

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
分担研究報告書

血漿分画製剤別の副作用の検討

研究分担者 米村 雄士 熊本大学附属病院 講師

研究要旨：血漿分画製剤の副作用発生は、業者による全国規模の調査では3万本に1本程度で、当院では1年間で使用量が1.3万本であるためか、副作用報告は1件もなかった。輸血製剤と同様に、血漿分画製剤の副作用も前向きな調査方法を導入すれば、正確な副作用情報が得られると考えられる。最近の文献によると、製剤別の品質を比較した報告からは、海外の血漿分画製剤が優れていることはなく、どちらかという国内の血漿分画製剤の方が優れているという報告がなされている。今後も国内製剤と海外製剤において、副作用の発現率に差がないか注意深く経過を追っていく必要があると思われる。

A. 研究目的

熊本大学病院ではどの程度血漿分画製剤が使用され、副作用が発生しているのか実態がわかっていなかった。そこで使用量に関して、国内血、海外血由来に分けて集計し、それぞれの副作用に関して調査した。

B. 研究方法

血漿分画製剤は薬剤部が管理しているため、薬剤部に使用量のデータ集計を依頼した。副作用に関しては、薬剤部及びメーカーに昨年度1年間で、血漿分画製剤使用による副作用報告がなかったか調査を行った。

C. 研究結果

血漿分画製剤国内血、海外血由来別の2010年1年間の使用量を表1に示す。

高張アルブミン、ガンマグロブリン製剤は100%国内血由来の製剤であったが、低張アルブミン、B型肝炎予防薬は100%海外血由来の製剤であった。

表2には年度別アルブミン製剤の使用量推移を示す。H20～22年度の期間で、毎年10～15%アルブミン使用量削減を認めた。また図1に示すよう

に使用量の多い3つの診療科の中で、消化器外科と消化器内科はH20年度と比較すると、H22年度はそれぞれ50%以上の減少と20%以上の減少が達成された。しかし、肝移植を行っている移植外科は、逆に約20%増加した。

薬剤部およびメーカーの両方の調査によっても、血漿分画製剤による副作用は昨年は1件も報告がなかった。

D. 考察

平成20年の血漿分画製剤に関する非感染性副作用報告（国内製造販売業者及び輸入販売業者提出資料より厚生労働省作成）によると、国内血由来が報告件数/供給本数=117/3,620,387(0.0032%)で、海外血由来が報告件数/供給本数=25/1,512,114(0.0017%)で副作用は非常に少なく、国内血及び海外血の副作用発現率に有意差はないようである。熊本大学の血漿分画製剤の1年間の使用量は、表1より計算すると国内血が約10000本、海外血が3200本程度であるので、全国の副作用データからしても、副作用報告がないのは当然かもしれない。今後より正確な副作用の情報収集を行うには、輸血製剤と同様に、前向きの

調査方法を検討していく必要がある。

最近本田ら（新薬と臨床 59：1834-1844, 2010）は、「人血清アルブミン製剤の国内製品と輸入製品に関する品質比較」（国内 2 メーカーと海外 2 メーカー）にて以下のことを指摘している。

- 1) 国内製品がアルブミン純度高く、混入蛋白質含量が低い傾向にあった
- 2) β -D グルカンの含有量は、海外の 1 製品で異常に高値であった
- 3) α_1 -酸性糖タンパクの含有は、海外 2 製品で多かった
- 4) プレカリクレインアクチベータ活性は、国内 1、海外 1 製品で多かった

以上のことより、輸入製品は国内製品に比べ、アルブミン精製度が低く、診療上の支障が懸念される混入夾雑物も検出され、総合的には品質的に劣ることが示唆された。

また、比留間（Progress in Medicine 30: 2425-2429, 2010）は、「国内および国外静注用免疫グロブリン製剤の性状の比較研究」（国内 4 メーカーと海外 2 メーカー）にて以下のことを指摘している。

- 1) β -D グルカンの含有量はメーカーにより差があり、国内の 1 メーカーを除く、国内の 3 メーカー、海外の 2 メーカーの免疫グロブリンを大量に投与すると、血液検査で偽陽性が出る可能性がある
- 2) 国内の 1 メーカーと海外の 2 メーカーは CMV の抗体価が低い傾向が認められた
- 3) IgG 二量体の含量の差が認められ、国内の 2 メーカーで低かった
- 4) 海外の 1 メーカーで IgA を多く含む製剤があった

以上のことは、患者に投与することで差が認められるかは、はっきりしないが、性状の比較からは、海外のものが優れていることはなく、どちらかという国内のものの方が優れていると思われた。

E. 結論

いくつかの文献からも、今後も国内製剤と海外

製剤において、副作用の発現率に差がないか注意深く経過を追っていく必要があると思われる。輸血製剤と同様に血漿分画製剤に対しても副作用があれば、17 項目の副作用症状をチェックし、副作用がなくても全例結果を提出する形式にすれば、正確な副作用情報が得られると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 血漿分画製剤別 2010 年 1 年間使用量

国内血を原料とするもの	
1. 献血アルブミン 20 化血研 (50ml)	: 56,900g (5690 瓶)
2. 献血アルブミン 25% 静注 12.5g/50ml ベネシス	: 1,850g (148 瓶)
3. 免疫グロブリン(ベニロン, ポリグロビン, グロベニン)	: 10,092.5g
4. ノイアート 静注用 (500 単位、1500 単位)	: 672,500 単位
5. ハプトグロビン静注 2000 単位	: 276,000 単位
6. コンファクト F500 単位	: 2,500 単位
7. ノバクト M500 単位	: 3,000 単位
海外血を原料とするもの	
1. アルブミナー5%静注 12.5g/250mL	: 32,200g (2576 瓶)
2. 抗 D 免疫グロブリン筋注用 1000 倍	: 3vial
3. テタノブリン IH 静注 250 単位	: 2,250 単位
4. ヘブスブリン IH 静注 1000 単位	: 682,000 単位
5. ヘパトセーラ筋注 200 単位	: 400 単位
6. ファイバ注射用 1000 単位	: 17,000 単位

表2 アルブミン製剤の年度別使用量推移

年度	年間 (g)	月平均 (g)
H20 年度	118,780.0	9,898.3
H21 年度	99,160.0	8,263.3
H22 年度(見込み)*	88,218.0	7,351.5

* H23 年 1 月までの使用量から月平均を算出し、年間使用見込み量として計算した。

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
分担研究報告書

診療科別の国産アルブミン使用状況

研究分担者 紀野 修一 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部 准教授

研究要旨：当院では、2005年、特定生物由来製品の採用基準を改訂し、一般名による入札制度を導入した。入札制度導入後、5年間経過したので、その間のアルブミン使用量を診療科別に集計し、原料血漿の原産国、アルブミン濃度別に検討した。

当院においては、診療科別に国内製剤の使用率やアルブミン製剤濃度別の使用率が大きく違うことが明らかになった。また、国内製剤使用率は、高張アルブミン使用率と正の相関を、等張アルブミン使用率と負の有意な相関を示しており、手術当日に等張アルブミンを使う際には、国内製剤を選択するように誘導することで、国内製剤使用率が向上するものと考えられた。

