

平成 31 年度～令和 2 年度厚生労働科学研究費補助金
 (医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
 総合分担研究報告 (5)

海外の献血基準に関する研究

研究分担者 津野寛和 (日本赤十字社血液事業本部技術部・主幹)

<海外の献血基準に関する情報収集>

本邦のアフェレーシス採取基準とヨーロッパのものを比較すると、大きく異なることが明らかである。

ヨーロッパのアフェレーシス採取に関するガイド「Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. European committee on Blood Transfusion 2017-19thEd.」には、血漿、血小板、赤血

球採取を目的としたアフェレーシス処理において、補液を行わない場合、総循環血液量 (Total blood volume) の 16%以下、かつ総採取量 750mL (抗凝固剤の量を除く) を越えてはならないことが記載されている。

ヨーロッパの基準と本邦の基準を比較すると、以下の表のようになる。

	ヨーロッパ	日本
採取量 (細胞外循環量 (ECV)) 換算	細胞外循環量 (ECV) の 20%以下	血小板成分採血は1サイクル当たりの採血漿量と体外循環回路中の血液量の合計が、循環血液量の 15%以下で、血漿成分採取での採血漿量は、循環血液量の 12%以内でかつ 600mL 以下※
採取量 (総循環血液量 (TBV)) 換算	総循環血液量 (TBV) の 16%かつ 750mL 以下	総循環血液量の 12%でかつ 600mL 以下※
総循環血液量 (TBV) の計算	性別、身長及び体重を参考に計算 (Nadlers 式)	身長をも加味した小川らの式
1 週あたりの採取量の上限	1.5L	身長・体重にもよるが、2 週ごとに 600mL まで
年間、採取回数の上限	33 回	24 回以内
年間の最高採血漿量	25L	14.4L (2 週ごとに 600mL を 24 回採血漿した場合)
総蛋白量	≥ 60 g/L	測定していない

※ 採血量が 500mL を超えると血管迷走神経反応 (VVR) が急激に増加すること、また出血量が循環血液量 (CBV) の 15~20%を超えると頻脈等の症状がみられるということがあるということから、採血量は少し余裕をみて CBV の 12~13%とし、15%は超えないこととされた。清水勝先生「採血基準についての所感」(Japanese Journal of Transfusion

本邦の血漿成分献血の体重別献血量の目安（日本）

体重	献血量
40kg～45kg 未満	300mL(女性のみ)
45kg～50kg 未満	300mL～350mL
50kg～55kg 未満	400mL
55kg～60kg 未満	400mL～450mL
60kg～65kg 未満	400mL～500mL
65kg～70kg 未満	400mL～550mL
70kg 以上	400mL～600mL

我が国の採血漿基準の変更については、他の班会議で検討されているため、ここでは言及しないが、採血漿の上限が現在の循環血液量の 12%以下から 15%以下まで引き上げられれば、採取量を大幅に上げることが可能となる。

<海外の原料血漿確保に関する情報収集>

【我が国の血小板製剤の安全性】

我が国の血小板製剤は、以下により世界で最も安全な血小板製剤と言っても過言でない。

- 1) すべて single-donor 由来アフエレーシス血小板（アフエレーシス PC）：本邦ではすべて single-donor アフエレーシス血小板が供給されている。そのため、血小板輸血不応（PTR）のリスクは低いと考えられている。すなわち、暴露献血者数が減ることにより、ヒト白血球抗原（HLA）またはヒト血小板型（HPA）抗体の産

生を防止することができるためである。

- 2) 原則、ABO 同型及び RhD 同型の血小板製剤を供給：一部、HLA 適合を優先するため ABO 適合（マイナーミスマッチ）血小板が供給されることがあるが、原則として ABO 同型が供給されている。また、RhD に対する同種免疫を防止するため、RhD 同型を供給している。
- 3) 全て白血球除去製剤：2007 年以降、血小板を含むすべての製剤が白血球除去されている。
- 4) 放射線照射：輸血後 GVHD 予防のため、本邦ではすべて照射済みの製

剤が輸血されている。照射済みの製剤も日本赤十字社血液センターより供給している。

- 5) 洗浄血小板:2016年より日赤が洗浄血小板の供給を開始した。非溶血性輸血副作用やアレルギー反応の予防に寄与している。
- 6) HLA/HPA 適合血小板:日赤ではHLA/HPA 抗体による免疫学的血小板輸血不応を発症した患者に対して、HLA/HPA 適合血小板の検査・供給体制を整えている。

