

#### 4. 不活化技術導入に向けた基本的考え方

現時点での輸血用血液製剤に対する安全対策の検証結果から、安全性は欧米諸国と比較して同等かそれ以上と考えられるが、更なる安全対策を考慮して優先的に講じる必要があると考えられる事項について次にまとめた。

##### 1) 病原体の不活化を期待する対象病原体

###### (1) 細菌

輸血後感染症例は過去7年間で5例あり、その内2例は有効期間が3日間の血小板製剤によるもので、いずれも死亡症例である。また、初流血除去により細菌の混入は半減しているが、半数は残存することが判明した。一方、アメリカ赤十字では血小板製剤に対して細菌培養試験を実施しているが、培養結果が陰性の製剤による死亡症例が4例報告されており、細菌培養試験に限界がある。

###### (2) 新興・再興感染症の病原体

スクリーニングしていない病原体でHAV及びHEVに対しては不活化効果が低いか無いが、ウエストナイルウイルス、マラリア及びトリパノゾーマを初めとした多くの新興・再興感染症の病原体については、高濃度でなければ効果が期待できる。

なお、新型インフルエンザが大流行した場合は、安定供給のための献血者確保が重大な問題となる。

###### (3) HBV、HCV及びHIV

次期NATスクリーニングにより、現行の約3倍程度の精度向上が期待できるが、20プールNATで検出できない極微量のウイルスの存在の可能性は残る。

以上より、現時点で考えられる病原体の中で不活化効果を期待する主たる病原体は、輸血後感染症が極めて重篤になりうる細菌であり、次に献血制限だけでは防ぎることができない新興・再興感染症の予防と考えられる。

##### 2) 不活化技術を適用する輸血用血液製剤

現時点で不活化技術が適用可能な製剤は、新鮮凍結血漿あるいは血小板製剤であり、供給数の半数以上を占める赤血球製剤への応用はできない。新鮮凍結血漿の細菌感染のリスクは極めて低く、また貯留保管中に赤血球製剤が発端となった献血後情報等により、新鮮凍結血漿は感染リスクが貯留保管導入前後で4分の1(8例から2例)に低減化している。

したがって、不活化技術を適用する製剤は、輸血後感染症が発生した場合に重篤症例となり得る血小板製剤を優先的に考える。また、開発メーカー側の容量規格が変更されて全規格に対応可能できる場合には、血小板製剤の血漿の大部分を

保存液で置換することにより輸血副作用の低減化及び除去した血漿の有効活用も可能となる。

### **3) 不活化技術の安全性情報の収集**

不活化技術はスクリーニング検査とは異なり、製剤に薬剤を添加し、処理後に除去するものの極微量は残留することから、より安全な技術の適用が重要である。そのためにも、不活化技術に関する情報収集及び日赤独自の評価を継続的に実施していく。

### **4) 段階的導入**

不活化製剤の供給は地域及び医療機関を限定し、市販後の副作用情報の収集及び安定供給並びに献血者への影響等を評価した上で、全国展開について検討していく。

なお、不活化技術の開発メーカーが取得している容量の承認規格は、日本赤十字社の規格と一部異なるために、開発メーカーによる承認規格の変更・追加が望まれる。

平成19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  
議事概要

日時：平成20年2月27日(水) 13:00～14:55

場所：霞ヶ関東京會館「シルバースタールーム」

出席者：

- (運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員
- (安全技術調査会)吉澤委員長、今井、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員
- (欠席:内山、菊池、杉浦、高本各委員)
- (事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、武末補佐 他
- (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

- 議 題： 1. 化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について  
2. 輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について  
3. その他

(審議概要)

議題1について

化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について日本赤十字社より説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- CLEIA法では従来の凝集法よりも陽性率が高くなっているとのことだが、陽性例はNATでも陽性か、偽陽性はないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、必ずしもNAT陽性というわけではなく、また試薬の更新をする必要もあると考えている、との回答がなされた。
- 陽性率が高く出ているが、確認はどこかの段階でされたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、CLEIA法に変更する際に社内で評価をしている、との回答がなされた。
- 両法の陽性率だけ比較しても意味がないのではないかと。両法で乖離が生じた検体の保存と検証が必要ではないかと、との質問に対し、日本赤十字社より、乖離例についてはNATも含めて検証を行う、との回答がなされた。
- 今までの凝集法では、バイレミアが7割、ノンバイレミアが3割の比率というのが定着した考え方だったが、EIA法ではその比率が逆になったことがあるので、廃棄

率を上げないようにすべき。

## 議題2について

事務局及び日本赤十字社から、輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について説明後、委員から以下のような意見と質問が出された。

- 不活化技術における効果及び安全性については、慎重に検討されるべき。
  
- 凝固因子が30%程度低下したり、血小板数が10%低下したりするので、臨床では少し多めに投与することになると思うが、日本赤十字社は製剤の需要が増えることに対応できるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、臨床的に、大量出血時のフィブリノゲンの補充等には、多めの投与が必要になるだろうし、投与間隔も短くなると思う。ただ、医療機関の使い方によって異なり、厳格な使い方の医療機関では使用量は増えると考えられるが、そうではない医療機関では変わらないだろうと回答された。
  
- 不活化剤は、他の薬剤との相互作用はしないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、他の成分との相互作用については、不活化剤が他の薬剤と相互作用するという報告はない、と回答された。
  
- 不活化技術導入はかなり唐突な話であり、緊急に取り組むインセンティブはどこから来ているのか。また、現状では安全性は確保されていると聞いているので、不活化を導入する大きなメリットは何か、との質問に対し、事務局より、不活化の議論については、国会でも、こういった技術の検討を急ぐべきではないかという議論があった。運営委員会でも、日本赤十字社の安全対策の8項目の一つとして示され、日本赤十字社で検討が進められてきたが、欧州では一部実用化が始まっており、米国ではDHHSの諮問委員会が技術開発を急ぐべきと指摘している、そういった背景の中で、我が国での導入についての方向性を議論いただくことで合同委員会を開催することが説明された。
  
