

表1. アンケート調査の結果 (つづき)

特定生物由来製品の記録方法について	血液製剤の伝票をそのまま綴じている	管理簿作成	コンピュータで記録	伝票と管理簿	管理簿とコンピュータ	伝票とコンピュータ	伝票と管理簿とその他	その他	未記入
件数	2	38	3	7	1	1	1	1	2
割合 (%)	3.6	67.9	5.4	12.5	1.8	1.8	1.8	1.8	3.6

血漿分画製剤の副作用管理について	主治医にゆだねられている	その都度副作用をチェックしている	必要に応じて主治医に連絡している	その他	未記入
件数	23	16	14	2	1
割合 (%)	41.1	28.6	25	3.6	1.8

特定生物由来製品による副作用の報告について	取り組んでいる	周知されておらず取り組んでいない	現在、考慮中	今後とも報告する予定はない	その他
件数	11	8	29	0	8
割合 (%)	19.6	14.3	51.8	0	14.3

回答者の職種	薬剤師	事務職	その他
件数	55	0	1
割合 (%)	98.2	0	1.8

回答者の所属	薬局開設者	管理薬剤師	担当薬剤師	薬剤師	薬局長
件数	11	41	1	1	2
割合 (%)	19.6	73.2	1.8	1.8	3.6

資料 1. 特定生物由来製品指定品目等一覧

製品名	規格・単位	販売業者	成分名
オートプレックス	500 単位 30mL1 瓶	バクスター (株)	活性化プロトロンビン複合体
ヘモフィル M	250 単位, 500 単位, 1000 単位	バクスター (株)	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
コンコエイト-HT	500 単位 1 瓶	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
クロスエイトM	250 単位, 500 単位, 1000 単位	日本赤十字社	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
クリオプリンTIM3	250 単位, 500 単位, 1000 単位	バクスター (株)	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
コンファクトF	250 単位, 500 単位, 1000 単位	化血研	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子
クリスマシン-M	400 単位, 1000 単位	ベネシス	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
ファイバ	500 単位, 1000 単位	バクスター (株)	乾燥人血液凝固因子抗体 迂回活性複合体
プロプレックス ST	400 単位 30mL1 瓶	バクスター (株)	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子 複合体
ガンマ・ベニン P500 mg	500mg10mL1 瓶	アベンティス ファーマ (株)	乾燥ペプシン処理人免疫 グロブリン
PPSB-HT 「ニチヤク」	200 単位, 500 単位	日本製薬株式会社	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子 複合体
ベノビールTIM4	500 単位, 1000 単位	バクスター (株)	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子 複合体
注射用アナクトC 2, 500 単位	2500 単位 1 瓶	化血研	乾燥濃縮人活性化 プロテインC
ノバクトM	250 単位, 500 単位, 1000 単位	化血研	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子
コージネイト	250 単位, 500 単位, 1000 単位	バイエル薬品 (株)	オクトコグアルファ (遺伝子組換え)
コージネイト FS 250IU 注射用	250 国際単位, 500 国際単位, 1000 国際単位	バイエル薬品 (株)	オクトコグアルファ (遺伝子組換え)
リコネイト 250	250 単位, 500 単位, 1000 単位	バクスター (株)	ルリオクトコグアルファ (遺伝子組換え)
ベタフェロン皮下注	960 万国単位 1 瓶	日本シエーリング (株)	インターフェロン-β-1b (遺伝子組換え)
ノボセブン	1. 2 mg, 4. 8 mg	ノボノルディスク	エプタコグ アルファ (活性型)

3. 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）および薬事法についてお聞き致します。

31. 「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）」および「薬事法」が改正され、平成 15 年 7 月にその大部分が実施されたのをご存じですか？

