

遺伝子組換え製剤について

遺伝子組換え製剤とは、次ページ図2-29のとおり、遺伝子操作によって動物細胞又は大腸菌等のDNAの一部に目的とする遺伝子を導入し、治療に必要な目的物質を分泌させて製造した製剤のことです。リコンビナント製剤とも呼ばれています。

血液製剤の代替医薬品としては、現在、血液凝固第Ⅷ因子とインヒビター製剤の一種である血液凝固第Ⅷ因子が実用化され、市場に流通していますが、日本国内では製造されておらず、海外からの輸入に頼っています。

これらの製剤は、有効成分を製造する過程で人の血液を使わないため、感染症のリスクが低いといわれています。

ただし、培養工程で人の血漿を用いたり、安定剤

として血漿分画製剤を使用しているものは、薬事法上の「特定生物由来製品」に指定されており、安全性に関して血液製剤と同様の規制が課せられています。人の血漿を用いていないものは「生物由来製品」に指定されています。いずれにせよ、これらは血液製剤の代替医薬品として、同じ医療現場で用いられることから、血液製剤と同様に、使用に際しての説明と同意や、使用記録の保存が必要です。

図2-24から図2-28のとおり、遺伝子組換え製剤にも副作用に関する報告が寄せられていますが、HBV、HCV、HIV、HTLV-1、ヒトパルボウイルスB19については、平成9年から現在に至るまで、感染が確認された事例は報告されていません。

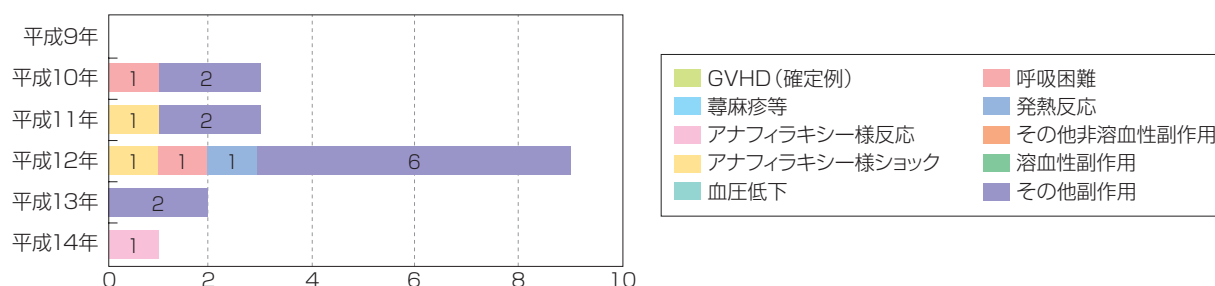


図2-24 遺伝子組換え製剤の国内の副作用報告 (疑い例含む)