【本邦の血小板製剤—残された課題】

上記のとおり、本邦の血小板製剤の安全性は高いものになっているが、以下の課題が残されている。

- 1) 血小板輸血による細菌感染:近年、輸血による細菌感染が年間数件報告されているが、すべてが血小板製剤(室温保存)によるものとなっており、2017年には1例死亡例があった。これを機に、細菌感染対策の必要性が指摘され、血小板製剤の細菌検査の導入が検討されている。また、海外では既に導入されている病原体低減化・不活化技術の導入も将来的には検討する必要がある。
- 2) 非溶血性輸血副作用:血小板製剤が原因製剤として最も多く、2016年より洗浄血小板の供給が開始されている。今後、Platelet additive solution (PAS)置換血小板(以下、PAS血小板)の導入が検討されており、非溶血性輸血副作用やアレルギー反応の予防に寄与すると期待されている。

【置換血小板及びプール血小板】

PAS血小板は、血小板製剤から血漿成分

を一部除去し、それを置換液(PAS)で置換するものである。PAS血小板が導入されると、血小板製剤中の血漿の65%が原料血漿として回収できることになる。現在、全国に85万本ほどの血小板製剤が供給されており、PAS血小板の導入に伴い、年間約10.2万リットルの原料血漿が回収できるという計算である。

一方、欧米諸国でもsingle-donorアフエレーシス血小板が主流になってきているものの、未だ全血由来のプール血小板も使用されている。プール血小板の使用により懸念されるのが、多数の献血者に暴露されることによる同種免疫の誘導である。しかし、海外の報告(The Trial to Reduce Alloimmunisation to Platelet study group (TRAP). *New Engl J Med* 1997; 337:1861-9)によると、白血球除去処理が導入されたことにより、プール血小板とアフエレーシス血小板で抗HLA抗体産生のリスクがほぼ同等(プール対アフエレーシス、7%対8%)であったと報告されている。本邦では2007年頃にすべての輸血用血液に対して白血球除去が導入されている。そのため、リスクは低いと考えてもよい。献血血液の有効利用を考慮すると、今後、日本でも全血由来プール血小板の一部導入は重要な検討課題と考えられる。本邦で全血由来プール血小板の導入を検討する際、以下の課題を考慮する必要がある。

- 1) ABO適合の問題:海外では血小板輸血に関してABO適合を優先していないが、本邦ではABO同型血小板が原則となっていることから、プールする際に厳しい条件となる。
- 2) 細菌感染の問題:海外の報告によると、single-donorアフエレーシス血小板に比較し、全血由来プール血小板による細菌感染リスクは高い(約2倍)。プール血小板は、4-5人の血小板を全血

から分離し、白血球除去してプールするといった操作が必要であることから、リスクが上昇することは明らかである。

- 3) 製造体制の問題：現在、白血球除去フィルターを用いて全血の白血球除去処理を実施しているが、白血球と同時に血小板も除去される。一方、アフエレーシス採取の場合、アフエレーシス処理によって白血球除去を行っている。全血より血小板を分離するためには、自動遠心分離装置(テルモ BCT 社製 TACSI)を用いて、全血と血小板を分離し、さらには白血球除去するといった工程が必要である。

上記、PAS 血小板や全血由来 PAS 血小板を導入するためには、血小板製剤の細菌スクリーニング検査または病原体低減化・不活化処理の導入が必須であり、現在、検討が進められている状況である。

【IPFA のワークショップにおける海外情報収集】

2020 年 1 月 14 日～15 日にオランダのアムステルダムで開催された International Plasma and Fractionation Association (IPFA) 主催の「IPFA Workshop on Plasma Collection」に参加した。カナダ、ヨーロッパ、オーストラリアなど、自主的な無報酬献血による原料血漿確保を基本としている国々の参加であった。現在、世界の血漿供給の 60% は米国に依存していることが大きな課題であり、そのため、血漿は“戦略的リソース”として扱われるべきであり、各国が国内自給を目指して原料血漿の確保に取り組むべきであるという趣旨であった。原料血漿確保における展望とリスクとして、1) 供給の保証がないこと、2) 現行の米国における血漿採取を途絶し得る新興感染症などのリスクがあ