1. はい 2. いいえ 3. その他（ ）

32. 「血液法」および「薬事法」には薬局の管理者の責務が記載されていますが、その内容をご存じですか？

1. はい 2. だいたい知っている 3. いいえ 4. その他（ ）

33. 「薬事法」には輸血用血液、血漿分画製剤などヒトの血液や組織から製造された治療材料が「特定生物由来製品」と定められていることをご存じですか？

1. はい 2. だいたい知っている 3. いいえ 4. その他（ ）

34. 特定生物由来製品の記録についてお聞き致します。

341. 「薬事法」には特定生物由来製品を患者さんに用いた場合、その製剤名、製剤番号、ロット番号、患者氏名、患者住所などを記録し、20 年間保管することが記載されていますが、貴施設ではこのことを行っていますか？

1. はい 2. いいえ 3. その他（ ）

342. 「はい」の場合どのようにされていますか？

1. 血液製剤の伝票をそのまま綴じている。
2. 管理簿を作って記載している。
3. コンピュータで記録している。
4. その他（ ）

35. 特定生物由来製品の副作用の把握についてお聞き致します。

351. 貴施設では血漿分画製剤の副作用をどのように管理されていますか？

1. 主治医にゆだねられている。
2. その都度副作用をチェックしている。
3. 必要に応じて主治医に連絡している。
4. その他（ ）

352. 改正薬事法では特定生物由来製品による感染症などの副作用が発生した場合、薬剤師は厚生労働省に報告する義務があることが記載されていますが、貴施設として、このことに取り組んでいますか？

1. 取り組んでいる。

1-1. どのような報告体制がお教え下さい。

（ ）

2. 周知されておらず取り組んでいない。

3. 現在、考慮中である。

4. 今後とも報告する予定はない。

5. その他（ ）

4. 最後に回答して頂いたあなた様についてお聞き致します。

41. ご職種

1. 薬剤師 2. 事務職 3. その他 ()

42. ご所属

1. 薬局開設者

1-1. 薬剤師

1-2. その他

2. 管理薬剤師

3. 担当薬剤師

4. その他 ()

以上、御協力いただき、誠にありがとうございました。

同封の返信用封筒に入れて、2月27日(金)までに郵送していただきますようお願いします。

〒162-8655

東京都新宿区戸山1-21-1

TEL03-5273-6831

FAX03-3204-2379

分担研究者

国立国際医療センター薬剤部

副薬剤部長 和泉啓司郎

資料3. 「参考例」

○特定生物由来製品の管理方法

- ・すべての特定生物由来製品の入出庫を1冊の管理簿（図1）で時系列に記録している。
- ・製品が納品された際、管理簿に日付・製品名・数量・使用期限・ロット番号を記載し、その時点での在庫数量をロットごとに確認する。
- ・調剤にて使用する際、調剤者が管理簿に日付・患者名・製品名・使用期限・ロット番号を記載する。
- ・患者の連絡先に関しては、別に住所録を作成している。投薬時、連絡先の変更が無いか確認を行い、変更があればその都度住所録の変更を行う。
- ・在庫品は、温度管理可能な冷蔵庫で保管している。

○改正薬事法への対応

1 投薬時の説明

特定生物由来製品の使用にあたり、製品の便益と感染リスクを患者へ説明することが医療機関に義務づけられた。

病院ですでに感染リスク等についての説明は受けてきているように思われるが、当薬局では、薬を渡す際に患者のプライバシーに配慮しつつ確認の意味で再度説明を行っている。同時に、文書で提供する薬剤の説明、いわゆる「お薬情報」へリスクとベネフィットに関する記載（表2）を盛り込むことで患者への情報提供を行っている。

