

第3章

血液製剤の 安全対策について

血液製剤の安全対策

次に、血液製剤の安全対策の現状を、段階ごとにお示しします。

血液製剤の原料確保から製造段階における安全対策を、輸血用血液製剤と血漿分画製剤に分けたものが図3-1です。

まず、採血前に、医師の問診を行います。ここでは、献血を申し込んだ方の感染症等に関する既往歴や海外滞在歴、さらに現在の健康状態を確認し、血液を介して感染する病原体に感染している可能性のある方や、血液製剤の安全性・有効性に支障を来す医薬品を服用していると思われる方からの採血をお断りしています。

次に、血圧や血液比重等を検査し、採血基準に適合するかどうか、採血が献血者等の健康に影響を及ぼさないかを確認します。

国の定めた採血基準に適合すると、採血を行います。

採血された血液には、数種の病原体についての抗原・抗体検査、肝機能検査、不規則抗体検査を行い、適切とされたものにさらに核酸増幅検査（NAT：Nucleic Acid Amplification Testing の略。24ページ参照。）を行います。いずれも適切とされた血液だけが血液製剤に用いられます。

輸血用血液製剤は、これらの検査で適切とされると病

院等に供給されますが、有効期間が短い赤血球製剤や血小板製剤が調製後間もなく出荷されるのに対し、有効期間の長い新鮮凍結血漿は、一定期間保管して、その間、献血者等からの申出や、遡及調査情報、感染症情報など、品質、安全性に問題となる情報がないことを確認してから出荷されます。この保管の過程を貯留保管といいます。

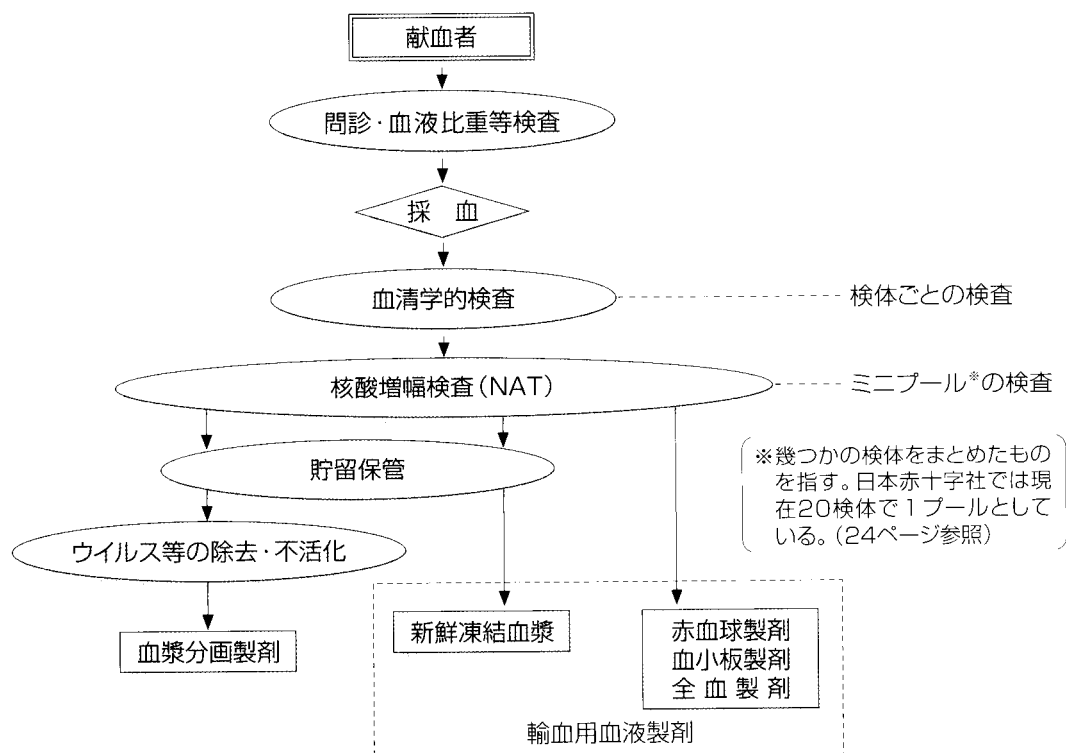
血漿分画製剤は、一定期間貯留保管した原料血漿から必要なたん白質を分画した製剤で、製造工程中にウイルス等の除去・不活化処理が含まれています。さらに最終製品の段階でも検査を経てから出荷されます。