- 不活化の効果はありそうだが、それぞれの方法に問題点はあると思う。副作用の具体的な提示がないので、分かりやすいデータの提示をしていただきたい。
  
- 新しい技術の導入は良いことだと思うが、ずっと使い続けていくとすると、副作用の発生などをきちんとフォローする体制の整備が必要。

- 不活化の導入にあたって気を付けるべきことは、何が満たされれば不活化が導入されるべきで、何が満たされなければ導入されるべきでないのかである。良く事実関係を整理して、議論のポイントを整理してほしい。資料2-2の導入の際の論点の整理は重要だと思うが、不活化導入の目的が抜けている。導入のメリット、治験のやり方についても、検討が必要。
- 一律導入についても、これまでは多く行われてきたが、全ての患者が容易に受け入れるわけではないと思うので、不活化技術導入製剤を投与されたくない患者には、従来どおりの製剤が供給されるべき。
- 不活化技術の効果については、ノンエンベロープウイルスに対しては比較的効果があるが、HBV、HCV、HIVはNATを行っているので、濃度が薄いものしか製剤としては存在しない。検査を行っていない病原体で、濃度が高いものがあった場合、確実に不活化できるかどうかは担保されていない。また、ノンエンベロープウイルスに対しては $10^2$ 程度しか不活化効果がない。広範に効果があるものの限界はあり、夢の技術ではないということを知る必要がある。
- フィブリノゲンの補充に関しては、外国ではクリオ製剤などを投与するので問題ないが、日本ではFFPしかないので、不活化によりFFP中の凝固因子の30%減少することは、治療上の問題があるのではないか。また、実験だけではなく、人を対象とした臨床試験によるデータも必要。
- 不活化技術の導入を前提とした議論ではなく、技術的な面、総合的な議論を含めて議論が必要。
- 不活化というと夢の話のように聞こえるが、患者への利益は何であるのかをはっきりとすることが最も重要。患者への利益と、投与される患者がさらされるリスク等と比較して議論することが必要。輸血製剤は血漿分画製剤と異なり、体液量の観点から凝固因子が減少した分、投与量を増やせばよいというわけにはいかない。
- 海外では、細菌の感染リスクが高いところで導入されているようであり、必ずしもウイルスの感染を減少させることを目的としていないのではないか。日本でも、国内で感染率が高いところで一部導入することでもよいのではないか。
- 不活化の導入については、日赤の検討項目でもあり、検討が行われているが、今の不活化技術の評価、日本で不活化に求める安全性・技術レベル、現在の不活化技術で導入できるものがあるのか、新しい技術により求められる要件が満たされるものが開発されるのを待つ必要があるのかといった議論も必要。

また、導入するとして、その際にはきちんとしたフォロー体制の整備が必要など、必要な課題の提示もお願いしたい。

- 輸血のリスクは感染症だけではない。免疫学的な副作用も考慮する必要がある。
- 日本赤十字社だけの問題ではなく、最終的には国が方向性のある程度示す必要がある。特に、不活化技術導入の前提として、必要なフォローアップ体制をとって国が責任を持って行うという姿勢があって、はじめて議論ができるのではないか。
- 安全性の高い不活化技術があれば、それを導入するという前提で間違いないか。未知の病原体が日本に入ってくるリスクを考慮したうえで、基本的な技術を検討すべき。外国の動向に従って行う、というのでは主体性がない。また、導入するなら全国一律導入というのも少々乱暴であり、例えば危機管理対策としてパンデミックが起こったら、その一部の地域でやればよいのではないか。
- 感染リスク等のデータに、少しはっきりしない部分がある。不活化剤の安全性試験は、どのような試験を行ったのか、具体的な評価方法を各不活化技術ごとに提示して欲しい。
- 現在は輸血前後で感染症のチェックをしているが、患者側の立場として、今最も困っているのは、血小板製剤の治療の際に3-6%で急性アレルギーが出るということである。これは、血液疾患の3割の患者が経験しているということになる。不活化の議論とは異なると思うが、輸血医療の安全性という観点で、患者側の立場からすると、そういう非感染性の副作用のリスクも含め、問題に優先順位をつけて対応する必要があるのではないか。次回はそういった資料も出してほしい。
- 輸血の安全性という観点では、免疫学的な反応もあり、感染症が全てではないことを確認すべき。今日の資料では、技術的に不十分なところもあるので、次回はメーカーの方にも詳細を伺いたい。
- 不活化効果について、普通は感受性動物を用いた感染実験のデータが必要。
- これまでいくつか議論があったが、一番重要なことは、投与を受ける患者の利益である。不活化のための不活化技術導入になってはいけない。業者も含めてきちんと専門家と議論したい。輸血の安全性と輸血の感染に対する安全性は違う。また、免疫学的副作用等の、輸血における感染症以外の問題も踏まえて、議論すべき。実際に導入するとなると、治験や、国からの支援も必要になる。

なお、次回の合同委員会については、不活化技術の導入についてメーカーからのヒアリングを行うこととし、企業秘密の情報を含むことから、非公開で開催することとされた。

#### 議題3について

事務局から、議題その他としてオーストラリアにおける新たなウイルス感染に関して、続報が報告された。

以上

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  
議事概要(前半の部)

日時：平成20年4月8日(火) 13:00～16:45

場所：九段会館「鳳凰の間」

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、内山、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席:菊池委員)

(事務局)黒川大臣官房審議官、新村血液対策課長、植村血液対策企画官、秋野補佐 他

(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

議 題： 1. 不活化技術導入に関するヒアリング(公開)