表2. 特定生物由来製品のリスクとベネフィットに関する説明書

クロスエイトM	日本国内の献血血液から作られた人血液凝固第Ⅷ因子製剤です。第Ⅷ因子の不足を補い、出血傾向を抑えます。 発熱・蕁麻疹・顔面紅潮・吐き気・悪寒・注射部位の痛みなどの症状が現れることがあります。
コージネイトFS	遺伝子組換え技術により作られた、血液凝固第Ⅷ因子製剤です。第Ⅷ因子の不足を補い、出血傾向を抑えます。 発熱・蕁麻疹・吐き気・注射部位の痛みなどの症状が現れることがあります。
リコネイト	遺伝子組換え技術により作られた、血液凝固第Ⅷ因子製剤です。第Ⅷ因子の不足を補い、出血傾向を抑えます。 発熱・蕁麻疹・吐き気・手足のしびれ・鼻出血などの症状が現れることがあります。
ノバクトM	日本国内の献血血液から作られた、人血液凝固第Ⅸ因子製剤です。第Ⅸ因子の不足を補い、出血傾向を抑えます。 発疹・顔面紅潮・蕁麻疹・吐き気・悪寒などの症状が現れることがあります。
各製剤共通文書	これらの症状以外にも、注射の後に何か異常を感じたら速やかに医師に連絡して下さい。 ヒト血液等を使用している製剤であることから、感染症のリスクが全く無いとは言い切れません。 しかし、感染症を防止するため製造工程でウイルス検査など様々な安全性確保の対策が講じられています。

また、他の薬剤と同様にコンプライアンス・副作用発現の有無についてのインタビューも行っている。

その他、改正薬事法施行前は患者連絡先に関して、個々の患者の薬歴簿上への記録にとどまっていたが、改めて対象患者の住所録を作成することとした。

○副作用等が発生した際の対応

特定生物由来製品の特定ロットにてウイルス混入の疑いがある場合、メーカーによる自主回収が行われることとなる。この際、在庫として残っているものは当然ながら、既に患者へ投薬したものも対象となる。どの患者にどのロットが渡っているのかは処方医では把握できないが、薬局側だけで対応するわけにもいかない。このような有事の際、保険薬局は主治医への情報伝達、患者への連絡、すでに使用してしまっていた場合の対応についての伝達などを病院と連携を取りながら実施することとなる。

実際に、平成15年にクロスエイトM(500)の1ロットにてHBV-DNA陽性血漿の混入が判明した際の当薬局で取った対応は以下のとおりである。

1. 東京都赤十字血液センターからFAXにて該当ロットの在庫品自主回収及び使用された患者へのB型肝炎に係る検査の勧奨を求められた。

2. 薬局にある在庫の確認を行い、該当ロットの在庫が無いことを確認した。
3. 該当ロットを提供した患者の抽出を行った。管理簿がコンピュータ管理ではない為、管理簿（図 1）から手作業での抽出を行った。その結果、該当ロットは約1年半前に5人の患者に提供されていた。
4. いずれも同一医療機関からの処方であったことから、その医療機関の薬剤部に連絡をとり、今後の対応について協議した。
5. その結果、患者への第一報は主治医からが望ましいということになり、薬剤部へ投薬患者、処方日及び処方医のリストを提供した。
6. 数日後、薬局からも患者に連絡を取り、在庫薬剤のロット確認をした。1年以上前に調剤したロットであったことからいずれの患者も既に使用しており、回収数量はゼロであった。
7. 全ての連絡を取り終えた後、赤十字血液センターに供給本数・回収本数・使用本数を記載した回収品確認書を提出した。

このような対応は、従来からの病院薬剤部との良好な関係があったことからスムーズに行えたと考えられる。

有事の際、どこの病院とでも可及的速やかに対応できるようなマニュアルがあるのが理想と思われる。現状として、医療機関から特定生物由来製品の処方を受けた際は、有事の時に円滑に対応できるようあらかじめ医療機関側と協議しておく事が望ましい。