なお、輸入される血漿や血漿分画製剤についても、安全性について、国内の製剤と同等の規制基準が課されています。

また、現在輸血用血液製剤に対する不活化技術の導入について、国の審議会で議論されています。

不活化技術は輸血用血液に混入する病原体を不活化する技術であり、スクリーニング検査やNATで検出できない微量の病原体や未検査の病原体の輸血による感染症を軽減させる可能性が期待されています。

ただし、不活化剤の安全性や副作用等が必ずしも明らかではなく、導入には更なる検討が必要とされています。



(厚生労働省資料)

図3-1 血液製剤の安全対策の概要

8～9ページで紹介したとおり、血液法は基本理念として血液製剤の安全性の向上を掲げていますが、具体的な安全性確保のための規定は薬事法に設けられています。

まず、血液製剤は、人の血液を原料としているため、感染症伝播のリスクを考慮して、薬事法に基づく「特定生物由来製品」に指定されています。

薬事法では、医薬品の安全性を確保するために、製造販売業者に製造管理及び品質管理のための基準（GMP）や製造販売後安全管理の基準（GVP）の遵守を求めています。特定生物由来製品については、この基準が通

常の医薬品よりも厳しくなっています。

また、献血者等の健康を保護するための採血基準（血液比重、血色素など）が血液法の施行規則により規定されている一方、受血者の安全を守るための供血者の選択基準や病原体の検査に関する項目が薬事法に基づく「生物由来原料基準」等により規定されています。

さらに、製品ラベルや添付文書に、感染リスクがあること等を示す特別の表示をすることや、採血・製造・販売・使用について記録を作成し、各段階において長期間保存することが義務付けられています。