A. 研究目的

平成 2005 年以前、当院では商品名がことなる同一成分の特定生物由来製品を数多く採用していた。そのため、商品名の似通った特定生物由来製剤（献血ヴェノグロブリンと献血グロベニン、アルブミネートとブミネートなど）の取り違いインシデントが発生し、リスクマネージャー会議で対策が議論された。当時、グロブリン製剤は 2 規格 6 銘柄（0.5g 製剤：1 製品、2.5g 製剤：5 製品）がすでに採用されており、新たに 2.5g 製剤 1 銘柄、5g 製剤 2 銘柄の新規採用申請が薬事委員会に提出されていた。また、アルブミン製剤は、20%製剤 1 銘柄、25%製剤 3 銘柄、4.4%製剤 3 銘柄、5%製剤 1 銘柄が採用されていた。このような背景から、2005 年 6 月、輸血部門と特定生物由来製品を使用する診療科の代表でワーキンググループを組織し、特定生物由来製品採用のルールを見直した。見直しにあたっては、当時の製剤使用量を調査し、①血液製剤を国内自給するという血液法の理念や国の定めた基本方針、②当院での血漿分画製剤使用におけるインシデント事例の検証、③当院の新規医薬品採用基準を考慮し、また、④血漿分画製剤を安定して使用するために複数の納入経路を確

保しておく必要があること、⑤包括医療に対応するシステムを構築することもあわせて考慮した。最終的に表 1 に示すような採用基準を決定した。

本見直しの最大の特徴は、特定生物由来製品の一般名による規格毎の定期的な入札制度を導入したことである。

たとえば高張アルブミン製剤に関しては、25%アルブミン製剤 50mL を同一成分・同一規格と定義し、供給リスクを考慮し、原料血漿が国内産のものを 1 銘柄、原料血漿が国外産のものを 1 銘柄入札で採用することにした。また、20%アルブミン 20ml はもっぱら小児に使用され使用量が少ないため、同一成分・他規格とし、原料血漿が国内産の製品を優先し入札で 1 銘柄を採用することにした。

等張アルブミン製剤に関しては、加熱ヒト血漿たんぱく製剤は、添付文書上、人工心肺の充填が禁忌となっているため、循環血液量の補充目的であれば、5%アルブミンで十分と考え、加熱人血漿たんぱく白の採用を中止した。5%アルブミン 250ml を同一成分・同一規格と定義し、供給リスクを考慮し、原料血漿が国内産の製剤を 1 銘柄、原料血漿が国外産の製品を 1 銘柄、入札で採用することに

した。

特記事項として、①国の方針により、国内自給が強く推進された場合は、原料血漿が国外産の製品は採用しないこと、②入札で採用となった製品を販売するメーカーに対しては、当該製剤の適正使用を医療従事者に周知する責務を負わせ、この項に反した場合は、次回の入札に参加する権利を失うことを加えた。

本研究では、採用基準見直し以降のアルブミン製剤使用について検討した。

B. 研究方法

2006年から2010年までの5年間分のレセプトデータから、アルブミン使用患者と使用銘柄、使用量などのオーダ情報を抽出し、①原料血漿が国内献血由来のもの（国内製剤）と国外由来のもの（国外製剤）の使用割合、②高張アルブミンと等張アルブミン別の国内製剤と国外製剤の使用割合、③各診療科における国内製剤と国外製剤の使用頻度、④各診療科における高張アルブミンと等張アルブミン別の使用割合、を年次別に集計した。

表1: 特定生物由来製品の採用基準

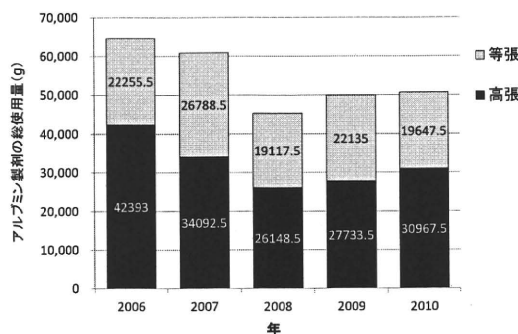
1. 同一成分・同一規格の場合
 - 1) 原料血漿が国内産の製品と、国外産の製品がある場合は、国内産の製品一銘柄、国外産の製品一銘柄とし、半年毎の入札にて採用品目を定める。
 - 2) 原料血漿が国内産の製品しかない場合は、半年毎の入札にて一銘柄を決定し採用する。
 - 3) 原料血漿が国外産の製品しかない場合は、半年毎の入札にて一銘柄を決定し採用する。原料血漿が国内産の製品ができた場合には、1-1)に準じる。
2. 同一成分・他規格の場合
 - 1) もっぱら小児に用いられる規格の製品は、成人用とは別に採用する。採用にあたっては原料血漿が国内産の製品を優先し、半年毎に入札を行い、一銘柄を採用する。
 - 2) もっぱら成人に用いられる規格の製品で、同一成分・他規格の場合は、原料血漿が国内産の新規格製品を優先し、半年毎に入札を行い、一銘柄を採用する。
3. 規格の統一
もっぱら成人に使用される規格の製品については、新規格製品の採用から1年間、旧規格製品と並列で使用する。1年間経過した時点でその使用量を比較し、薬事委員会で規格を統一することが可能か否かを審議する。規格が統一されるまで、同一成分・他規格の製品については、このプロセスを繰り返す。
4. 特記事項
 - 1) 国の方針により、国内自給が強く推進された場合は、原料血漿が国外産の製品は採用しない方針とする（原料血漿が国内産の製品がない場合を除く）。詳細は薬事委員会で検討する。
 - 2) 入札で採用となった製品を販売するメーカーに対しては、当該製剤の適正使用を医療従事者に周知する責務を負わせるものとする（契約書に明記のこと）。この項に反した場合（とにかく使って下さいというような宣伝活動や、適正使用のために期待されるMR活動をしないなど）は、次回の入札に参加する権利を失うものとする。
 - 3) 入札にあたっては、薬事委員会が公告を行う。公告の際には、必要とされる製剤を、①免疫グロブリン製剤、②高張アルブミン製剤、③等張アルブミン製剤（加熱人血漿たん白製剤を含む）、④AT-Ⅲ製剤、⑤フィブリン糊の5つの括弧を用い、必要とする規格をあわせて、一品目とする（例；免疫グロブリン2.5g、25%アルブミン 50mL、など）。したがって、すでに採用されている①免疫グロブリン製剤、②高張アルブミン製剤、③等張アルブミン製剤（加熱人血漿たん白製剤を含む）、④AT-Ⅲ製剤、⑤フィブリン糊に関しては、新規格製品の新規採用申請以外は不要となる。「採用見直しのための具体的実施要項」にしたがって入札を行い、採用する製品（商品）を決める。
5. 追記
血漿分画製剤の適正管理と適正使用を推進することは、病院財政の健全化に有用である。そのためには、同一成分製剤の銘柄数削減、院内全部署での製剤使用実績の把握と使用実態の解析、不適正な使用に対して注意を促すシステムの導入、オンデマンドな供給体制構築（病棟在庫をおかず、オーダが出てから供給する）、特定生物由来製品を一元管理するなど、血漿分画製剤の管理体制整備が必要と考える。また、血漿分画製剤使用者に適正使用に関わる正しい知識を普及することも重要である。そして、これらの事項について、薬事委員会、輸血療法連絡協議会で継続的に取り扱うことが重要である。

