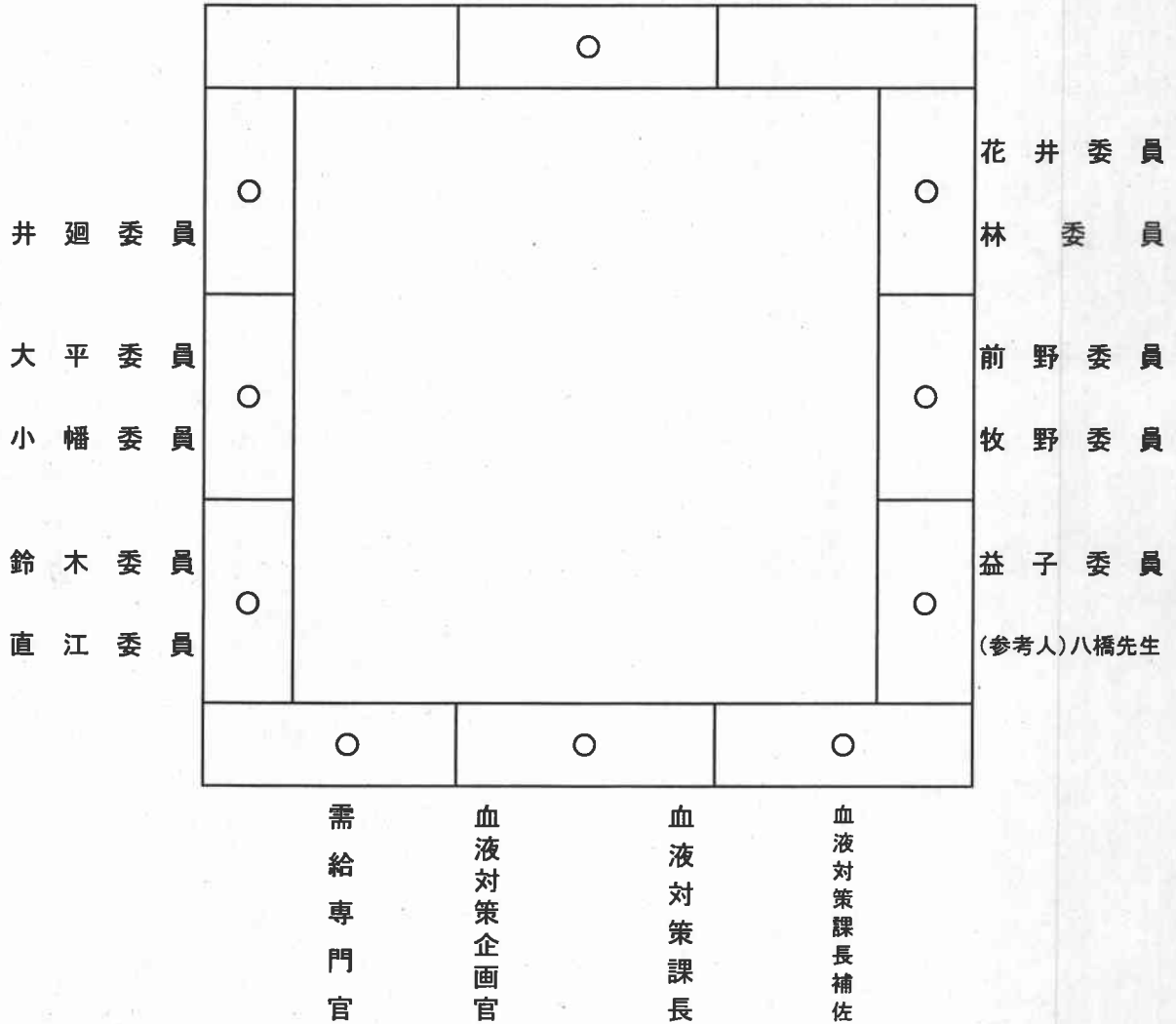


**第 7 回**  
**血液分画製剤の供給のあり方**  
**に関する検討**  
**に座**

平成23年9月28日(水)  
 厚生労働省(第22会議室)  
 18:00~20:00

溝  
口  
座  
長

速記
----



(事務局席)
--------

傍聴席
-----

第7回 血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会  
議事次第

日時：平成23年9月28日（水）

18時～20時

場所：厚生労働省（専用第22会議室）

議 事

- 1 国内自給化が困難な製剤の供給のあり方について
- 2 血漿分画製剤のインフォームド・コンセントのあり方について
- 3 その他

資 料

- 1 「抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討」  
(国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 八橋 弘 治療研究部 部長)
- 2 特殊製剤の国内自給の向上について
- 3 「血漿分画製剤のインフォームド・コンセントのあり方について」  
(虎の門病院 輸血部 牧野 茂義 部長)

## 血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会 委員一覧

(敬称略・分野別)

分 野	氏 名	よみがな	所 属・役 職
患者団体代表	大平 勝美	おおひら かつみ	はばたき福祉事業団 理事長
患者団体代表	花井 十伍	はない じゅうご	ネットワーク<医療と人権> 理事
法律学	小幡 純子	おばた じゅんこ	上智大学法科大学院長
医学 (輸血・血液内科)	牧野 茂義	まきの しげよし	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 輸血部長
医学 (輸血・血液内科)	溝口 秀昭	みぞぐち ひであき	東京女子医科大学 名誉教授
医学 (血液・腫瘍内科)	直江 知樹	なおえ ともき	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科 教授
医学 (救命救急)	益子 邦洋	ましこ くにひろ	日本医科大学 救急医学講座 教授 日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター長
医学 (循環器外科)	小山 信彌	こやま のぶや	東邦大学医療センター大森病院 (医学部外科学講座 心臓血管外科 教授)
医学 (肝臓内科)	井廻 道夫	いまわり みちお	昭和大学医学部教授 (内科学講座 消化器内科学部門)
薬学 (病院薬剤部)	林 昌洋	はやし まさひろ	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 薬剤部長・治験事務局長
経済・経営学	三村 優美子	みむら ゆみこ	青山学院大学経営学部 教授
医療関係団体	鈴木 邦彦	すずき くにひこ	日本医師会 常任理事
報道関係者	前野 一雄	まえの かずお	読売新聞東京本社 編集委員

平成22-23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)

研究課題名: 抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集におけるB型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討

主任研究者 八橋 弘(長崎医療センター)

分担研究者 矢野博久(久留米大学)、  
石井博之、脇坂明美、  
鈴木光、松崎浩史(日赤)

## 肝炎ウイルスとは、感染経路は？

### 肝炎ウイルス

A型肝炎ウイルス  
B型肝炎ウイルス  
C型肝炎ウイルス  
D型肝炎ウイルス  
E型肝炎ウイルス

### 感染経路

経口感染 -- A & E  
慢性化しない。

経血液感染 --- B, C, & D  
慢性化する。

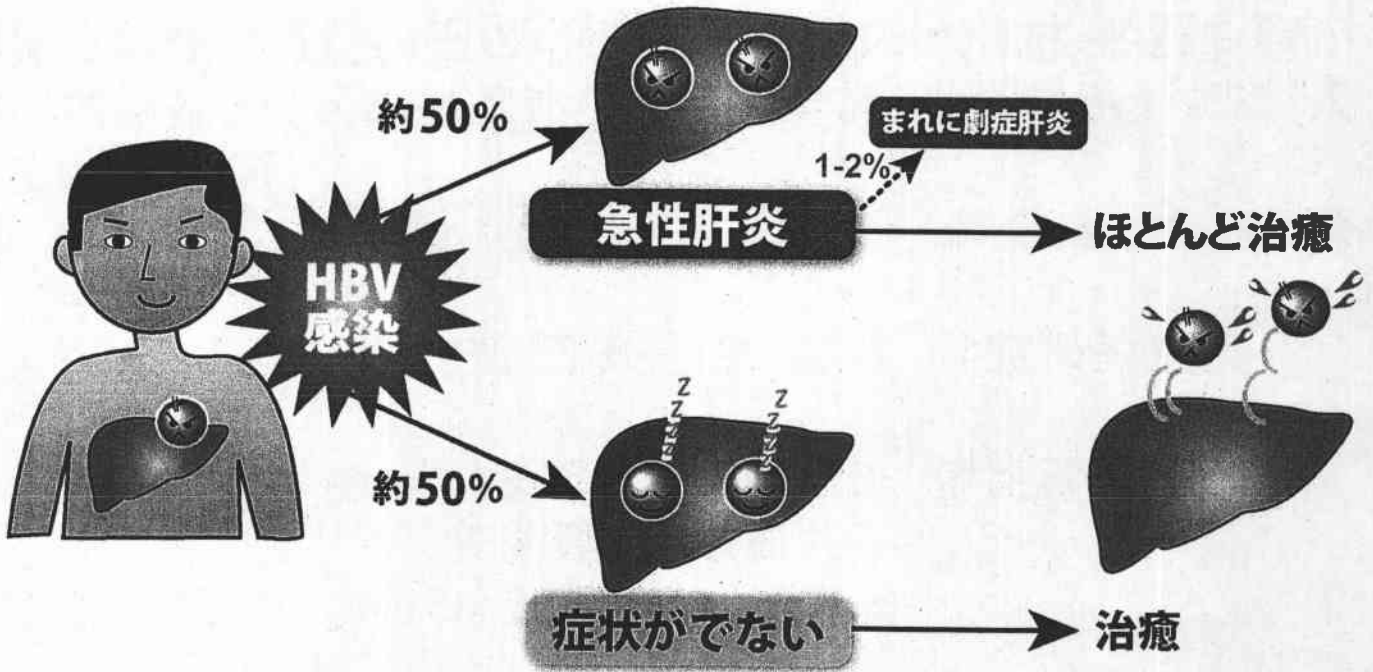
→ 慢性肝炎

→ 肝硬変

→ 肝癌

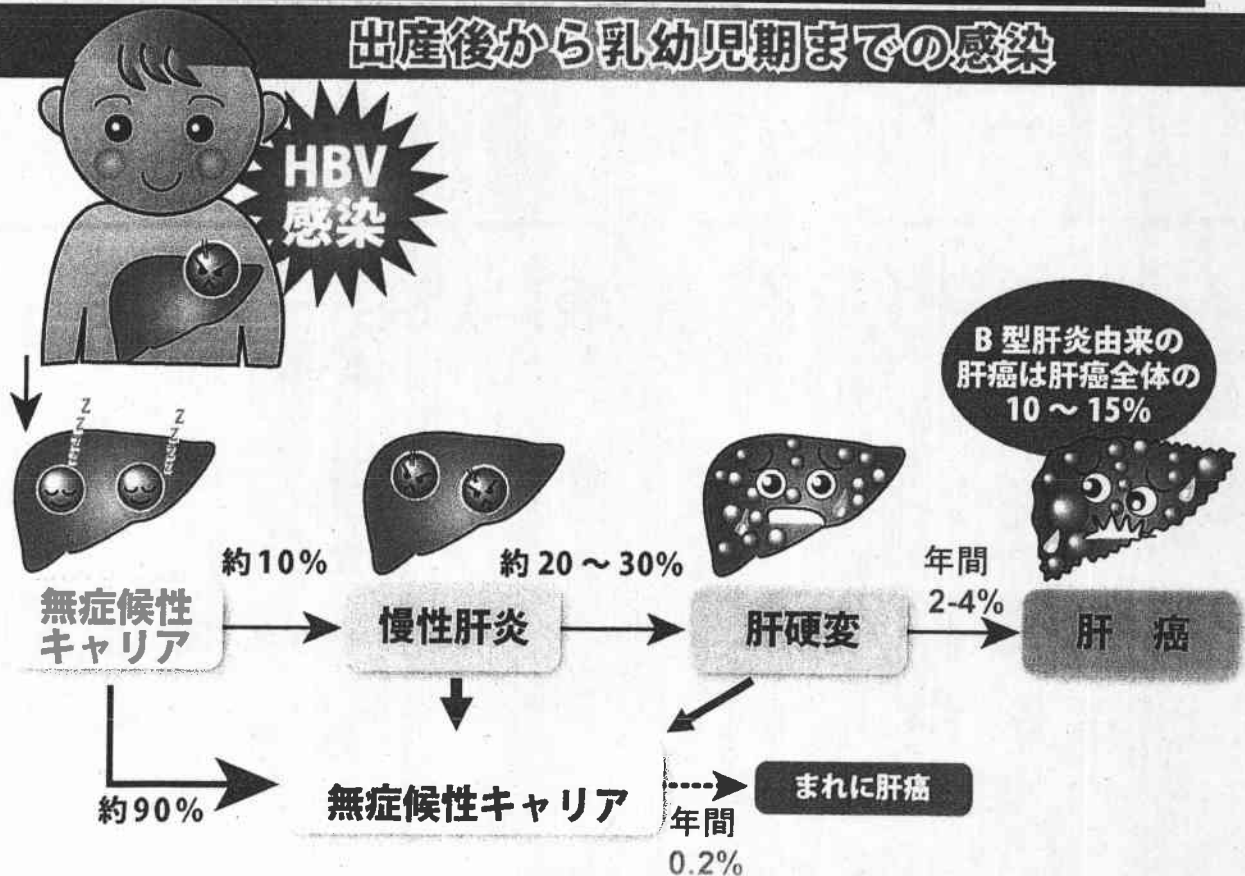
# 大人でB型肝炎に感染すると

## 成人期での感染



# 出生後、乳児期にB型肝炎に感染すると

## 出産後から乳幼児期までの感染



## B型肝炎感染の予防方法

### HBIG (human anti-HBs ImmunoGlobulin:抗HBs人免疫グロブリン)

ヒト血液中のHBs抗体を製剤化したもの。  
即効性があるも、効果持続は、約3月間。

### HBワクチン

HBs抗原を遺伝子工学的に生産し製剤化したもの。  
通常0.1.6月目の3回投与後、感染予防効果が出現する。  
平均5年間は、HBs抗体陽性が持続する。

HBs抗体陰性化した場合でも、

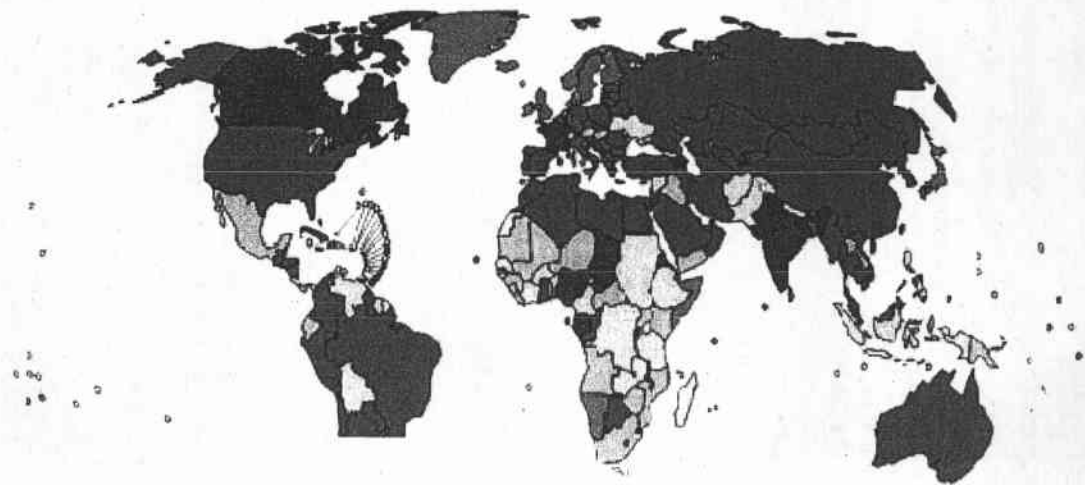
1回の追加ワクチンで良好な反応が得られる。

即効性はないも、

感染予防効果は15年間以上持続すると報告されている。

現在、全世界で約170ヶ国が国民全員にHBVワクチンの接種を行う意向を示し、これをWHOではユニバーサルワクチンと呼んで推奨している。先進国で導入していないのは、HBV漫淫度の低いイギリス、オランダ、北欧3ヶ国のみである。これら欧州諸国でも現在ユニバーサルワクチンの導入が検討されている。

Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants, 2009

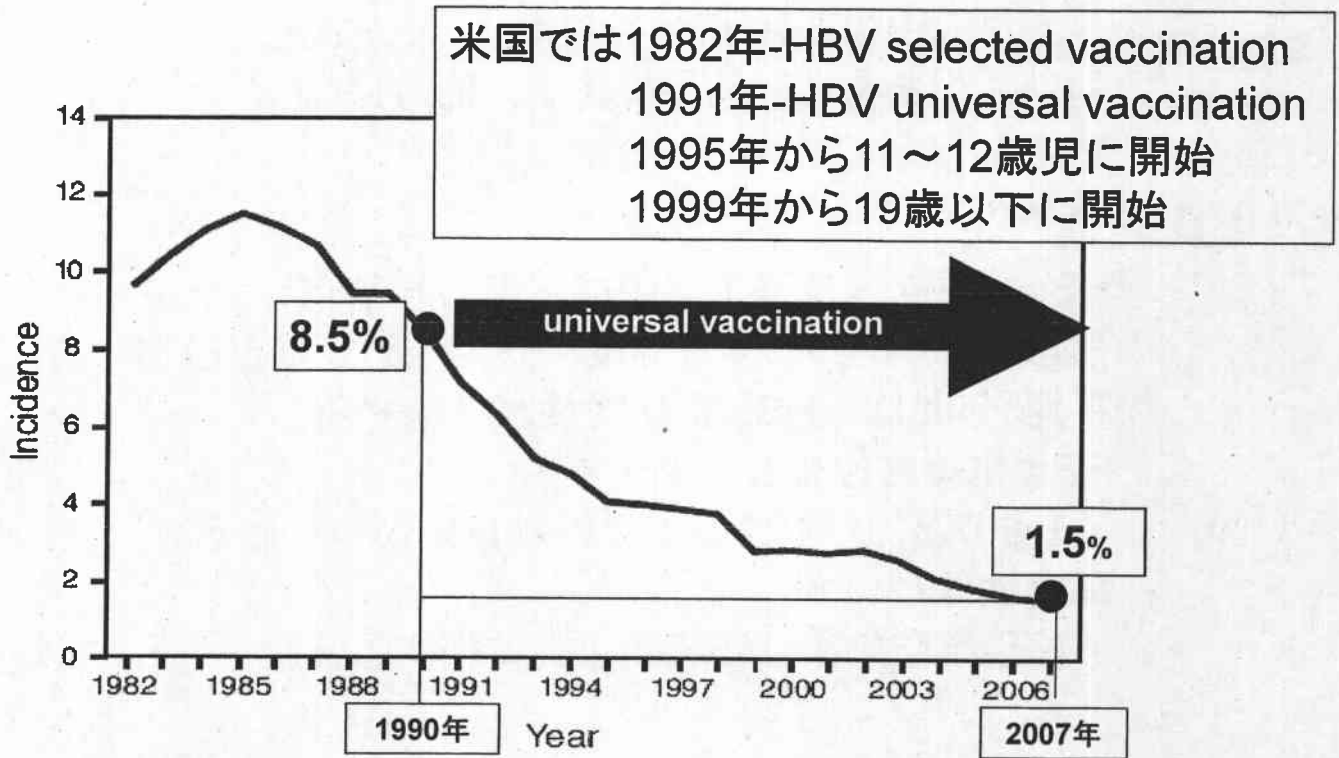


■ 50% 未満 □ 50% 以上 80% 未満 □ 80% 以上 90% 未満 ■ 90% 以上 ■ 定期接種されていない

出典: WHO(世界保健機関)Immunization coverage with 3rd dose of HepB vaccines in infants,2009