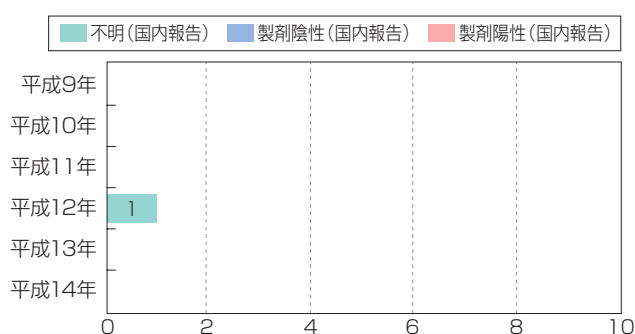


図2-25 HBVに関する国内の報告状況

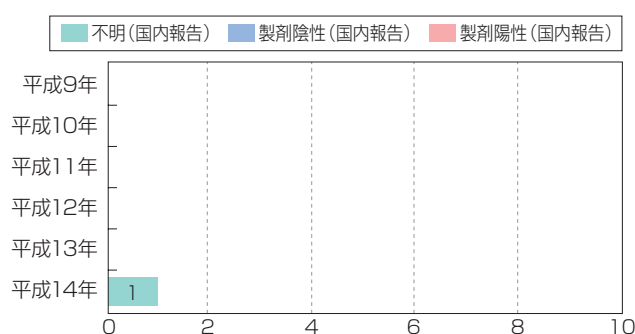


図2-26 HCVに関する国内の報告状況

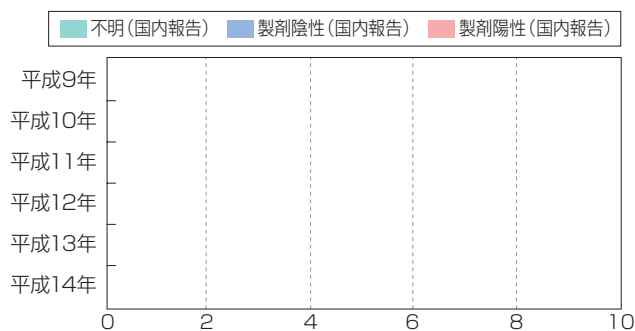


図2-27 HIVに関する国内の報告状況

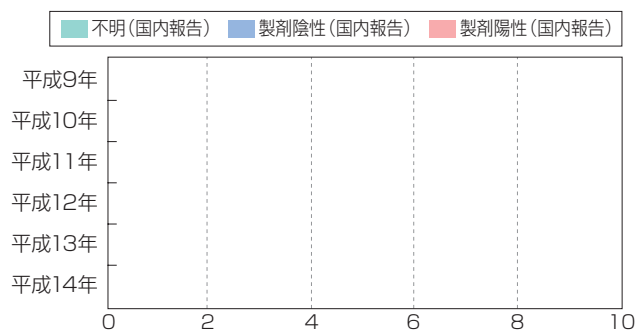
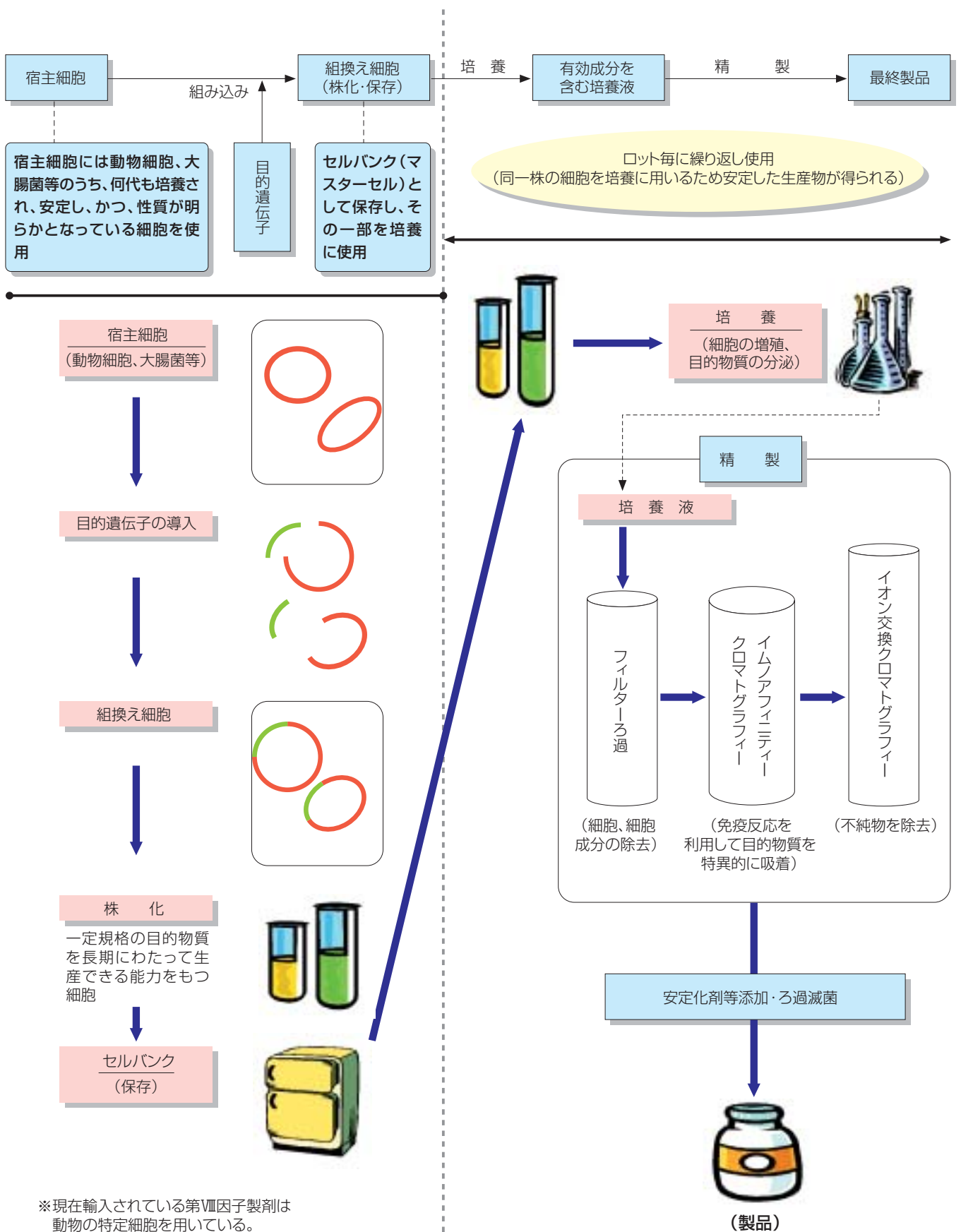