C. 研究結果

①濃度別アルブミン使用量の推移

アルブミン製剤の総使用量は、2006年；64,648g、2007年；60,881g、2008年；45,266g、2009年；49,868g、2010年；50,615gであった（図1）。高張製剤の使用量が占める割合は、年次順にそれぞれ65%、56%、58%、56%、61%であった。

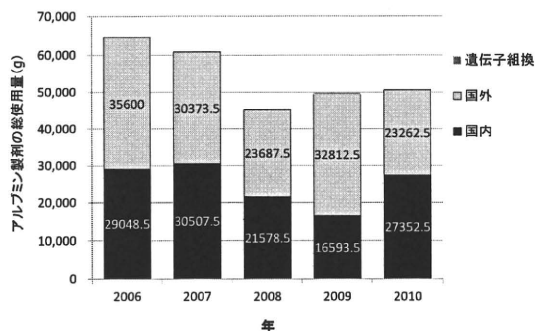
図1: 高張製剤・等張製剤の使用割合



②原産国別アルブミン使用量の推移

国内製剤の占める割合（遺伝子組換え製剤を含む）は、年次順に45%、50%、47%、34%、54%であった（図2）。

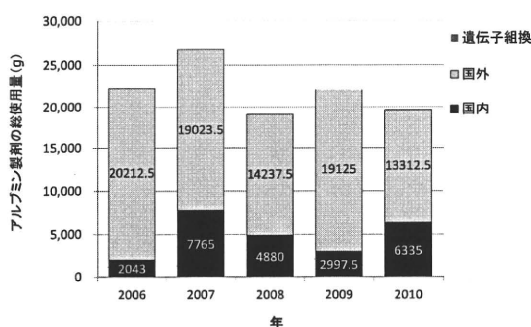
図2:原産国別の使用割合



③原産国別等張アルブミン使用量の推移

国内製剤の占める割合（遺伝子組換え製剤を含む）は、年次順に9%、29%、26%、14%、32%であった（図3）。

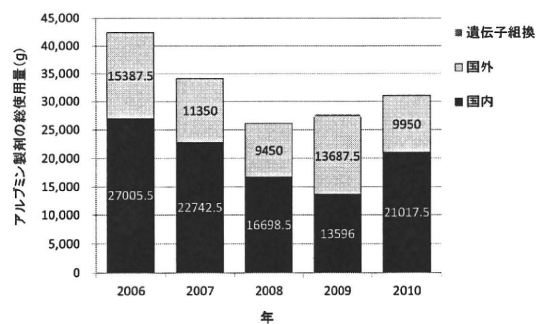
図3:等張アルブミンの原産国別の使用割合



④原産国別高張アルブミン使用量の推移

国内製剤の占める割合（遺伝子組換え製剤を含む）は、年次順に64%、67%、64%、51%、68%であった（図4）。

図4:高張アルブミンの原産国別の使用割合



⑤診療科別アルブミン使用量と原産国

診療科によりアルブミンの使用量には大きな差がある。また、診療科により国内製剤の使用率は大きく異なっていた（図5）。

診療科別には、第一外科（心臓血管外科、呼吸器外科、乳腺内分泌外科、小児外科）、第二外科（消化器外科）、第三内科（消化器内科、血液腫瘍内科）、小児科、第二内科（消化器科、糖尿病内科、膠原病内科、内分泌内科）、第一内科（循環器内科、呼吸器内科、腎臓内科、神経内科）の順に使用量が多かった。

診療科別の国内製剤使用量の割合は、22%～97.6%で、すべての診療科を合わせると46.3%であった。使用量の多い前記6診療科では、第一内科、第一外科、第二外科、小児科、第二内科、第三内科の順で、国内製剤使用割合が低かった。

⑥診療科別アルブミン濃度別使用量

診療科により高張アルブミンと等張アルブミンの使用割合には大きな差があった（図6）。

高張製剤は、第一外科、第三内科、第二外科、第二内科、小児科、第一内科の順に使用量が多かった。等張製剤は、当院使用製剤の約半分を第一外科で、約4分の1を第二外科で使用していた。

診療科別の高張製剤使用量の割合は、20.3%～97.7%で、全診療科では59.5%であった。

図5: 診療科別アルブミン製剤の原産国別使用割合

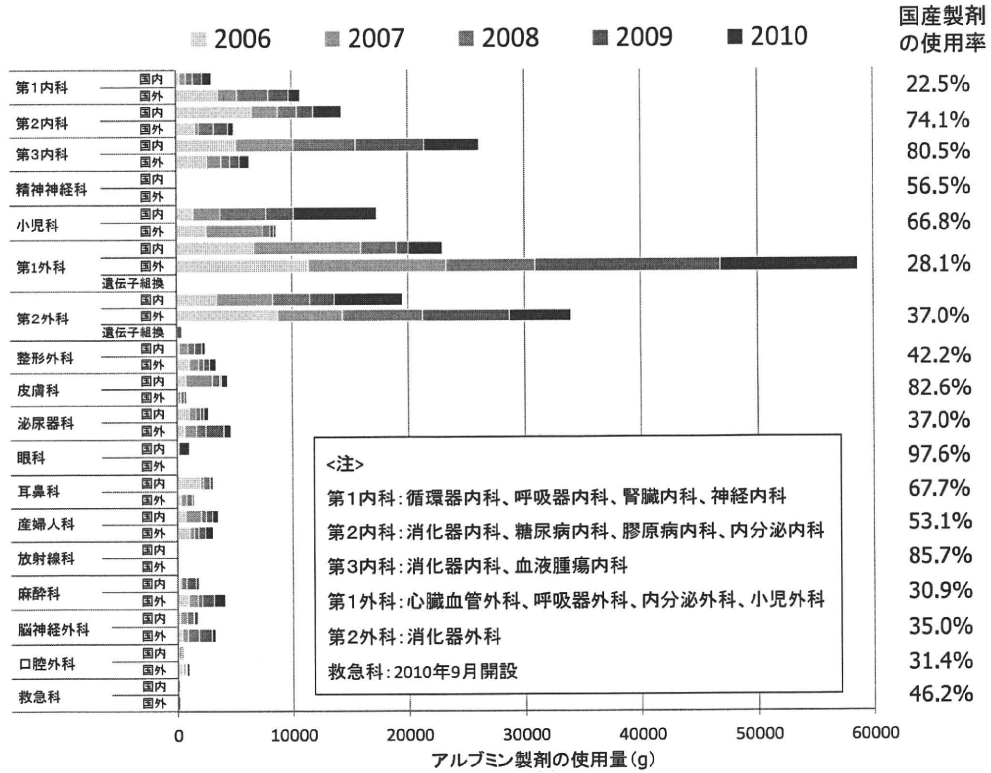
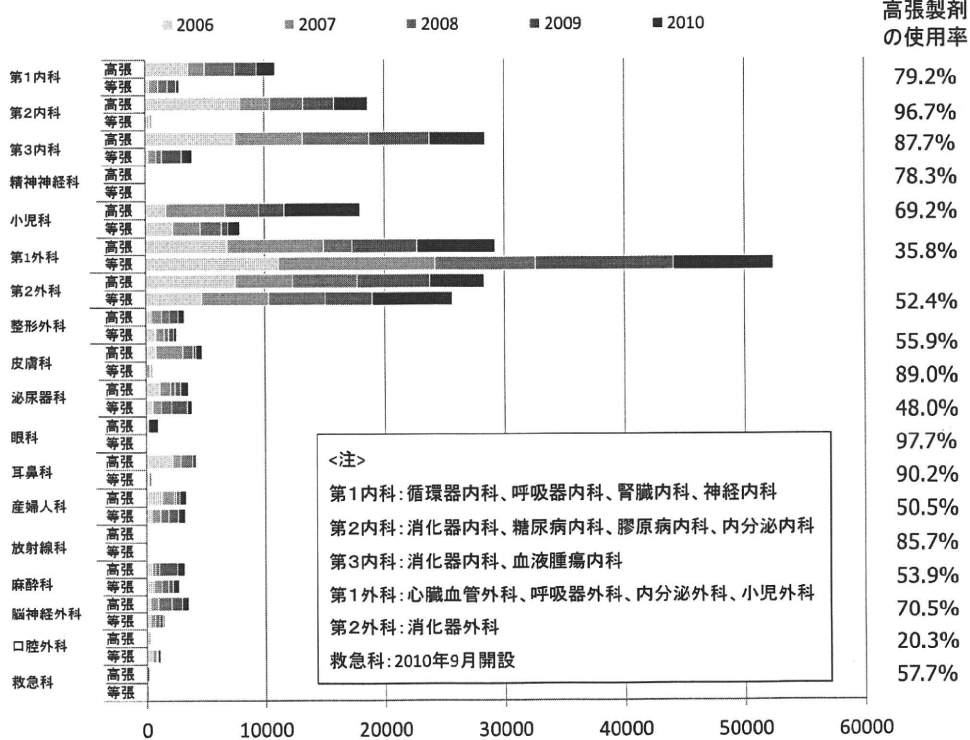


