

## 輸血用血液製剤ガイドライン解説書 (Q&A) (案)

- Q1. 本ガイドラインを作成した目的は何か。
- Q2. ドナー動物の条件は具体的にどのようなものか。
- Q3. 血液型の検査はどのように行うか。
- Q4. 血液検査において対象とすべき感染症を設定した根拠と最適な検査方法。
- Q5. 犬糸状虫を感染症検査の項目に含めず、ドナー動物の条件として予防歴を求めているのはなぜか。
- Q6. ドナー動物における感染症検査の成績は、検査後どのくらいの期間有効とみなせるか。
- Q7. ドナー動物に対する採血時の鎮静処置はどのように行われるべきか。
- Q8. 血液製剤の製造に適した施設とは。
- Q9. 原料として用いる血液について品質及び安全性の確保上必要な情報とは何か。
- Q10. 血液製剤の品質管理に適した施設とは。
- Q11. 血液製剤の品質管理において白血球除去率試験は行うか。
- Q12. 血液保存液としてどのようなものがあるか。
- Q13. 血液製剤の品質管理において無菌試験はどのように行うか。
- Q14. 血液製剤の品質管理において凝固試験はどのように行うか。
- Q15. 血液製剤の保存・供給に適した施設とは。
- Q16. 供血専用動物の飼育施設にあっては、飼育動物診療施設に準ずる施設を有することとあるが実際にはどのような施設を指すか。

参考資料及びリンク

**Q1. 本ガイドラインを作成した目的は何か。**

A1. 輸血療法は、小動物臨床においても重要な治療法の一つとして位置づけられている。現在、輸血用血液は、診療施設ごとに院内ドナーやボランティアからの献血によってまかなわれているに過ぎず、仮に、輸血用血液の供給体制が整っていれば救命できる可能性は否定できない。このことから、輸血用血液を必要としている飼育動物診療施設に適切な血液製剤を届けるという目的を達するために、輸血用血液製剤の安定した供給体制の整備が望まれている。

輸血用血液製剤を製造施設で製造し、飼育動物診療施設に供給するためには、医薬品医療機器等法上の承認が必要であるが、動物医療の領域では輸血用血液製剤に関して法規制に基づく指針はない。そこで、本ガイドラインでは、医薬品医療機器等法関係法令の規制に則り、供血動物及び受血動物の福祉に十分配慮するという原則をもとに、十分な安全性と一定の品質を確保した輸血用血液製剤の供給を目的とした、輸血用血液製剤の製造及び品質管理に関する最低限の必要事項を示した。

**Q2. ドナー動物の条件は具体的にどのようなものか。**

A2. ドナー動物の条件を以下に示す。

## 1. 身体検査

以下 2. ～12. の項目を満たし、獣医師による一般身体検査、CBC、血液化学検査を実施し異常がないことを確認する。なお、糞便検査及び尿検査については必要に応じて実施する。2. ～12. の要項を確認するために十分な問診を必要とする。

## 2. 体重

下記を最大採血量とし、これを遵守する限り、体重は特に規定しない。ただし、小型動物からの採血には十分な注意が必要である。

犬：体重 (kg) × 20 mL      猫：体重 (kg) × 10 mL

## 3. 年齢

満1歳齢から8歳齢程度までが望ましい。

## 4. 薬物投与歴

薬物投与歴よりも 11. に挙げる既往病歴、感染症歴を優先して除外すること。

ここに挙げる薬剤は動物用医薬品として既承認のものだけでなく、小動物臨床の現場で一般に用いられる薬剤も含まれるものとする。

サプリメント（動物用）、胃腸薬、抗ヒスタミン薬、緩下剤、局所投与の薬物は当日使用、服用していても問題ない。しかし、特定の疾患があり、その治療のために服用している場合この限りではない。

外部寄生虫や内部寄生虫の予防・駆除剤等（ノミダニ予防用スポットオン製剤、ノミダニ予防内服薬、フィラリア予防薬、消化管寄生虫駆虫薬 等）は、採血当日の使用、服用は避ける。翌日以降の供血は問題ない。

それ以外の薬剤（非ステロイド系抗炎症薬、鎮痛剤、抗菌薬、抗真菌薬、止瀉薬、ステロイド剤 等）は基本的には服用中止から14日以上間隔を空けること。薬物動態的には14日空ける必要はないが、服用していた疾患の再発、もしくは服用していたことにより抑えられていた他の