図2-28 B19に関する国内の報告状況

(輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成)



リコンビナント：遺伝子操作によるDNAの組換え分子を生細胞に移行して組換え体をつくること

図2-29 リコンビナント製剤の製造工程

供血者からの遡及調査について

遡及調査とは、製剤による副作用や感染症の発生原因を、その原料まで遡って調査するものです。

15ページ以降で見てきた副作用報告や感染症報告は、「受血者からの遡及調査」であり、製剤の投与を受けた側で製剤の異常が発見された後、その原料を遡って原因を究明します。

もう一つの遡及調査が「供血者からの遡及調査」であり、供血者の側で異常があった場合に、その血液に由来する製剤や、以前に供血した血液に由来する製剤の状況や、製剤の投与を受けた者に異常がないかを調べます。

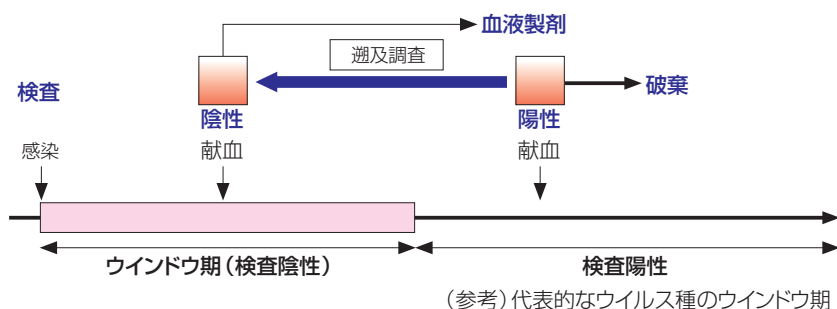
厚生労働省は、平成15年6月以降、日本赤十字社に対し、供血者からの遡及調査の徹底を指示しています。具体的には、図2-30のとおり、ある供血血液が感染症検査で不適とされた場合、以前の供血血液が使われた製

剤の使用状況を調査します。既に投与されていれば、医療機関（主治医）を通じ、投与された者に検査を勧奨します。HBV、HCV、HIVの検査には、医療保険が適用されます。

これは、前回の供血が適であって、今回の供血で不適であった場合、前回の供血血液がウインドウ期に採血された可能性があるためです。

この遡及調査の実施により、表2-12のとおり、NATを実施していても、検査で検出できない例があり、そのためにウイルスに感染した事例もあることが分かりました。

さらに、こうした血液は、輸血用血液製剤だけではなく、血漿分画製剤の原料血漿にも用いられていることが分かりました。



ウイルス種	ウインドウ期（平均期間）	
	抗原・抗体検査	50プールNAT
HIV（ヒト免疫不全ウイルス）	約22日*	約14日*
HBV（B型肝炎ウイルス）	約80日	約46日
HCV（C型肝炎ウイルス）	約82日	約25日