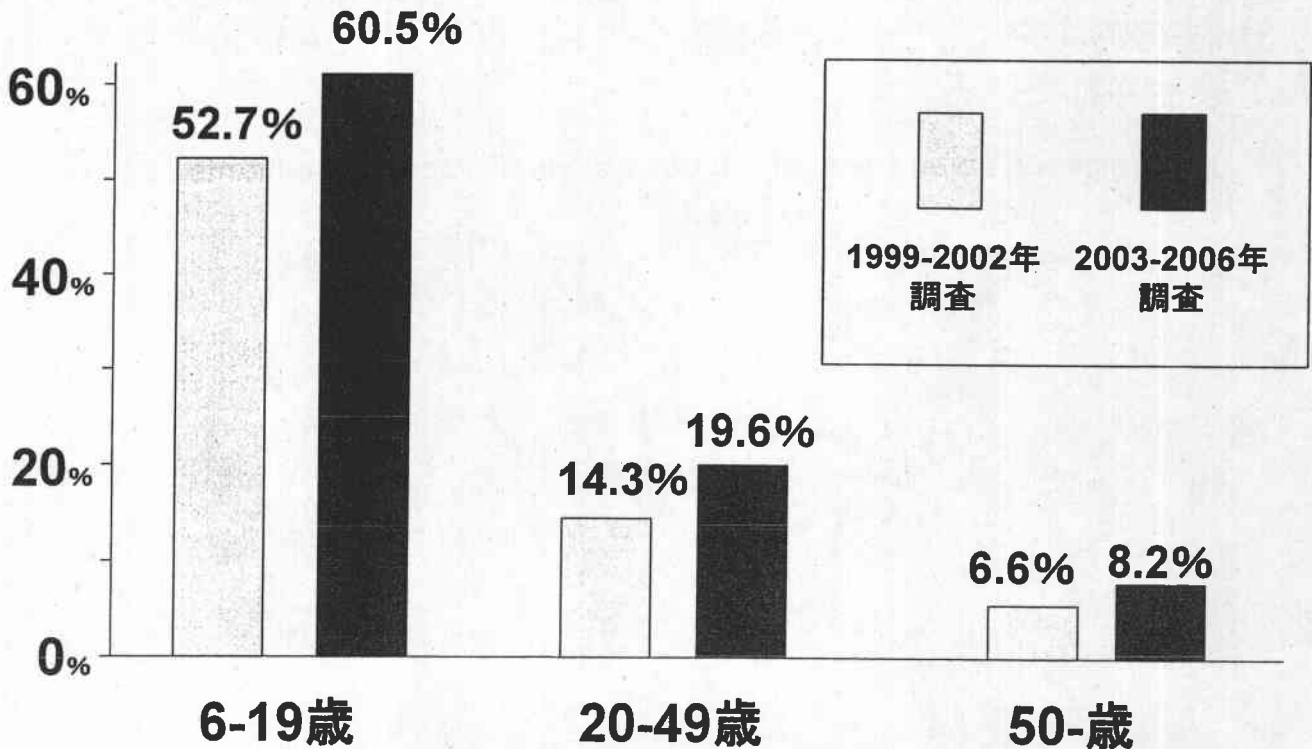
# 米国でのB型急性肝炎の発生率

(Daniels D, MMWR Surveillance Summaries; 58 (SS03): 1-27, 200から引用、一部作図)



# 米国の一般住民のHBs抗体陽性率

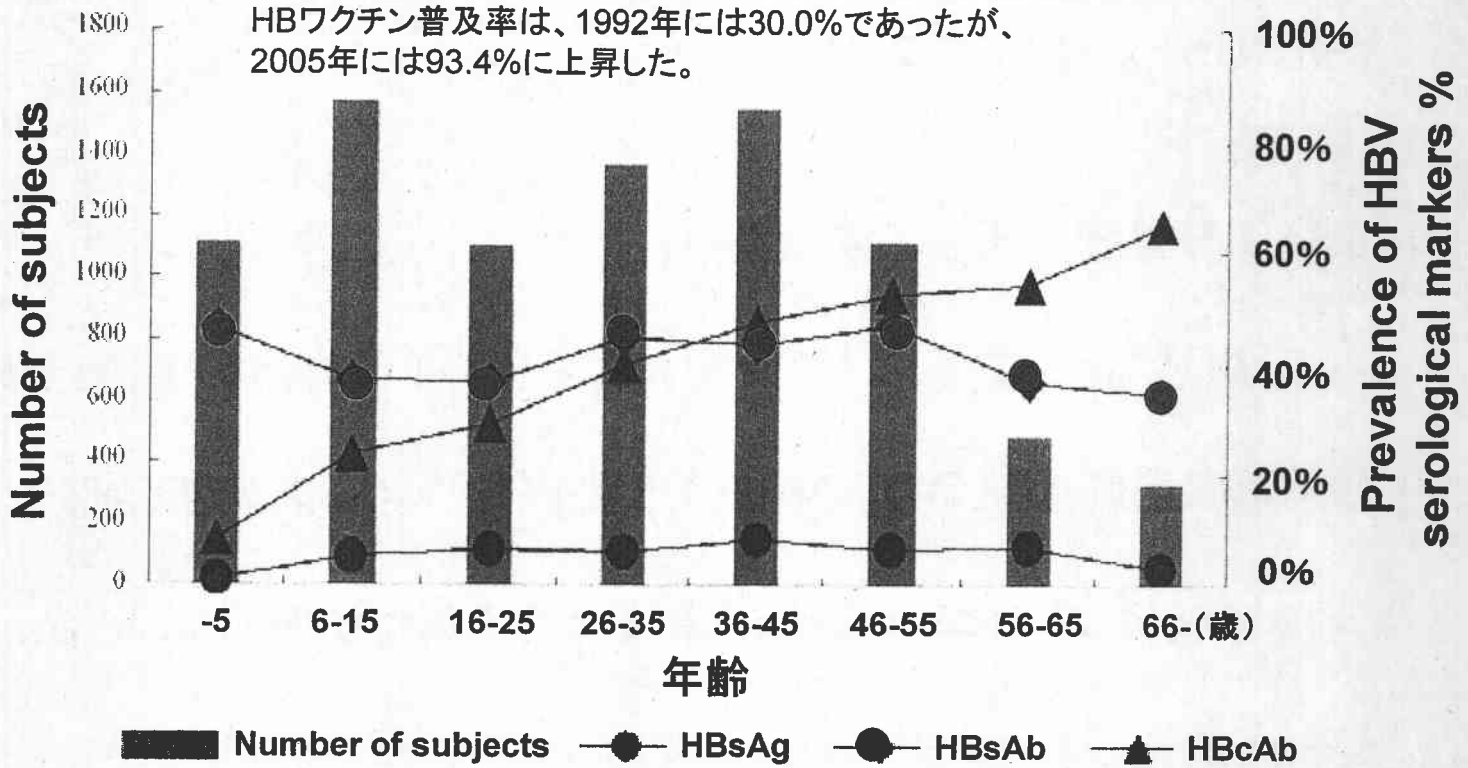
( Wasley A et.al.JID2010;202(2):192-201から引用、作図)



# 中国の一般住民のHBs抗体陽性率

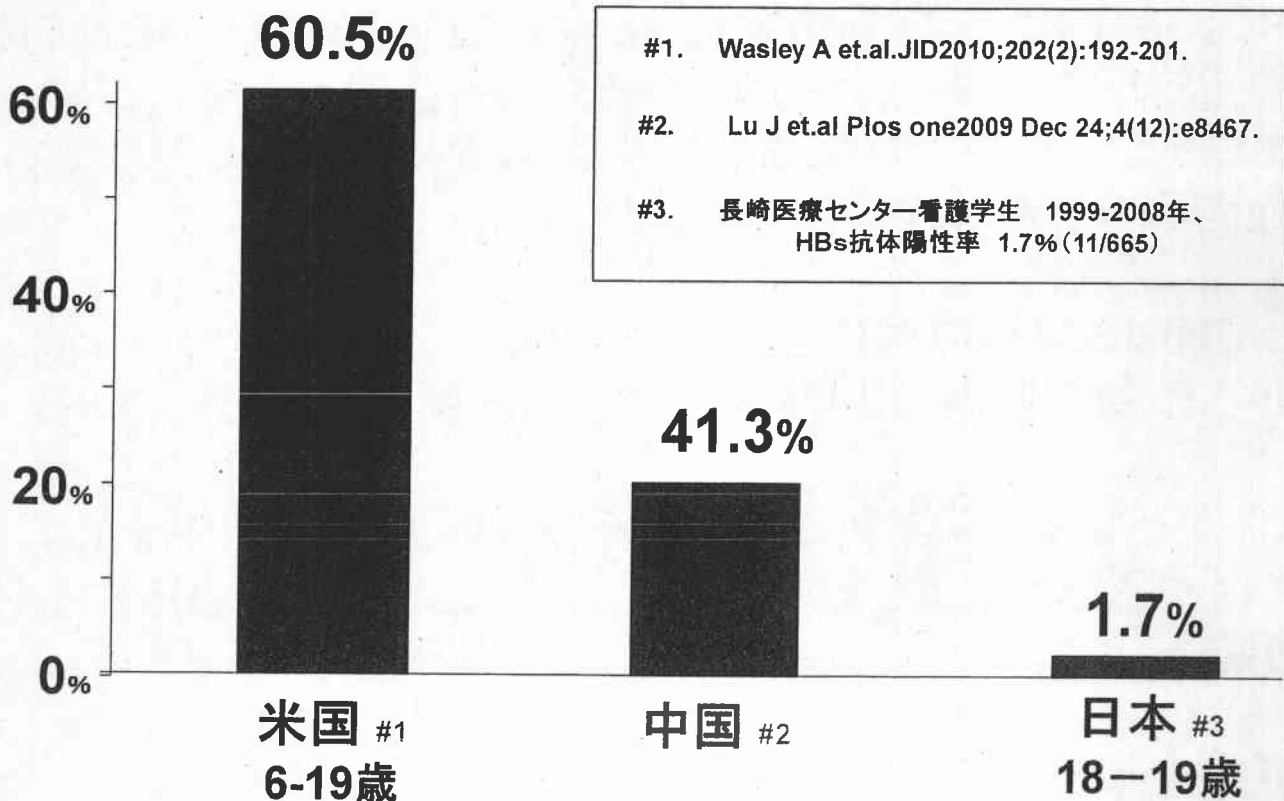
(Lu J et.al Plos one2009 Dec 24;4(12):e8467. 2007年調査)

中国政府は、1992年からHBV universal vaccinationを開始した。  
HBワクチン普及率は、1992年には30.0%であったが、  
2005年には93.4%に上昇した。



NHO長崎医療センター 八橋弘

# 米国、中国、日本の一般住民のHBs抗体陽性率



- #1. Wasley A et.al.JID2010;202(2):192-201.
- #2. Lu J et.al Plos one2009 Dec 24;4(12):e8467.
- #3. 長崎医療センター看護学生 1999-2008年、  
HBs抗体陽性率 1.7%(11/665)



**抗HBs人免疫グロブリン  
(HBIG)は、**



- ①B型肝炎母子感染予防
- ②B型肝炎ウイルス汚染針による針刺し事故後の感染予防
- ③B型肝炎患者の移植後のB型肝炎ウイルス再活性化予防、  
などを目的とする医療医薬品として広く用いられている。

**HBIG製剤は年間約500万人の全献血者を対象にHBs抗体価を測定して基準を満たす高力価血漿を選別する方法が採られているが、その対象献血者実数は僅か約1,000人程度であり、献血者数千人に1人の割合に過ぎない。**

**よってHBIG製剤の国内自給率は3%に満たず、97%以上は外国からの輸入原料により製造され、国内需要を満たしている。**

**したがってHBIG自給に必要な量の原料血漿を国内献血により確保するためには、より積極的、能動的収集法を考慮する必要がある。**

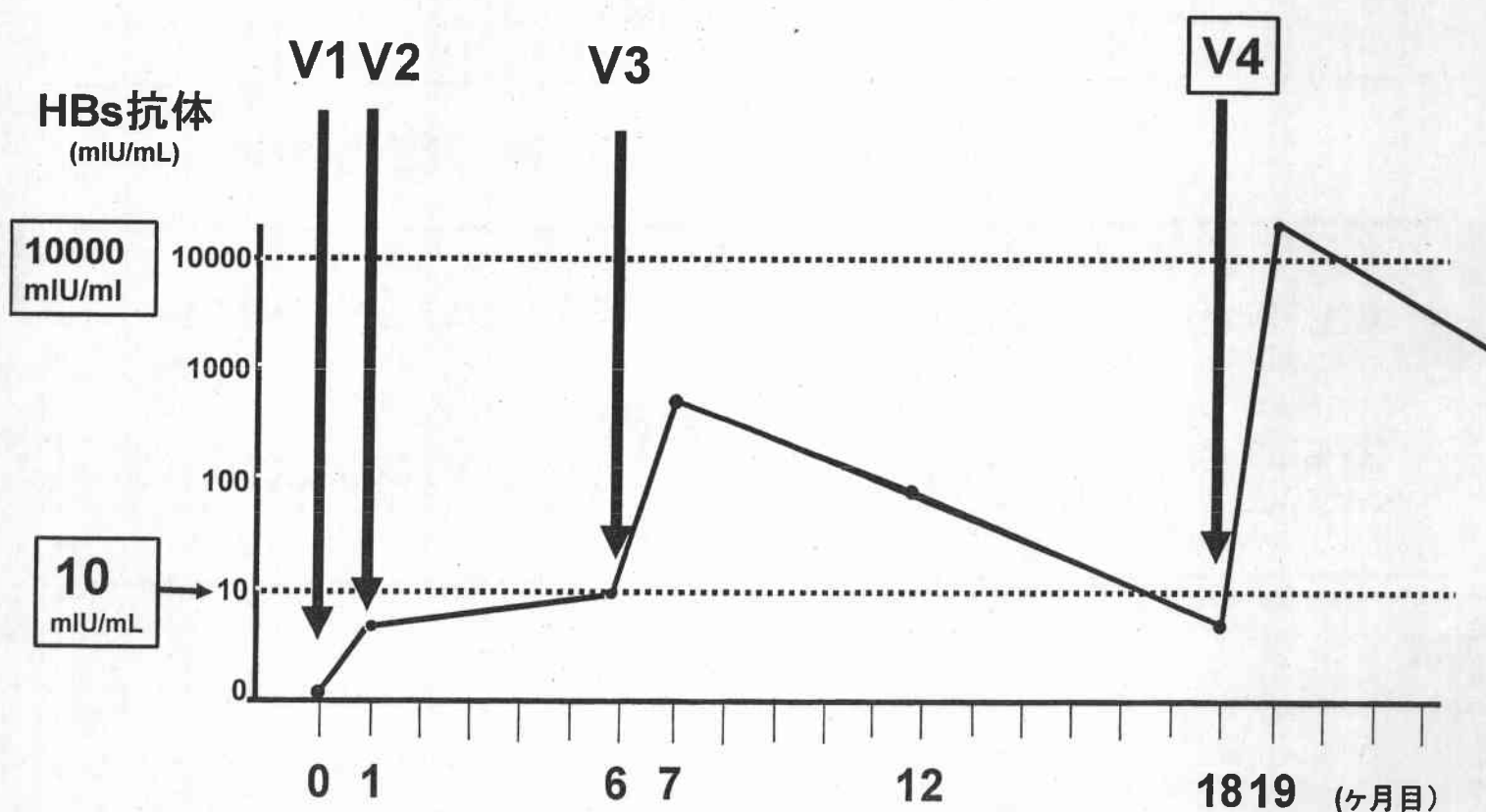
その一つに同意が得られた献血者にB型肝炎ワクチン(HBワクチン)を接種して抗体価を上昇させた後に供血頂く方法が考えられる。

しかし HBワクチン接種はB型肝炎ウイルスの感染予防を目的になされるため、初回の接種者ではHBIG原料血漿基準を満たす高力価の抗体(EIA法:10,000mIU以上)を獲得する人の割合は極めて低い事が既に分っている。

そこで、現在もしくは過去にHBs抗体を保有する事が確認されている者(感作者)を対象にワクチンを接種した場合、より効率的に高力価抗体保有者を見出し得ると期待されるが、これまでこの種の成績は報告されていない。

本プロジェクトは感作者へのワクチン接種による抗体価上昇を調査し、HBIG用抗体高力価血漿収集のための基礎的資料を作る事を目的とする。

## HBワクチン投与後HBs抗体価の推移



## HBワクチン投与者の背景、性、年齢層分布

対象 : HBs抗体価(CLIA法)3mIU以上を示し、研究協力がえられた  
長崎医療センター職員468名(看護師、検査技師、他)

平均年齢 : 33.7歳±10.4歳

性 : 女性435名(93%)  
男性33名(7%)

年齢層	20—	30—	40—	50—	合計
女性	217	103	67	48	435 (93%)
男性	12	5	8	8	33 (7%)
合計	229 (49%)	108 (23%)	75 (16%)	56 (12%)	468 (100%)

## HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA)の 平均値の変化

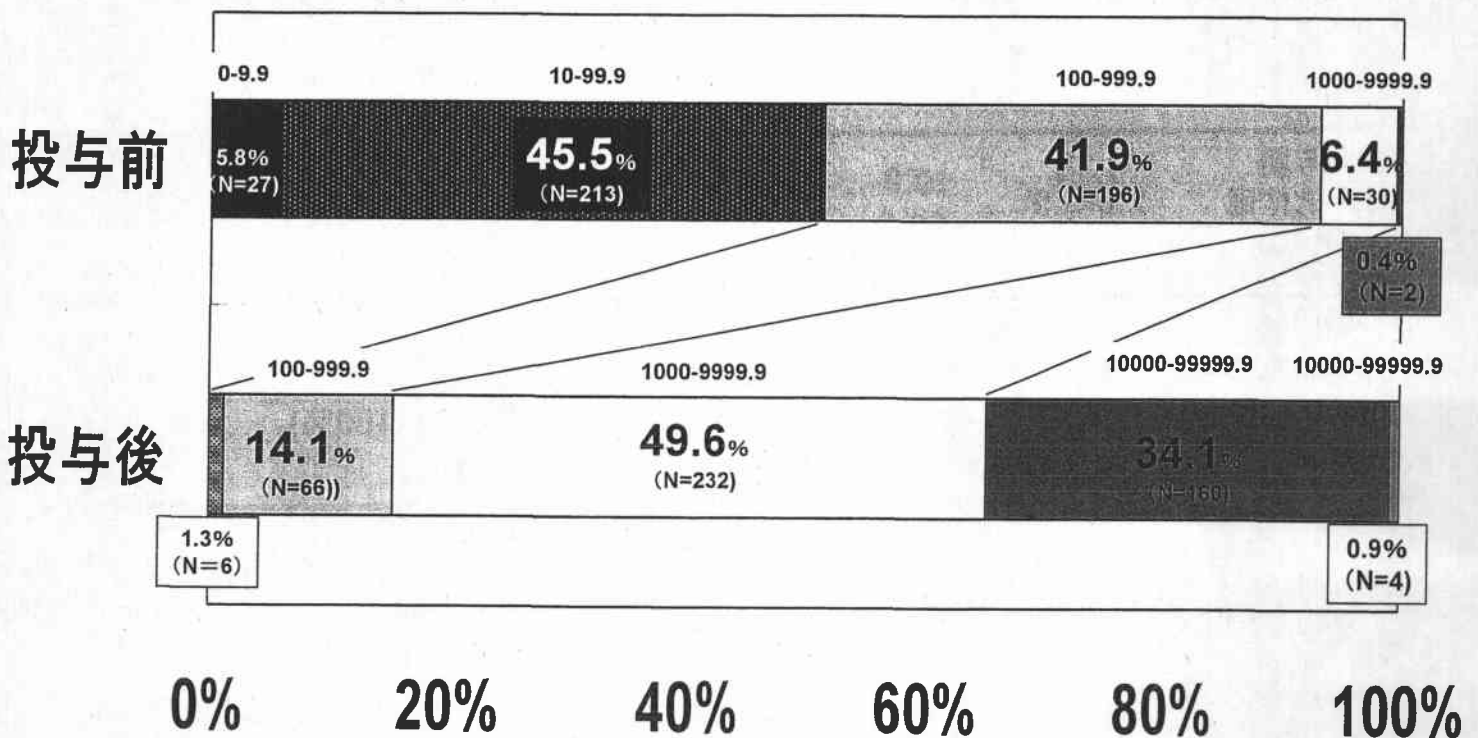
	投与前		投与後1ヶ月目
算術平均 (mIU)	380.9±1319.9	$P<.0001^{2)}$ .....	12227.8±17951.9
幾何平均 (Log mIU)	1.985±0.665	$P<.0001^{1)}$ .....	3.708±0.669