疾患の確認のために、一定期間空ける必要がある。

以下、例外及び特殊な治療薬を個別に列記する。

パッチ剤、テープ剤は長期作用型であり、主に全身疾患で用いられることから、ここでは局所投与の薬物に含まないものとする。(ホクナリン®テープ、デュロテップ®MTパッチ、フェントス®テープ、ワンデュロ®パッチ等)パッチ剤、テープ剤は、剥がすことで速やかに血中濃度は低下することから、採血前には剥がすことが望ましい。

コンベニア®注(セフォベシナトリウム)は長期作用型抗生物質のため、投薬後28日以上間隔を空ける必要がある。

長期作用型のフィラリア予防薬(マイクロフィラリア駆虫薬)である注射用モキシデック®SRを投与した犬では血中濃度が7日後に最大、同じく長期作用型のフィラリア予防薬である注射用プロハート12を投与した犬では血中濃度が21日後に最大になるので、採血する場合は投与からの時期等を慎重に検討すること。

#### 5. 妊娠歴

妊娠・出産によって血液交差が起こる可能性を考慮し、妊娠歴がある動物からの採血は認められない。

#### 6. 輸血歴

血液交差や感染症のリスクがあるため、輸血歴がある動物からの採血は認められない。

#### 7. ワクチン接種歴及び予防歴

犬：毎年の狂犬病予防接種、定期的な5種以上の犬混合ワクチン接種、定期的なフィラリア予防、定期的な外部寄生虫予防。

猫：定期的な3種以上の猫混合ワクチン接種、定期的な外部寄生虫予防。

日本において市販されているワクチンにより感染防止が可能な疾病は、定期的にワクチン接種を行い、ドナーに免疫を付与する。ただし、ワクチン接種後1か月に満たない場合はドナーの免疫系が不安定なため供血は避ける。

#### 8. 飼育条件

所有者が飼育を開始して1年以上が経過していること。

多頭飼育の場合、同居動物にも後述する感染症罹患歴がないこと。

猫は室内飼育の個体であること。また、同居猫についても室内飼育であること。

#### 9. 移動歴

海外渡航歴がある場合、日本国内に180日以上滞在していること。

#### 10. 交配歴

交配によって感染症が伝搬する可能性を考慮し、交配歴がある動物からの採血は認められない。

#### 11. 既往病歴

妊娠や交配の危険性を考慮し、ドナーは避妊、去勢してあることが望ましい。

当該項目で列記する疾患に罹患した経歴のある動物は供血ドナーとして適さない。しかし、除外疾患をすべて網羅できているわけではないので(海外の感染症等)、以下に挙げる疾患以外でも除外疾患を適切に判断すること。

《感染症》

犬糸状虫症  
バベシア症  
エールリヒア症  
ヘモプラズマ症（犬及び猫）  
ヘパトゾーン症  
ライム病  
ブルセラ症  
猫免疫不全ウイルス感染症  
猫白血病ウイルス感染症  
猫伝染性腹膜炎

《採血をすることによってドナーに健康的被害を与える可能性がある疾患》

心疾患、痙攣性疾患、免疫介在性疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、血液疾患、腎疾患、肝疾患等。

《血液原料に問題が生じ、レシピエントに健康的被害を与える可能性のある疾患》

悪性腫瘍、血液疾患、免疫介在性疾患、腎疾患、肝疾患等。

血管奇形等の先天性疾患に罹患していたが外科手術により完治した個体及び局所における免疫介在性疾患及びアレルギー性疾患に罹患しているが症状が認められず投薬の必要性がない個体はドナーとすることができる。

悪性腫瘍に罹患した動物は、外科治療又は内科治療等により完治した場合でもドナーとしては適さない。

12. その他

供血動物所有者から同意を得ること。

生理学的には献血後 3 週間あれば血液の値は正常に復するが、ドナー動物の負担、所有者の負担、倫理面等を考慮し、採血間隔を決定すること。一般的には 3 か月以上の間隔が望ましい（人用の基準を適応）。

**Q3. 血液型の検査はどのように行うか。**

A3. 犬では DEA1.1 の有無、猫では AB 型式血液型をそれぞれ抗原検査法で調べる。検査は、動物用医薬品（体外診断用医薬品）として承認されているものを使用して行う。