※HIVの場合は、ウイルス血症（感染後1カ月以内）後の「感染性ウインドウ期」。

注意

左図に示した「ウインドウ期」は、あくまで、平均値に過ぎません。この日数は、感染者の状態など、様々な要因により変動します。

また、HIVの場合は、感染後1カ月以内にウイルス血症が起きます。「感染症ウインドウ期」は、感染後ではなく、ウイルス血症が起こった後の日数であることに注意が必要です。

いずれにせよ、これらのウイルスの検査を目的として献血することはやめましょう。

（厚生労働省資料）

図2-30 供血者からの遡及調査について

表2-12 供血者からの遡及調査の進捗状況（平成16年5月25日現在）

調査期間	対象本数 (検体数)	個別NAT 実施本数 (実施率)	個別NAT 陽性本数	情報提供 実施件数	医療機関における 検査実施報告件数	受血者の 検査結果判明件数
平成11年4月1日～ 平成14年6月12日	16,120本 (10,260本)	10,238本 (99.8%)	HBV 207本 HCV 2本 HIV 1本	11,909件	260本	陽転 (HBV) 5件 (HIV) 1件
平成14年6月13日～ 平成15年7月21日	6,419本 (4,464本)	4,464本 (100.0%)		6,267件	【内訳】 使用 228本 調査中 11本 院内廃棄 14本 不明 7本	非陽転 21件 死亡・未検査 69件 退院・未検査 15件 輸血前不明 7件
平成15年7月22日～ 平成16年3月31日	3,449本 (2,656本)	2,472本 (91.3%)		2,676件		

（日本赤十字社報告より厚生労働省作成）

血漿分画製剤は、一定数の血液をプールして製造するため、ウイルス等が混入した血液が1検体のみであっても、複数の製剤が影響を受ける可能性があります。

表2-13のとおり、個別NATでHBV陽性を示した64本の血液のうち、保管中等の理由により使われなかった25本を除く39本、40バッグの血液が、プール血漿として用いられていました。この血漿により製造された製剤は、平成14年の供給実績と比較して、免疫グロブリン製剤の39.0%（国内製品の46.8%）、第Ⅷ因子製剤の23.7%（国内製品の45.6%）、アルブミン製剤の11.2%（国内製品の30.7%）に相当する本数でした。

この調査は国内血漿由来の製剤についてのみ行われたものですが、輸入血漿由来の製剤についても同様に、通常のNATではウイルス核酸が検出されず、個別NATで陽性を示す血液が混入している可能性が常に存在します。

ただし、現在、我が国に流通している血漿分画製剤は、いずれも病原体を除去・不活化する工程を導入しているため、少量の病原体が混入しても、感染のリスクを大幅に減らすことができることも前述したとおりです。

厚生労働省は、平成15年9月から10月にかけて、血液部会において、国内に流通している血漿分画製剤の除去・不活化工程の評価を行いました。そして、ウイルスクリアランス指数(※)が9以上の製剤については、この

ような血液が万が一混入したとしても、ただちに安全性に問題が生ずることはないとの結論を得ました。

ただし、感染時期から見た検査の実施時期又は製剤の処理方法の種類によっては、この条件を必ずしも満たさない可能性もあるため、このような血液が混入したことが確認された製剤については、逐次厚生労働省に報告し、個別に確認することとしています。

また、厚生労働省は、血漿分画製剤の製造・輸入販売業者に対し、添付文書の改訂を求めるとともに、条件を満たさない可能性がある製剤については、製造工程の見直しや、評価のやり直しを指導しています。現在、指導の対象であるのは、国内の血漿を用いて国内で製造されている3品目と、海外の血漿を用いて海外で製造されている3品目です。

なお、そのような製剤であっても、除去・不活化技術の導入以後、HBV、HCV、HIVの感染事例の報告がないことは前述のとおりです。また、海外で採血された場合は、採血された国の遡及調査ガイドラインに従って対処しており、異常が判明した時点で原料血漿バッグが残っていれば回収、それ以外は流通可能としています。