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター

副センター長 下平 滋隆氏

2. 不活化技術を有する事業者からのヒアリング(非公開)

(1)マコファルマ社及び株式会社アムコ

(2)BCT Japan 株式会社(旧ガンプロ株式会社)

(3)シーラス社及びバイオワン株式会社

3. その他

(審議概要)

議題1について

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター副センター長 下平 滋隆氏から、不活化技術導入に関して説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

○ 輸血が導入された時点から、輸血による感染症への対策は長年の課題であったが、現状ではリスクはゼロとまではいかないまでも、安全性は非常に向上している。

○ 不活化技術導入の目的として、既知の病原体のリスク低減化、未知の病原体に対する備え、検査等のコストの削減という3点に整理できるかとの質問に対し、下平氏より、前述の2つについてはメリットと思うが、コストについては最初からの目的ではなく、結果として得られるメリットである。また、使用期限の延長や血漿の有効



利用という点もメリットとして挙げられると思うとの回答があった。

- 不活化技術は、効果がある病原体と効果が不十分な病原体があるので、すべての検査を代替できるものではなく、一つの方策として考えるべき。
- 輸血に伴う感染症には歴史があるが、種々の検査法によって安全性が確立されてきた中、なぜ突然の不活化技術の提示なのかとの質問に対して、下平氏より、99.99%まで安全性は確立されたものだと思うが、世界的な動向を踏まえ、より安全性の高い技術が確立されていれば、それを導入してリスクを限りなくゼロに近づけるよう日本でも検討すべき時期ではないかと考え提言した、との回答があった。
- 提案の順番としては、不活化技術の検討よりも先に、ヘモビジランスの強化、輸血の安全基準の国民への周知が先にあるべきではないか。また、不活化技術はメリットに加えて、ある程度限界があるということも示すべきではないか。
- 素晴らしい提言だが、外国に追従する必要はなく、我が国としてのパラダイムシフトを考えるべきである。不活化技術を承認することと導入することは区別して検討すべき。
- 不活化技術を導入することによって、新たな副作用が出るのではないか。また、凝固因子活性の低下によって、一人当たりの必要量が増えざるを得ないのではないか。
- 不活化技術等、現状の体制に更なる安全対策を導入しても、未知の病原体に対して、必ずしも効果があるとは限らないというのがFDAの考え方だと聞いたがどうか、との質問に対し、下平氏より、デング熱や鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症に対しては導入するメリットはあると思う、との回答があった。
- 新しい血液の安全性についての提言と理解したが、不活化が導入されることだけで、社会が先行してしまうのではないか、という危惧が感じられる。日本では全体をカバーできるヘモビジランスを更に確立すべきだと思う。日本とヨーロッパの安全性について、溝が狭まったところで不活化技術導入を議論するのが望ましいのではないか。
- 中国等で導入が検討されている背景には、日本と異なる地域的な問題もあると思うが、日本で不活化技術導入を急がなければいけない根拠は何か、との質問に対して、下平氏より、感染症の状況は国によって違うが、日本では社会的な背景としてHIVが増加していること、鳥インフルエンザウイルスなどのウイルスがブレイク

したときの対策の一つとして検討する必要があること、との回答があった。

- 日本人は因果関係が明らかなものに対してはゼロリスクを求める傾向があるが、不活化によってどこまでリスクが下げられるのか、との質問に対して、下平氏より、献血ドナーを対象とした場合、HBV、HCV、HIV、細菌感染も含めて、確立した技術であれば、限りなくゼロに近い水準に近づけられると思う、との回答があった。
- フランスのように、日本でもヘモビジランスが更に確立される必要があるが、それと不活化技術の導入は別の話である。輸血の歴史は感染症の歴史と密接に関連しており、新しい病原体が出てくるたびにそれに対応する検査が導入されてきた。なお、不活化が導入されるためには、2つの条件があると思う。1つは核酸を有している全ての病原体に対して効果があること、もう1つは全ての血液製剤に対して適用できる技術であること、である。
- なぜ今不活化導入が必要と考えるのか、との質問に対し、下平氏より、新しい技術を導入して日本が世界で一番安全な血液製剤を供給できることを目指していただきたい、との回答があった。
- 献血者におけるHIV陽性者の増加率は社会的に増加しているHIV感染者の増加率よりも低い。社会的なHIV感染者の増加率よりも輸血による感染のリスクは低いと考えられる。
- 日本において、献血におけるHIV感染はHIV陽性者が特定の目的で献血に訪れるところに問題がある。蔓延している外国と違って感染数は多くはなく、感染早期での献血は極めて稀と考えられる。
- 新興感染症についてはウイルス量が少ないという保証はなく、不活化技術にも限界があるとのことなので、矛盾点なく説明されたい、との意見に対し、下平氏より、新興感染症のブレイクと血液供給は次元の違う提示だったので、1つの参考としていただきたい、との回答があった。
- 不活化技術は全ての製剤に適用するのか、それともユーザーが選択できるように従来の製剤も残すのか、との質問に対し、下平氏より、諸外国のように、段階を踏んで必要に応じて需給調整していくことになるであろうとの回答があった。
- 不活化技術導入は、新興感染症が起こったときに対処できる体制を構築するという提案なのか、全面導入を求めているのかが不明瞭ではないか。