新宿調剤薬局
新宿区薬剤師会会長

藤澤 重樹
猪俣 則幸

図1. 当薬局の管理簿イメージ

200X/2/1	入庫  在庫は赤ペンで記載する	ノバクトM (1000) 5V SM000 2005.1.1 コージネイトFS (1000) 10V B111 20	計 SM000 5V 計 B100 2V B111 10V <受領者 捺印>
200X/2/8	● ● ● ● (患者名)	クロスエイトM (1000) 3 V 調剤は黒ペンで記載	2M000 2005.5.5 6 V 2M001 2005.5.9 2 V <調剤者 捺印>
200X/2/10	○○ ○○ (患者名)	クロスエイトM (1000) 3 V	2M001 2005.5.9 3 V <調剤者 捺印>
200X/2/11	入庫	クロスエイトM (1000) 1 0V 2M001 2005.5.9 5V 2M002 2005.6.9 5V	計 2M001 7V 2M002 5V <受領者 捺印>

平成 15 年度 年度厚生労働科学研究費補助金,
医薬品等医療技術リスク評価 研究事業
特定生物由来製品の感染発見時における医療機関関係に関する研究
主任研究者：比留間 潔（東京都立駒込病院 輸血科）

分担研究報告書

血清学的に HBV、HCV 非感染健常成人における HBV、HCV 感染の検討と
肝疾患患者における輸血に関するアンケート調査

分担研究者

東京都立駒込病院肝臓内科

田中 武

平成 15 年度 年度厚生労働科学研究費補助金、
医薬品等医療技術リスク評価 研究事業
特定生物由来製品の感染発見時における医療機関連係に関する研究

血清学的に HBV、HCV 非感染健常成人における HBV、HCV 感染の検討と肝疾患患者における輸血に関するアンケート調査

分担研究者
東京都立駒込病院肝臓内科
田中 武

研究要旨

【目的】 HBs 抗原、HCV 抗体陰性、肝機能正常者における HBV、HCV 感染の有無を検討する。また、肝疾患患者の輸血に対する意識調査を行う。

【方法】 検診センターを受診し、健常と判定された男女成人の各年齢層より 15 名ずつ合計 180 名の血中 HBV DNA、HCV RNA を Real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR) を用いて検討した。また、肝疾患患者 55 名に対して輸血事業への参加の有無等について無記名アンケート調査を行った。

【結果】 健常者 180 名中 7 名 (男性 2 名、女性 5 名) に HBV DNA が検出された。HCV RNA は検出できなかった。男性は 2 名とも 60 歳以上であったが女性は年齢層が分かっていたが推計学的に男女間の有意差、年齢間の有意差はなかった。HBV DNA を定量したところすべて数 100 コピー/ml 以下で非常にウイルス量は少なかった。低レベルのウイルスを持つ HBV キャリアーの存在することが判明した。

種々の肝疾患にて外来通院中の患者に対して輸血の関し調査した、肝臓が悪いことを知りながら献血に参加した者が 9% いたが全例、輸血用血液には使用されていなかった。また HBV、HCV の感染経路として HBV が血液感染であることを知らない者が 9 例 (16%) いたが HCV が血液感染であることを知らない者は 2 例 (3%) であった。

【考察】 最近 HBs 抗原陰性の HBV 感染者が居ることが報告されているが今回の検討でも非常に低ウイルス量ながら健常者の中に HBV 感染者が存在していた。量的には HBs 抗原陽性者の比べ 1,000 分の 1 程度のウイルス量であり、これらの血液が輸血に使用された場合 HBV 感染の原因となるかは不明であるが、免疫状態の悪い host であれば十分感染することも考えられる。また、肝疾患患者が献血に参加している事実も判明した。献血時の問診あるいはスクリーニングには十分な注意が必要である。

A. 目的

肝炎ウイルスの内 B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) は数十年にわたり生体に持続感染し慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因ウイルスとなる。また HBV、HCV は持続感染者の血中に存在するため輸血或いは血液製剤を介しての感染が問題となる。現在使われている輸血用血液、血液製剤はこれらのウイルスの感染がスクリーニングされ感染血でないことが検索されている。しかしながら、近年スクリーニングをすり抜けた HBV、HCV 感染が問題となっている。今回、血清学的に HBV、HCV 感染者ではない健常者において HBV、HCV 感染がどの程度存在するかについて検討した。

