reddy HL et al: Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Trans. Med. Rev.* 2008; 22, 133
- 24) 日本医療機器産業連合会訳: 改正EU医療機器指令(MDD); 薬事日報社 2009
- 25) JETRO: 自己宣言のためのCEマーキング適合対策実務ガイドブック
- 26) JETRO: ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続き

- 
- a) Koenigbauer UF et al: Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000; 40, 1203
  - b) 日本赤十字社:輸血情報 0811-116
  - c) 第30回国際輸血学会総会サテライトシンポジウム資料
  - d) 第20回国際輸血学会アジア部会サテライトシンポジウム資料
  - e) The PREPAREs Study: Pathogen Reduction Evaluation & Predictive Analytical Rating Score: Nederlands Trial Register NTR2106
  - f) Osselaer JC et al: An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sanguinis* 2008; 94, 315

## 英国滞在歴に関する制限の緩和に伴う献血状況について

2010.03.02  
日本赤十字社血液事業本部

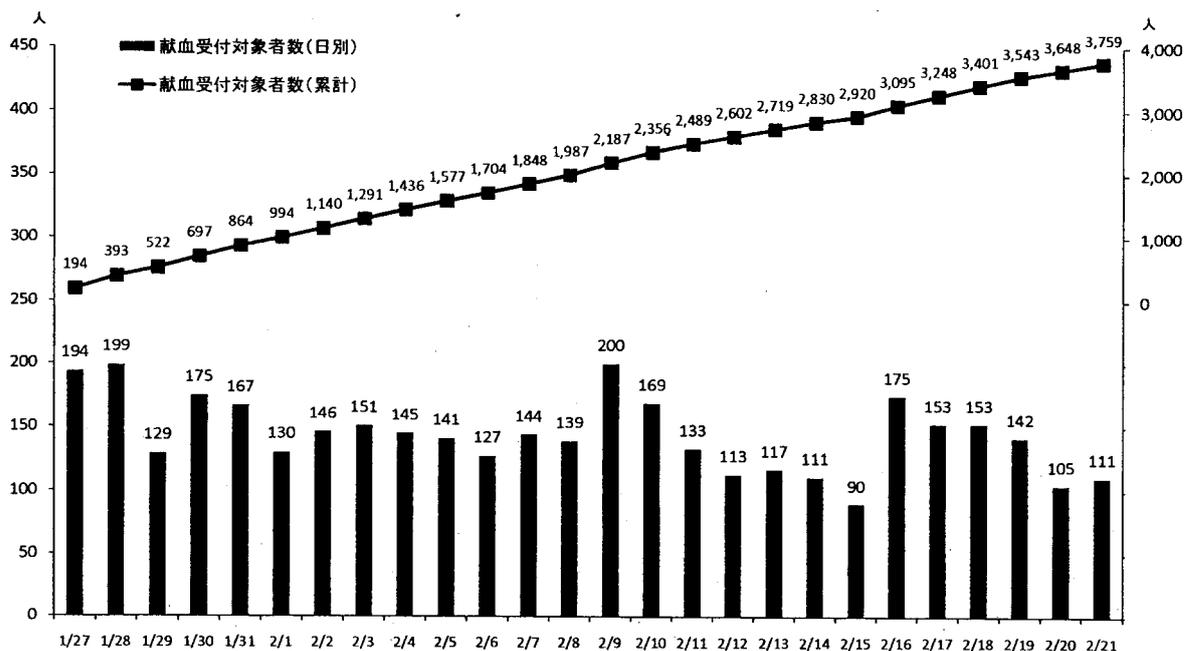
今般、「採血時の欧州等滞在歴による献血制限の見直しについて」（平成21年12月11日付け薬食発1211第6号厚生労働省医薬食品局長通知）が発出され、1980年から1996年間の英国滞在歴による献血制限について、「1日以上英国滞在歴を有する者」から「1ヵ月以上の英国滞在歴を有する者」に変更されたところである。

日本赤十字社では、平成22年1月27日採血分から、緩和された制限による献血受入を開始したので、献血受付対象者数の推移について、その概要を報告する。調査実施期間は、平成22年1月27日から同年2月21日までの26日間（九州、沖縄については平成22年1月27日から同年2月14日までの19日間）とした。