これらの一連の規制を図3-3に示しました。

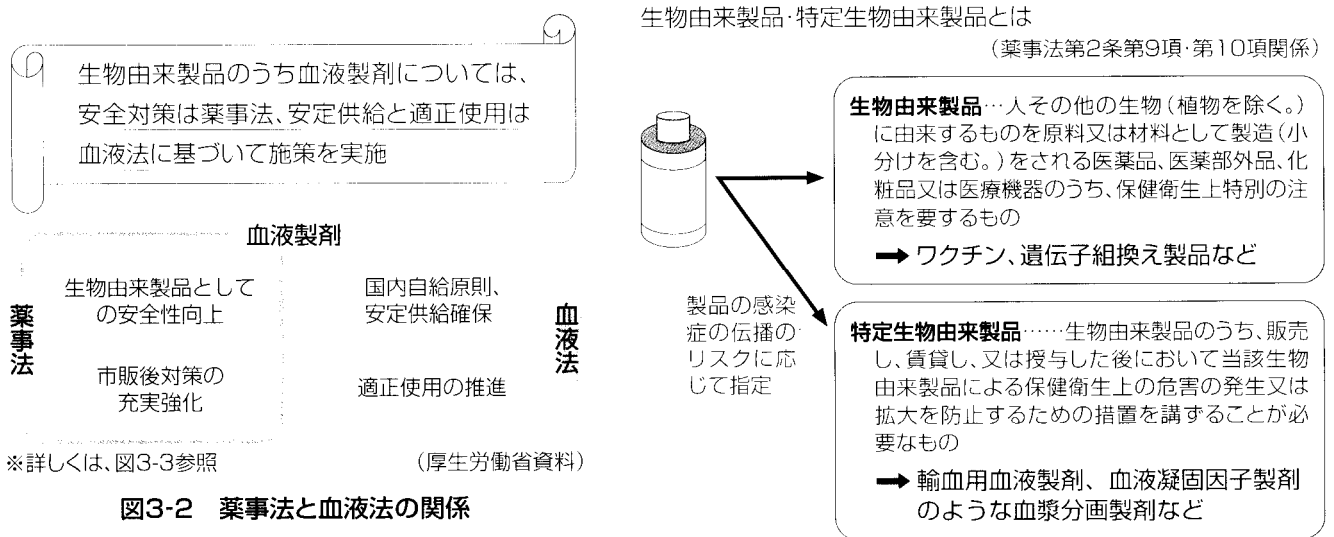


図3-2 薬事法と血液法の関係

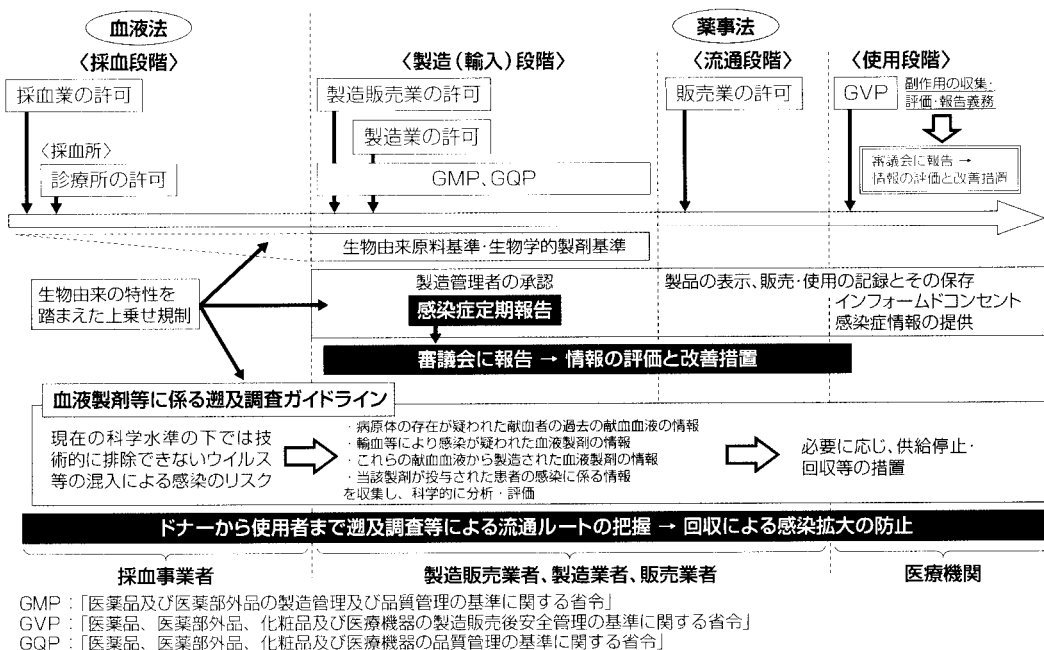


図3-3 血液製剤に関する安全対策の仕組み

採血基準・問診

採血基準は、献血者等の健康を保護するために定められるものであり、血液法の施行規則により規定されています。その改定を行う場合は、血液事業部会の審議を経て行います。

具体的な要件は表3-1のとおりです。全血採血(200mL、400mL)及び成分採血(血漿、血小板)ごとに、年齢、体重、血圧、血液比重又は血色素量、年間採血量、採血間隔等の要件が定められています。

また、妊娠中の方や、採血により悪化するおそれのある疾患を抱えている方から採血することはできません。

問診では、この採血基準に適合しているかを確認するため、循環器系の疾患等の既往歴についてお尋ねするほか、血液製剤の安全性の向上のため、表3-2のとおり、血液を介して感染するおそれのある疾患の既往歴をお尋ねしています。

現行の問診票は、旧厚生省の血液問題検討会安全性専門委員会で取りまとめられた「輸血用血液製剤の安全性

に関する報告書(平成7年6月)」によるもので、全国的に統一されており、以後、適宜改定が加えられています。

最近では、平成16年8月から、米国等で流行しているウエストナイル熱を含む輸入感染症対策として、海外から帰国後4週間を経過しない方からの採血をお断りしています。また、平成15年6月から、プリオン感染症(変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等)対策として、欧州全域に長期滞在した方からの採血をお断りしており、平成17年6月からは、英国に滞在した方についての措置の強化等を行っています。詳しくは、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策(22ページ)を参照下さい。