- 欧米といっても、亜熱帯地域を領土として有している国がその地域での導入を検討しているものなので、一つの国としてまとめて説明すると誤解が生じるのではないか。
- ヘモジランスは重要であり、輸血後を観察して副反応が起こったときに具体的にエビデンスに基づいて対処することが重要だが、エビデンスのない状態で不安をあおるのは避けた方がよいと思う。
- 不活化技術を導入することで現状の検査の何を廃止できるのか、との質問に対し、下平氏より、GVHDのための放射線照射や白血球除去フィルターは不要になるであろうと考えられるが、検査の廃止については別の検討で安全の基準を示す必要があるとの回答があった。
- GVHD予防のための血液照射が不要になるといっても、40年近く種々の検討を行った末、血液照射でGVHDが予防できることが分かってきたものである。原理的に可能であっても、照射の廃止はエビデンスを確認しながら慎重に行わないといけない。白血球除去についても同様である。また、危惧されるデメリットに対して説明が少ないので追加で説明されたい、との意見に対し、下平氏より、ここでは総論的な部分を示したが、提示できない詳細な内容は査察・視察等で入手していただきたい、また欧州のデータで非溶血性の副作用が低減化されているという記述もあった、との回答があった。
- 安全性の高い技術の導入に反対意見はないと思うが、不活化による新たな副作用の発生という懸念が払拭されない限り、導入に対しては慎重にならざるを得ない。EUでは16か国が導入しているといっても、不活化が導入された製剤の供給量は1か国当たり平均1万製剤にも満たなく、各国ともに慎重に使用しているのだろうと思う、との意見に対し、下平氏より、やはり化合物と光線照射を組み合わせた技術なので、毒性試験の専門家による評価や臨床試験での安全性の評価は今後の課題だと思う、との回答があった。
- 輸血の安全性と輸血製剤の安全性は必ずしも同じではない。輸血には感染症以外のリスクもあり、それらを監視するシステムは重要である。

以上

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  
議事概要

日時：平成20年5月23日(金) 14:00～16:05

場所：三田共用会議所(B、C、D、E会議室)

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田  
各委員(欠席:今井、内山、菊池各委員)

(参考人)比留間 潔氏

(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、秋野補佐 他

(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

議 題：

1. 不活化技術導入に関するプレゼンテーション  
日本輸血・細胞治療学会理事  
比留間医院 院長 比留間 潔氏
2. 不活化技術導入について
3. その他

(審議概要)

議題1について

日本輸血・細胞治療学会理事、比留間医院院長 比留間潔氏から、不活化技術導入に関して説明がなされた後、まとめとして下記の提案がなされた。

- 病原体不活化技術導入に向けて、今、検討を行い、早期に方向性の結論を得ることが必要。
- 血小板製剤の病原体不活化については細菌汚染の防止等、安全性の確保に意義が高い。
- 部分的な導入も視野に入れ、市販後調査で安全性を検証すべき。
- 赤血球製剤に対する病原体不活化技術の開発を行うべき。

その後、委員から以下のような指摘事項が出され、比留間氏から回答がなされた。

○ 有効で安全な新しい技術であれば、その開発には賛成する。血小板の細菌感染はどの程度起こっているのか。不活化で生物学的活性が20～30%減少することは大きな問題ではないか。

→ 血小板で細菌感染が本当にどのくらい起こっているのかはわからない。厚労省に上がってくる情報だけが全てではないだろう。適正使用を今より進めれば、生物学的活性30%の歩留まりは許容範囲と考える。市販後調査、臨床データの積み重ねが重要というのは、輸血の歴史で繰り返してきたことである。

○ 不活化技術の導入については、費用対効果の考え方よりも、リスクベネフィットが重要になる。血液製剤が安全になった今日の状況では、今の不活化技術はそれほどベネフィットは大きくなく、長期的な安全性が求められているのではないか。

→ 外国と比較して、日本だけが不活化技術を導入していないという状況にならないように。患者のリスクを下げるために不活化技術があるのなら、それを導入すればよいのではないか。また、リスクベネフィットを無視して導入すべきとは言っていない。

○ 人、費用のソースは限られており、優先順位付けが必要。感染症の問題だけでなく、輸血の現場では、急性アレルギー、TRALI(輸血関連急性肺障害)も問題。不活化技術の導入ありきではなく、それに向けて検討しろという趣旨でよいのか。

→ まったく同意する。輸血事故の問題はたくさんあり、優先順位付けは難しく、検討は同時並行で行うのがよいのではないか。

## 議題2について

事務局及び山口(一)委員から、不活化技術導入について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

○ HIV が未知の病原体だった頃、加熱技術の導入や血漿プールサイズの縮小等の取り得る対策はあったものの、当時は腰が重かったと思う。現在では、当面は危機的な状況ではないが、今後危機的な状況になったときの保険として、フットワークを軽くして選択肢を広く確保しておく体制をどのように作るかということを考えていただきたい。

○ 例えば、フランスではチクングニアやデング熱等のウイルスに対しての備えとし

て、海外県でうまく導入している印象がある。日本でも、ある地域に限定した臨床治験が行われてもよいのではないか。

- 安全性に関して懸念があるが、メーカーが持っている短期の安全性の非臨床のデータと、ファーマコビジランスによる長期の安全性のデータを併せて見ていくことが必要。
- 輸血用血液製剤は血友病のような特定の患者ではなく、国民全体に関わる問題であるので、フォローする体制が担保されなければ、国民に対して説得力がないのではないか。
- 導入の報告に向かうとすると、医療機関や患者に製剤を提供するのは日本赤十字社になるが、同社ではシミュレーションは立てているのか。不活化を導入した場合の問題点、製造工程、コスト等、細かい部分も含めて次回お話いただきたい、という意見に対して、日本赤十字社より、言われているような効果、機能、製造工程における影響等を検討してきており、現在は安全性の情報を収集しているところである。機会があれば、できる範囲で最大限お話したい、と回答された。
- 更にどのような情報が必要かという議論をすべき。データに基づいて議論するチームを作る時期に来ているのではないか。
- 慢性毒性の専門家に講演いただき、知識を共有することが今後の議論を進める上で重要ではないかと思う。放射線照射の時には、放医研からお話を頂いたように聞いている。
- 赤血球製剤における不活化法の開発については、国立感染症研究所において、赤血球に圧力をかけたり添加剤を加えたりする検討を行っているが、現実には難しい。
- 前臨床の動物実験で、どこまで毒性が確認できるのか。最終的には市販後調査になると思うが、確認できるところまでは確認すべきではないか。
- 歩留まりが悪くなった場合には、血漿交換のように凝固因子の効果を期待しなくてもよい場合には問題ないが、大量出血によって凝固因子が下がった場合には困ることがある。安全な分画製剤を使いたくても保険上の問題があって使えない場合もあるだろう。血小板についても、2、3割減るといのは大きな問題である。