図6: 診療科別高張・等張アルブミン製剤の使用割合



⑦国内製剤使用率とアルブミン濃度別使用率の関連

VII 国内製剤使用率と高張アルブミン使用率の関係を図7に、等張アルブミン使用率との関係を図8に示す。当院の過去5年間の診療科別アルブミン使用統計においては、国内製剤使用率は、高張アルブミン使用率と正の相関を、等張アルブミン使用率と負の有意な相関を示していた。

図7: 国内製剤使用率と高張製剤使用率の関係

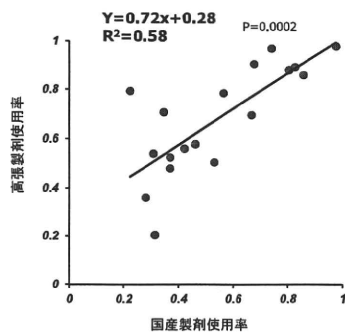
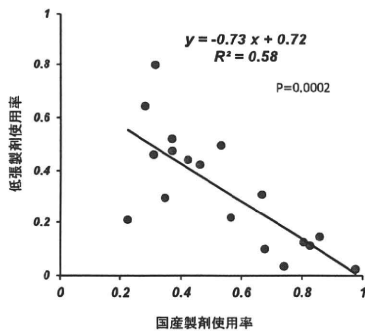


図8: 国内製剤使用率と等張製剤使用率の関係



D. 考察

以前、旭川医科大学病院では名称の似ている特定生物由来製剤を数多く採用しており、それに関わるインシデントを経験した。特定生物由来製品は、通常一般名（アルブミン、グロブリンなど）で呼ばれ、商品名が違っていても薬理作用は同一であると考えられている。そこで当院の新規薬剤採用基準に沿って、特定生物由来製品の採用基準を改訂し、一般名による定期的入札制度を導入した。制度導入後5年間経過したので、その間のアルブミン使用量を診療科別に集計し、原料血漿の原産国、アルブミン濃度別に検討した。

当院における国内製剤使用率は、厚生労働省が

公表している国内自給率に比べ明らかに低かった。その理由として、診療科による国内製剤と国外製剤使用比率が大きく異なっていることがあげられる。特に大量のアルブミン製剤を使う外科において国内製剤使用率が低かった。また、診療科によりアルブミン製剤濃度別の使用率が大きく違うことが明らかになった。

国内製剤使用率は、高張アルブミン使用率と正の相関を、等張アルブミン使用率と負の有意な相関を示していた。等張アルブミンは、第一外科、第二外科で多く使われており、手術当日に等張アルブミンを使う際には、国内製剤を選択するように誘導することで、国内製剤使用率が向上するものと考えられた。

アルブミンの国内自給率は年々高くなってきていたが、ここ数年低下してきている。この理由として、DPCの導入により手術日以外のアルブミンはより価格の安い製剤が採用されることがあげられている。今回の検討では、国内製剤使用率と薬価、DPCとの関連まで調査することができなかった。来年度以降は、病院コストを含めた検討を行いたい。

E. 結論

2005年、特定生物由来製品の採用基準を改訂し、一般名による入札制度を導入した。入札制度導入後、5年間経過したので、その間のアルブミン使用量を診療科別に集計し、原料血漿の原産国、アルブミン濃度別に検討した。当院においては、国内製剤使用率は、高張アルブミン使用率と正の相関を、等張アルブミン使用率と負の有意な相関を示しており、手術当日に等張アルブミンを使う際には、国内製剤を選択するように誘導することで、国内製剤使用率が向上するものと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 紀野修一. 血液センターの集約化に対する医療機関の意識と現況調査. 第21回北海道輸血シンポジウム 血液センターの集約とその課題.