Student's t-test<sup>1)</sup>, Mann-Whitney U test<sup>2)</sup>

## HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA) の分布 (N=468)

HBs抗体価	投与前	投与後1ヶ月目
2.0-9.9	27 (5.8%)	0
10-99.9	213 (45.5%)	6 (1.3%)
100-999.9	196 (41.9%)	66 (14.1%)
1000-9999.9	30 (6.4%)	232 (49.6%)
10000-99999.9	2 (0.4%)	160 (34.1%)
100000-	0	4 (0.9%)
	<b>468 (100%)</b>	<b>468 (100%)</b>

## HBワクチン投与前後のHBs抗体価 (AxSYM EIA) の分布 (N=468)



## HBワクチン1回投与後HBs抗体価 (AxSYM EIA) 10000mIU以上を 獲得した対象者の性別、年齢層別頻度

年齢層	20—	30—	40—	50—	合計
女性	92/217 (42.4%)	34/103 (33.0%)	22/67 (32.8%)	7/48 (8.3%)	155/435 (35.6%)
男性	5/12 (41.7%)	3/5 (60%)	1/8 (12.5%)	0/8 (0%)	9/33 (27.2%)
合計	97/229 (42.3%)	37/108 (34.2%)	23/75 (30.7%)	7/56 (12.5%)	164/468 (35.0%)

..... P<.0001
..... P=0.0029
..... P=0.0144

Chi-square test

## HBワクチン1回投与後HBs抗体価 (AxSYM EIA) 10000mIU以上を 獲得した対象者の投与前HBs抗体価別の頻度

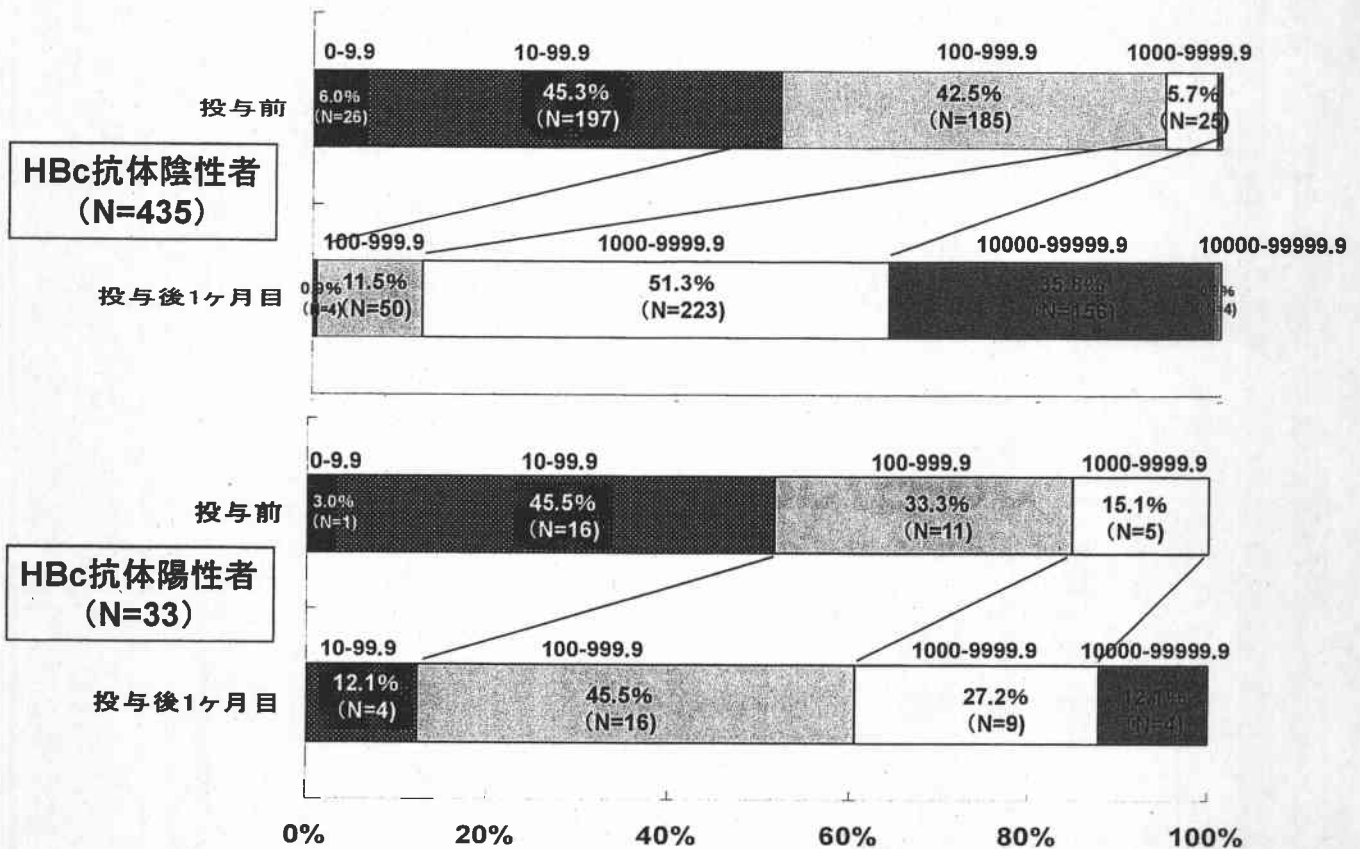
投与前 HBs抗体価 (mIU)	2.0-9.9	10.0- 99.9	100- 999.9	1000- 9999.9	10000-	合計
投与後 HBs抗体価 10000mIU 以上 の頻度	2/27 (7.4%)	52/213 (24.4%)	92/196 (46.9%)	16/30 (53.3%)	2/2 (100%)	164/468 (35.0%)

..... P=0.0462
..... P<.0001
..... P=0.0010

..... P<.0001
..... P=0.0002
..... P=0.0148

Chi-square test

## HBワクチン投与前後のHBs抗体価(AxSYM EIA)の分布 HBc抗体陰性、陽性者別



### まとめ

1. HBワクチン投与歴のある医療従事者を対象に、HBワクチン(10 $\mu$ g)を1回投与し、HBs抗体価の推移を検討した。
2. HBs抗体価(AxSYM EIA)は平均値(算術/幾何log)で、投与前(380.9/1.985) mIUから投与後1ヶ月目には(12227.8/3.708) mIUへと有意に上昇し、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上の価を占めた者の頻度は、投与前後で0.4%(2人)から35.0%(164人)へと有意に増加した。
3. HBワクチン1回投与で、HBs抗体価(AxSYM EIA) 10000 mIU以上を示した者の特徴は、以下の3点であった。
  - 3-1. 若年であること。  
(30歳未満:42.3% vs 50歳以上:12.5%)
  - 3-2. 投与前のHBs抗体価が100 mIU以上であること。  
(100 mIU未満:22.5% vs 100 mIU以上:48.2%)
  - 3-3. HBc抗体陰性であること。  
(HBc抗体陰性者:36.8% vs 陽性者12.1%)

# HBワクチン投与後8ヶ月の期間内に、 献血所に行った者

**36名/386名(9.3%)**

## 平成23年度研究計画

1. 追加接種1年後のHBs抗体価を測定し抗体価の変動を把握する（八橋、鈴木）。HBIG原料血漿基準（EIA法10000mIU/mL以上）を下回った者に対して、再追加ワクチン接種をおこなう（八橋）。
- 2 長崎医療センター以外の施設、大学病院においても本プロジェクトが可能か、久留米大学病院においても、同様の研究を実施する（矢野）。
3. 献血者の意識調査を通じて、HBIG国内自給に必要な血漿を確保するための最適な献血者集団を掘り出す方策を検討する。合理的にワクチン接種により対象となり得る集団、並びに一般献血者への適用の可能性についても検討する。また、諸外国の血漿収集状況を参考にして、ワクチン追加接種者数、方策、概算費用を推定する（石井）。
4. 献血希望者を対象として、HBワクチンを投与後献血していただくことをシステム化する上での問題点、注意点などを十分検討した上で、HBワクチン免疫プログラムのガイドライン案を作成する。（八橋、石井、脇坂、松崎）



# HBIG 自給率 100%に向けて(試案、石井)

## 1. 自給率100%とするには、製剤としてどの程度の量(単位数?)が必要なのか

H23/3/23付厚労省告示第63号において、平成23年度需要見込量は18,300本(1000単位製剤換算数)。なお、国内献血製品(日赤製品)は400本(同換算数)。

## 2. 自給率100%にするために、必要な量(上記1)を確保するためには、何人分の献血者が必要なのか?(1人献血すると、製剤としてどの程度の量(単位)を採取できるのか?)

(以下献血者は、製造対象となる高力価HBs抗体(1万mIU/mL以上)保有者のことをいう。)

①上記1.から国内献血製品としての不足量は、17,900本(1000単位製剤換算数)

②血漿1%あたりの製造数は、約2.5本(1000単位製剤換算数)

③1人あたりの献血量については、全数が血漿成分献血として試算(約430mL/人)

したがって、必要な献血者延べ数は、 $17,900本 \div 2.5本 \div 0.43\% = 16,651人/年$

なお、1人1回献血すると製剤としてどの程度の量が確保されるかについては、約1.1本

結論として、一人当たり年間献血回数を2回とすると年間実献血者数は、8,326人/年

であり、仮に2倍のドナープールが必要とすると、1.7万人規模の高力価HBs抗体保有献血登録者が必要と試算。

## 3. 上記(4)の献血者を確保するためには、ワクチン接種を何人に実施しなければならないのか?

八橋研究班の結果から、過去3回以上接種経験のある医療関係者の約35%はワクチン接種で製造対象となる高力価HBs抗体を一時的ではあるが保有できることから、 $1.7万人 \div 0.35 = 49,000人$

したがって、ワクチン接種目標値として、5万人程度を設定することが必要。

### 平成22-23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)

研究課題名:抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集における  
B型肝炎ワクチン接種の有効性に係わる基礎的検討

主任研究者 八橋 弘、分担研究者 矢野博久(久留米大学)、石井博之(日赤) 他

### 平成23-25年度国立病院機構共同臨床研究

(EBM推進のための大規模臨床研究事業)

2011年5月31日採択

研究課題名:抗HBs人免疫グロブリンの国内製造用原料血漿収集を目的とした

国立病院機構職員を対象とするB型肝炎ワクチン接種の有効性に関する検討

主任研究者 八橋 弘

分担研究者 横浜医療センター(小松達司)、金沢医療センター(太田 肇)、  
呉医療センター(高野弘嗣)、岡山医療センター(山下晴弘)、善通寺病院(林 亨)、  
九州医療センター(中牟田誠)、災害医療センター(平田啓一)、名古屋医療センター(島田昌明)、  
京都医療センター(米田俊貴)、大阪南医療センター(脇岡泰三)、熊本医療センター(杉 和洋)、  
別府医療センター(酒井浩徳)、南和歌山医療センター(加藤道夫)、  
高崎総合医療センター(高木 均)、東名古屋病院(平嶋 昇)

NHO16施設以上、4800名以上を対象として実施予定。



## 特殊製剤の国内自給の向上について

## 1. 過去の議論（特殊免疫グロブリン製剤に関して）

- (1) 「血漿分画製剤の製造をめぐる当面の課題に関し、国内自給の推進に向けた具体的方策と課題についてのワーキンググループからの報告」（抜粋：別添 1）
- (2) 「血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会報告書」（抜粋：別添 2）

## 2. 今後の取組

- (1) 平成 23 年度厚生労働科学研究（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）〔班長：国立病院機構長崎医療センター・八橋弘〕において、合理的な方策を以って高力価抗体保有者を能動的に増大させる「HBワクチンプログラムのガイドライン案」の作成
  - (2) (1) を踏まえ、国としてのガイドラインの策定を進めていくにあたり、以下の取組を行うための予算を要求している。
    - ① 抗HBs人免疫グロブリンについては、医療機関関係者がワクチン接種を行い、抗体価が上昇している者が多く存在すると考えられるため、これらの層を対象に、高抗体価の保有者を見出す。
    - ② 抗HBs人免疫グロブリンの自給率を向上させることを目的として、上記方法を、全国的に実施するための基盤を整備する。（協力医療機関のネットワーク構築、ワクチン接種者等情報のデータベース化）
    - ③ 厚生労働科学研究によるガイドライン案の下、データベースに登録されたワクチン接種者についてHBワクチンプログラムを試行し、実運用に向けた検証を行った後、必要により当該案の改正作業を行う。
- 献血者にワクチン等の接種を行うこと等の課題を検討したうえで、国としてのガイドラインの策定

血漿分画製剤の製造をめぐる当面の課題に関し、国内自給の推進に向けた具体的方策と課題についてのワーキンググループからの報告（抜粋）

本ワーキンググループ（以下「WG」と略す。）は、昨年、「アルブミン製剤及び免疫グロブリン製剤の国内自給推進のための方策」を検討したワーキンググループの中間報告で中長期的課題とされた特殊免疫グロブリン製剤への対応について、平成18年度に実施された厚生労働科学研究班における検討状況と個別製剤毎の概要や供給量等の状況（別紙1及び2：略）について、関係者からのヒアリングを実施し、特殊免疫グロブリン製剤の今後の国内での確保方策と課題について以下のように報告する。

（注）特殊免疫グロブリン製剤

抗HBs人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、  
乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリン

- 特殊免疫グロブリン製剤については、現在、原料血漿又は製剤の輸入に依存しており、各製剤毎に、国内供給量、必要血漿量、必要献血者数、製造体制等の状況を勘案して検討を進めることにより、国内自給を推進する必要がある。
- 特殊免疫グロブリンの国内での製造に向けて、今後、国内で特殊免疫グロブリン製造用に必要な量の原料血漿を献血者より確保するためには、献血者にワクチン等の接種（免疫プログラム：仮称）を行うことが必須と考えられることから、免疫負荷をかけた献血者（ドナー）からの血漿を集める方策を検討する。
- 具体的には、まず抗HBs人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンについては、献血者にワクチン等を注射し、一定期間後に採血して抗体価の高い血漿を集め、それを原料に、これらの特殊免疫グロブリン製剤を製造する。
- 一方、乾燥抗D (Rho) 人免疫グロブリンについては、原料血漿輸入の今後の動向を勘案すると、安定供給のためには国内自給が必要とされることから、そのためには、国内で高抗体価の献血者を集めることに加え、D抗原陽性者の赤血球を国内の献血者（ドナー）に注射して抗D抗

体価の高い血漿を確保する必要がある。しかしながら、免疫負荷を受けたドナーの輸血に際しての不利益や感染症等の可能性を考えると、わが国における具体的な実施やガイドラインの策定については、研究班におけるさらなる検討を踏まえる必要があると考える。

○ なお、抗HB<sub>s</sub>人免疫グロブリンと抗破傷風人免疫グロブリンを得るための免疫プログラムの実施と特殊免疫グロブリンの国内製造に向けては、以下の課題が示されたが、これらの課題を検討したうえで、国としてのガイドラインの策定等を進めていくことが必要である。

(1) 献血者にワクチン等の接種を行うことの課題。

- ・ 諸外国で実施されている免疫プログラムに関する調査。
- ・ 国内の抗体保有者数、抗体力価を把握するための調査。
- ・ 効率的な運用を図るためのドナー選択方法の検証。
- ・ 献血者への免疫プログラムの説明と同意の取得。
- ・ 献血者に免疫負荷をかけることの法的位置づけと実施主体、責任の所在の明確化。
- ・ 献血者に免疫負荷をかける前後での検査の実施。
- ・ 免疫負荷をかける献血者の健康被害補償の仕組みの整備。
- ・ 免疫負荷をかける献血者への感謝の意のあり方の検討。ただし、「有料の採血」は行わない。
- ・ 免疫負荷にかかるコストの負担

(2) 抗体価の高い血漿を製剤化して供給することの課題。

- ・ 1回の製造に集められる血漿量の確保。
- ・ 製造量に応じた製造品質管理。
- ・ 製剤化のコストと製品単価。
- ・ 事業の安定的な運営。なお、量の少ない製剤の効率的な供給のためには一元的な製造・供給体制が望ましいと考える。

## 血漿分画製剤の製造体制の在り方に関する検討会報告書（抜粋）

### 第4 国内自給推進のための具体的方策と今後の製造体制のあり方

当検討会では、血液製剤の製造体制に関する過去の様々な議論や血液事業に係る新たな法的枠組みの構築を踏まえ、国内自給推進に資する製造体制を主要な論点に置きながら、今後の製造体制の在り方について検討を重ねてきた。

また、当面の課題に対する具体的な方策を専門的に検討するために、検討会の下にワーキンググループを設置して、平成18年3月からアルブミン製剤と免疫グロブリン製剤に焦点を絞った国内自給推進方策の検討を、また、平成19年2月からは血漿分画製剤の製造をめぐるその他の当面の課題について検討を進め、その報告（資料Ⅰ～Ⅲを参照）を受けて具体的方策の議論を行ってきた。

以下、ワーキンググループの報告を踏まえた検討会としてのまとめを列挙する。

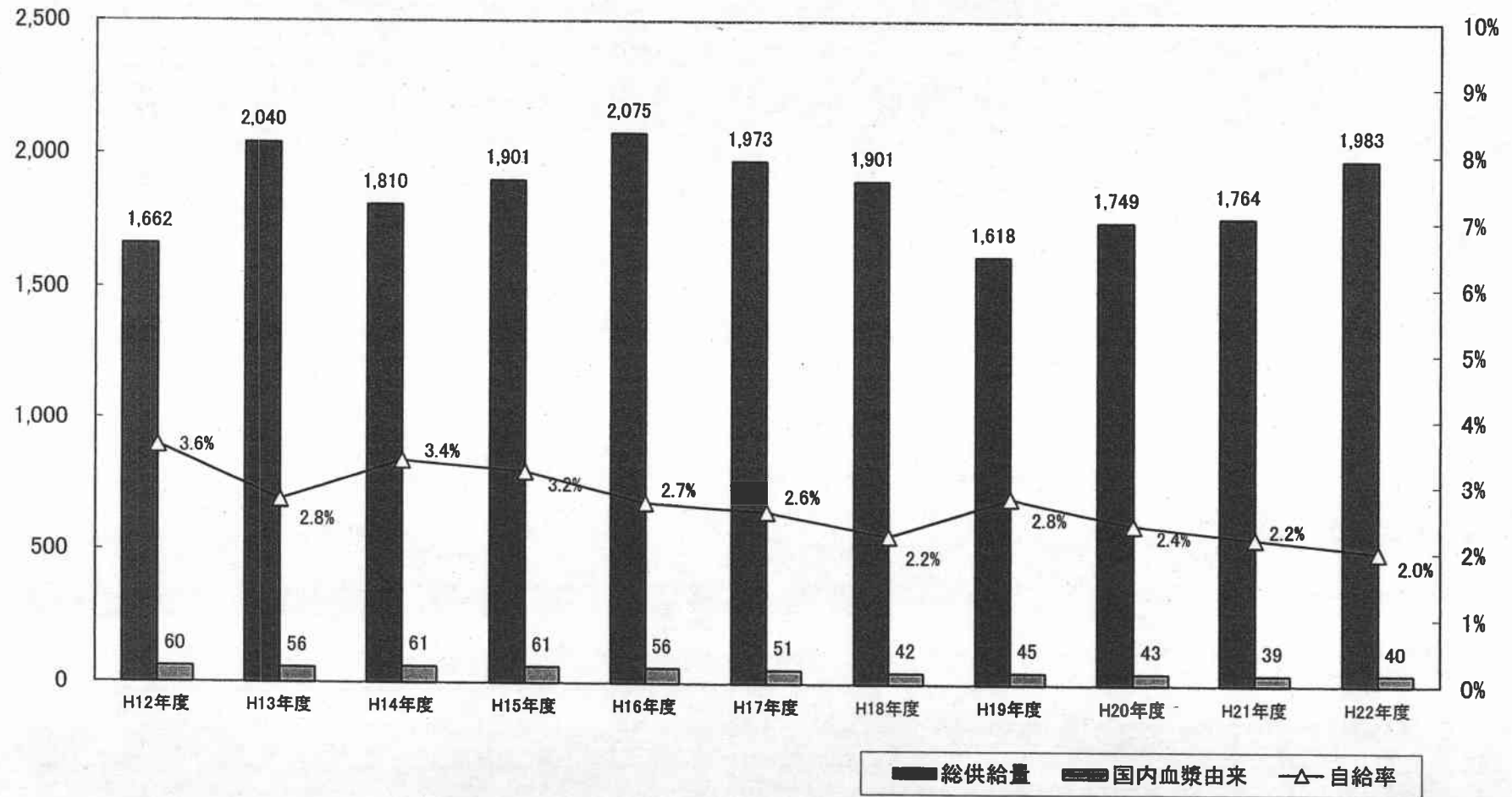
#### (2) 特殊免疫グロブリン製剤への対応

輸入に大部分を依存している特殊免疫グロブリン製剤（抗HBs人免疫グロブリン製剤、抗破傷風人免疫グロブリン製剤、乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン製剤）については、現状では国内で原料血漿を確保して製造することが困難であることから、国内製造に向けて基礎整備の研究の進捗状況を踏まえて、国内自給の方策を検討することが必要である。ワーキンググループからの報告では、献血者にワクチン等を接種し、一定期間後に採血して抗体価の高い血漿を集め、それを原料血漿として製造する方策（いわゆる免疫プログラムの導入）が必要であるとする方向性が示され、また、その際の具体的課題も示されている。