さらに、これまでの輸血や臓器移植を受けたことのある方に加え、平成18年10月からは、プラセンタ(注射剤)を使用している方からの採血もお断りしています。

問診の項目と、項目ごとの意義については、59ページに解説がありますので、ご覧下さい。

表3-1 採血基準

採血の種類 項目	全血採血		成分採血	
	200mL全血	400mL全血	血漿	血小板
1回採血量	200mL	400mL	300mL~600mL (体重別)	400mL以下
年齢	注)16歳~69歳	注)18歳~69歳	注)18歳~69歳	18歳~54歳
体重	男性45kg以上 女性40kg以上	男女とも 50kg以上	男性45kg以上 女性40kg以上	
最高血圧	90mmHg以上			
血液比重等	血液比重1.052以上 又は血色素量 12g/dL以上	血液比重1.053以上 又は血色素量 12.5g/dL以上	血液比重1.052以上 又は血色素量 12g/dL以上	血液比重1.052以上 又は血色素量 12g/dL以上
血小板数	—			15万/μL以上 60万/μL以下
年間採血回数	男性6回以内 女性4回以内	男性3回以内 女性2回以内	血小板成分採血1回を2回分に換算して血漿成分採血と合計で24回以内	
年間総採血量	200mL全血と400mL全血を合わせて 男性 1,200mL以内 女性 800mL以内		—	
共通事項	次の者からは採血しない ①妊娠していると認められる者、又は過去6か月以内に妊娠していたと認められる者 ②採血により悪化するおそれのある循環器系疾患、血液疾患その他の疾患にかかっていると認められる者 ③有熱者その他健康状態が不良であると認められる者			

注) 65歳から69歳までの方は、60歳から64歳までの間に献血の経験がある方に限られる。

(採血の間隔)

前回の採血	全血採血		成分採血	
	200mL全血	400mL全血	血漿	注)血小板
200mL全血	男女とも4週間後の同じ曜日			
400mL全血	男性は12週間後、女性は16週間後の同じ曜日		男女とも8週間後の同じ曜日	
血漿成分採血	—			
血小板成分採血	男女とも2週間後の同じ曜日			

注) 血漿を含まない場合には、1週間後に血小板成分採血が可能。ただし、4週間に4回実施した場合には次回までに4週間以上あける。

(厚生労働省資料)

表3-2 問診で問われる主な疾患

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

通知によって特に注意することが呼びかけられた疾患

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

(厚生労働省資料)

このような採血前の検査・問診により、採血できないとされた人数の推移を図3-4に示しました。

「血液比重・血色素量不足」は、本採血前の血液検査の結果、血液比重又は血色素量が採血基準に足りないと判断された方です。平成19年においては、男女間の実人数の比較で約12倍の格差があります。若い女性におけるダイエット志向も一因ではないかと言われていますが、近年では男性でも採血基準に満たないケースが増え、その原因は明らかではありません。

「問診①」は、問診の際に輸血歴、B型肝炎ウイルス(HBV)・C型肝炎ウイルス(HCV)・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の持続保有者(キャリア)、欧州での長期滞在経験などの項目が該当することが判明したため、採血できないと判断された方です。およそ3万人から5万人前後で推移しています。

「問診②」は、問診により海外旅行の直後などに該当することが判明したため、その時点では採血できないものの、期間を置いて再来すれば採血できると判断された方です。およそ十数万人程度で推移しています。

「その他」は、以下の項目に該当する方です。約40万人弱で推移しています。

- 1 服薬：注射又は服薬の状態が問診の基準を満たさない場合
- 2 事前検査：血液検査(血色素量以外)、血圧等で不適の場合
- 3 1,2以外：年齢、体重、採血回数、年間総採血量、採血間隔、希望者の意思変更、血管が細い等で不適の場合