- 31-42、2010、北海道赤十字血液センター、池田久實編、北海道赤十字血液センター、札幌
- 2) 紀野修一. 輸血後感染症マーカー陽性例におけるHBV再活性化. 消化器内科 51; 443-448: 2010
 - 3) 紀野修一、浜口功. 輸血副作用報告の標準化. 検査と技術 38; 371-375: 2010
 - 4) 紀野修一. 集約におけるアンケート調査の結果. 第18回赤十字血液シンポジウム(2010) 輸血医療-変革の時代とその対応-. 62-67: 2010. 日本赤十字社血液事業本部編、太陽美術、東京
 - 5) 紀野修一. 輸血副作用の監視体制-輸血遡及調査-. 臨床病理レビュー臨床検査 Yearbook 2010 臨床に役立つ検査のポイント-免疫血清・輸血・移植医療の検査-. 145; 40-46: 2010、矢富裕、高橋孝喜、横田浩充、曾根伸治編. 臨床病理刊行会、東京
 - 6) 紀野修一. 輸血事故を回避せよ! : ABO血液型不適合輸血の原因と対策. LiSA17; 622-627: 2010
 - 7) 紀野修一、稲田英一、入田和男、稲葉頌一.” 危機的出血への対応ガイドライン”と危機的出血の現状. 麻酔 60; 5-13: 2011
 - 8) 紀野修一. 術中大量出血に臨床検査部門はどうか. メディカルテクノロジー 39; 285-288: 2011
- ## 2. 学会発表
- 1) 紀野修一. 第18回赤十字血液シンポジウム(東京会場)「血液事業の広域化」 3. 集約におけるアンケート調査の結果. 2010/02/20. 東京国際フォーラム(東京都)
 - 2) 紀野修一、向野美智代、石崎彰. 会シンポジウム「院内輸血部のあり方と自己血への関わり」. 自己血輸血と輸血部専従医師・看護師の役割. 第23回日本自己血輸血学、2010/02/27. 倉敷市文芸館(倉敷市)
 - 3) 紀野修一、友田豊、高橋孝喜、佐川公矯. 血液製剤使用方針策定とその効果. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会WS-1-1、2010/05/30、名古屋国際会議場(名古屋市)
 - 4) 石崎彰、紀野修一、青木貴徳、今井浩二、吉川大太郎、唐崎秀則、河野透、古川博之. シンポジウム5. 過剰輸血の現状と対策-適応と副作用の両面から- 「FFP」. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会SY-5-2. 2010/05/29、名古屋国際会議場(名古屋市)
 - 5) 紀野修一、安村敏、濱口功. 前方視的輸血後感染症検査実施状況全国調査結果について. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会WS-1-1. 2010/05/28、名古屋国際会議場(名古屋市)
 - 6) 紀野修一. シンポジウム4. TRALIとTACO 「外科の立場から考えるTRALIとTACO」. 第58回日本輸血・細胞治療学会総会SY-4-3. 2010/05/29、名古屋国際会議場(名古屋市)
 - 7) 紀野修一. 当院における肝炎ウイルス陽性率-輸血前感染症検査からの検討-. 第106回日本消化器病学会北海道支部例会. 2010/06/06、ホテル札幌芸文館(札幌市)
 - 8) Kino S, Ikeda H, Kato T, Sato. Prevalence of hepatitis viral markers in patients scheduled for transfusion at Asahikawa Medical College. 31-st International Congress of the ISBT. 2010/06/28、Berlin (Germany)
 - 9) 紀野修一. 輸血前検体保管を含めた輸血前後の感染症検査のあり方. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第一回合同班会議. 2010/07/17、国立感染症研究所(東京都)
 - 10) 紀野修一. 輸血用血液製剤の安定供給をめざした使用動向調査の試み. 第22回北海道輸血シンポジウム、2010/07/30、札幌医科大学(札幌市)
 - 11) 紀野修一、向野美智代. 旭川医科大学病院における自己血輸血の現状と今後-輸血部門医師と自己血輸血看護師の役割-. 第30回日本自己血輸血学会教育セミナー、2010/09/04、旭川医科大学(旭川市)
 - 12) 紀野修一、竹中進、新関紀康、花田大輔、友田豊、伊藤喜久. 術中大量出血に対して臨床検査部門ができること. 第57回日本臨床検査医学

- 会S5-2、2010/09/10、京王プラザホテル（東京都）
- 13) 紀野修一、佐藤進一郎、池田久實. 安定供給確保をめざした血液製剤使用動向調査の試み. 第34回日本血液事業学会S2-2、2010/09/21、福岡国際会議場（福岡市）
 - 14) 紀野修一. エビデンスに基づいた外科における血液製剤使用 -Blood conservation と Blood management-. 平成22年度北里大学病院第2回公開輸血セミナー、2010/10/22、北里大学（相模原市）
 - 15) 紀野修一、重松明男、遠藤輝夫、三浦邦彦、森田曜江、今井陽俊、高橋智哉、友田豊、嶋崎真知子、柿木康孝、宮崎優、大木健一、永幡美鈴、及川雅寛、佐藤進一郎、本間稚広、葛間一裕、鈴木一彦、池田久實. 輸血用血液製剤の使用動向調査検討委員会の設立について. 第54回日本輸血・細胞治療学会北海道支部会例会、2010/10/30、北海道赤十字血液センター（札幌市）
 - 16) 紀野修一. 輸血後の副作用と合併症の現状と対策. 第5回筑後輸血療法研究会、2010/11/12、久留米大学筑水会館（久留米市）
 - 17) 紀野修一. 輸血後の副作用と合併症の現状と対策. AutoVueユーザー会、2010/11/13. ベルサール神保町（東京都）
 - 18) 紀野修一. 肝癌手術における周術期管理の進歩-FFPの使用について-. 第38回日本肝臓学会東部会S3-4. 2010/12/03、京王プラザホテル（東京都）
 - 19) 紀野修一. 北海道における輸血管理体制. 第19回赤十字血液シンポジウム（北海道会場）、2011/01/29、札幌医科大学臨床講堂（札幌市）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

分担研究報告書

奈良県内の医療機関における血液製剤の院内廃棄とアルブミン製剤の国内自給調査

研究分担者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 准教授

研究要旨：2009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によると、奈良県は血液製剤の廃棄率が全都道府県中6番目に高く、特に赤血球の廃棄率は全国最低であること、またアルブミン製剤の国内自給率が3番目に悪いことが示された。これらの原因を調査するため、2010年10月に奈良県内の医療機関に過去5年間の血液製剤の使用量と廃棄量についてアンケート調査を行った。その結果、赤血球廃棄率が高いのは公立病院であることが判明した。これらの病院では救命救急センターや産婦人科の救急患者のために、多くの血液製剤を備蓄量しており、廃棄率の上昇の原因となっている可能性が示唆された。また、アルブミンの国内自給率は5%製剤で20%未満と低く、20%や25%製剤では年々低下している傾向が認められた。これらの2つの問題は、個別の医療機関の対応では限界のある問題であり、行政と協力して今後も地道な対応を続けて行く必要があると考えられた。

A. 研究の目的

2009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によると、奈良県は血液製剤の廃棄率が全都道府県中6番目に高く、特に赤血球の廃棄率が1番高いことが判明した(図1)。また、アルブミン製剤の国内自給率が全都道府県中3番目に悪いことが示された(図2)。これらの原因と対策を考えるために、奈良県内の医療機関にアンケート調査を行った。これは、奈良県合同輸血療法委員会(委員長 藤村吉博先生、奈良県立医科大学 輸血部教授)の活動の一環として行ったものである。

B. 研究方法

2010年10月に奈良県赤十字血液センターが血液製剤を納入している奈良県内の36施設にアンケートを送付し、19施設(53%)から回答を得た。アンケート内容としては、輸血管管理料の取得状況について質問し、血液製剤の使用量と廃棄量については図3、アルブミン製剤については図4のようなアンケートを行った。

なお、2009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の結果(図1、2)は、主任研究者である牧野茂義先生から供与されたものである。

C. 研究成果

輸血管管理料の取得状況は、回答のあった18施設のうち管理料1が2施設、管理料2が1施設と奈良県内においては極めて少数であった。

次に赤血球製剤の廃棄状態を検討した。図3の上段に2009年度の赤血球製剤の使用量を棒線で、廃棄率を折れ線で示した。横軸の番号は、アンケートに回答した病院に割り付け、以降同じ病院は同一の番号で示した。病院1-3は、奈良県内では最も多く血液製剤を使用する大規模病院である。赤血球製剤の使用量が多い病院ほど廃棄率は低くなるため、下段に廃棄量を示した。廃棄量は、病院5では388単位、病院10は260単位と突出していた。病院6、7、8も年間廃棄量が100単位を超えており、使用量に比べて多く、この5病院はすべて公立病院であった。これを2005年度から2009

年の5年間に期間を広げて解析したものが図6である。5年間でも単年度と同様の結果であった。

2009年度のFFP（新鮮凍結血漿）の廃棄量は、最も多い病院2でも83単位であった。それ以外の病院で廃棄率が高い場合も使用量自体が少ないため大きな問題ではないと考えられるが、病院18は廃棄率100%であり購入したすべてのFFPを廃棄していた。この病院も公立病院であるが、産婦人科で緊急用に備蓄しているとのことであった。図8に示すFFPの5年間の廃棄率は1年間と同様の結果で、ここでも病院18は50%以上のFFPを廃棄していた。