1. 全国の献血受付対象者数は3,759人であり（グラフ1）、この条件下で、平成20年の献血受付者数6,142,540人を基に年間の対象者数を試算すると、約5.1万人になるものと推定される。
2. 献血受付対象者の滞在期間別の分布をみると、1週間以内が全体の79.1%、2週間以内では93.1%となっており、その大部分が2週間以内の滞在歴であった（グラフ2）。
3. 上記1.および2.より、当該献血制限の緩和の実施は、献血者確保増加に有効であると判断され、今後も引き続き、国と連携して積極的な広報活動を継続的に行う必要がある。  
\* 広報展開として、日本赤十字社ホームページへの関連情報の掲載、新聞43紙（全国紙3紙、各地域で購読率の高い地方紙36紙、スポーツ紙全国版4紙 計4,076万部）への掲載（平成22年1月27日付朝刊）、ポスターの作製（B3版9,400部）および掲示、全国統一キャンペーンでの告知等を実施している（参考）。

### グラフ1 献血受付対象者数(日別, 累計)

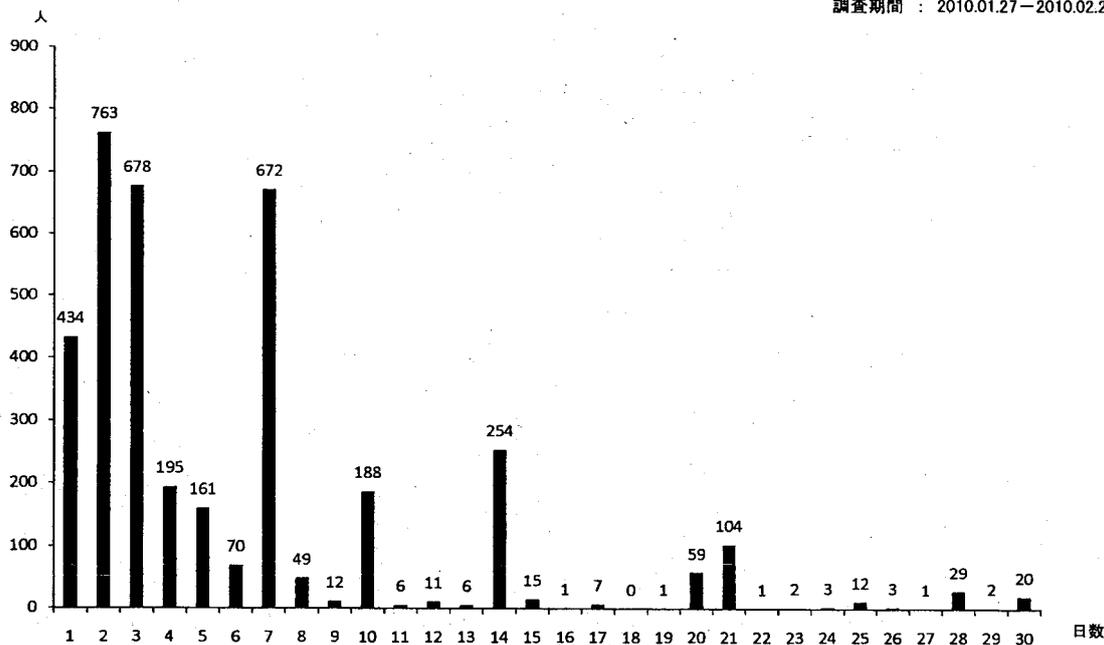
調査期間：2010.01.27-2010.02.21



※九州、沖縄については1月27日から2月14日までの集計であること。

### グラフ2 献血受付対象者数(滞在期間別)

調査期間：2010.01.27-2010.02.21



※九州、沖縄については1月27日から2月14日までの集計であること。



## Press Release

平成22年1月15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22年1月1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  | 12,913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  | 13,188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		7,447人 (56%) (※3)
お知らせしていない		5,741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	2,215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		13,188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	474人
58年	831人
59年	1,333人
60年	1,659人
61年	2,331人
62年	2,812人
63年	1,653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	12,913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	291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22年2月12日(金)  
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、高松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1人)についての和解。製剤はフィブリノゲン製剤、症状は慢性肝炎である。

(参考)

○和解等成立人数\*1 1401人

○新規提訴等人数\*2 1614人 (2月10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、1193人は既に和解等が成立している。

## Press Release

平成22年1月15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

### 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22年1月12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、2,442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	775 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	70 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%
<b>合 計</b>	<b>2,899 施設</b>	

※ 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Ⅷ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Ⅷ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	PFSB- ニチャク	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