なお、「血液比重・血色素量不足」以外の項目においては、男女間に大きな差はありません。

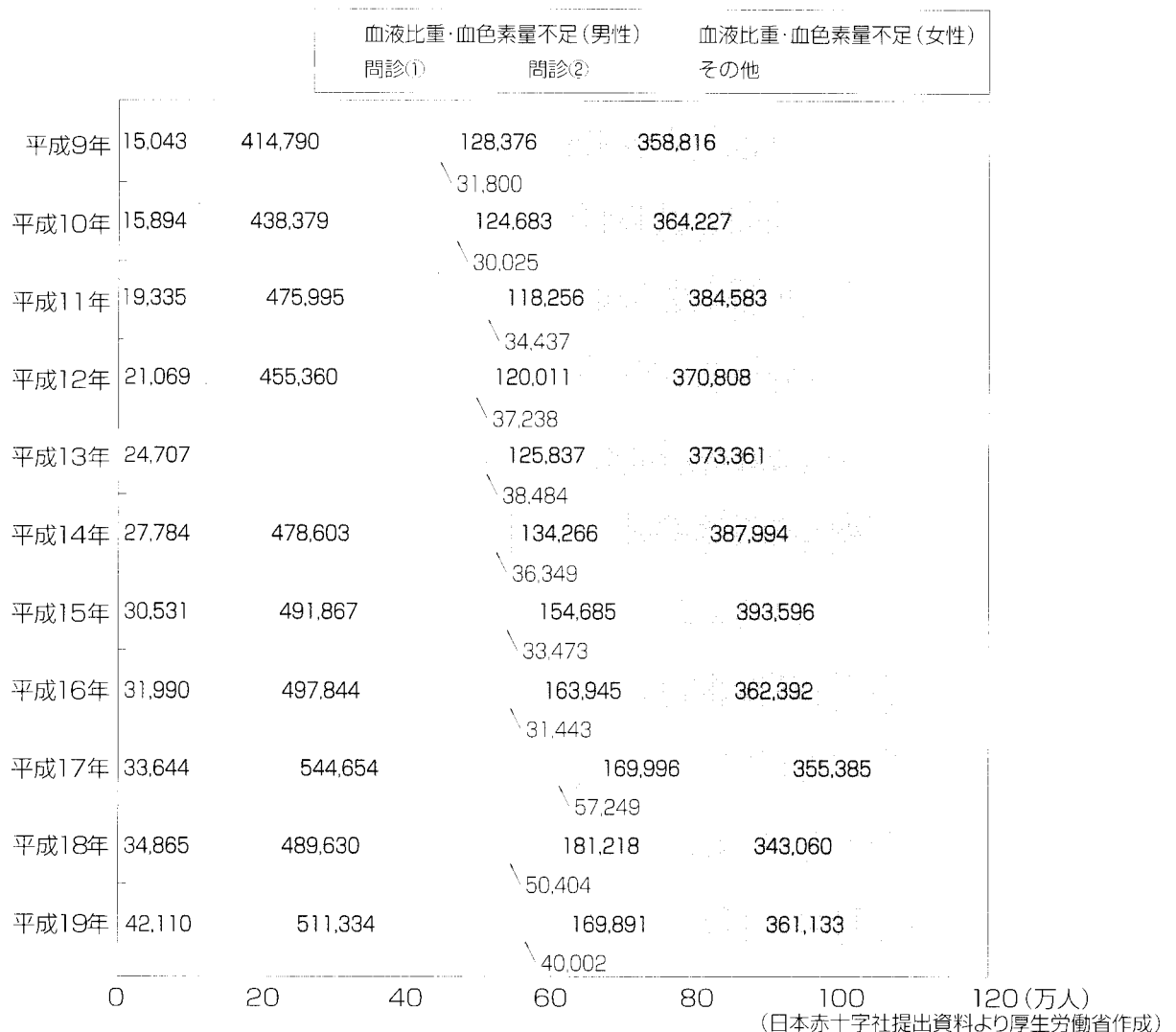


図3-4 採血基準・問診により採血できないとされた人数の推移(各年1月～12月)

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病対策

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は、神経細胞等を構成するプリオンというタンパク質の構造が変化して異常プリオンになることにより引き起こされると考えられている脳神経系の疾患です。認知症の他、様々な症状が出現して数年で死亡するもので、現在のところ治療法はありません。牛海綿状脳症（BSE）も同様に異常プリオンの進展による同種の疾患であり、vCJDは、病原体がBSE感染牛から人に伝播したことによって発生したと考えられています。

このvCJDは、血液により感染する可能性が指摘されており、平成19年1月までに、英国においては4例の輸血による感染の疑い症例が報告されています。vCJDはHIV等のウイルス感染症とは異なり、病原体が異常プリオンというタンパク質であることから、感染している方であっても、採血時のスクリーニング検査等の方法で血液から迅速に検出することは現在の科学的水準においては困難であり、血液製剤の製造工程で異常プリオンを不活化・除去するという方法は未だ開発されていません。したがって、血液を介したvCJDの感染を防ぐために、リスクを持つ可能性がある方からの献血をご遠慮いただいております。

表3-4に諸外国でvCJD対策として行われている献血制限の内容を一覧としました。日本においては、暫定的な措置として、平成12年からBSEの原因となる肉骨粉

が英国で使用され始めた1980年以降に6カ月以上の英国滞在歴のある方の献血をお断りさせていただくようになり、平成13年には、この措置の対象国を10カ国に、平成15年には、欧州全域（5年以上の滞在歴）に順次拡大しました。