血小板製剤の使用量と廃棄を図9、10に示すが、血小板の使用は上位3病院にほぼ限られていた。廃棄率はすべての病院で5%未満であり、大きな問題となる廃棄量ではなかった。

奈良県内のアルブミン製剤の使用量を国内製剤と海外製剤別で図11に示した。5%アルブミン製剤の総使用量は2007年度では10万gを超えていたが、2009年度には96,863gまで低下した。5%の国内自給率は2007年度21%、2009年度19%と低率であった。20%アルブミン製剤の使用量は約37,000gで2007年度からほぼ変わっていない。しかし、国内自給率は2007年度にはほぼ100%であったが、2009年度には72.4%と急激に低下した。25%アルブミン製剤は、使用量が年々低下し2007年度に8万gを超えていたが、2009年度には約6万gに著減した。それと同時に自給率も低下し、2007年度の66.2%から2009年度は56.3%まで低下した。

D. 考察

奈良県の血液製剤、特に赤血球製剤の廃棄に関しては、公立病院の廃棄率が高いことが判明した。公立病院は、救命センターや産婦人科などの緊急時に使用するため、在庫を多く持つ必要があり、廃棄が増えたと考えられる。このような病院でも、血液内科や心臓外科などがあり、期限が切れる前に使用できる病院は問題とならないが、これらの病院は、赤血球製剤の使用量自体はそれほど多く

はなかった。転用ができない場合、備蓄量を減らすことや自己血を増やすなどの対応が考えられる。備蓄量を減らす場合には血液センターからの供給体制が問題となるが、奈良県内の道路事情を考えると、夜間でも搬送に1時間以上かかることも予想される。また、緊急時にはO型赤血球で対応することが可能であるが、実際臨床医にとっては使用に対する抵抗感が強いのが現状である。抜本的な対応は困難であるが、問題意識を持ち、それぞれの病院で対応を検討することで廃棄血の減少を目指したい。

アルブミンの使用量は、2004年度では奈良県は全国で3番目に多く、奈良県合同輸血療法委員会が結成されるきっかけとなった。この委員会の活動により使用量は削減され、2009年度では全国で28番目となり、2005年度から2009年度でのアルブミン使用削減率は全国1であった。その一方で、今回、国内自給率が低いことが指摘された。今回の調査により、国内自給率は5%アルブミン製剤では20%以下と極めて低いことが判明した。20%製剤はもともと100%であったのが72%まで低下し、25%製剤も56%まで低下している。高張製剤の国内自給率の低下は、DPCの導入により納入価が安い海外製剤に変更されていることは明らかである。それに対して、等張製剤は、急性期に使われる頻度が高く、DPC外であることが多いため、国内製剤が使用される可能性がある。しかし、実際は供給量の問題があり、等張製剤は海外製剤の割合が歴史的に高いと言われている。国内自給率の問題は、薬価の問題が重要であるため、行政の対策が重要である。我々ができることとして、血漿分画製剤は国内自給が国策であり、国内製剤の採用を病院首脳部に訴えていくことが必要であろう。

E. 結論

血液製剤の廃棄率、アルブミンの国内自給率に関して、奈良県合同輸血療法委員会としてアンケート調査を行った。それぞれの問題点が明らかとなったが、一朝一夕に改善できる問題ではなく、

今後地道に取り組んで行く努力が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- 1) Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan: Database of Nara Medical University during 1998-2008. *Inter Med* 49:7-15, 2010
- 2) Hiura H, Matsui T, Matsumoto M, Hori Y, Isonishi A, Kato S, Iwamoto T, Mori T, Fujimura Y. Proteolytic fragmentation and sugar chains of plasma ADAMTS13 purified by a conformation-dependent monoclonal antibody. *J Biochem* 148: 403-411, 2010
- 3) Sato A, Hoshi Y, Onuma M, Sato R, Tsunematsu Y, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y, Imaizumi M. A 9-month-old infant with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura caused by inhibitory IgG-autoantibody to ADAMTS13. *Pediatr Hematol Oncol.* 27:53-58. 2010
- 4) Kosugi N, Tsurutani Y, Isonishi A, Hori Y, Matsumoto M, Fujimura Y. Influenza A infection triggers thrombotic thrombocytopenic purpura by producing the anti-ADAMTS13 IgG inhibitor. *Inter Med*, 49: 689-693, 2010
- 5) Okano E, Ko S, Matsumoto M, Fujimura Y, Nakajima Y. ADAMTS13 activity decreases after hepatectomy, reflecting a postoperative liver function. *Hepato-Gastro- enterology* 57:316-320, 2010
- 6) Kato K, Kobayashi C, Katayama Y, Moriyama N, Shiono J, Kudo K, Koide K, Aoki K, Fujisawa K, Okada M, Matsumoto M, Fujimura Y,

Tsuchida M. A 42-day-old boy with acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Int* 52:485-487, 2010

- 7) Ito-Habe N, Wada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Murata M, Izuno T, Sugita M, Ikeda Y. A second national questionnaire survey of TMA. *Int J Hematol* 92:68-75. 2010
- 8) Ishikawa M, Uemura M, Matsuyama T, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Morioka C, Fujimoto M, Kojima H, Yoshiji H, Tsujimoto T, Takimura C, Fujimura Y, Fukui H. Potential Role of Enhanced Cytokemia and Plasma Inhibitor on the Decreased Activity of Plasma ADAMTS13 in Patients With Alcoholic Hepatitis: Relationship to Endotoxemia. *Alcohol Clin Exp Res* 34:S25-S33, 2010
- 9) Akiyama R, Komori I, Hiramoto R, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. H1N1 influenza (swine flu)- associated thrombotic microangiopathy with a gigantically high plasma ratio of von Willebrand factor to ADAMTS13. *Intern Med* (in press)
- 10) Uemura M, Fujimura Y, Ko S, Matsumoto M, Nakajima Y, Fukui H. Pivotal role of ADAMTS13 function in liver diseases. *Int J Haematol* 91:20-29, 2010. (Review)

和文

- 1) 武山雅博、藤田百合、内田賀子、柴田真里、釜本智之、新居育世、井崎和史、西久保敏也、佐道俊幸、赤坂珠理晃、小林浩、西田幸世、松本雅則、藤村吉博、高橋幸博. 胎児治療を行った重症 RhE 不適合妊娠による新生児溶血性疾患の1例. *日本産婦人科・新生児血液学会誌* 19: 51-55、2010
- 2) 小西康司、吉田克法、多山幸、切畑屋智史、岩下裕一、横田基次、萱島道徳、米田龍生、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学透析部におけるヘパリン起因性血小板減少症(HIT)症例の検討. *奈透析会誌* 15:59-63、

2010

- 3) 伊藤晋、山本茂一、林司、加藤誠司、日裏久英、松本雅則、藤村吉博. ADAMTS13 活性測定用 ELISA キットの開発. 日輸細治会誌. 56;27-35, 2010
- 4) 松本雅則. 新鮮凍結血漿の適応基準. 医学のあゆみ. 235 ; 83-88、2010
- 5) 松本雅則. 血栓性微小血管障害症(TMA). 最新医学 65 ; 1175-1181, 2010.
- 6) 松本雅則. 難治性血栓性血小板減少性紫斑病の治療. 日集中医誌 17 : 457-459, 2010
- 7) 松本雅則, 藤村吉博. ADAMTS13. 分子脳血管病. 10:74-77, 2011.
- 8) 松本雅則. 非定型尿毒症症候群. Annual review 2011 血液. 174-181, 2011