ること、3) 新たな臨床適応により、IgG の使用が一般的な疾病に広がっていること、および 4) 貿易協定、市場の自由競争、値段、為替変動などの影響があることが挙げられた。実際、2019 年にはアメリカで IVIG/SCIG の不足が起こったことを鑑みると、米国への依存度が高い国ほど、供給の保障がないというリスクを背負っていることになる。そのため、各国で、原料確保及び独立性を担保するため、次のような戦略を検討する必要がある。1) 一国への依存性から極力脱却する、2) 国内供給と輸入の適切なバランスを設定する、3) 供給途絶のリスクを軽減するための戦略を練る(例、輸血関連感染症、マーケット、争い)、4) 様々な原料血漿の供給や製品の製造を推進する、5) 需給管理計画を立てる、および 6) 患者の健康及び安全性と同様に献血者の健康及び安全性を維持する、ということである。

IPFA 参加国の多くは、高品質 (GMP) の原料血漿確保を目的としており、回収血漿 (recovered plasma) を確実に収集し、アフエレーシスによる血漿採取を増やし、患者のニーズに応えることを目的にしている。わが国でも、回収血漿とアフエレーシス採取を組み合わせ、国から示される必要原料血漿量の確保に努めている。欧米諸国と比較して大きく異なる点は、1 回のアフエレーシス処理で採取可能な量である。ヨーロッパの基準に示される、循環血液量の 16% 以下 (細胞外循環量 (ECV) の 20%) かつ 750mL 以下の採血漿に対して、日本では循環血液量の 12% 以下 (対外循環として 15% 以下) かつ 600mL 以下が基準となっている。本邦では、採血量は少し余裕をみて循環血液量の 12~13% とし、15% は超えないこととされている。

(清水勝先生「供血者の選択と確保」、成分輸血療法の実践 (改定第 2 版、南山堂東

京 1988、68-112；及び *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*; 61(5):509-510, 2015)。日本赤十字社では、2017年6月から体重別血小板採血を段階的に導入し、採血漿の上限を480mLから600mLに引き上げた。ただし、循環血液量の上限は12%のままである。体重別血小板採血の導入に伴い、一時的にVVRの発生頻度が増加したものの、時間の経過とともに、採血者の熟練と献血者の慣れに伴い、以前と同等の頻度に戻った。欧米諸国と比較し、小柄な体型の日本人献血者を対象としていることから、採血漿量の上限の引き上げについては慎重に検討する必要がある。

最近、自動遠心分離装置(TACSI)が導入され、回収血漿の確保量は増加している。また、数年後、PAS置換血小板製剤の導入が検討されていることから、約10.2万リットルの回収血漿の確保につながると見込まれている。しかし、本邦の血小板製剤はすべてアフレーシス由来であり、採取上限が600mLに設定されていることから、今後、献血血液の有効利用を目指し、プール血小板の導入を検討する可能性もある。それによって、さらなる原料血漿確保量の増加が見込まれる。

EUでは、回収血漿は十分確保できていることから、今後、アフレーシス血漿が主な血漿の原料になるとされている。しかし、我が国同様、EUでは血液や血漿採取には、医師による監視、献血者適正判定及び献血者管理が必須となっている。EUの血液に関する指令第9条では、「血液センターの責任者として医学または生物化学の有資格者を任命する」ことが明記されており、また、19条には、「献血者問診は医療従事者が責任を負うべきである」とされている。ドイツの血液法では、血液センターの運営の条件として、医師が在

籍すること、チェコの条例では献血者適正判断を医師が行うことが明記されている。またハンガリーの命令では献血者適正判断を、専門的訓練を受けた医療従事者が行うこと、また各プラズマセンターに1名の医師を配属することが記載されている。一方、オーストリアの血液安全法においても、血液センターの運営には、医師が配属されていることが条件となっている。ただし、移動採血(全血)においては、医師が必ずしも配属されていなくても良いとなっている。採血及び採血漿における医師の役割に関する当局規制は国によって異なるが、医師にとって血液センターの職務が魅力的に感じられないことから、医師の確保に苦慮している。そのため、献血ルームの稼働時間を調整する必要があり、献血可能時間が短縮している。これらの問題を解決するため、EUでは、新たな国内規制や手順を制定し、専門的訓練を受けた医療従事者が、不在医師の監督のもと、献血者適正判断や採血漿業務を監視できる体制を構築する必要性について言及している。また、多くの国々で医師(及び献血者)の不足を分散し、EU全体で原料血漿を確保する体制を構築する対策も検討されている。