こうした中、平成17年2月4日に日本人で最初のvCJDの患者が確認され、その方の滞在歴が1990年に英国に24日程度、フランスに3日程度であったことから、vCJDはBSE発生状況等から見てvCJD感染のリスクが高い国に長期滞在することにより感染するおそれがあるだけではなく、短期間の滞在でも病原体の異常プリオンと高濃度の接触をした場合には感染する可能性が否定できないことがわかりました。

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

そこで、平成17年6月1日からは、当分の間の措置として、これまでの献血制限に加え、英国・フランスでのBSE規制（肉骨粉使用禁止及び牛の特定危険部位の流通規制等）が徹底される1996年までに英国滞在歴1泊以上の方の献血をご遠慮いただくこととなりました。フランス滞在者については、フランスでのvCJD発生動向からみて英国滞在者に比べリスクが低いこと、対策によ

表3-3 平成17年6月1日からの外国滞在者の献血制限について

		滞 在 国	滞 在 期 間	滞 在 時 期
※2 A	①	英国、(フランス※1)	通算1日以上(96年まで) 通算6カ月以上(97年から)	1980年～ 2004年
	②	アイルランド、イタリア、オランダ、スペイン、ドイツ、ベルギー、ポルトガル	通算6カ月以上	
	③	スイス	通算6カ月以上	1980年～
※2 B	①	オーストリア、ギリシャ、スウェーデン、デンマーク、フィンランド、ルクセンブルグ	通算5年以上	1980年～ 2004年
	②	アイスランド、アルバニア、アンドラ、クロアチア、サンマリノ、スロバキア、スロベニア、セルビア・モンテネグロ、チェコ、バチカン、ハンガリー、ブルガリア、ポーランド、ボスニア・ヘルツェゴビナ、マケドニア、マルタ、モナコ、ノルウェー、リヒテンシュタイン、ルーマニア	通算5年以上	1980年～

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

※2 Bに掲げる国の滞在歴を計算する際には、Aに掲げる国の滞在歴を加算するものとします。

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

なお、欧州共同体（EU）においては、2003年以降、BSE規制が徹底されたこと等を受けて、この当面の措置と同時に2005年1月以降にEU域内（2004年の拡大前の15ヶ国）に滞在した方の献血については制限しないこととしました（表3-3）。

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

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

また、平成18年10月から、ヒト胎盤エキス（プラセンタ）注射剤を使用している方からの献血についてもご遠慮いただくこととなりました。プラセンタは、更年期障害や慢性肝疾患の治療に用いられていますが、ヒト由来の臓器から製造されていることから、vCJDの伝播の理論的なリスクが否定できないため、念のための措置としてその使用者について献血を制限するものです。

なお、科学技術の進歩により血液におけるvCJDの病原体の迅速な検査方法や除去技術が開発された場合や血液製剤の安定供給に重大な支障が生じた場合等には、現在の献血者の制限が見直されることも考えられます。

表3-4 諸外国における欧州滞在歴を有する者からの献血制限の状況

実施国	実施機関	対象国	滞在期間	滞在時期
アメリカ	食品医薬局(FDA) 米国赤十字血液サービス	英国	通算3カ月以上	1980年～1996年
		欧州	通算5年以上 (軍人等は6カ月以上)	1980年～ (軍人等は1980年～1996年)
カナダ	連邦保健省 カナダ血液サービス	英国 フランス	通算3カ月以上	1980年～1996年
		西欧	通算5年以上	1980年～
	ケベック血液サービス	英国	通算1カ月以上	1980年～
フランス		通算3カ月以上	1980年～1996年	
		西欧	通算6カ月以上	1980年～
フランス	雇用連帯省(保健人道活動担当省)	英国 アイルランド	通算1年以上	1980年～1996年
ドイツ	ポール・エーリッヒ研究所	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年
イタリア		英国	通算6カ月以上	1980年～1996年
豪州	豪州赤十字血液サービス	英国	通算6カ月以上	1980年～1996年

(厚生労働省資料)