特殊免疫グロブリン製剤については、検討会としてこのワーキンググループの報告を了承し、献血者にワクチン等の接種を行うこと等の課題を検討したうえで、国としてのガイドラインの策定等を進めていくことが必要であると考える。また、同時に、採血事業者である日本赤十字社等において、国内で高抗体価の献血者を集めて製造することに加えて、免疫プログラムの実施・製剤化と供給に伴うこれらの具体的課題についても、検討を進めていくことが必要と考える。

## 抗HBs人免疫グロブリン製剤の供給量と自給率

(万単位)

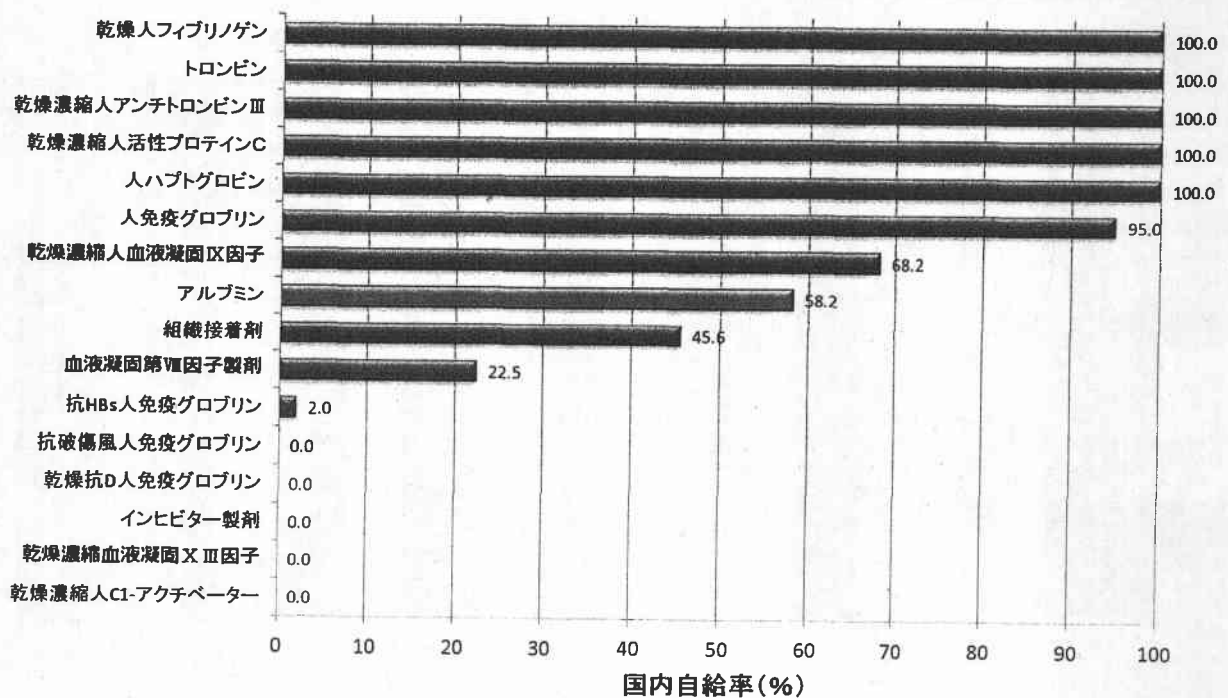


# 血漿分画製剤のインフォームド・コンセントのあり方について

虎の門病院 輸血部  
牧野 茂義

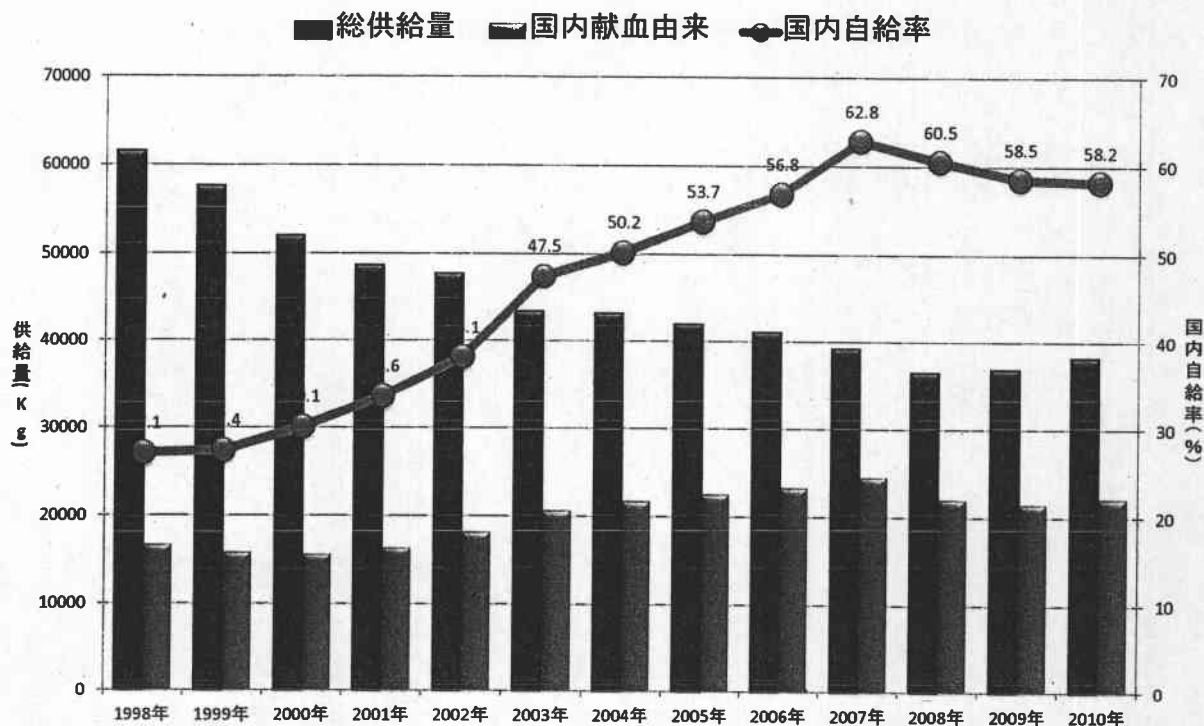
## 血漿分画製剤の国内自給率

平成22年度版血液事業関係資料集より作成

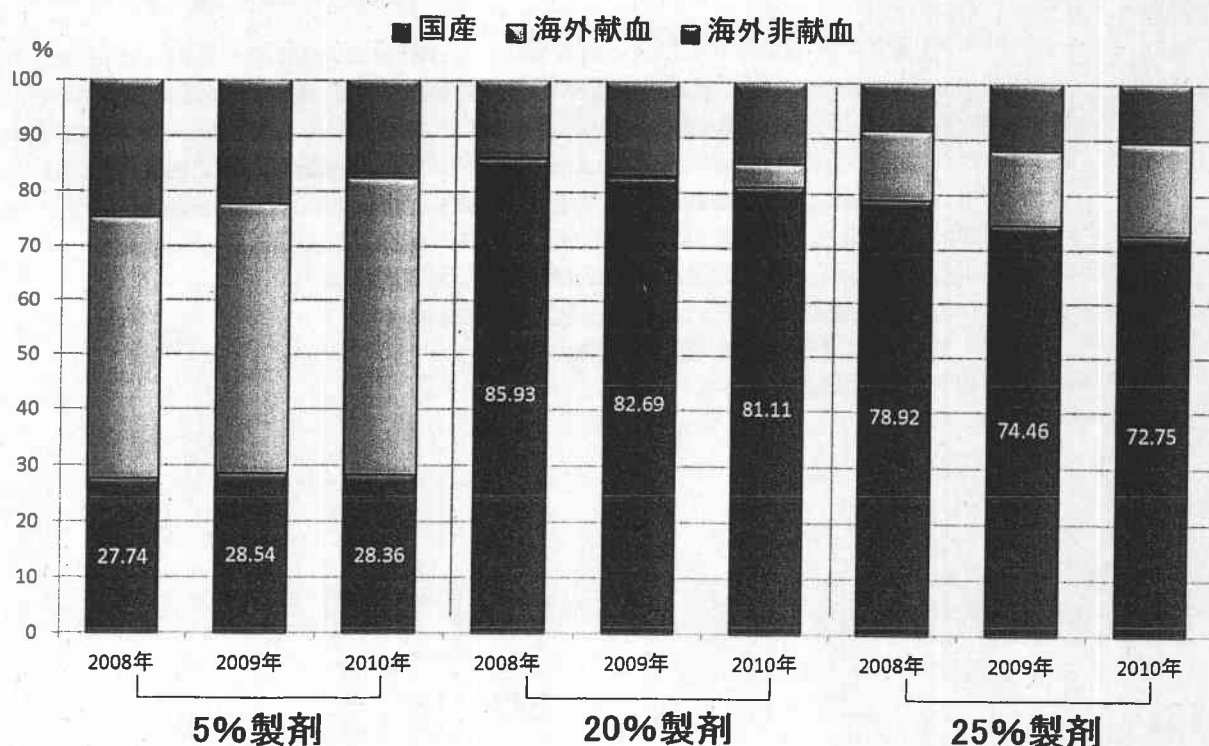


# アルブミン製剤の供給状況と国内自給率

(財)血液製剤調査機構: 血漿分画製剤の需給状況と自給率



## 各種アルブミン製剤の国産・海外産別 使用割合推移

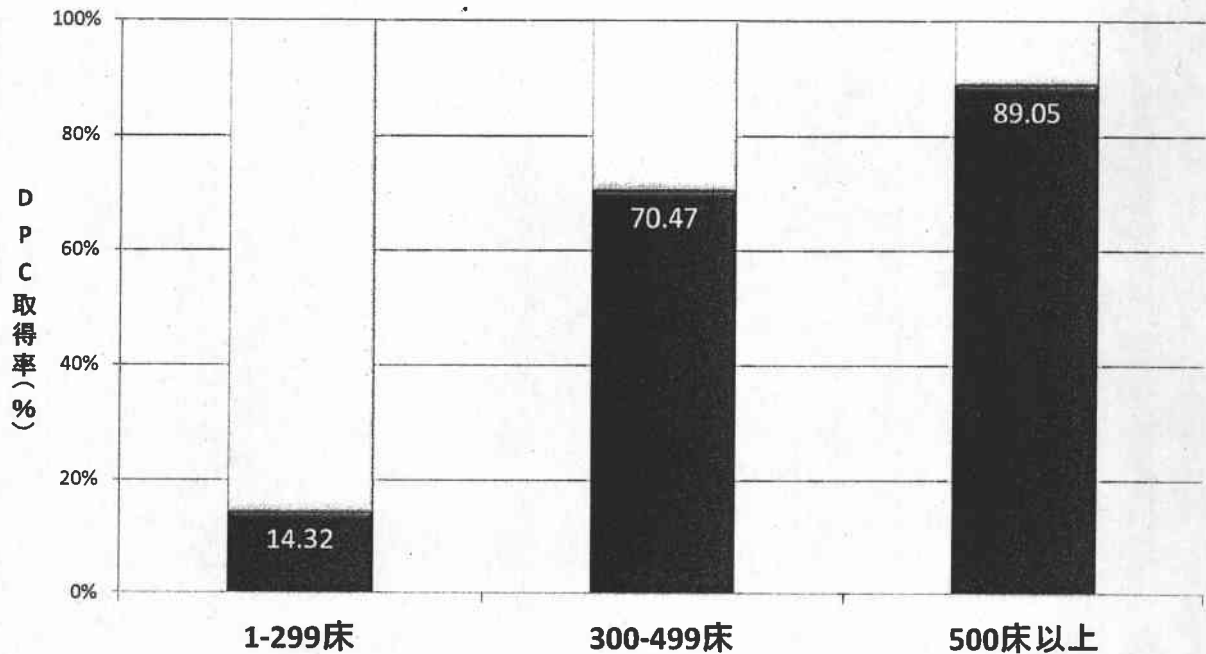




# 施設規模別のDPC取得率

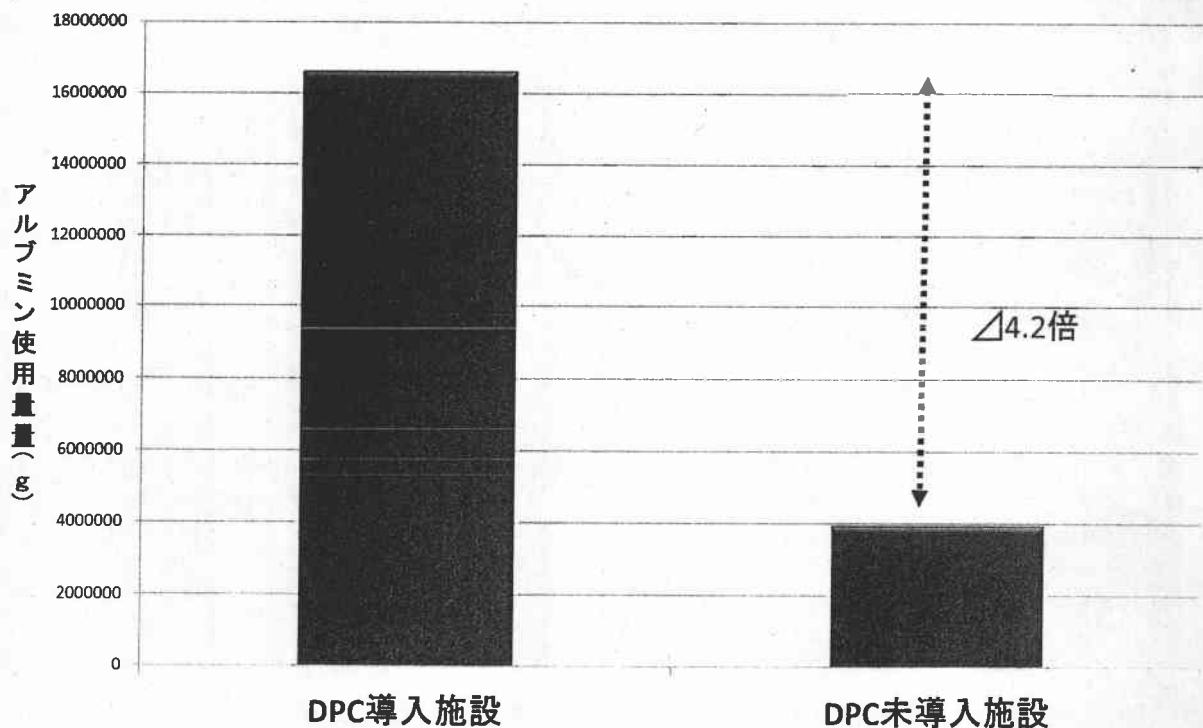
輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査(2010年)

■ DPC取得施設 □ 未取得



# DPC導入とアルブミン総使用量

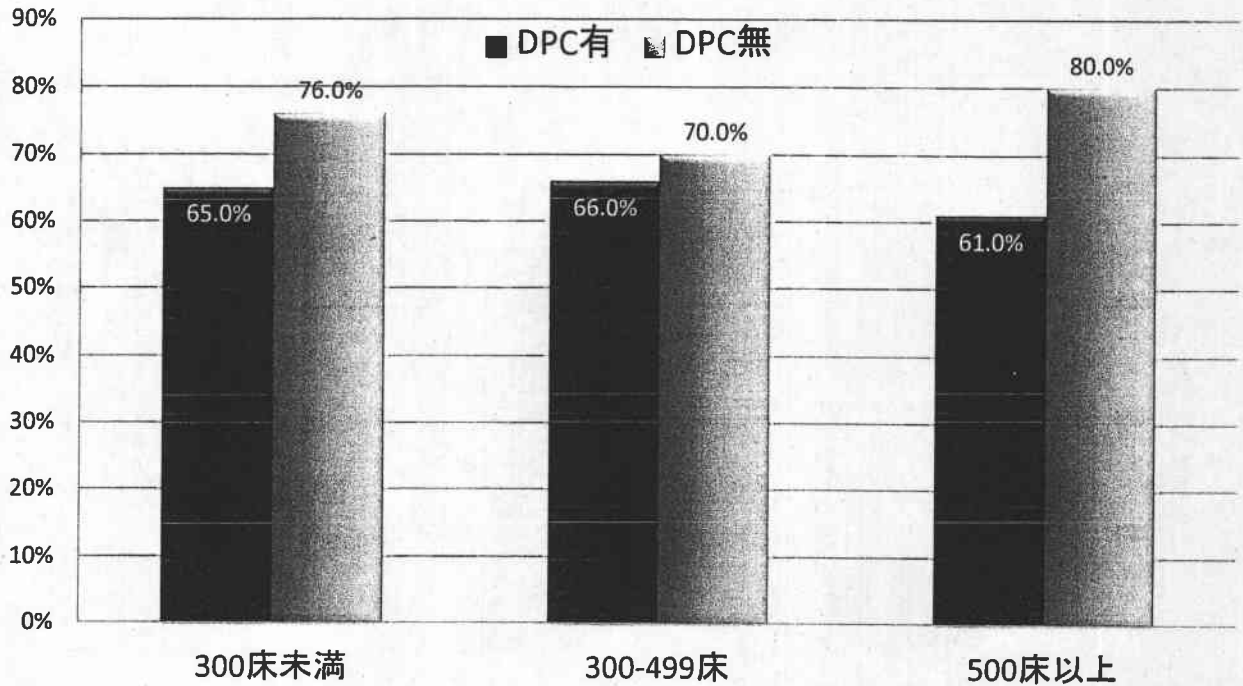
輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査(2010年)





# DPC導入の有無によるアルブミン自給率の差異

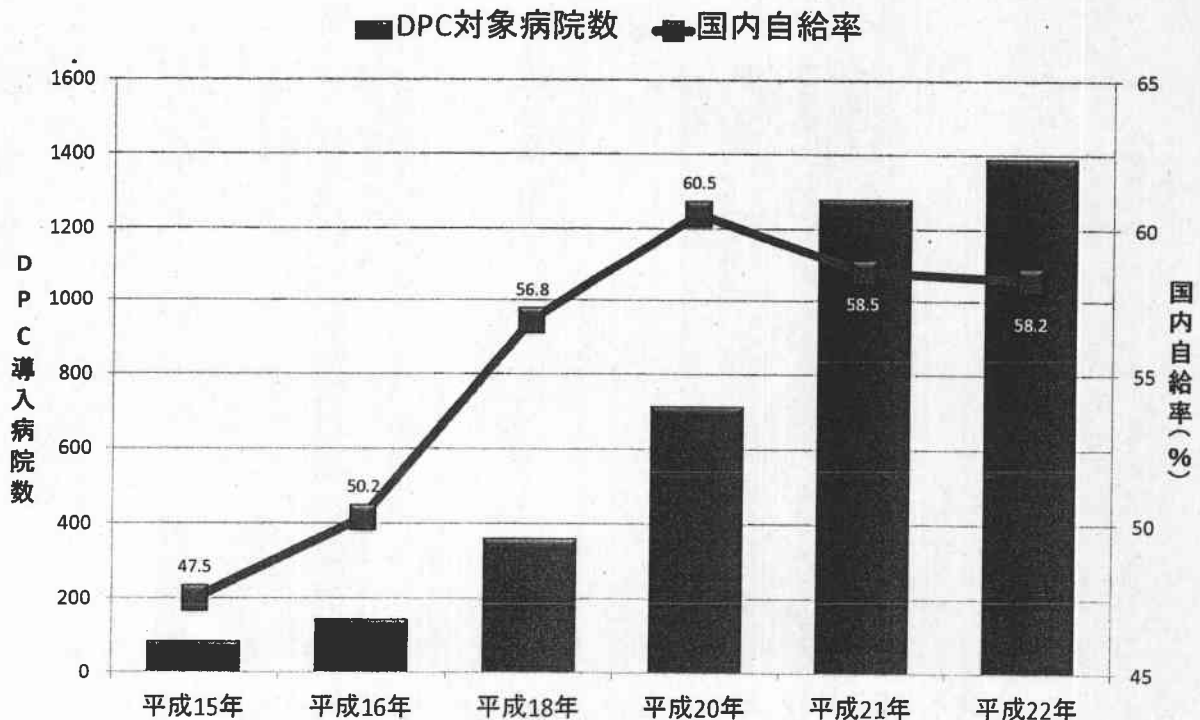
各製剤別国産Alb使用率 = 国産Alb使用量 / 全アルブミン使用量として計算