- 不活化導入に際しては、部分的導入も視野に入れるべきであるが、現実的にはどのような問題点があるのかを議論しておくほうがよい。

以上

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  
議事概要

日時：平成20年7月23日(水) 13:00～15:25

場所：財団法人日本教育会館(9F) 喜山倶楽部「平安の間」

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、内山、菊池、杉浦、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席:高本委員)

(参考人)小野寺 博志氏、大戸 斉氏

(事務局)新村血液対策課長、林血液対策企画官、秋野補佐 他

(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、佐竹東京都西赤十字血液センター所長

議 題：

1. 非臨床試験の考え方と方法

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

スペシャリスト(毒性担当) 小野寺 博志氏

2. 海外における不活化技術導入の状況について

日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 斉氏

3. 不活化技術導入について(日本赤十字社)

4. その他

(審議概要)

議題1について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト 小野寺 博志氏から、非臨床試験の考え方と方法について説明がなされた後、下記のような意見や質問が出された。

- 白血病患者は大量の抗がん剤投与後に輸血を受けることが多く、抗がん剤だけでも有害作用が出ると思われる、そのような場合に不活化が導入された製剤の安全性についてどのように評価するのか。また、輸血のように反復投与を行う薬剤の副作用はどのように動物実験から外挿するのか。
- 医薬品の審査におけるがん原性試験の結果と、実際の臨床で使用された際の



乖離があることはあるのか。

- 不活化剤の安全性評価は添加剤や不純物の安全性評価と似ているが、求められる毒性試験の種類は同じで良いか、という質問に対し、小野寺氏より、血液製剤自体の評価が難しい面があるが、一般的な基本的考え方として、ベネフィットを上回るリスクは極力回避すべきであり、また安全な代替品がなければ、リスクベネフィットを考慮し使用していくしかないとの回答があった。
- 医薬品は他の化学物質の毒性と異なり、薬の効果の個体差と副作用の個体差の両方を考慮することが重要である。
- 反復投与では、特定の臓器への蓄積性で毒性を評価できるのか。全てではないが、高曝露、長時間曝露が毒性発現の原因となることが多い。

#### 議題2について

日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 齊氏から、海外における不活化技術導入の状況について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- 海外では、リスクを分散しているという印象を受けた。また、患者にはインフォームドコンセントが取られているのか。
- ドイツは他国に比べて特に慎重だが、それは国民性からなのか、更なる安全性の検証のためか疑問である。
- フランスのアルサスでは、100%不活化が適用された製剤が供給されているが、コストの問題をどのように考えているのか。
- オランダのように、最高の安全性より合理的な安全性を求める国もある。一方では、インフォームドコンセントをはっきりしない形で輸血が行われている国もある。日本はどの点を特に参考にすべきか、という質問に対し、大戸氏より、新たな副作用の発生時に、それを検出できる体制作りが必要だと思ふとの回答があった。

#### 議題3について

日本赤十字社より、不活化技術導入について説明後、最後に下記のような考え方が提示された。

- 不活化を期待する対象病原体は細菌、新興・再興感染症の病原体、HBV、HCV及びHIVであるが、主たる病原体は輸血後感染症が極めて重篤な細菌、次に献血制限だけでは防ぐことができない新興・再興感染症であると考えている。
- 不活化技術を適用する輸血用血液製剤としては、輸血後感染症が発生した場合に重篤となりうる血小板製剤を優先的に考える必要がある。
- 不活化技術によっては製剤に薬剤を添加し、処理後に除去してもごく微量に残留する可能性が否定できないことから、不活化剤の安全性情報の収集及び日本赤十字社としての評価を継続的に実施する。
- 日本赤十字社では、これまで全国一律の安全対策を行ってきたが、不活化技術を導入した場合の対応については、地域及び医療機関を限定し、市販後調査及び安定供給の影響を評価する必要がある。そのうえで、全国展開について検討する。

その後、委員より、下記のような意見や質問が出された。

- 日赤では、いつから不活化技術について検討を行ってきたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、1998年、NAT(核酸増幅検査)と不活化技術の導入が検討され始めた。ただし、当時の不活化技術は血漿製剤に対するSD剤(有機溶剤・界面活性剤)とメチレンブルーのみであった。その後、安全対策として先にNATを導入することとなったが、不活化技術については、海外の情報や血小板製剤及び血漿製剤に対する新技術の情報も入手しつつ、検討を行ってきたとの回答があった。
- 臨床応用する際に、どのように施設と患者を選択するかが大きな問題になるが、不活化技術を導入した製剤と導入していない製剤を臨床現場で選択することはできるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、採血した直後の製剤を製造する段階で需要の予測を行わなければならない、製造現場の立場からは極めて困難である。世界的にも実施している国はないが、臨床からの要望も考慮していきたいとの回答があった。
- 当面は、地域や医療機関を限定して検討されるべきではないかとの質問に対し、日本赤十字社より、承認を得た後は、通常のヘモビジュランスよりももう少し詳細な、登録医療機関で患者をフォローする体制を組む必要があると考えている。リコ