また、肝疾患患者に献血事業への参加の有無等についてアンケート調査した。

B. 方法

1. 健常者における HBV、HCV 感染の調査

検診センターを訪れ、検診の結果 HBV、HCV 感染 (HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性)、肝機能検査正常者より各年齢群 (10—60 歳台) から男女 15 名ずつの計 180 名において real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR)法を用いて HBV DNA、

HCV RNA を定量的に検出を試みた。

2. 肝疾患患者に対するアンケート調査

肝疾患を有する患者 55 名に無記名で肝疾患の意識調査、献血への参加の有無についてアンケート調査した。

C. 結果

1. 健常者における HBV、HCV 感染の調査

表 1 のごとく 10 代から 60 代の 6 段階の分け各年齢層から男女それぞれ 15 名ずつ 180 名を無作為に抽出した。全て EIA 法で HBs 抗原或いは HCV 抗体陰性者であった。また ALT、AST は正常範囲であった。RTD-PCR により 180 名中男性 2 名、女性 5 名の計 7 名 (3.8%) で HBV DNA が検出された。この 7 名に関して HBc 抗体を測定したが高力価陽性者はいなかった。年齢的には男性 2 名は 60 歳代であったが女性は 20 代 1 名、30 代 2 名、50 代 2 名と年齢的な偏りはなかった。HBV DNA は定量的には 100 コピー/ml 以下であった。

一方、HCV RNA は今回の 180 例全例陰性であった。

2. 肝疾患患者に対するアンケート調査

肝疾患治療で外来通院している55名に対し資料1のごとく献血参加等について無記名でアンケート調査を行った。55名の患者はB型肝炎8名、C型肝炎33名、アルコール性肝障害5名、薬剤性或いはその他の肝障害9名である。輸血を受けてことがある患者は13名であった。肝機能障害を指摘される前に献血に参加したことがある者が6名いた。肝障害があることがわかりながら献血に参加したものが5名いたが、全て血液センターから通知があったと答えている。肝臓が悪いと献血できないことを52名が知っていた。

D. 考察

HBs 抗原陰性、肝機能正常の健常者においてもHBVのキャリアーがいた。検診センター受診者であるためフォローができていないため、これらのHBV DNA陽性者がどのような経過をとったかは不明である。すなわちB型肝炎の発症の有無、持続的にHBVが存在しているのかは不明である。また、これらのHBV陽性者はHBs 抗原陽性者に比べウイルス量は100-1000分の1程度と考えられることからHBVの感染源となる可能性は低いと考えられる。しかし、免疫能の低下している患者に輸血された場合には感染源になる可能性が十分考

えられる。したがって、B型肝炎スクリーニング法を今後、十分検討することが必要である。一方、今回、検索した180名のHCV抗体陰性者からはHCV RNA陽性者はいなかった。

肝障害患者を対象としたアンケート調査では、「肝臓が悪いと知りながら献血に参加したことがある」と答えた患者がいた。献血時の問診の強化と啓蒙活動を徹底させる必要がある。

今後、更に人数を増やし検討する予定である。

E. まとめ

1.HBs 抗原陰性あるいはHCV抗体陰性の健常者の中にもHBV、HCV感染者がいた。

2.肝疾患患者の中にも献血に参加できないことを知らない者が存在していた。

F. 業績

1.論文発表

Takeshi Tanaka, Kazuaki Inoue, Yukiko Hayashi, Aki Abe, Kyoko Tsukiyama-Kohara, Hideko Nuriya, Yoshikazu Aoki, Ryuji Kawaguchi, Kiichi Kubota, Makoto Yoshida, Morio Koike, Satoshi Tanaka, T. Michinori Kohara: Virological significance of low-level hepatitis B virus infection in patients with

hepatitis C virus associated liver disease.
JMV (2004) 72 : 23-229.