(出典) 2009年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書 日本輸血・細胞治療学会

# DPC導入病院数とアルブミン国内自給率

厚生労働省資料より作成



# アルブミン製剤の国内自給率低下の要因

- ✓ アルブミン製剤の使用量は、1983年以降明らかに減少し、国内自給率も2007年の62.7%までは確実に上昇していた。
- ✓ 2008年以降の国内自給率低下の原因は、アルブミン製剤の内外価格差とDPC導入施設の増加が一因として挙げられた。
- ✓ その他の要因として、2008年以降のアルブミン使用量の増加、各医療施設のインフォームド・コンセントの不備、院内採用薬剤決定体制の問題も挙げられる。
- ✓ 倫理的理由と将来へのリスク管理の側面から、献血による国内自給の方針は、患者視点において重要である。
- ✓ そこで、アルブミン適正使用指針の見直しと、全国で使用できるインフォームド・コンセント時の輸血説明同意書の作成が重要である。

## 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)

(平成20年6月6日)

### 第三 血液製剤に関し国内自給が確保されるための方策に関する事項について

#### 「一 基本的な考え方」の項

平成25年を目途に国内自給の達成を目指すものとする

#### 「二 国内自給が確保されるための具体的な方策」の項

[1]十分な献血量の確保

[2]原料血漿の有効利用

[3]献血由来原料血漿を使用した生産拡大

[4]医療関係者に対する献血由来製剤の意義の啓発

[5]患者への情報提供

[6]血液製剤の適正使用の推進

# 輸血医療に関する通達・法規

実施年次		通達・法規など
1964年	昭和39年	献血制度の閣議決定(1969年献血制度の確立、1974年輸血用血液製剤の献血100%達成)
1975年	昭和50年	WHO勧告: 自国で使用する血液はすべて自国で賄う「血液の国内自給」の国際的な原則
1980年代		輸入非加熱凝固因子製剤によるAIDS患者・C型肝炎患者発症
1986年	昭和61年	「血液製剤の使用適正化基準」
1989年	平成元年	「輸血療法の適正化に関するガイドライン」
1993年	平成5年	「血液製剤保管管理マニュアル」
1995年	平成7年	製造物責任法(PL法)
1997年	平成9年	輸血実施時の同意書取得の義務付け
		血液製剤管理簿作成・10年間保管開始
1998年	平成10年	血漿及び血漿分画製剤使用時もインフォームド・コンセントの義務付け
1999年	平成11年	「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」策定
2003年	平成15年	改正薬事法、血液製剤管理簿の20年間保管に訂正
		「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)施行

## 血漿分画製剤使用時のI.C.のポイント

1. 当該血漿分画製剤使用の必要性
  - ・ 必要な製剤と使用量について
  - ・ 使用しない場合の代用療法・不利益・リスクについて
2. 当該特定生物由来製剤が人の血液を原料としているため、感染症に対するリスクを完全に排除できないこと
  - ・ 副作用・生物由来製品感染等被害救済制度と給付の条件
3. 輸血記録(氏名、住所、投与日、ロット番号など)を保存管理し、保健衛生上の危害が発生した場合には、その情報を製造承認取得者等へ提供すること
4. 原料血の採血国と献血・非献血の区別の説明
  - ・ 但し、これは製剤の安全性の優劣をつけるものではないことも説明
5. その他、投与時の注意点

\* 以上の内容を説明し、十分理解・同意された場合に文書で同意書に日付とサインをしていただく

# 特定生物由来製品について医療機関・ 薬局が行うこと(改正薬事法)

## 薬事法第68条の7 (使用における説明と理解)

特定生物由来製品を使用する際には、製品のリスクとベネフィットについて患者(又はその家族)に説明を行い、理解を得るようにして下さい。

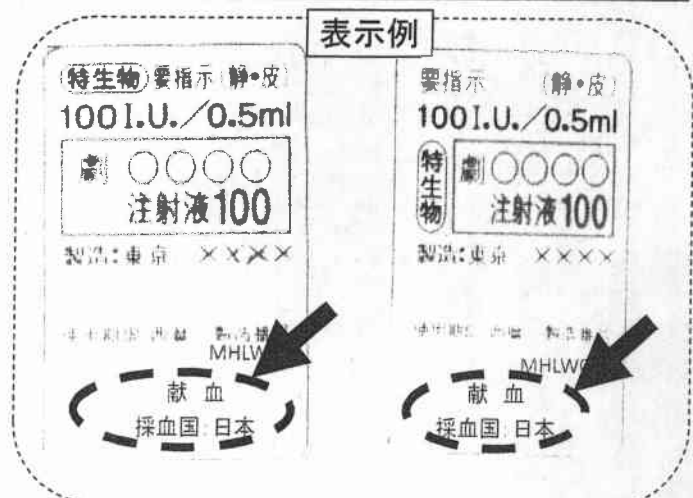
## 薬事法第68条の9 (記録の作成、保管)

特定生物由来製品を使用した場合の情報を記録し、医療機関で使用日から少なくとも20年間保管します。

## 血液製剤の表示について

血液製剤と、血液製剤と代替性のある遺伝子組換え製剤(人血液を使用しているもの)には、以下の事項が表示されます。

- ・原料となる血液の採血国
  - ・原料となる血液の採取方法として「献血」又は「非献血」のいずれか
- これは、当該製剤をお使いになる患者又はその家族の選択の機会を確保するためのものであり、当該血液製剤等の安全性の優劣を示すものではない。



# 2010年輸血業務に関する詳細調査

- 日本輸血・細胞治療学会は、日本臨床衛生検査技師会の協力を得て、厚生労働省委託事業「2010年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査」を下記の日程で実施いたしました。

調査対象期間 2010年1月～12月  
 回答期間(10日間延長) 2011年1月末～3月4日(手書き回答×切)  
 1月末～3月11日(Web上回答×切)

- 回答数(集計対象数)

(1) アンケート依頼送付施設数(2009年に日赤より血液注文したすべての施設)	11449 施設
返却・辞退の施設数	14 施設
(2) アンケート対象施設数	11435 施設
輸血業務・血液製剤年間使用量調査回答施設	<b>4352 施設(38.06%)</b>
(内訳)Web回答	2603 施設(59.81%)
手書き回答	1749 施設(40.19%)
(3) 詳細調査依頼施設(病床数300以上)	1007 施設
輸血業務に関する詳細調査回答施設	<b>671 施設(66.63%)</b>

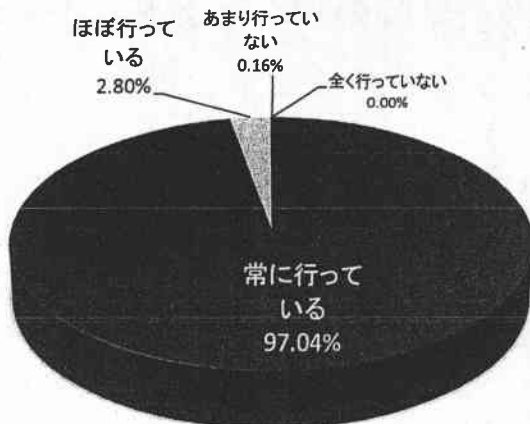


## 血液製剤使用時のI.C.実施

2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査報告書

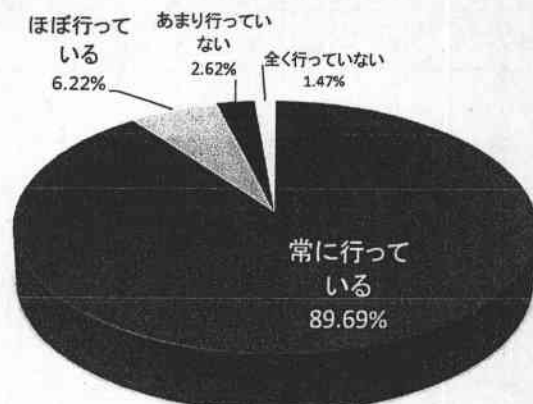
### 輸血用血液製剤

(赤血球、血漿、血小板製剤)

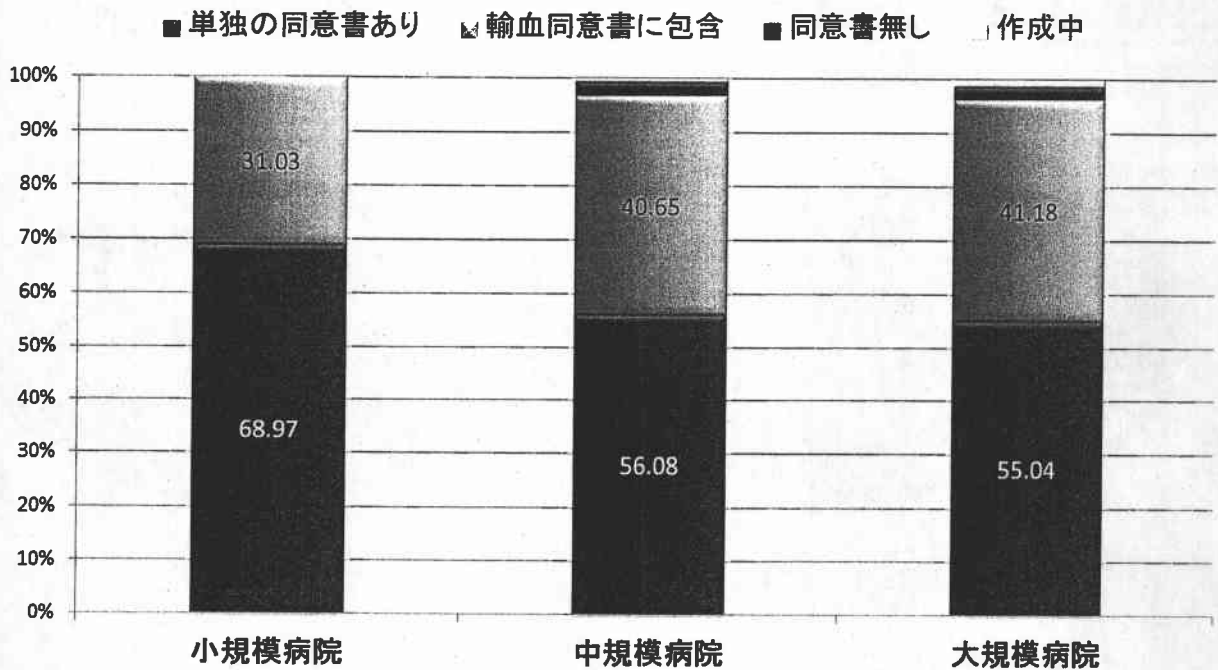


### 血漿分画製剤

(アルブミン、免疫グロブリン製剤)



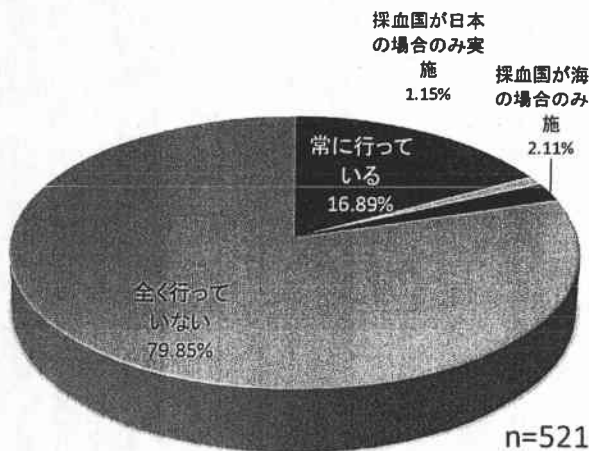
# 血漿分画製剤の説明・同意書の有無



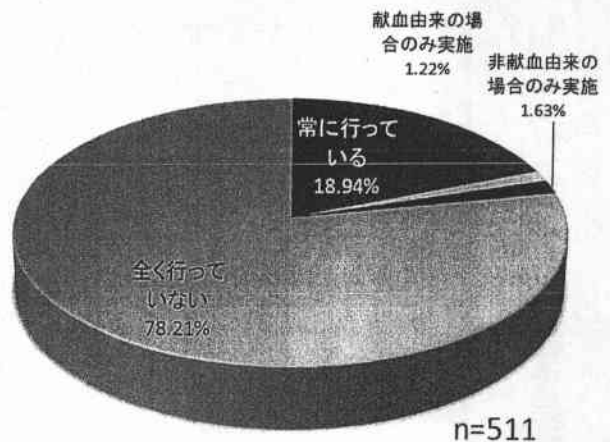
# 血漿分画製剤投与時の情報提供

2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査報告書

## 採血国情報 (国産、海外)



## 献血・非献血の別



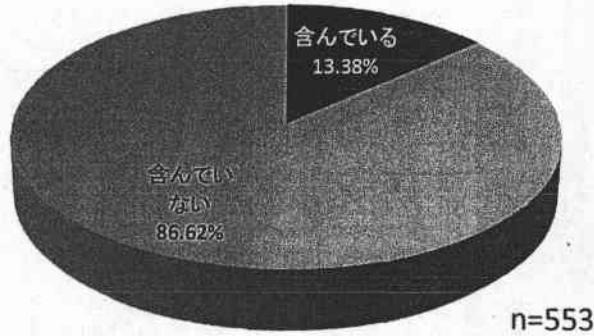


# 輸血同意書に含まれている情報

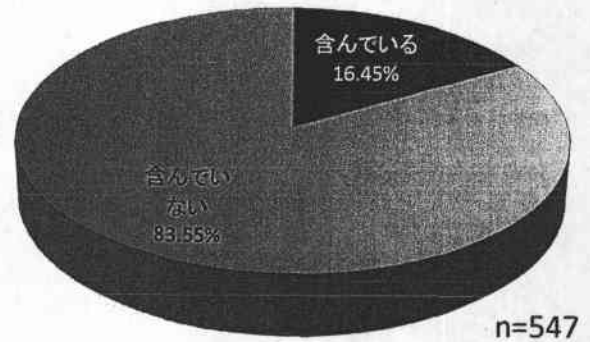


2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査報告書

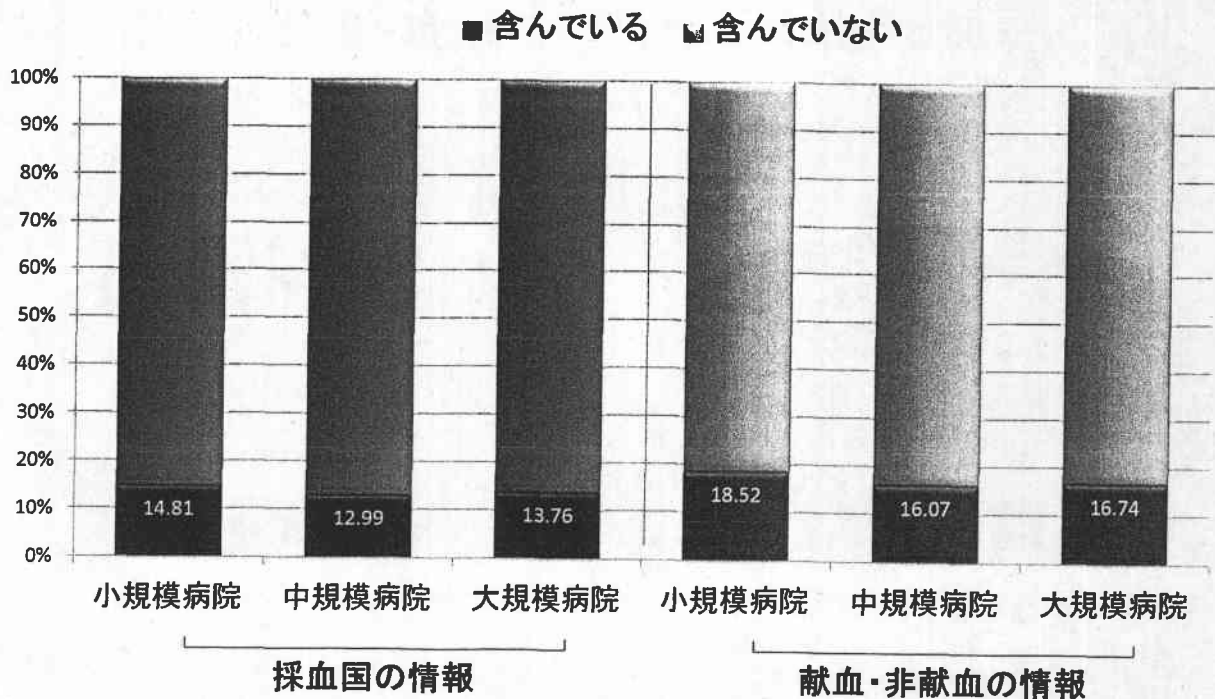
## 採血国情報 (国産、海外)