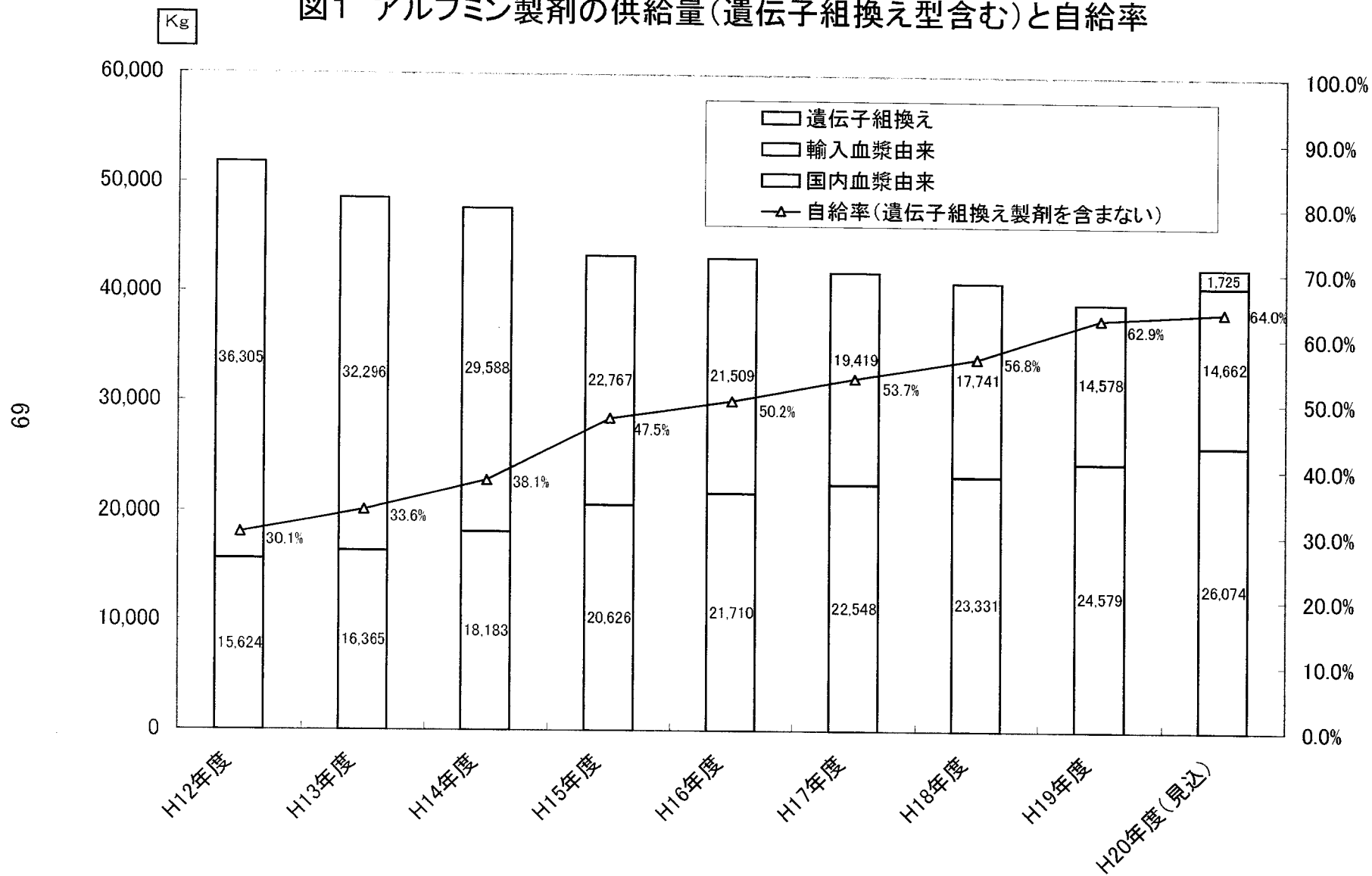
ンビナントアルブミンと似たような市販後全数調査をモデルとして考えられるのではないかとの回答があった。

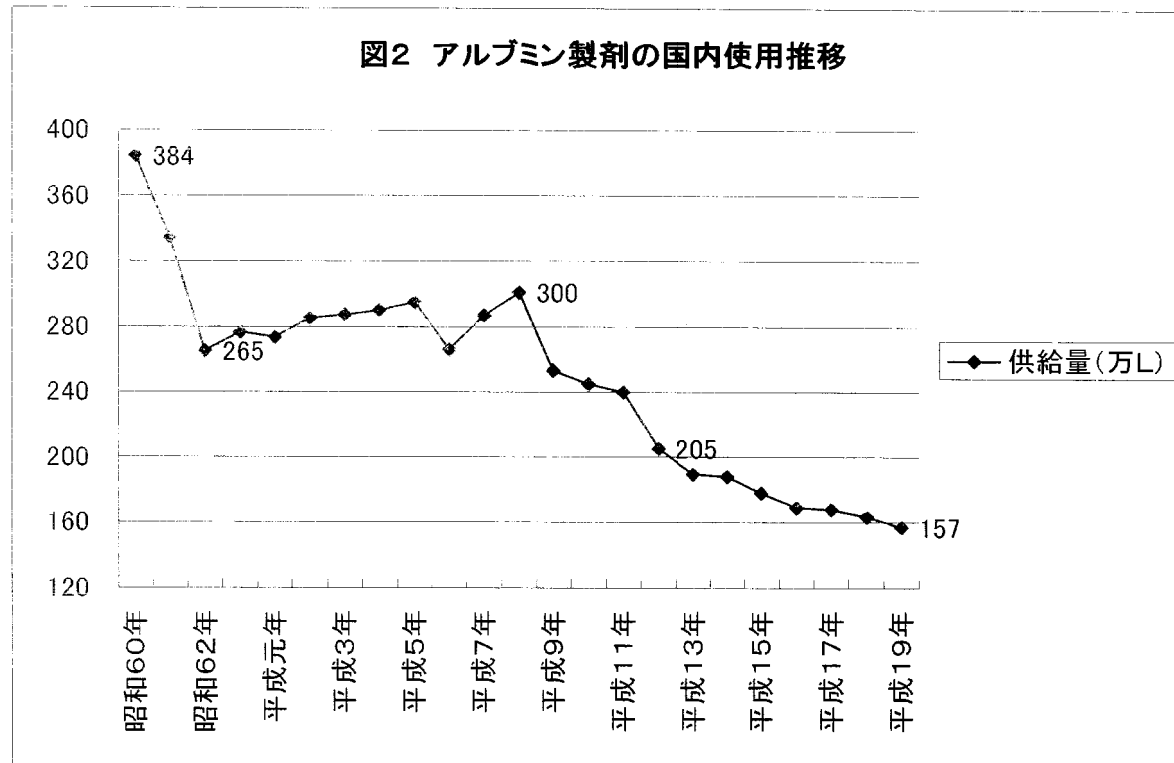
- 医薬品として承認を取ると供給する義務が生じるので、血液製剤に関しては、現行の枠組みを変える必要があるのではないか。