わが国でも、採血施設は「診療所」の許可が必要とされており、管理医師の配置が必須である。また、献血者適格性判断や採血時の副作用等への対応を行うため、多くの医師が配置されている。採血、採血漿(副作用時対応含む)はすべて看護師によって実施されており、採血副作用時には医師の指示の元、看護師が対応している。最近、採血副作用クリニカルパスを作成し、全国で統一したより適切な対応ができるよう整備している。有資格者(医師、看護師)の確保も年々困難になってきており、今後、教育訓練を受けたインタビュ

アーによる問診や、ICT を活用した遠隔診療の導入なども期待されている。しかし、米国のように医師、看護師不在の環境において、訓練された無資格者による問診や採血の普及は、我が国では課題が多いと考えられる。

【採血漿専用献血ルーム】

我が国同様、独占事業者が血液事業を担っている国々の情報が最も参考になる。その例として、フランス（血液事業者：Etablissement Francaise du Sang (EFS)、分画企業：Laboratoire du Fraccionnement et des Biotechnologies (LFB))、カナダのケベック州（血液事業者：Hema-Quebec、分画事業者：国内なし）、ケベック州を除くカナダ（血液事業者：Canadian Blood Services (CBS)、分画事業者：国内なし）、及びオーストラリア（血液事業者：Australian Red Cross、分画事業者：CSL Behring など）が挙げられる。

フランスには、EFS の採血漿サイトが全国 109 か所にあり、それぞれの平均年間アフエレーシス件数が 5,000 件である。2018 年には、343,300 件のアフエレーシスが実施されている。EFS では、次のような指標を用いて採血漿パフォーマンスの評価を行っている。1) 献血者の忠誠心（ロイヤリティ）率（一人の献血者の 1 年間における献血回数）、2) 献血形態の変換（コンバージョン）率（100 人の全血献血者に占める血漿献血者の割合）、3) 献血者寛容率(generosity rate)（献血可能人口（18 歳～65 歳）に占める献血者数）、4) 血漿ドナーの割合（地域に住む血漿献血者の割合）である。これらの指標を用い、潜在的ドナーの数を予測するためのモデルを作成し、予測年間献血者数（理論上の潜在的ドナー）を推定している。また、ジオビジネスマーケティング（地理情報技

術を応用したビジネスマーケティング）を応用し、プラズマフェレーシスサイトの周辺に住む潜在的献血者をマッピングして評価している。血漿献血者が密集する地域を同定し、プラズマフェレーシスサイトまでの移動方法を確認し、これらを参考にターゲットマーケティングの意思決定を行っている。これらの対策により、回収血漿及びソース血漿の両方を採取し、自主的な無報酬献血による原料血漿供給量の大幅増加が可能となっている。

カナダ（CBS 及び Hema-Quebec）及びオーストラリアでは、採血漿専用施設を設置し、原料血漿確保に努めている。オーストラリアでは、全血献血者パネルから血漿献血パネルに献血者を移行させることによって血漿献血者の確保に努めている。血漿ドナーパイロットセンターを全国 2 か所（Townsville (QLD) 及び Civic (Canberra, ACT)）に設置している。Townsville は既存の施設であったにも関わらず、献血者パネルは 2 年間で約 43% 増加している。新たに建設された Civic の献血施設では、これまで例を見ないほどの献血者増加がみられ、最近では、国内 4 番目の献血者パネルを有するまでになった。特徴的なのは、両施設において、献血者層が大きくシフトしていることである。特に若いコアホートが集まっている。Civic の施設では、献血者の 42% が 30 歳未満（全国的には 28%）であり、平均年齢は 37 歳（全国的には 46 歳）である。同様、Townsville の施設では、献血者の 41% が 30 歳未満（全国的には 28%）であり、献血者の平均年齢は 43 歳（全国的には 46 歳）である。これらのことから、既存の施設において献血量を大幅に増加し、市場参入することが可能であること、また、混在（全血、アフエレーシス）施設に隣接した場所において、採血漿専用施設を運用

することが可能であること、既存の献血者パネルを血漿専用パネルに移行することが可能であること、そのためには血漿献血について献血者を教育し、エンゲージすることが重要であることを確認している。また、2017年より初回献血時よりプラズマ採取を可能にする方針変更を行っている。