## 献血・非献血の別



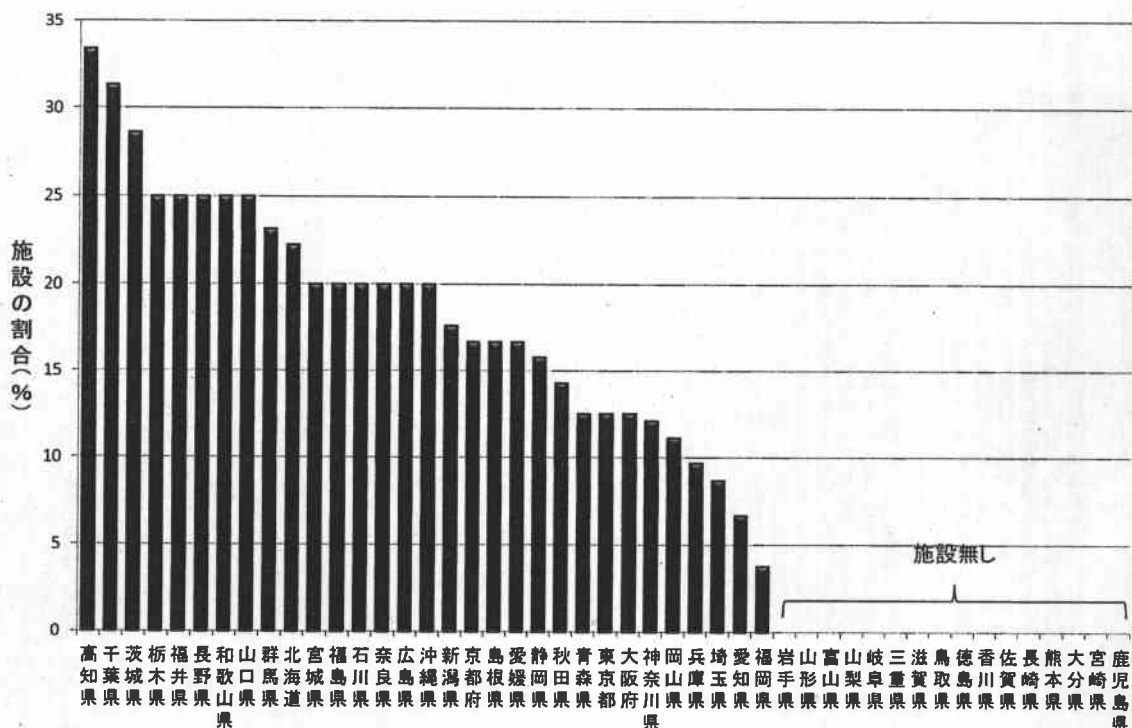
## 血漿分画製剤の同意書に採血国や献血・非献血の情報を含んでいるか



# 同意書に原料血液の「採血国」情報を含んでいる施設の割合



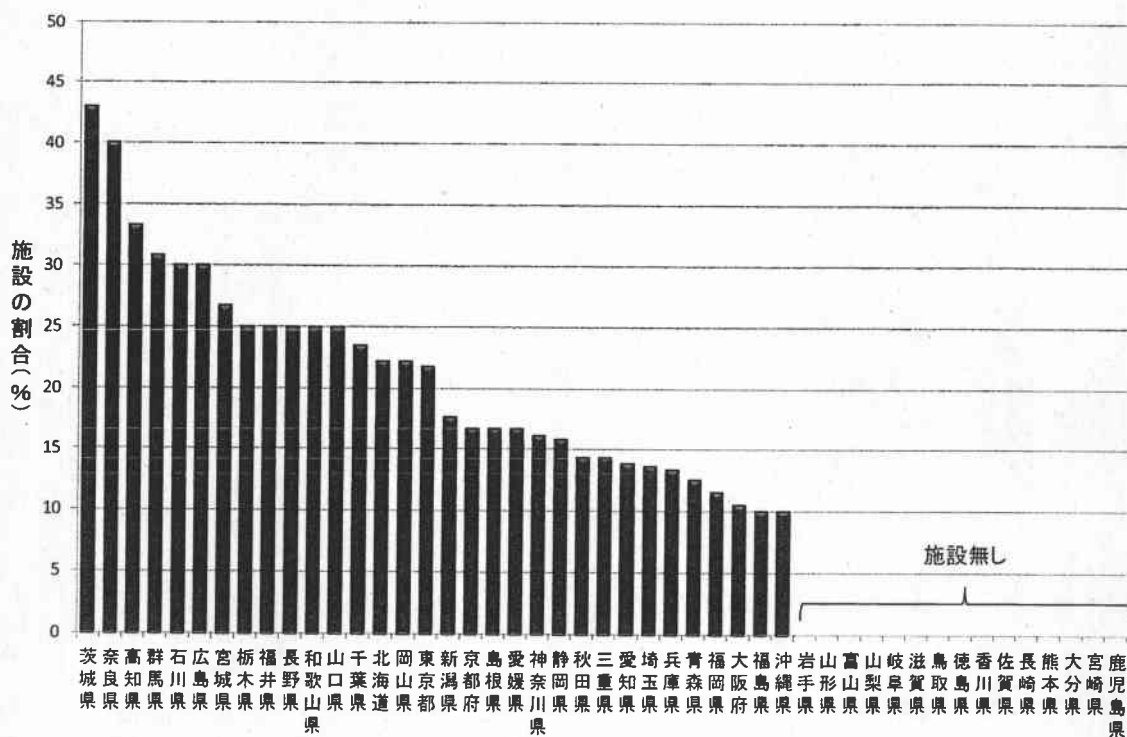
2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する詳細調査報告書



# 同意書に「献血・非献血の別」情報を含んでいる施設の割合



2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する詳細調査報告書

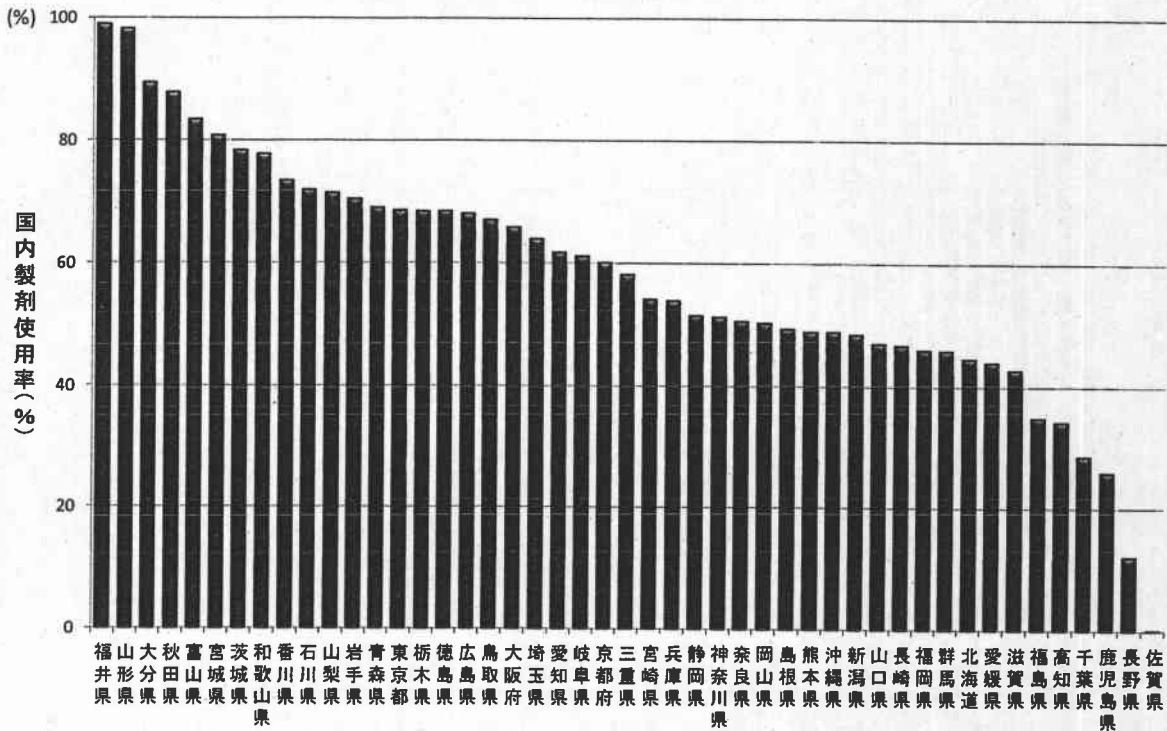




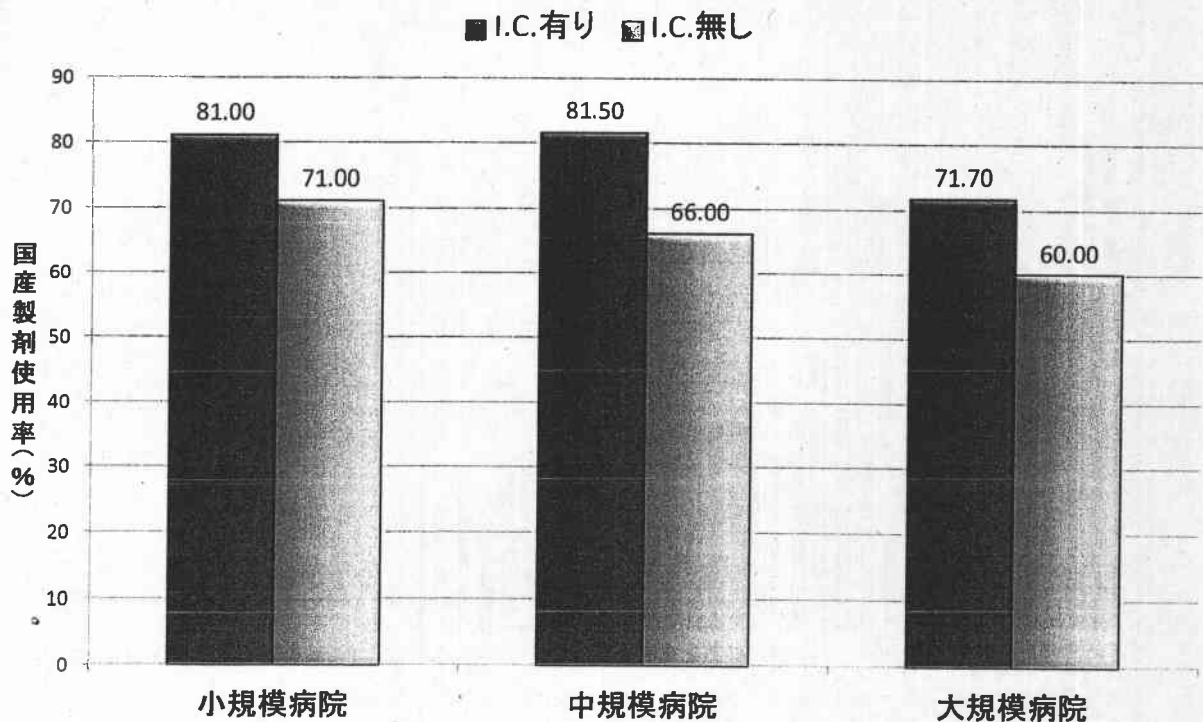
# アルブミン製剤の国内自給率



2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する詳細調査  
300床以上の671施設からの報告結果より作成



## 採血国のI.C.の有無別の自給率

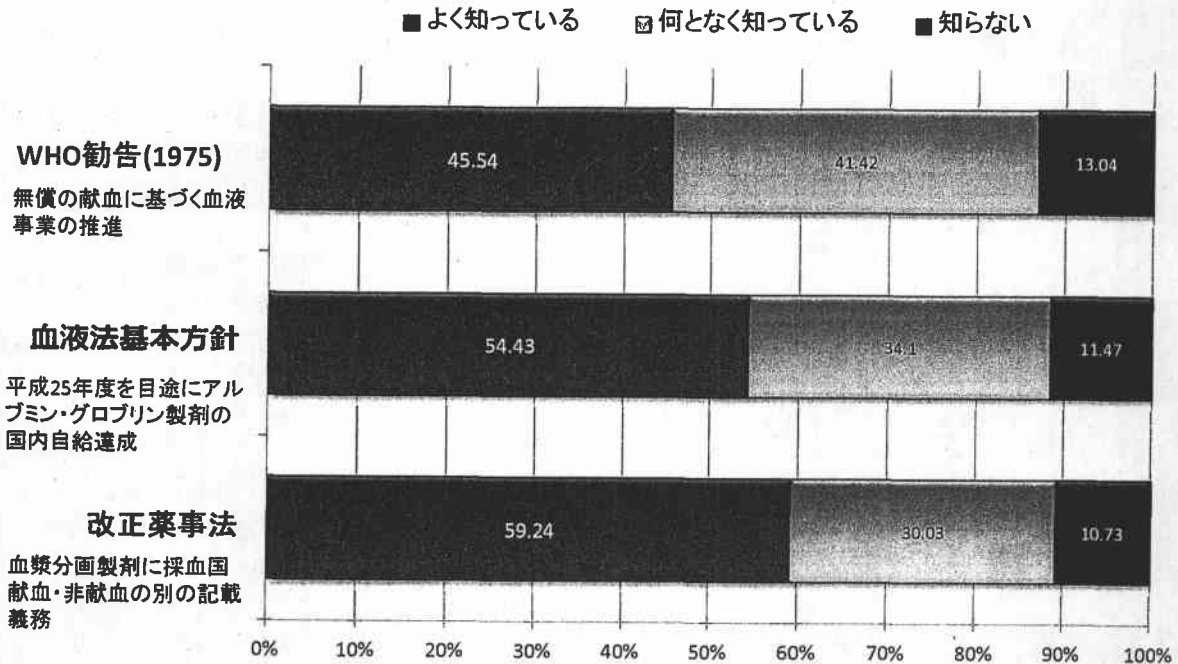


(出典) 2009年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査報告書 日本輸血・細胞治療学会

# 血漿分画製剤の国内自給についての情報

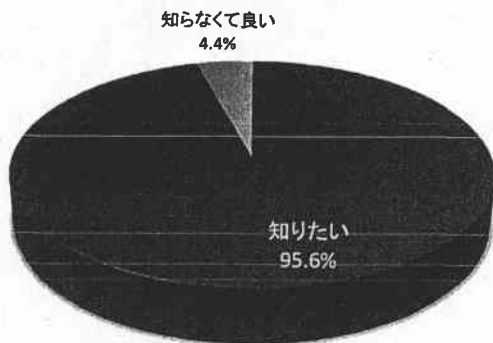


2010年輸血業務・血液製剤年間使用量に関する総合的調査報告書

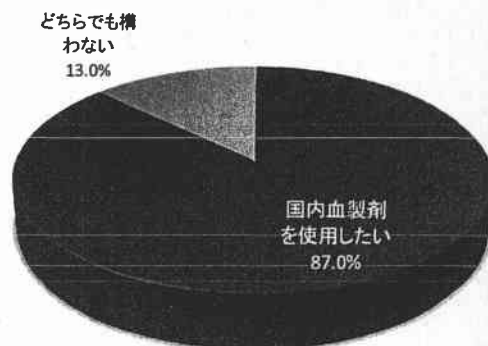


## 手術を控えて自己血採血に来院した患者に対する意識調査(虎の門病院)

Q:アルブミン製剤の採血国を知りたいですか？



Q:国内献血製剤と海外血製剤のどちらを使いたいですか？

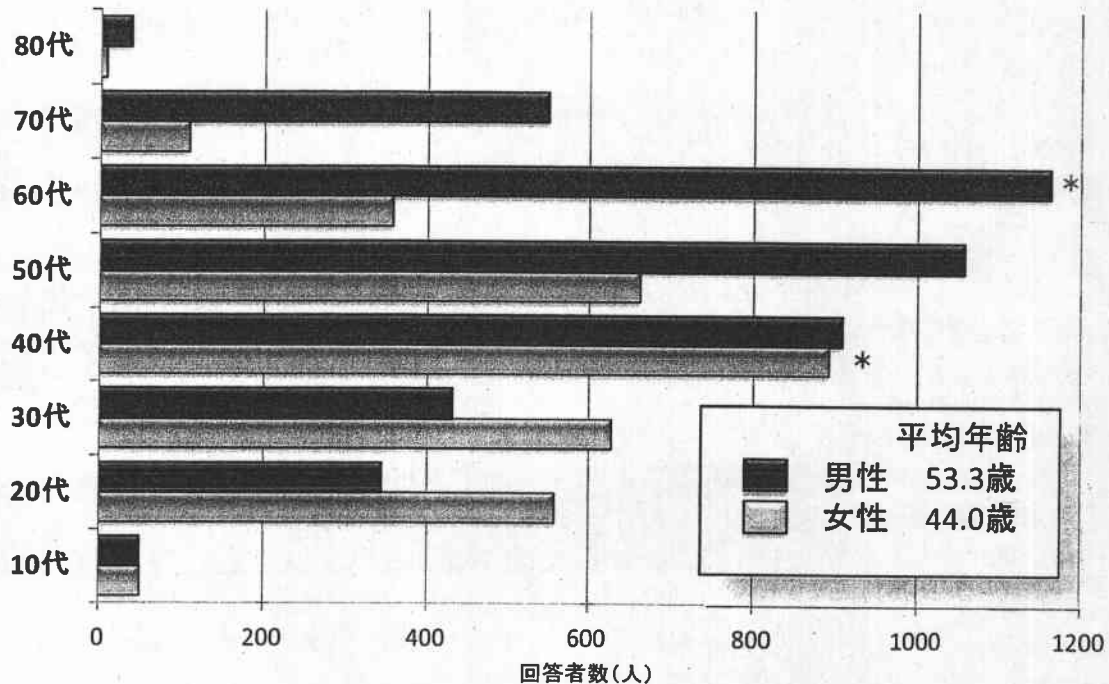


2006年2月～3月 虎の門病院輸血部調査

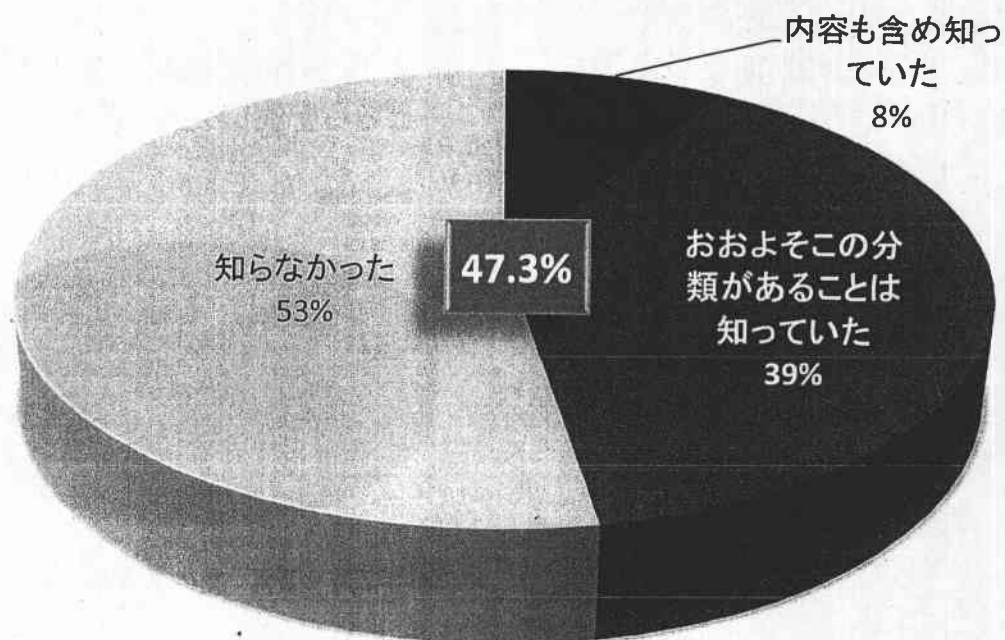


# 「献血と血液製剤」認識・意識調査

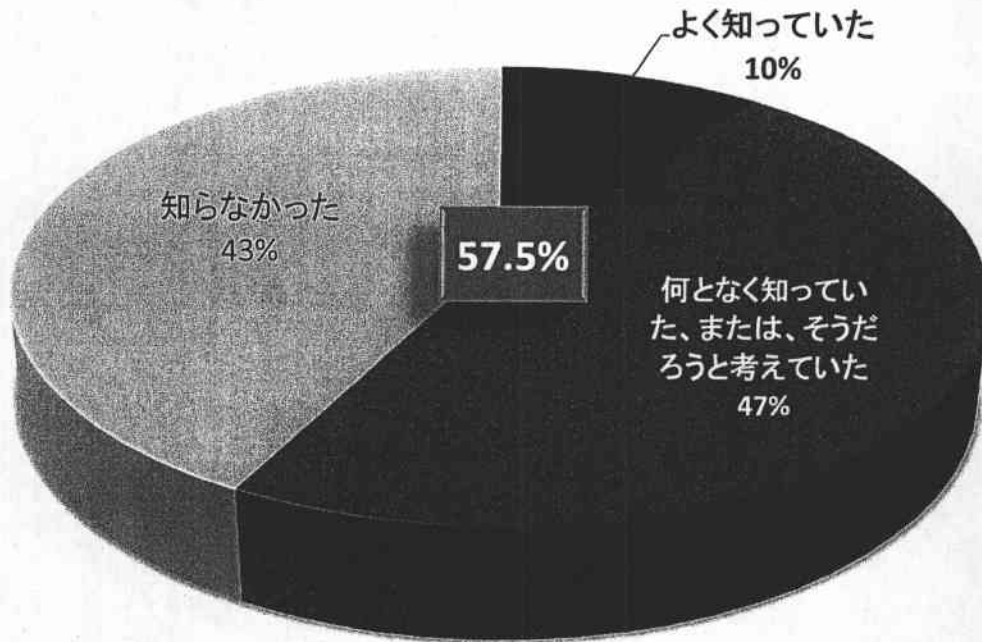
対象：全国の輸血・献血等に関心のある生活者 2010年8月実施 回答人数：7803人