最後に、高松委員長より、「日本赤十字社に対しては不活化技術の導入に向けて準備を開始していただくとともに、詳細も含めて更に検討していただき、今年末ぐらいまでに報告していただきたいがよろしいか」との発言があり、委員より了承された。

以上

図1 アルブミン製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と自給率

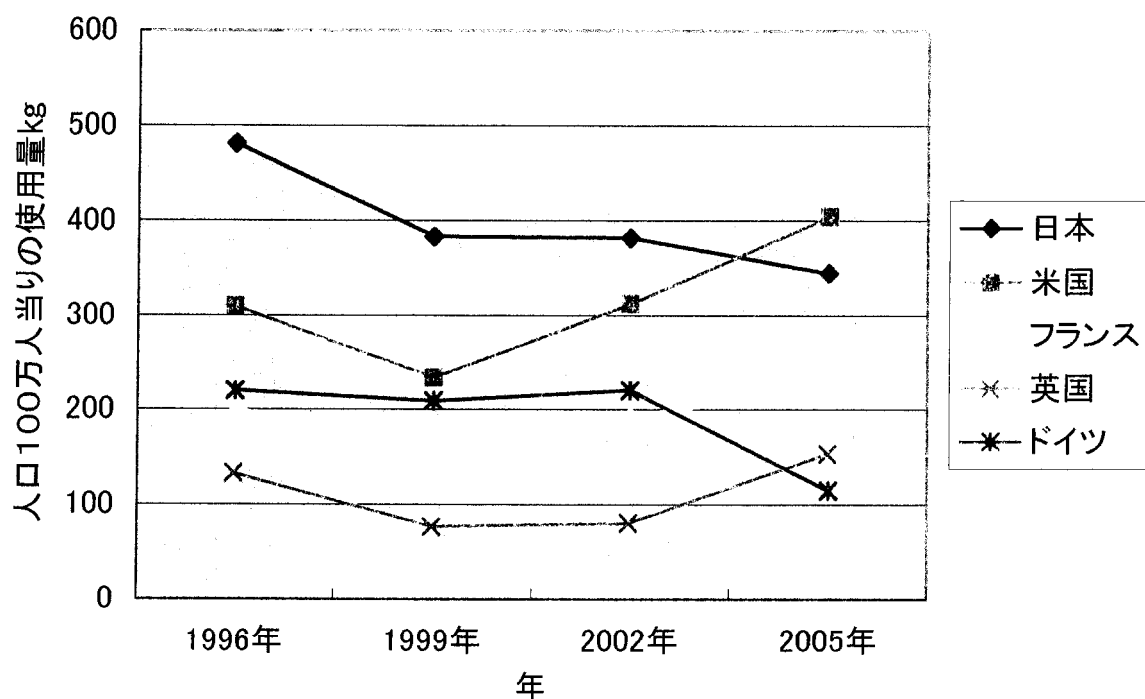




年次	昭和58年	昭和59年	昭和60年	昭和61年	昭和62年	昭和63年	平成元年	平成2年	平成3年	平成4年	平成5年	平成6年	平成7年
供給量(kg)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
供給量(万L)	322.0	345.0	384.0	334.0	265.0	276.0	273.0	284.8	286.8	289.5	294.6	265.6	286.7

年次	平成8年	平成9年	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年
供給量(kg)	76,434	64,142	62,057	60,789	52,041	47,985	47,683	45,033	42,757	42,520	41,390	39,760
供給量(万L)	300.39	252.78	244.57	239.57	205.09	189.11	187.92	177.48	168.51	167.57	163.12	156.69