カナダのCBS(ケベック州除く)でも、ソースプラズマ(アフエレーシス採取)を増やすため、1)既存のネットワークを利用して、献血を増やす、2)熱心なスタンドアローンの採血漿専用施設を設置する、3)市販の分画製剤を購入するといった方策を講じることでポートフォリオの最適化を目指している。CBSでは、1回採取量を500mLから880mLに増加している。それによって、1回当たりの採取量を37%増やすことができている。2)のスタンドアローンソースプラズマ(アフエレーシス採取)センターをProof-of-concept(概念実証)として、全国3か所(Sudbury, Lethbridge, Kelowna)に設置した。これら3施設は、フル稼働時、各施設で2万リットル(総量:6万リットル)の採取が可能である。これを達成するためには、①効率的なプロセス、②マルチスキル職員、③長い作業時間、④地域社会に密着した熱心な呼び込み担当者が必要であるとしている。まだ結果は出ていないが、カナダでは、自国の患者に安全な国内製剤を供給するため、ソースプラズマ(アフエレーシス採取)の採取能力及び採取量を大幅に増やす必要があり、国の環境から、公的な政府主導の血液事業の中で実施することが理想的であると考えて対策を進めている。

一方、カナダのケベック州(Hema-Quebec)では、2013年に初の採血漿専用施設を開設した(Plasmavie, Plasma donor loungeと呼んでいる)。Plasmavieを開設し

た2013年以降、アフエレーシス採取のソースプラズマの量が大きく増加している(IVIG製造のための原料血漿の自給率は、15%から20%以上に増加し、IVIGの供給量も年々増加している)。

Hema-Quebecでは、Plasmavie設置からの学びとして、①血漿献血は、未だ一般集団には良く知られていないこと、②血漿献血者は主に全血献血者集団からリクルートされているが、初回に血漿献血した献血者の中で定着率が結構よいこと、③小さいが効率の良い献血施設(最適な設置面積307m²(8ベッド、11人のスタッフ、年間13,000~15,000献血))の設置が理想的であること、④新たな施設を開設する場合、最初は少ない職員数(小さなチーム)で開始し、徐々に増やすべきであること、⑤成熟するために要す時間は4年~6年間であること、⑥多才な職員を集めることが重要であること、⑦接客スタッフをプロジェクトなどに関与させることが重要であること、としている。

このように、原料血漿確保のため、独占事業者が血液事業を担っている2国(3事業者)では、採血漿専用の施設を設置していることが分かった。オーストラリアやカナダのケベック州では成果が得られているようだが、採血漿専用施設の設置のみでなく、様々な献血者確保や業務の効率化を目的とした対策を講じていることが明らかである。

以上、オーストラリア、カナダの経験を踏まえ、我が国でも採血漿専用施設の設置が一つの選択肢になり得るか考えると、専用施設を設置する利点として、血漿献血者層(プール)を増やし、血漿献血に関する知識を深めながら育成していくことができ、これまでの全血献血者とは異なる献血者層を確立できることである。しかし、採血漿専用施設をオープンしてい

るフランス、オーストラリア、カナダの IVIG 国内自給率は、本邦と比較して明らかに低い（フランス：35%、カナダ（ケベック州）：21%、カナダ（ケベック州除く）：13.5%、オーストラリア：目標 60%）ことが伺える。その主な理由として、市場競争が挙げられる。すなわち、輸入品の方が安価であるため、国内製造を増やしても医療機関から選ばれないためとされている。これらの状況を勘案して参考にする必要がある。オーストラリアの採血漿専用施設の献血者層は、通常の献血者よりも若年であり初回から採血漿を可能としている。また、全血を中心とした献血施設に隣接していても献血者を十分に確保できていることが興味深い。しかし、本邦で全血採取施設と独立した採血漿施設を設置する意義を見出すのはこれからである。現行の固定施設で全血献血と採血漿のエリアを分けて実施する、または一部の固定施設を採血漿専用にするといった選択肢もある。本邦の採血漿は2週間間隔で、年間 24 回まで実施可能であることから、

採血漿に関する経験と知識を深めてもらい、採血漿専用献血者層を育成していくことで、安全な原料血漿を確保していくことが可能と考える。初回に全血献血したのち、次回の献血まで男性では 12 週、女性では 16 週をあける必要があるが、初回からアフレーシスを行う場合は、初回献血後、2 週間をあけて次の献血が可能となり、献血者にとっては大きな負担になると考える。従って、初回献血時には全血献血を経験し、2 回目以降からアフレーシスを経験することが望ましいと考える。

今後も増加すると予測されている血漿分画製剤、特に IVIG の需要を賄うため日本赤十字社では様々な対策を講じていく必要がある。現在、IVIG の国内自給率が 95% から 85% ほどに減少し、一部輸入品に依存しているが、その多くが米国の売血から得られた原料血漿であることから、安全性の問題や確保の問題が存在し、我が国の国内自給 100% を目指した対策を早急に講じることが肝要である。