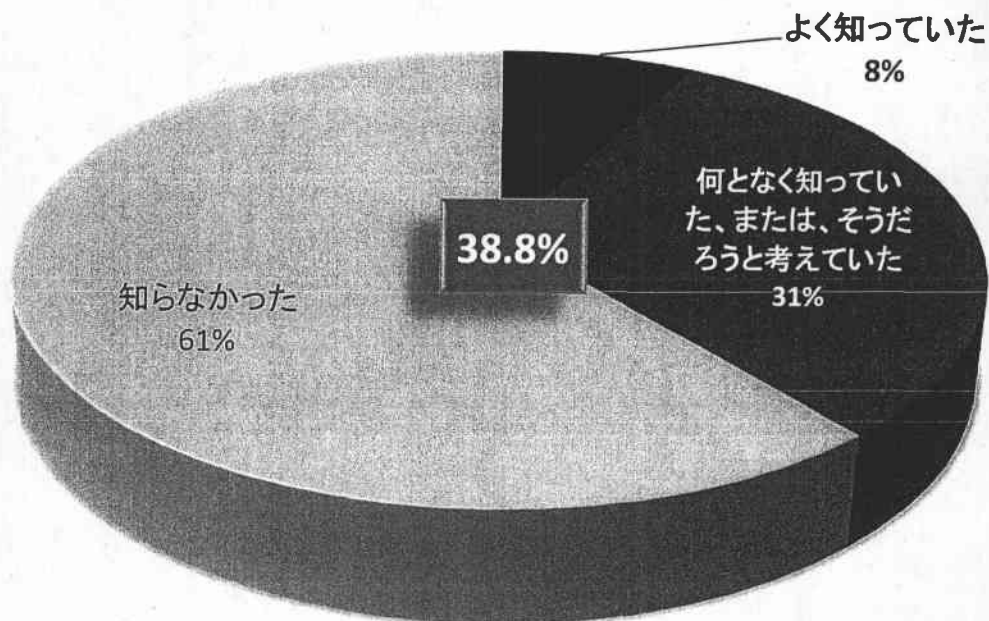
Q: 血液製剤には輸血用血液製剤と血漿分画製剤の二つに分類されることを知っていますか？



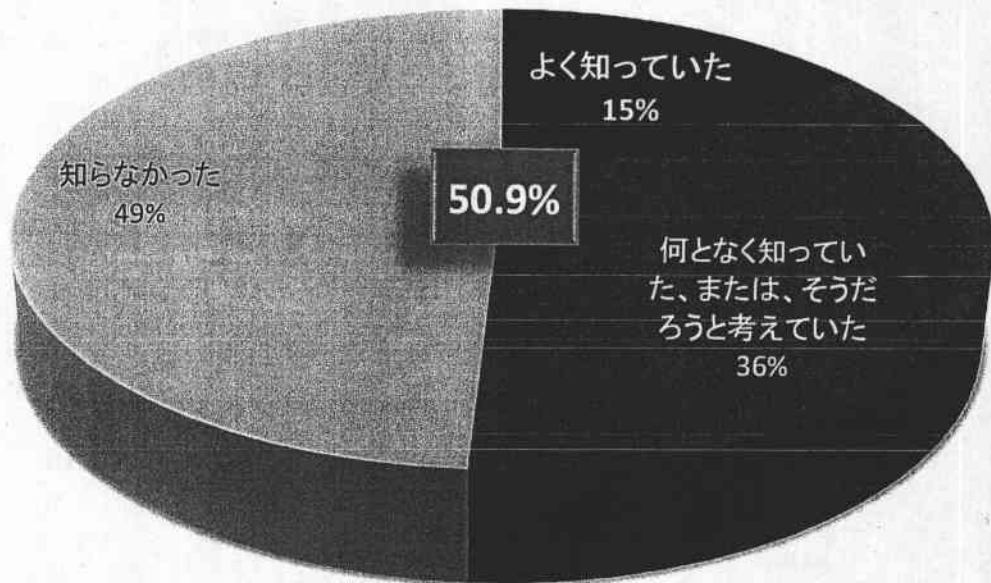
Q: 日本で使用される「輸血用血液製剤」は、100%が国内献血由来であることを知っていますか？



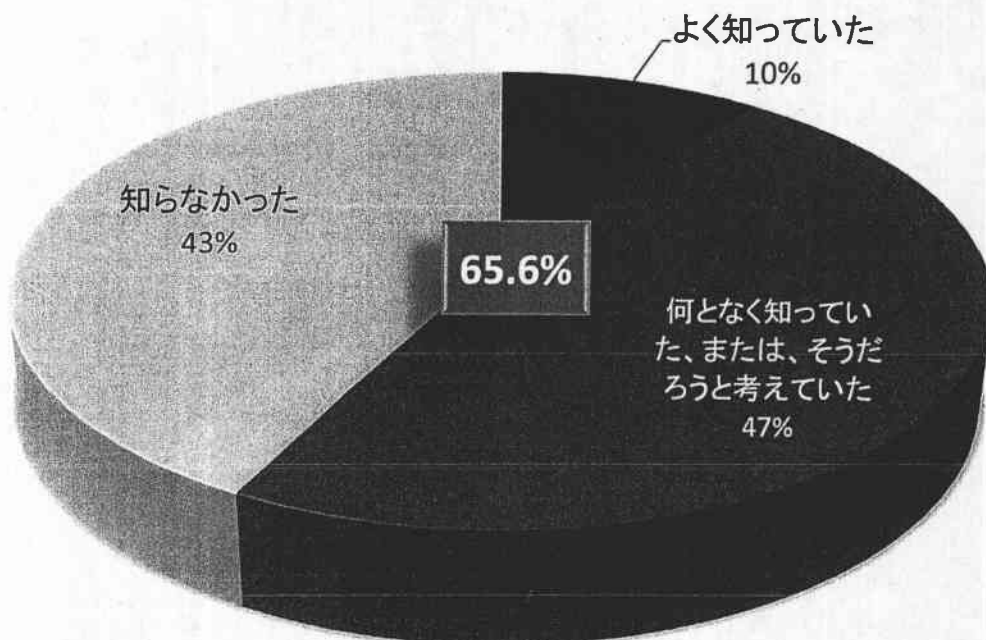
Q: 日本で使用される「血漿分画製剤」には、輸入製剤(海外の原料から製造され、輸入されているもの)が含まれていることを知っていますか？



Q:原料血漿の確保方法には、「献血(自発的な無償の献血)」と「非献血(有償による血液の提供)」があることを知っていますか？

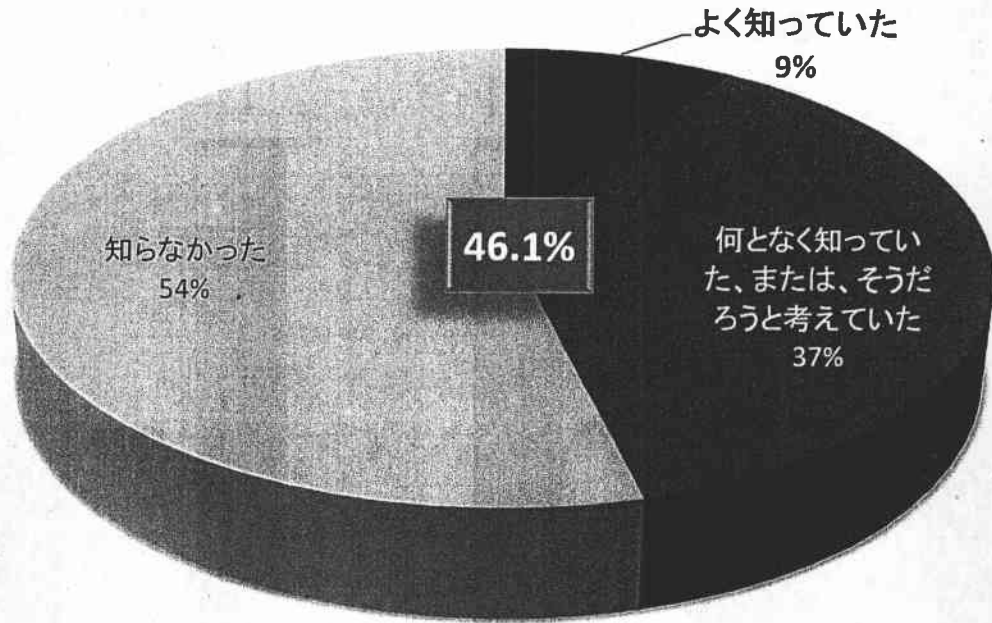


Q:日本国内での血液製剤の原料確保の方法は「献血」のみであることを知っていますか？

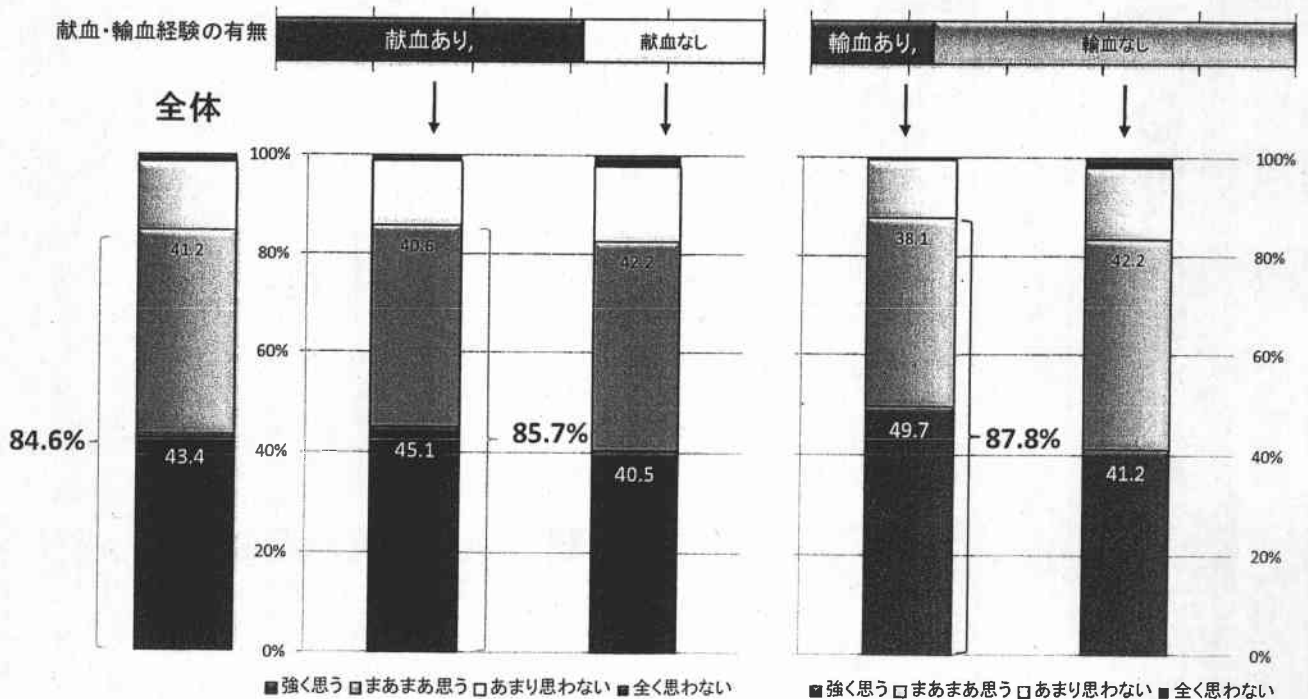




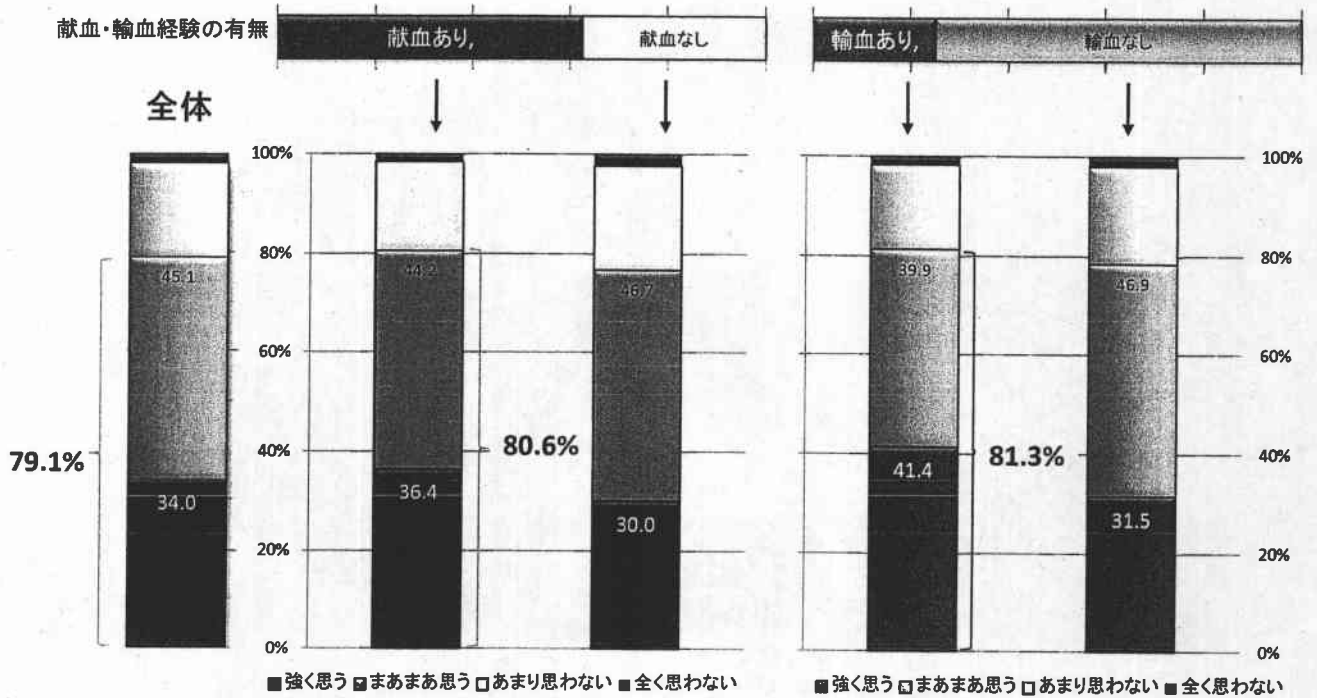
Q: 日本においては「血液法」に象徴されるように日本国内で使用される血液製剤は今後100%国産製剤を用いる方針であることを知っていますか？



Q: 血漿分画製剤の原料となる血液の採血国を知りたいですか？

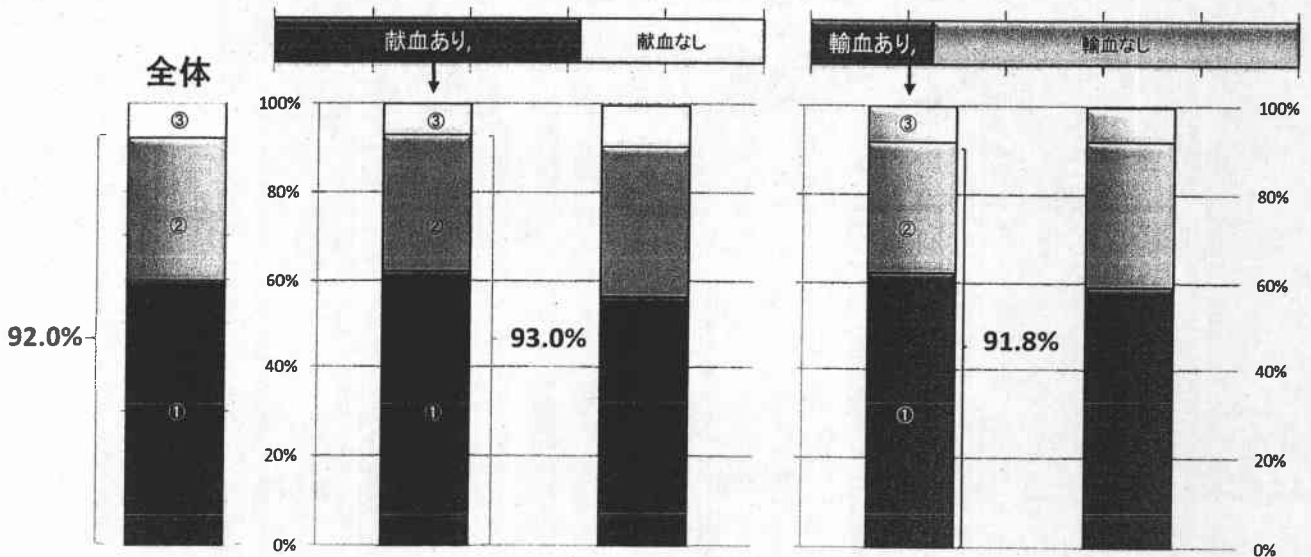


## Q: 血漿分画製剤の原料となる血液の採取方法 (献血・非献血の区別)を知りたいですか？



## Q: 血液製剤の「国産」「輸入」のどちらを希望しますか？

<献血・輸血経験の有無>

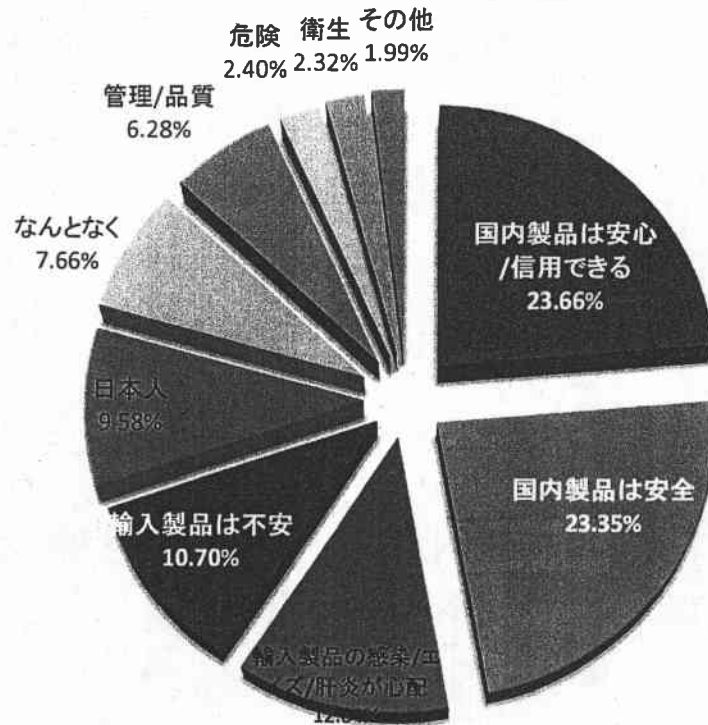


	全体	献血あり	献血なし	輸血あり	輸血なし
①国産製剤を強く希望する	60.0%	62.2%	56.4%	62.4%	59.2%
②どちらかという国産製剤を希望する	32.0%	30.8%	34.0%	29.4%	32.8%
③どちらでもかまわない	7.7%	6.9%	9.1%	8.0%	7.6%
④どちらかという輸入製剤を希望する	0.3%	0.2%	0.6%	0.2%	0.4%
⑤輸入製剤を強く希望する	0	0	0	0	0