※ウイルスクリアランス指数とは、モデルウイルス（対象とするウイルスと構造が似ているウイルス）に対して製造工程と同様の除去・不活化処理を行ったときに、ウイルスが減少する率（1/10等）を評価し、対数（Log₁₀）で表したものの、「指数が9以上」とは、(1/10)⁹以下に減少することを意味する。

表2-13 個別NAT陽性血液が原料血漿に混入した血漿分画製剤の本数と国内市場への波及状況（平成15年9月25日現在）

陽性検体数	NAT陽性判定済み検体	原料血漿未製造	貯留保管中確保	化血研未使用	対象検体	原料バッグ数
64本	4本	11本	5本	5本	39本	40バッグ

製剤の種類	合計	製剤の種類	合計
アルブミン製剤(本数)	488,909本	第Ⅷ因子製剤(本数)	67,016本
平成14年供給比	11.2%	平成14年供給比	23.7%
平成14年国内血由来比	30.7%	平成14年国内血由来比	45.6%
グロブリン製剤(本数)	581,164本	第Ⅸ因子製剤(本数)	9,349本
平成14年供給比	39.0%	平成14年供給比	26.0%
平成14年国内血由来比	46.8%	平成14年国内血由来比	26.0%
アンチトロンビンⅢ製剤(本数)	161,236本	ヒスタミン加グロブリン(本数)	104,016本
平成14年供給比	49.8%	平成14年供給比	6.7%
平成14年国内血由来比	68.2%	平成14年国内血由来比	27.4%
組織接着剤(本数)	77,217本		
平成14年供給比	23.8%		
平成14年国内血由来比	58.8%		

(平成15年10月24日開催：平成15年度第3回血液部会資料より)

輸血医療の安全性確保のための総合対策について

これまで見てきたように、血液製剤の安全性は、高精度の検査や除去・不活化技術の導入により、数十年前に比べて大幅に改善しています。

しかし、検査・製造体制をいかに充実させたとしても、原料となる血液に問題があれば、安全性を保つことはできません。

昨今の遡及調査の徹底により、感染性ウィンドウ期が比較的短いHIVについても、通常のNATで検出できず、輸血を受けた患者に感染した事例が見つかりました。

こうした事例を踏まえ、厚生労働省は、平成16年3月19日に、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」のフレームワーク（表2-14）を取りまとめ、血液部会 の了承を得ました。

これは、「健康な献血者の確保の推進」から「輸血後感染症対策の推進」に至る各段階において、幅広い関係部局等が連携して、輸血医療の安全性を向上させるものです。

例えば、国の機関は、主に「健康な献血者の確保の推

進」や「検査目的献血の防止」の段階において、普及啓発活動や無料匿名の検査体制の充実を図り、健康な方に継続して献血いただくための環境整備を担当します。

日本赤十字社は、主に検査・製造体制等の充実を担当し、表2-15に示す「8項目の安全対策」を実施します。例えば、NATのプールサイズ縮小により検査精度を向上させ、輸血用血液製剤から白血球を除去して副作用を抑制します。また、除去・不活化技術を輸血用血液製剤にも導入して、感染症のリスクを減らすこと等を検討します。

医療機関に対しても、一層の適正使用を求めるとしており、厚生労働省の関係部局が連携して、輸血医療に関するガイドラインの策定・見直しを行うとともに、輸血を行う医療機関における適正使用及び安全管理に必要な体制整備の充実・促進等を検討します。