学会発表

- 1) 中川央充、森木隆典、山口雄亮、猪狩敦子、副島見事、松本雅則、藤村吉博、村田満. ADAMTS13 活性に関するディスインテグリンドメイン内のペプチド配列. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. (鹿児島、平成 22 年 4 月 22 日)
- 2) 山口直子、八木秀男、松本雅則、志田泰明、杉本充彦、藤村吉博. TTP モデルの血流下におけるシロスタゾールの有用性の検討. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. (鹿児島、平成 22 年 4 月 22 日)
- 3) 日裏久英、松井太衛、堀勇二、石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 精製した血漿 ADAMTS13 の 3 種プロテアーゼによる切断修飾と糖鎖部分構造解析. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. (鹿児島、平成 22 年 4 月 22 日)
- 4) 松本雅則、石西綾美、加藤誠司、堀勇二、八木秀男、藤村吉博. 後天性・特発性 TTP で ADAMTS13 活性著減を示す 195 例と古典的 pentad で診断された 89 例の比較検討. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. (鹿児島、平成 22 年 4 月 22 日)
- 5) 八木秀男、松本雅則、石西綾美、藤村吉博. 乳幼児期発症の後天性・特発性 TTP-hitherto

poorly recognized-6 例の臨床学的検討. 第 33 回日本血栓止血学会学術集会. (鹿児島、平成 22 年 4 月 22 日)

- 6) 松本雅則. 血小板輸血の適応 (禁忌も含めて). 第 59 回日本医学検査学会 行列ができるスキルアップ研修会 (於 神戸国際展示場、平成 22 年 5 月 21 日)
- 7) 西田幸代、松本雅則. 血漿分画製剤の適正使用と輸血部門管理-奈良医大輸血部での経験-. 第 58 回日本輸血・細胞治療学会総会(シンポジウム、於:名古屋国際会議場、平成 22 年 5 月 28 日)
- 8) 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断と治療(血漿交換の適応と効果). 第 58 回日本輸血・細胞治療学会総会(シンポジウム、於:名古屋国際会議場、平成 22 年 5 月 28 日)
- 9) M Kajiwara, T Ono, S Mizutani, N Miyasaka, T Kubota, A Isonishi, M Matsumoto, Y Fujimura. Periodical plasma infusion is useful in management of pregnancy in typical Upshaw-Schuman syndrome. 第 72 回日本血液学会学術集会. (於:パシフィコ横浜、平成 22 年 9 月 26 日)
- 10) 井上明威、濱崎あゆ美、藤原志保、宮川寿一、宮家宏定、内場光浩、米村雄士、松本雅則、藤村吉博. 長期間 ADAMTS13 の変動を観察し得た TTP2 症例. 第 72 回日本血液学会学術集会. (於:パシフィコ横浜、平成 22 年 9 月 26 日)
- 11) M Matsumoto. Pathogenesis of thrombotic microangiopathy: analysis of 919 patients with TMA in Japan. The 6th Congress of Asia Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis. (Bali, Indonesia. 16th October 2010)
- 12) 松本雅則、藤村吉博. 血小板減少症における HIT 抗体検査の重要性-奈良医大での経験. 2010 年度第 31 回日本アフェレシス学会学術大会. (シンポジウム、於:ディズニーアンバサダーホテル、平成 22 年 11 月 6 日)
- 13) 松本雅則. 奈良県における血液製剤の院内廃棄

とアルブミン製剤の国内自給について. 平成 22 年度奈良県合同輸血療法委員会 (於: 奈良県赤十字血液センター、平成 22 年 11 月 12 日)

- 14) 前田美和、西田幸代、辻内智美、長谷川真弓、原田純子、門池真弓、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 血漿分画製剤管理の現状と問題点. 第 54 回日本輸血・細胞治療学近畿支部総会 (於: ピアザ淡海、平成 22 年 11 月 27 日)
- 15) 松本雅則. TTP の診断と治療、ADAMTS13 検査の意義. 第 50 回近畿医学検査学会 (於: 奈良県文化会館、平成 22 年 12 月 12 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 都道府県別血液廃棄率

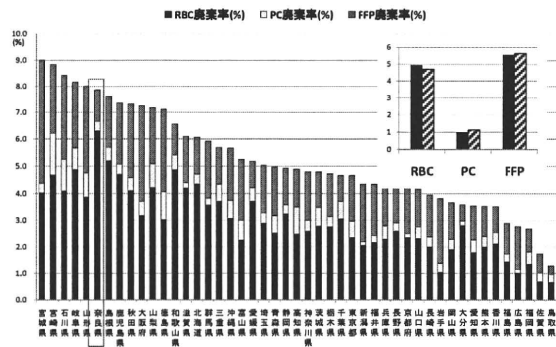


図2 アルブミン製剤の国内自給率

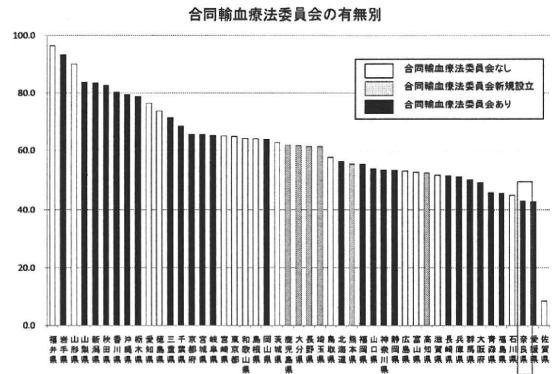


図3 院内輸血廃棄に関するアンケート

1. 血液製剤の使用量について

年度	赤血球製剤		新鮮凍結血漿		血小板	
	使用量	廃棄量	使用量	廃棄量	使用量	廃棄量
2005						
2006						
2007						
2008						
2009						

(単位数で記入)
 FFPは、80mlを1単位として計算して下さい。

図4 アルブミンに関するアンケート

2. アルブミン製剤について
 払い出し部門 薬剤部、輸血部、その他(具体的に)
 薬剤部とお答えの場合 輸血部で使用量の把握 有り、無し

貴院での採用製剤名
 5%製剤 (商品名)
 20%製剤 (製品名)
 25%製剤 (製品名)

年度	5%	20%	25%
2005			
2006			
2007			
2008			
2009			

(本数で記入)
 もし同一規格で2製剤採用されている場合、別々に記載して頂けましたら幸いです。

図5 赤血球製剤の廃棄(2009年)

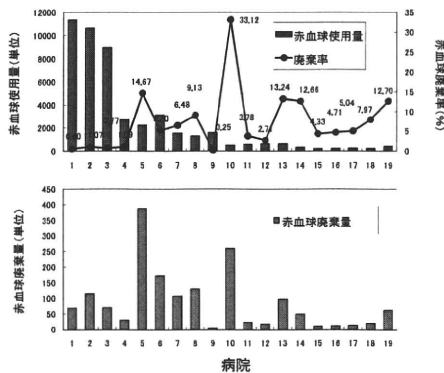


図6 赤血球製剤の廃棄(2005-2009年)