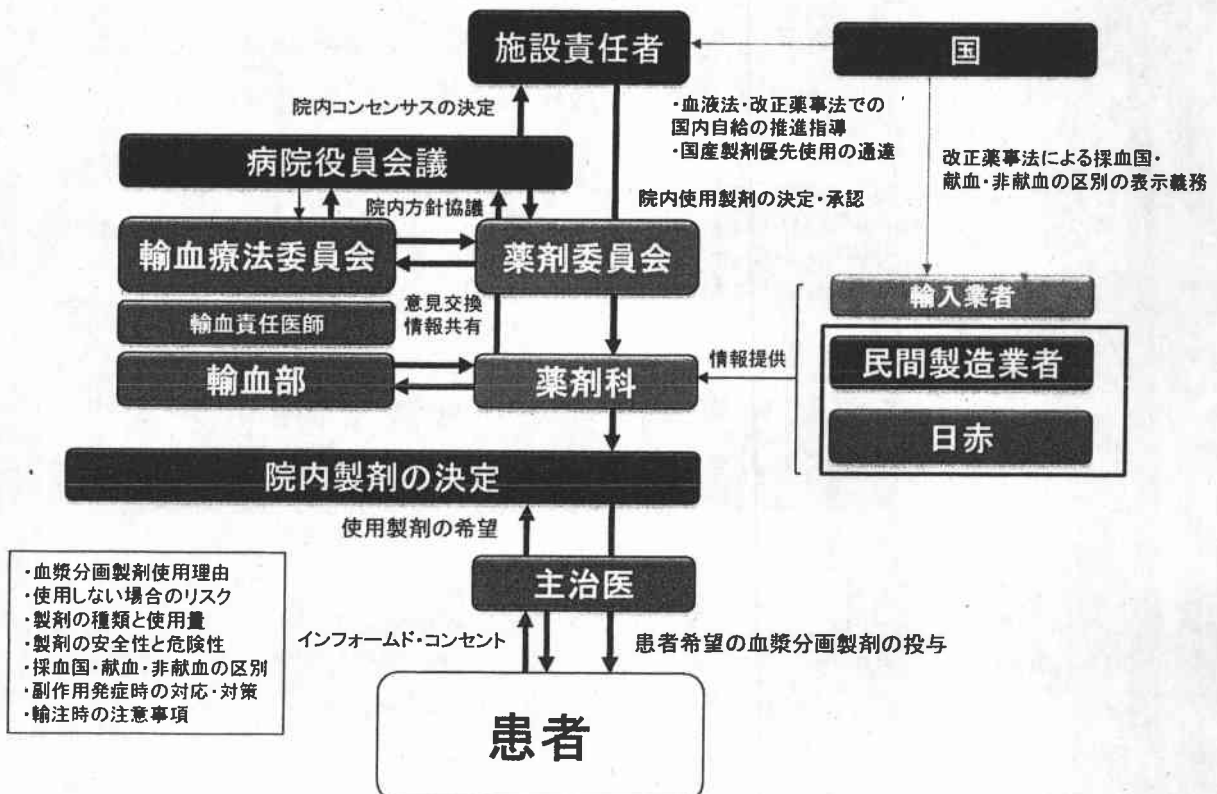
# 国産製品を希望した理由

QLife「献血と血液製剤」認識・意識調査2010年8月実施

フリーコメント  
 総人数: 5572名  
 総項目数: 7418



## 血漿分画製剤の国内自給について

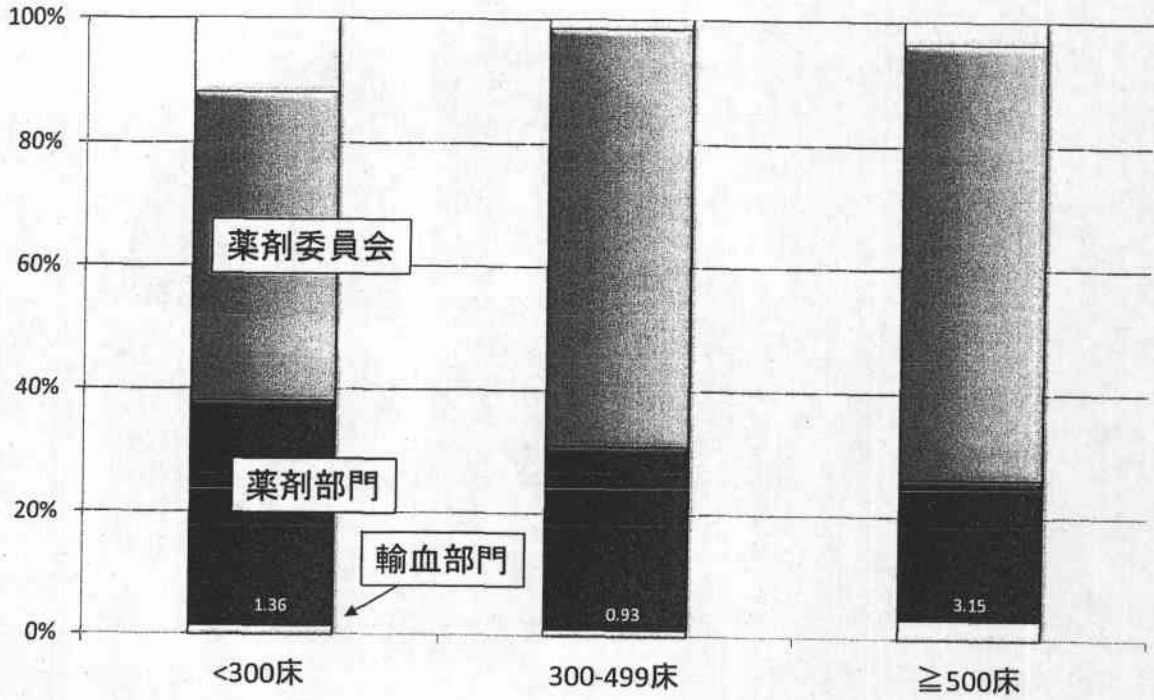




# アルブミン製剤採用を決定している部門

● 輸血業務・血液製剤年間使用量調査  
 ☆ アルブミン製剤の使用量等に関する調査、インフォームド・コンセントに関する調査

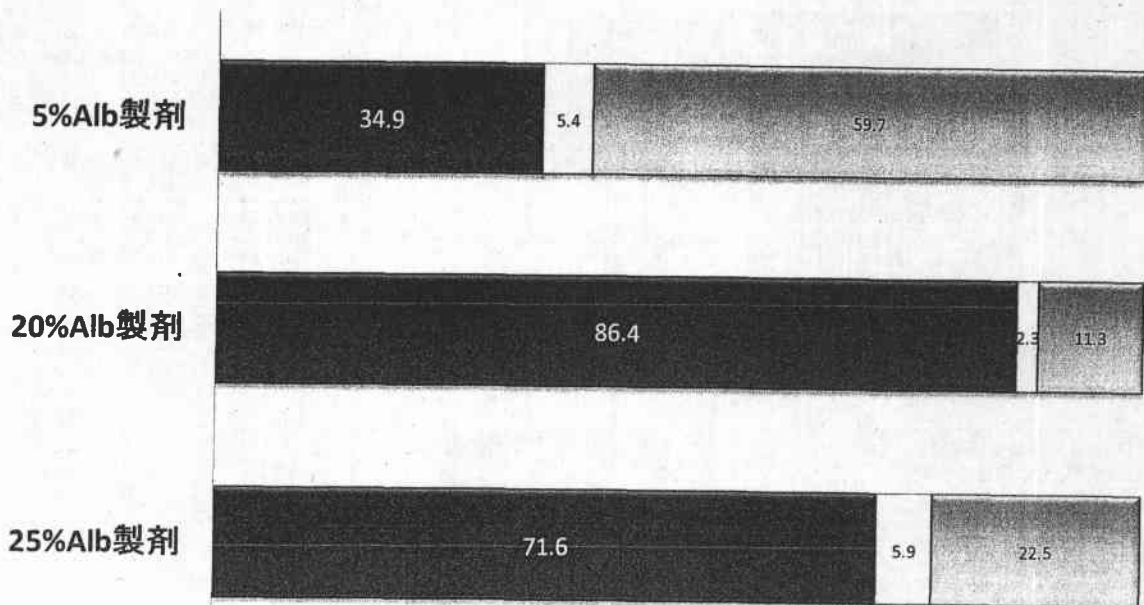
□ 輸血部門 ■ 薬剤部門 ▨ 薬剤委員会 □ その他



# 施設におけるアルブミン製剤の採用状況

● 輸血業務・血液製剤年間使用量調査  
 ☆ アルブミン製剤の使用量等に関する調査、インフォームド・コンセントに関する調査

■ 国産のみ □ 両者採用 ▨ 海外産のみ



# アルブミン製剤の採用状況



アルブミン製剤の使用量等に関する調査、インフォームド・コンセントに関する調査(2009年)

		5%Alb		20%Alb		25%Alb	
		施設数	%	施設数	%	施設数	%
<300床	国産のみ	196	39.9	279	88.6	546	74.0
	海外産のみ	285	58.0	33	10.5	175	23.7
	両者採用	10	2.1	3	0.9	17	2.3
300-499床	国産のみ	78	30.8	89	87.3	142	66.7
	海外産のみ	158	62.5	11	10.8	49	23.0
	両者採用	17	6.7	2	1.9	22	10.3
≥500床	国産のみ	52	27.2	82	78.8	112	67.1
	海外産のみ	115	60.2	15	14.4	27	16.2
	両者採用	24	12.6	7	6.8	28	16.7

## 血漿分画製剤はなぜ国内自給すべきなのか？

### ■ 医学的

- ✓ 薬害エイズ・肝炎事件の悲劇を二度と起こさない
- ✓ Traceability (血液提供者まで遡ることが保証されている)
- ✓ 安全性(予測困難な新興感染症への暴露リスクが相対的に低い)

### ■ 倫理的

- ✓ 献血100%の理念(国際的公平性・WHO勧告)
- ✓ 国民の国産製品への希望

### ■ 社会的

- ✓ 危機管理(世界情勢、安定供給体制)

### ■ 法的

- ✓ 血液法・改正薬事法で規定

## 血漿分画製剤のI.C.のあり方(1)

- 血漿分画製剤使用時のI.C.取得は89.7%であり、輸血用血液製剤使用時より低い
- 輸血用血液製剤は輸血料算定のために文書での同意書取得が義務付けられているが、血漿分画製剤では徹底していない。
- 血漿分画製剤投与時に採血国や献血・非献血の情報を提供している施設は、それぞれ16.9%、18.9%であり、輸血説明同意書にその情報を含んでいるのも、13.4%、16.5%と低かった。
- この採血国や献血・非献血の情報提供率は施設の規模では差はなく、15都道府県では同意書内に全くその情報が含まれていなかった。

## 血漿分画製剤のI.C.のあり方(2)

- 各アルブミン製剤のうち海外産のみしか院内に置いていない施設が、5%、20%、25%製剤で、それぞれ59.7%、11.3%、22.5%存在する。
- ほとんどの施設において、血漿分画製剤の採用を決定するのは、薬剤部門もしくは薬剤委員会であり、輸血部スタッフの参画は少ない。
- 患者もしくは一般生活者にアンケートを行うと、90%程度の方が、採血国や献血・非献血の情報を知りたいし、国内献血製剤の投与を希望していることが判明した。
- 患者へのインフォームド・コンセントの重要性が医療現場のあらゆる場面で謳われている中で、血漿分画製剤投与には十分な情報が提供されていないことは大きな問題である

# 特殊製剤国内自給向上対策事業(案)

## 現状と課題

- 血液法において「国内で使用される血液製剤は、原則として国内の献血により得られた血液を原料として製造される体制の構築を目指す。」と規定。
- 抗HBs人免疫グロブリン※等、特殊な免疫グロブリン製剤は、国内自給率は極めて低い。  
(H22年度 抗HBs人免疫グロブリン製剤の国内自給率 2.0%)  
※ B型肝炎に対する抗体(免疫)を持っている人の血液から、抗体(免疫)を抽出したもの。  
母子感染予防・医療従事者の注射器の針刺し時の感染予防に使用。

## 国内自給向上に向けた取組

### 事業の流れ

1. ワクチン接種プログラム事業の周知  
・ 医療機関への協力要請
2. 参加医療機関の登録
3. ワクチン接種
4. ワクチン接種後の有効性、安全性評価
5. ドナー登録
6. 献血  
・ 製剤としての品質チェック

### 基盤整備

#### 協力医療機関ネットワーク構築

- 医療機関・医療従事者に対する周知に係る経費
- 参加医療機関のネットワークづくりに係る経費  
(情報共有のための会議の開催等)

#### ワクチン接種者等情報のデータベース化

- 情報のデータベース化
  - ・ ワクチン接種者：ワクチン接種後の抗体価、副作用情報
  - ・ ドナー登録者：経年的な抗体価等
  - ・ 製剤としての品質確認
- 日赤の既存のデータベースとの統合

**抗HBs人免疫グロブリン製剤の国内自給率の向上**  
(本事業の成果は、他の特殊免疫グロブリン製剤の国内自給率向上のモデルとなる)

輸血用血液の規格

項目	規格(輸血用血液の)	備考
1 輸血量(升)	1/30万~1/40万	細菌汚染、C型肝炎、B型肝炎
2 Hb(%)	1/100万以下 (正確な数値は不明)	日本での検査例がありません。
3 輸血用血液	未開封包装 1/1万以下(平均99%以上) 血中成分の検出検査では血液 異物が検出されない	輸血した血液中に含まれる白血球が献血者の 病源を容易に伝染する副作用で、輸血用血液 製剤に血液製剤を伴うことがあり得る 可能性があります。
4 輸血用血液の検査	1/5,000~1/1万 (平均99.5~99%) (正確な数値は不明)	主として、輸血した血液中に含まれる白血 球が献血者の副作用で、血液を伝染し ます。
5 輸血用血液	1/1万~1/10万 (正確な数値は不明)	輸血の副作用で発生している場合に発生し ます。
6 輸血用血液	検査 1/1,000 重症 1/1万	血液製剤が適合しない輸血用血液では輸血 を受ける患者でんが持っている抗体と反応し て、溶血が生じ、腎臓障害などの副作用が 起こります。
7 アルブミン 製剤	検査 1/10~1/100 重症 1/1万	死傷と副作用は、まれな副作用ではありま せん。副作用を軽減するために、投与時、輸 血に注意してください。
8 凍結乾燥 赤血球 製剤による感染		予防されています。

血漿分画製剤は安全なんでしょうか？

血漿分画製剤は最近行われて安全になってきましたが、ごくまれに副作用や合併症があります。

- 血漿分画製剤によるウイルス感染症(B型肝炎、C型肝炎、HIV感染症、成人T細胞性白血病ウイルス感染症)の  
より予防効果は、輸血用血漿製剤と同様、スクリーニング検査の進歩により近年、極めて低くなってしま  
した。さらに、アルブミン製剤などは熱処理滅菌法などで、ウイルスの不活化がなされ、感染予防効果が  
はるかに高く保たれています。
- アルブミン製剤によるアレルギー反応はめったにありません。
- まれに血漿分画製剤によって副作用が生じることがあります。アナフィラキシー反応、溶血、血圧低下、呼吸  
困難、尿量減少などが起こることがあります。
- 血漿分画製剤の副作用を適切に認識するために、献血の健康や適切な献血者の検査を実施することが  
あります。
- 感染症など重篤な副作用が生じた場合は、医師の診察室/緊急治療室に連絡します。

輸血・血漿分画製剤の使用記録の保管は？

使用記録は20年間保管することが法律によって定められています。

(使用履歴表、処方、検体票、処方箋、処方箋控え)

ご存知ですか？  
健康被害救済制度

生薬製剤製造品回収救済制度



医薬品の副作用等による健康を害しけられた方を救済する公的救済制度です。  
【血漿分画製剤(血漿製剤)】【生薬製剤(生薬製剤)】の対象となります。

<生薬製剤製造品回収救済制度>

- 製造時による欠陥が原因となる副作用や健康被害の発生は、一定の基準を満たす場合に  
限って行われます。また、健康被害及び被害を受けた方の  
健康被害の程度が異なります。
- 製造時欠陥が原因となる副作用や健康被害が  
発生した場合、平成16年4月1日以後の製造品が  
対象となります。
- 輸血や人の健康などを目的とした医薬品(生薬製  
剤)も対象に適用しはかかわらず発生した副作用  
や健康被害による健康被害が対象となります。
- 健康被害等の発生には、医師の診断及び検査とそ  
の経過からなる輸血などの医療行為の証明が必要で

- す。そのため、医師の診断書、健康被害を認める  
医師の診断書に提出したことが必要になり  
ますので、健康被害の発生について医師の診断書  
を提出してください。
- 健康被害等の発生は、健康被害を受けたご本人  
が申し込まれる必要があります。健康被害等の  
発生を認めてから健康被害救済制度を利用  
行うことができません。
- 健康被害、健康被害等の発生は健康被害救済制度  
の対象となっており、健康被害等の発生から  
申請していただく必要があります。



副作用等では輸血副作用を避けるため輸血は最小限にとどめ、適切な血漿製剤を用いるよう努めています。  
貴方の説明書をご覧になってわからないことがありましたら、遠慮なくご質問ください。

※健康被害の発生には医師の診断及び検査と、その経過からなる輸血などの医療行為の証明が必要となります。

輸血 血漿分画製剤  
使用の前に

輸血・血漿分画製剤の説明書



輸血用血液製剤及び血漿分画製剤使用時の  
効果的デザインフォーム(コンセンサス)の活用に関する資料



### 輸血用血液製剤／血漿分画製剤とは？

輸血用血液製剤は全て献血由来の血液成分で、濃厚赤血球製剤、濃厚血小板製剤、新鮮凍結赤血球製剤があります。血漿分画製剤は、血液成分をさらに分けて作られます。

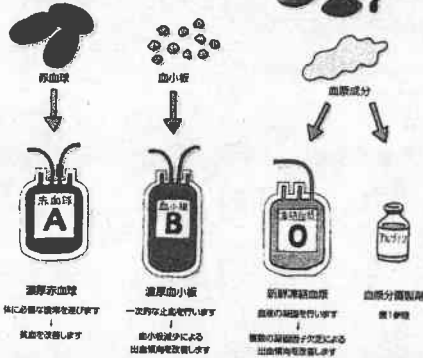


表1. 血漿分画製剤の効用・使用目的

製剤名	効用・使用目的
アルブミン製剤	アルブミンが減少した場合や血漿量が少なくなった場合に用い、むくみ、腫れ、尿量などの改善効果や、血圧を安定させるなどの効用があります。
免疫グロブリン製剤	感染症を予防する効果が認められます。また、免疫を調整し川崎病、特発性血小板減少性紫癜病、ギランバレー症候群、慢性炎症性腎臓病・多発性関節炎を改善する効果があります。
免疫グロブリン製剤 アンチDロビン製剤	血液成分が欠乏することによって生じる、出血や血栓などを改善するために用いられます。
フィブリン製剤	凝固因子を含む血栓溶解剤で、手術時の止血などに用いられます。

### どんなときに輸血用血液製剤／血漿分画製剤が必要になるのでしょうか？

出血、手術、貧血、血小板減少、凝固因子低下、悪性腫瘍などです。



### 輸血用血液製剤／血漿分画製剤を使用しなかったときの危険性は？

出血性ショック、心不全など重症・致命的な合併症が起きる可能性があります。

※例示により異なりますので、説明書から詳しくご確認ください。

### 必要な輸血用血液製剤／血漿分画製剤の種類・量は？

病状により異なりますので、製剤名が具体的に判別します。



#### 血漿分画製剤について

- 血漿分画製剤は人の血液から特定の成分を抽出し、凍結乾燥し、真空包装したものである。凍結乾燥により細菌の増殖を抑制する効果があり、輸血時の感染リスクを低減させることができる。
- 血漿分画製剤は、輸血時の凝固因子を補充するために用いられる。凝固因子不足による出血傾向を改善する効果がある。
- 血漿分画製剤の原料は、献血者から採血された血液から抽出される。
- 血漿分画製剤の原料は日本と外国の両方から採血され、同様の品質を確保している。

製剤名	成分	成分の由来
濃厚赤血球製剤	赤血球	献血者(有償献血)
濃厚血小板製剤	血小板	献血者(有償献血)
新鮮凍結赤血球製剤	赤血球、血小板、凝固因子	献血者(有償献血)



### 輸血／血漿分画製剤をさける方法がありますか？

輸血「自己血輸血」ができる場合があります。

- 患者さん自身の血液を予め採取しておき、手術時の出血に使える方法です。
- 閉鎖式輸血の副作用を軽減し、得る安全な輸血療法であり、手術までに時間的余裕がある人には有効です。
- 自己血輸血は、輸血感染症など必要な検査を行います。
- 高度の貧血や全身性の臓器障害、大出血不安などの場合は、自己血輸血を行うことができません。

血漿分画製剤・血漿分画製剤に関する治療法があれば、それを優先します。



### 輸血は安全なのでしょうか？

献血者のスクリーニング検査の改善などにより輸血は安全性が高くなり、輸血後肝炎などは極めて少なくなりました。しかし、感染性が完全にゼロではありません。副作用の留意は次のページを参照して下さい。

- 血液の安全性は高くなってはいますが、万一の輸血副作用の発生に備えて、輸血時に必要な検査を実施するとともに、献血者の健康(献血の適否)に留意して輸血を確保します。
- 輸血中に副作用が発生した場合、輸血を中止し、副作用の治療を行います。原因究明に必要な検査の採血などをを行います。献血者や手術センターに連絡することもあります。
- 重症な副作用については手術センター／厚生労働省に報告します。

### 輸血後に肝炎などの検査は必要でしょうか？

輸血による合併症・副作用の有無を確認するために、輸血後2〜3か月後に受診して肝炎ウイルスやHIVウイルスなどの検査を受けることが必要です。

- 献血者のスクリーニング検査などで検出できなかった微量のウイルスの輸入が輸血後に判明することがあります。このような場合に備えて、輸血記録と連絡先を保管し、必要な検査を受けて頂くように連絡を行います。これを「自己血」検査といわれます。
- 輸血による肝炎等の感染が発生した場合は手術センター／厚生労働省に報告します。