感染症等の検査

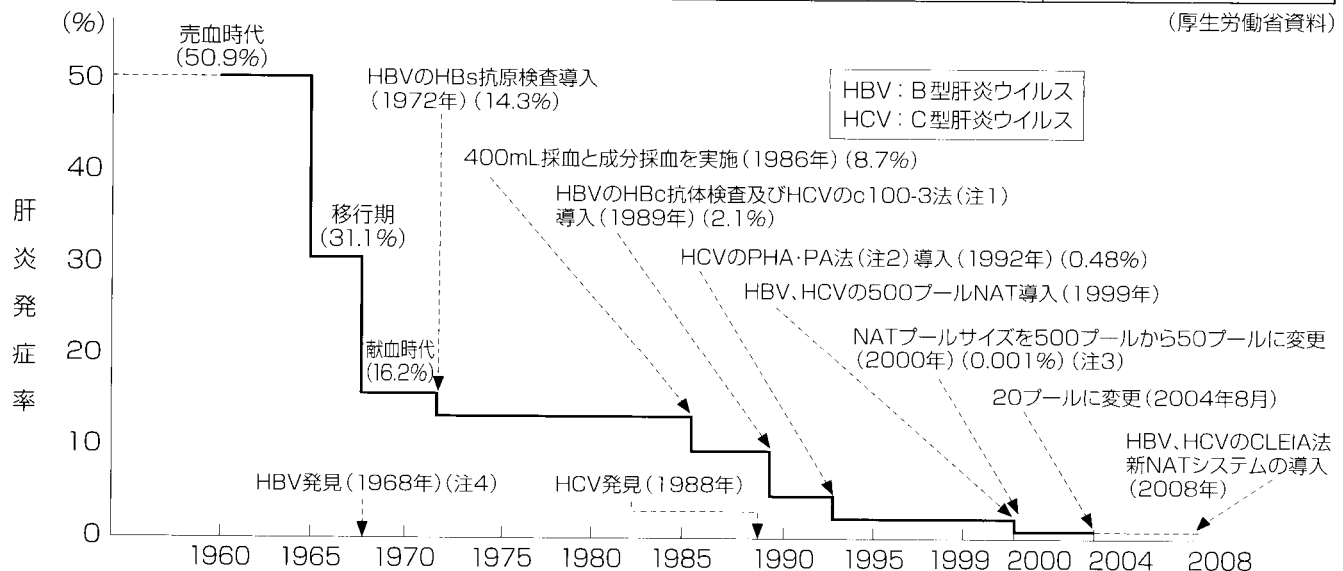
採血基準の検査と問診を経て採血された血液は、血液製剤としての安全性を確保するため、感染症等のための検査が行われます。ここで不適とされた血液は、製剤として用いられることはありません。

表3-5は、現在実施されている検査項目です。このうち、薬事法に基づく「生物由来原料基準」で定められている項目については、国内で採血された血液だけでなく、海外で採血され、国内に輸入されている血漿及び製剤についても適用されます。

抗原・抗体検査とは、体内に侵入した病原体（抗原）や、病原体を攻撃するために作られたタンパク質（抗体）を検出するものであり、NATとは、病原体の遺伝子を構成する核酸の一部を人工的に増やし、病原体の有無を検出する方法です。抗原抗体検査は従来の凝集法からより感度の高いCLEIA（Chemiluminescent Enzyme Immunoassay, 化学発光酵素免疫測定法）に変更し、

表3-5 安全性に関する検査項目一覧

検査項目	検査法	根拠法令	検査項目	検査法	根拠法令
血液型	ABO及びRh検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）	ヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）	抗体検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
B型肝炎ウイルス（HBV）	抗原検査、抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	梅毒	抗体検査	薬事法・生物由来原料基準（輸血用血液製剤のみ）
C型肝炎ウイルス（HCV）	抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	肝機能（ALT）	酵素値の測定	各社の自主基準
ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1,2）	抗体検査、NAT	薬事法・生物由来原料基準	ヒトパルボウイルスB19	抗原検査、NAT（分画の一部）	各社の自主基準



注1) C型肝炎ウイルス発見後早期に開発されたC型肝炎ウイルス抗体検査（第1世代検査法）
 注2) 特異性・感度が改善されたC型肝炎ウイルス抗体検査（第2世代検査法）
 注3) 全国の推定輸血患者数のうち、保管検体による個別NATなど、詳細な検査で感染の可能性が高いと判断された件数で試算。
 注4) 1963年にBlumbergは、オーストラリア原住民の一人の血清が、たびたび輸血を受けている患者の血清と寒天ゲル内で沈降反応を起こすことを見出し、オーストラリア抗原と名付けた。1968年には、Prince、大河内がそれぞれ独立して血清肝炎と密接な関係のある抗原を発見し、それがオーストラリア抗原と同じであることが確認されたため、HBs抗原として統一された。