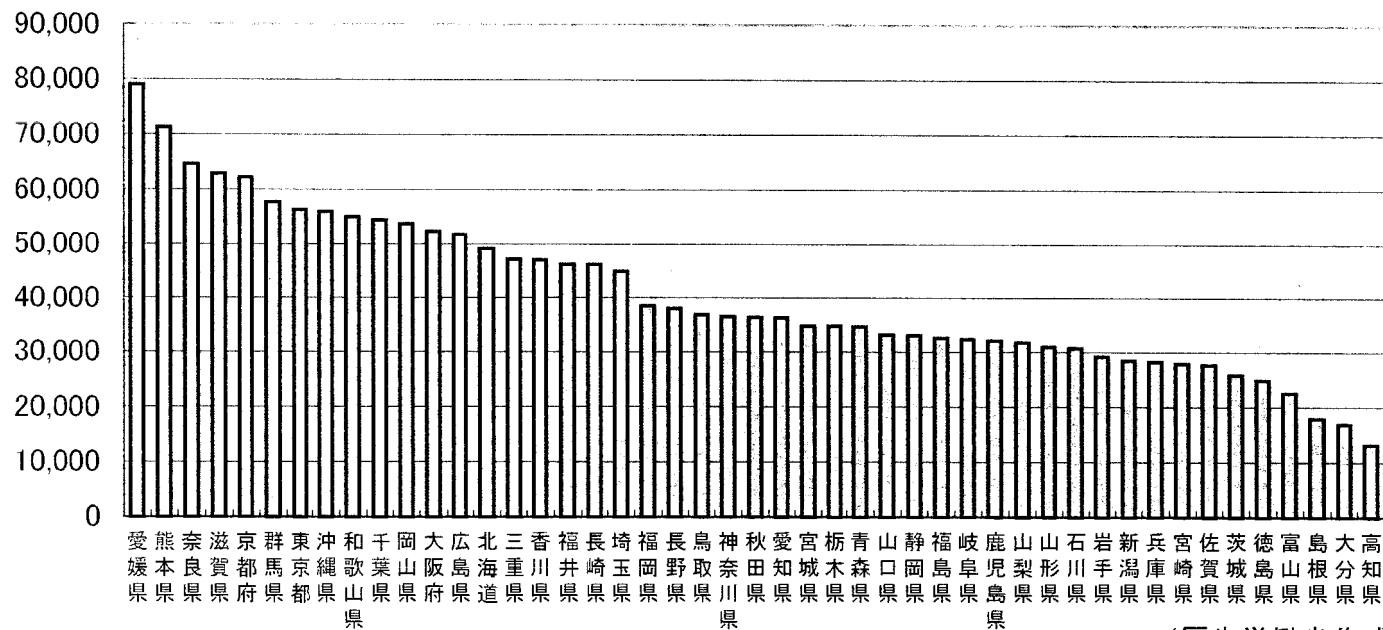
図3 諸外国のアルブミン製剤使用量の推移



	1996年	1999年	2002年	2005年
日本	481	383	382	345
米国	310	234	312	404
フランス	201	159	194	221
英国	133	77	81	154
ドイツ	220	209	220	115

アルブミン製剤  
(g/1000床あたり)

図4 都道府県別アルブミン製剤使用量(H17年度)



(厚生労働省作成)

都道府県	アルブミン 使用量
愛媛県	79,000
熊本県	71,239
奈良県	64,641
滋賀県	63,005
京都府	62,258
群馬県	57,695
東京都	56,273
沖縄県	55,949
和歌山県	54,995
千葉県	54,306

都道府県	アルブミン 使用量
岡山県	53,730
大阪府	52,309
広島県	51,794
北海道	49,231
三重県	47,182
香川県	47,126
福井県	46,322
長崎県	46,250
埼玉県	44,994
福岡県	38,529

都道府県	アルブミン 使用量
長野県	38,067
鳥取県	36,896
神奈川県	36,499
秋田県	36,392
愛知県	36,348
宮城県	34,782
栃木県	34,765
青森県	34,578
山口県	33,142
静岡県	33,056

都道府県	アルブミン 使用量
福島県	32,652
岐阜県	32,365
鹿児島県	32,094
山梨県	31,712
山形県	30,986
石川県	30,699
岩手県	29,165
新潟県	28,439
兵庫県	28,284
宮崎県	27,870

都道府県	アルブミン 使用量
佐賀県	27,640
茨城県	25,736
徳島県	24,901
富山県	22,575
島根県	17,824
大分県	16,831
高知県	13,156

事務連絡  
平成20年7月10日

地方社会保険事務局  
都道府県民生主管部（局）  
国民健康保険主管課（部）  
都道府県後期高齢者医療主管部（局）  
後期高齢者医療主管課（部）

御中

厚生労働省保険局医療課

#### 疑義解釈資料の送付について（その3）

「診療報酬の算定方法」（平成20年厚生労働省告示第59号）等については、「診療報酬の算定方法の制定等に伴う実施上の留意事項について」（平成20年3月5日保医発第0305001号）等により、平成20年4月1日より実施しているところであるが、今般、その取扱いに係る疑義照会資料を別添1から2のとおり取りまとめたので、参考までに送付いたします。

なお、「疑義解釈資料の送付について」（平成20年3月28日事務連絡）及び「疑義解釈資料の送付について」（平成20年5月9日事務連絡）を別添3及び別添4のとおり訂正いたしますので、併せて送付いたします。



【手術】

(問22) 先天奇形に対して眼窩上縁前進術を行った場合、区分番号「K180」頭蓋骨形成手術の「3」骨移動を伴うものを算定することができるか。

(答) 算定できる。

(問23) 先天奇形に対してLe Fort IV型骨切離による移動を行った場合、区分番号「K180」頭蓋骨形成手術の「3」骨移動を伴うものと区分番号「K443」上顎骨形成術の「3」骨移動を伴う場合をそれぞれ算定できるか。

(答) 算定できる。

(問24) 区分番号K059骨移植術について、「人工骨の移植を行った場合は、本区分の「3」により算定する。」とあるが、人工骨を用いる手術が行われた場合は、すべて「3」により算定できるのか。

(答) 人工骨の移植のみを行った場合は算定できない。あくまで、自家骨移植又は同種骨移植が行われた場合であって、さらに特定保険医療材料078の人工骨が移植された場合に限り、「3」を算定する。

(問25) 区分番号K059骨移植術について、「「3」については、移植用骨採取を行う保険医療機関と骨移植を行う保険医療機関が同一であって、骨採取後速やかに移植を行った場合に算定する。」とあるが、凍結保存された死体骨（同種骨）を移植した場合に、「3」を算定可能か。

(答) 算定できない。ただし「ヒト組織を利用する医療行為の安全性確保・保存・使用に関するガイドライン」を遵守し実施した場合に限り算定できる。

(問26) 人血清アルブミン（遺伝子組換え）注射剤を用いた場合であっても、区分番号K920-2に掲げる輸血管管理料は算定可能か。

(答) 算定できる。