2. Toshio Ariyasu, Takeshi Tanaka,
Noburu Fujioka, Yoshiaki Yanai,
Shigeto

Yamamoto, Hiroshi Yamauchi, Haruo
Ikegami, Masao Ikeda and Masashi
Kurimoto:

in vitro modification of TH1/Th2
balance by interferon-alfa subtypes
in
peripheral blood mononuclear cells
from patients with hepatitis B
infection.

Biomedical research 24 (5) 231-237.
2003

3. Noboru Fujioka, Takeshi Tanaka,
Toshio Ariyasu, Yoshiaki Yanai,
Shigeto

Yamamoto, Hiroshi Yamauchi, Hakuo
Ikegami, Masao Ikeda, Kunzo Orita
and

Masashi Kurimoto: In vitro Effects
of Interferon-alpha Subtypes on the
Th1/Th2 Balance in the Peripheral
Blood Mononuclear Cells from
Patients with

Hepatitis C Virus Infection.
Biomedical research. accepted

2.学会発表

田中 武、臺場 昭人、稲葉 二郎、

鍛冶 恭介、小原 道法、金子 周
一、伊藤 哲： C型肝炎患者の肝
臓内の遺伝子発現解析による IFN＋
リバビリン併用療法効果予測の検討。
DDW 2004 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予
定を含む）

なし。

表 1. PCR 法を用いた検診センター受診健常者における HBV、HCV の検出

年齢	男性			女性		
	HBV DNA	HCV RNA	計	HBV DNA	HCV RNA	計
—20	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
20—30	0/15	0/15	0/15	1/15	0/15	1/15
30—40	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	2/15
40—50	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
50—60	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	2/15
60—	2/15	0/15	2/15	0/15	0/15	0/15
計	2/90	0/90		5/90	0/90	

資料1. アンケート調査用紙

－ 肝炎患者さんの意識調査のお願い －

このアンケート調査は厚生労働省の班会議で輸血血液の安全性を向上させるための研究用として肝臓病を持っている皆様をお願いしています。番号を丸で囲んで下さい。

1; あなたの年齢は

1. 20歳以下、 2. 20—30歳、 3. 30—40歳、 4. 40—50歳、
5. 50—60歳、 6. 60歳—70歳、 7. 70歳以上

2; 性別

1. 男性 2. 女性

3. あなたの肝臓が悪くなった原因はなんですか？（複数回答ができます）

1. B型肝炎 2. C型肝炎 3. アルコール 4. 薬剤 5. 原因不明

4; 過去に輸血を受けたことがありますか？

1. ある 2. ない 3. 不明

5; 輸血は何年前に受けましたか

1. 50年以上前、 2. 30—40年前、 3. 20—30年前、
4. 10—20年前、 5. 5—10年前、 6. 5年以内

6; 肝臓が悪くなる前に献血に参加したことがありますか？

1. ある 2. ない

“1. ある”と答えた方に質問します。

血液センターから何らかの通知がありましたか？

1. あった 2. なかった 3. 不明

7; 肝臓が悪いことがわかってから献血に参加したことがありますか？

1. ある 2. ない

“1. ある”と答えた方に質問します。

血液センターから肝臓が悪い（GOT, GPT 異常）とか肝炎ウイルスに感染しているといった通知がありましたか？

1. あった 2. なかった 3. 不明

8; 肝臓の悪い人は献血に参加できないことを知っていますか？

1. 知っている、 2. 知らない

9; B型肝炎が血液感染であることを知っていますか？

1. 知っている 2. 知らない

10; C型肝炎の血液感染であることを知っていますか？

1. 知っている 2. 知らない

ご協力ありがとうございました。

駒込病院 肝臓内科
田中 武