※「日本赤十字社輸血後肝炎の防止に関する特定研究班」研究報告書（1993.4～1996.3）一部改変を基に厚生労働省作成

図3-5 日本における輸血後肝炎発症率の推移

表3-6及び表3-7に、日本及び諸外国において実施されている感染症等の検査項目を示しました。次ページの表3-8と表3-9は、各検査項目の解説であり、表3-10は、各検査の導入時期の一覧です。

これらによると、先進国では抗原・抗体検査やNATをほぼ同時期に導入しているものの、検査項目やNATのプール検体数には若干の差異があります。

表3-7には、各国において公表されている輸血による感染症の感染リスクの推計値又は各国における感染者数を示しました。それによると、輸血後にHBV、HCV、HIVに感染する危険性（残存リスク）は、いずれの国においても、HBVは十万分の一（0.001%）以下、HCV

及びHIVは数百万分の一（0.0001%）以下です。

感染症マーカー検査が導入されていない時期は、例えば米国赤十字社の調査でも、1971年から1983年までの輸血によるHCV（当時はウイルスが発見されていなかったため「非A非B型肝炎」と呼ばれていた）の感染率は10.3%とされていました。それに比べると、高精度検査の導入以後、輸血後感染症のリスクは著しく減少したといえます。

しかしながら、諸外国においても、「ウインドウ期」の存在のため、輸血による感染のリスクをゼロにすることはできません。

表3-6 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関する抗原・抗体検査項目比較表

運 営 主 体	抗原・抗体検査項目							
	梅毒抗体	HIV-1,2 抗体	HTLV-1 抗体	HTLV-2 抗体	HBs抗原	HBc抗体	HCV抗体	PV・B19 抗原
日本赤十字社	○	○	○	—	○	○	○	○
アメリカ赤十字社	○	○	○	○	○	○	○	—
英国血液サービス	○	○	○	○	○	○ ^{*1}	○	—
オーストラリア赤十字血液サービス	○	○	○	—	○	—	○	—
カナダ血液サービス	○	○	○	○	○	—	○	—
ドイツ赤十字社	○	○	—	—	○	○ ^{*2}	○	—
EFS(フランス)	○	○	○	○	○	○	○	—

注)「PV・B19」とは、ヒトパルボウイルスB19を指す。以下表3-7、表3-8、表3-9においても同じ。

※1 入れ墨、ボディピアスをした供血者に実施

※2 一部の州で実施

表3-7 日本及び諸外国における輸血用血液製剤に関するNAT検査項目と輸血後感染の残存リスク(推定)

運 営 主 体	NAT検査項目					NATプール 検体数	輸血後感染の残存リスク(推定)		
	HBV	HCV	HIV	WNV	PV-B19		HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	○	○	○	—	—	20	1:130,000 ^{*1}	^{*2}	^{*2}
アメリカ赤十字社他	—	○	○	○	—	16	1:205,000 ^{*3}	1:1,800,000 ^{*4}	1:2,300,000 ^{*4}
英国血液サービス	—	○	○	○ ^{*b}	—	96	2.2:1,000,000 ^{*6}	0.55:1,000,000 ^{*6}	0.22:1,000,000 ^{*6}
オーストラリア赤十字血液サービス	—	○	○	—	—	24	1:633,000 ^{*7}	1:6,387,000 ^{*7}	1:9,242,000 ^{*7}
カナダ血液サービス	—	○	○	○	—	24	1:153,000 ^{*8}	1:2,300,000 ^{*8}	1:7,800,000 ^{*8}
ドイツ赤十字社	○	○	○	—	○	96	1:1,000,000 ^{*9}	1:20,000,000 ^{*9}	1:20,000,000 ^{*9}
フランス血液機構	^{*10}	○	○	○	—	8 24	1:1,000,000 ^{*11}	1:6,000,000 ^{*11}	1:3,900,000 ^{*11}

※1 輸血情報(0506-89)から引用。

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

※3 Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion. 2002 Aug;42(8):975-9.

※4 Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Pappalardo B, Kleinman SH; NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion. 2005 Feb;45(2):254-64.

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

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

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

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

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

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

※11 Rapport d'activité 2005(フランス血液機構)