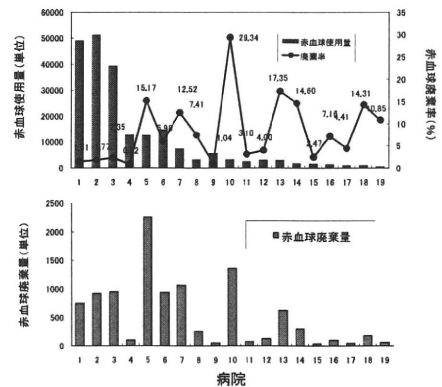
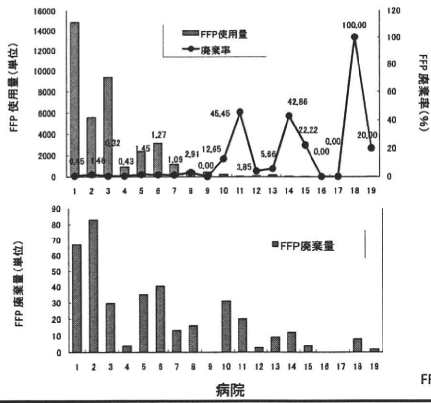
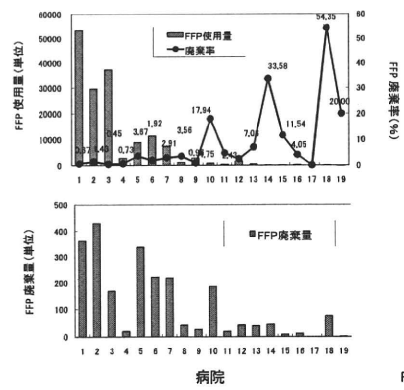


図7 FFPの廃棄(2009年)



FFP1単位=80ml

図8 FFPの廃棄(2005-2009年)



FFP1単位=80ml

図9 血小板剤の廃棄(2009年)

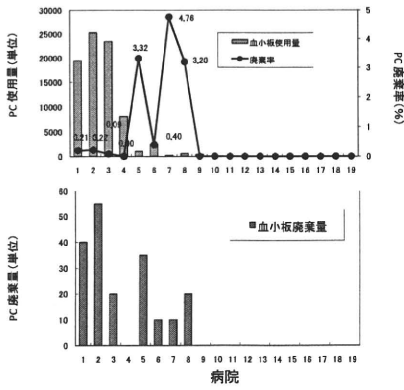


図10 血小板剤の廃棄(2005-2009年)

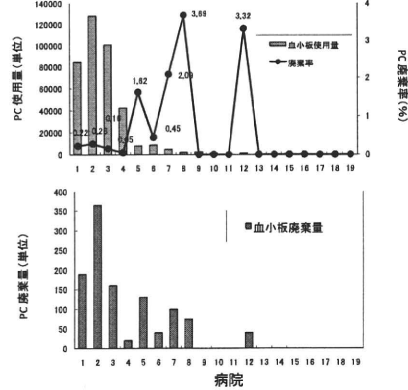
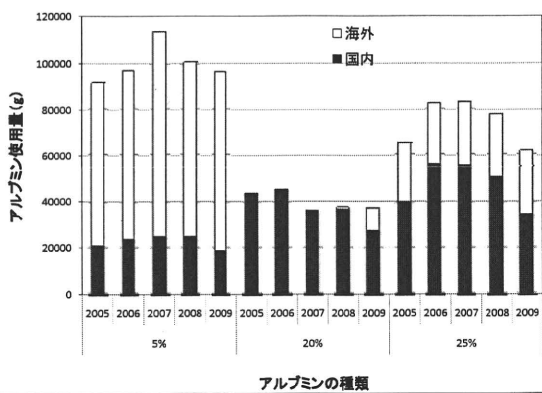


図11 奈良県内の国内、海外別アルブミン使用量



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

分担研究報告書

血漿分画製剤使用説明書と同意書の作成

研究分担者 津野 寛和 東京大学医学部 講師
研究分担者 高橋 孝喜 東京大学医学部 教授

研究要旨：本研究では、輸血用血液製剤および血漿分画製剤を使用する患者に対する効果的なインフォームド・コンセントの実施を目指し、特に血漿分画製剤の同意書を厚生労働省の指導に沿った内容に改訂することを目指すものである。

A. 研究目的

血漿分画製剤の同意書の改訂を目的とした研究である。特に厚生労働省の指導に基づいた内容に改訂し、患者に対する効果的な説明を目指すものである。

B. 研究方法

平成 15 年に施行された「血液法」また平成 19 年に改訂された「血液製剤の使用指針」、「輸血療法の実施に関する指針」の趣旨に合った内容に改訂する

(倫理面への配慮)

該当しない。

C. 研究結果

東大病院の血漿分画製剤に関する説明と同意書を、法律や指針に沿った内容に改定し、院内のコンセンサスを獲得して運用を開始した。今後、全国への普及が期待される。

D. 考察

本邦における法律や指針に沿った内容で、かつ患者が理解し易い内容の同意書を作成した。適切な同意書の取得により血漿分画製剤の適正使用の推進が期待でき、その結果として輸血管管理料の取得が可能となる。

E. 結論

血漿分画製剤の適正使用を達成するため、医療従事者および患者の十分な理解が重要であり、その結果として、患者の輸血用血液への暴露を最小限に減らし、輸血管管理料取得が可能となる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

血漿分画製剤の使用に関する説明書

治療

1. 血漿分画製剤使用の目的

- 今回予定している治療を安全に行うために、血漿分画製剤を使用する必要性または可能性があります。

今回、使用を予定している血漿分画製剤（アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子など）は、赤十字血液センターより供給される輸血用血液とは異なり、ヒト血液より、治療に有益な成分（タンパク質）を精製した製剤であり、主に血漿中の成分が少なくなったり、働きが悪くなったりした際、その成分を補うために用いられます。

- 血漿分画製剤によって種々の良好な効果が期待されます。

血漿分画製剤によって、下記に示す種々の良好な効果が期待されます。

① アルブミン製剤は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、胸水、腹水などの改善効果や、血圧を安定させるなどの効果があります。

② 免疫グロブリン製剤には感染症を改善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斑病、ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎を改善する効果があります。

③ 血液凝固第 VIII 因子、血液凝固第 IX 因子、血液凝固第 XIII 因子、フィブリノゲン、アンチトロンビン III などの血液凝固因子製剤は、それぞれの血漿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。

④ フィブリン糊（フィブリノゲン配合剤、フィブリノゲン加第 XIII 因子）は術創の閉鎖や組織修復の促進のために外用剤として用いられます。

⑤ このほかの血漿分画製剤もそれぞれ血液成分の不足を補い病態を改善するために用いられます。

2. この検査・治療の内容と性格および注意事項

- 血漿分画製剤は、人の血漿から製造した特定生物由来製品と、遺伝子組み換え技術により製造した同じ効果を有する製品（特定生物由来製品あるいは生物由来製品）があり、希望に応じて選択できる場合があります。
- 血漿分画製剤の原料血漿は献血由来と非献血由来があります。希望に応じて選択できる場合があります。
- 血漿分画製剤の原料血漿の採血国は日本と外国の場合があります。希望に応じて選択で