今後、厚生労働省は、これらの対策の具体化を進め、その進捗状況を、適宜、血液部会に報告することとしています。

表2-14 輸血医療の安全性確保のための総合対策（フレームワーク）

健康な献血者の確保の推進		
内 容	関係部局等	
・ 献血者に対する健康管理サービスの充実	日本赤十字社、健康局、老健局、労働基準局、社会保険庁、文部科学省	
・ 献血制度の仕組みについての普及啓発	日本赤十字社、医薬食品局他	
・ ボランティア活動としての献血の周知	日本赤十字社、労働基準局、職業能力開発局、社会・援護局	
・ 血液事業に関する年報の発行	医薬食品局、日本赤十字社他	
・ 少子高齢化を踏まえた採血の在り方の検討	医薬食品局	
・ 採血により献血者に生じた健康被害の救済の在り方の検討	医薬食品局、日本赤十字社	
検査目的献血の防止		
内 容	関係部局等	
・ 無料匿名の検査体制の充実	健康局、医薬食品局、日本赤十字社	
・ 検査目的献血の危険性の周知	医薬食品局、日本赤十字社、健康局	
・ 献血血液におけるHIV、HBV、HCV検査結果の取扱いの検討	医薬食品局、日本赤十字社	
・ 献血者の本人確認の徹底	日本赤十字社	
・ 献血者手帳のIT化の推進	日本赤十字社	
・ 問診医の一層の資質向上（臨床研修必修化への対応を含む。）	日本赤十字社	
・ 複数回献血者の確保	日本赤十字社、医薬食品局	
血液製剤に係る検査・製造体制等の充実		
内 容	関係部局等	
・ 日本赤十字社における安全対策の確実な実施（8項目）	日本赤十字社	
・ 各種安全対策の推進に伴う日本赤十字社における血液事業の実施体制の強化	日本赤十字社	
・ non-エンベロープ・ウイルス対策等（不活化を除く。）	日本赤十字社	
医療現場における適正使用等の推進		
内 容	関係部局等	
・ 輸血医療を行う医療機関における適正使用及び安全管理に必要な体制整備の充実・促進についての検討	医薬食品局、医政局、保険局	
・ 適正使用ガイドラインの見直し	医薬食品局	
・ 輸血医療に係るマネジメント・ガイドライン（仮称）の策定	医薬食品局	
・ 血液製剤の標準的使用量の調査と結果公表	医薬食品局、統計情報部	
・ 輸血療法委員会の設置及び活用の推進に関する検討	医薬食品局、保険局	
輸血後感染症対策の推進		
内 容	関係部局等	
・ 輸血後感染症発生調査の実施	日本赤十字社、医薬食品局	
・ 輸血前後の感染症マーカー検査の在り方についての検討	医薬食品局、保険局	
・ 感染事故発生時の迅速な情報収集と予防対策	医薬食品局、医政局	
・ 遡及調査の在り方に関する検討	日本赤十字社、医薬食品局	
・ 生物由来製品による感染被害の救済制度の創設	医薬食品局	

（厚生労働省資料）

表2-15 日赤の8項目の安全対策

1. 遡及調査自主ガイドライン作成 日赤独自の遡及調査のガイドラインを作成し、血液部会の了承を得て実施する。
2. 新鮮凍結血漿の貯留保管 輸血用血液製剤である新鮮凍結血漿を、平成16年1月30日から60日間、平成17年10月から180日間貯留保管してから出荷する。
3. 輸血用血液製剤の感染因子の不活化技術の導入 海外で使われているものを含め、様々な不活化技術を評価し、導入に向けた検討を行う。
4. NATの精度向上 現状の施設を最大限活用し、平成16年秋を目途にプール数を20まで減らす。 加えて、試薬の改良、検体容量の増加などの精度向上法を開発し、検討を進める。
5. 輸血後感染症の全数調査 複数の医療機関の協力を得て、患者の追跡調査を平成16年1月から実施。
6. E型肝炎ウイルス（HEV）の疫学調査 感染症等の検査に用いた血液を利用し、HEVの疫学調査を行う。
7. 保存前白血球除去の開始 本年10月中に、血小板採血由来の血小板製剤をすべて白血球除去製剤とする。 血漿採血由来の血漿製剤の白血球除去は平成17年から、全血採血由来の各製剤の白血球除去は平成18年度からの実施を予定。
8. 献血受付時の本人確認の実施 検査目的の献血防止対策の一環として、献血受付時の本人確認を実施する。平成16年3月30日から一部の地域で試行し、同年10月から全国で実施予定。

（日赤資料を基に厚生労働省作成）