参考：国内既承認製品（2014年1月1日現在）

犬用：ラピッドベット®-H 犬血液型判定キット II（共立製薬株式会社、東京）

[http://www.kyoritsuseiyaku.co.jp/ksvet/products/detail/ca/110/110\\_t.pdf](http://www.kyoritsuseiyaku.co.jp/ksvet/products/detail/ca/110/110_t.pdf)

猫用：ラピッドベット®-H 猫血液型判定キット（共立製薬株式会社、東京）

[http://www.kyoritsuseiyaku.co.jp/ksvet/products/detail/ca/111/111\\_t.pdf](http://www.kyoritsuseiyaku.co.jp/ksvet/products/detail/ca/111/111_t.pdf)

**Q4. 血液検査において対象とすべき感染症を設定した根拠と最適な検査方法。**

A4. 感染症の検査項目の選定にあたっては、血液を介して伝播する可能性があるか否かを最重要視した。以下に、本ガイドライン（案）にて必須又は推奨検査として選定した感染症の概要及び検査法について解説する。

## 《犬必須感染症検査》

## 1. バベシア症

*Babesia canis* あるいは *B. gibsoni* 等による原虫疾患で、甚急性の場合には死亡することもある。通常は *Ixodes* 科のマダニの咬着時に感染する。感染動物では宿主の免疫系の影響で、慢性の無症状キャリアーになる可能性がある。*B. gibsoni* が輸血によりレシピエントに感染したことが知られている。検査は血液塗抹の鏡検、蛍光抗体法による血清抗体の検出、PCR法が用いられる。

## 2. ブルセラ症

犬のブルセラ症は、グラム陰性の小桿菌である *Brucella canis*（犬ブルセラ菌）による主に生殖器を標的とする感染症である。感染した雄では精巣上体炎や不妊を呈することがある。妊娠したメスでは死産や流産を起こすことがある。感染動物では長期にわたる菌血症を示すことが知られている。本菌は犬だけではなく人にも感染することが知られており、人獣共通感染症である。国内の犬の2～5%が感染していると考えられている。米国獣医内科専門医学会は静脈内接種で犬のブルセラ症が伝播するとする実験成績は報告されていないものの、輸血のドナーは血清学的検査をすべきとしている。このような状況を鑑みて、我が国においてもドナー犬について予めブルセラ症への罹患の有無を検査することとした。なお、検査は犬ブルセラ菌を抗原とする凝集試験を行う。

## 《犬推奨感染症検査》

## 1. エールリヒア症

エールリヒア症はダニ媒介性の細菌感染症で、*Ehrlichia canis*, *E. ewingii*, *E. chafeensis* 等が犬に感染することが知られている。感染動物は沈鬱、食欲不振、体重減少、倦怠感等の症状を呈する。臨床症状は感染後数月から数年かけて出現するため、ドナースクリーニングの観点からは注意が必要な感染症である。蛍光抗体法が最も用いられる診断法であるが、1:80以上のタイターを示す個体は感染しているとみなすべきである。陰性個体についても RT-PCR を実施することが好ましい。

## 2. ヘモプラズマ症

犬のヘモプラズマ（*Hemoplasma*）症は、病原体の赤血球への寄生により赤血球の破壊が引き起こされ、溶血性貧血が発生する疾患である。臨床症状は、発熱、元気消失、食欲不振、黄疸等が認められ、血液検査では溶血性貧血がみられることある。本感染症はダニにより媒介されることが疑われており *Mycoplasma hemocanis*（旧名 *Hemobartonella canis*）及び *Candidatus Mycoplasma haematoparvum* による感染症である。貧血の程度は、軽度から重度と様々であり特に若年齢の犬でストレス状態、免疫抑制状態や脾摘を実施した症例では症状が重篤化するとさ



れている。本病原体に感染した赤血球では、球菌様もしくはリング状の直径  $0.5\ \mu\text{m}$ ~ $1.0\ \mu\text{m}$  の寄生体が認められる。診断は血液塗抹を鏡検し、赤血球内の菌体を観察するか PCR 法による。

### 3. ヘパトゾーン症

*Hepatozoon canis* あるいは *H. americanum* に感染したマダニを経口摂取することで感染する。多くは不顕性だが、発熱、体重減少、食欲不振、貧血抑鬱等の症状を呈することもある。診断は、血液塗抹標本のギムザ染色で原虫のガモントを確認することにより行われる。

## 《猫必須感染症検査》

### 1. 猫免疫不全ウイルス感染症

猫免疫不全ウイルス (Feline immunodeficiency virus: FIV) は、一部の猫で免疫抑制を引き起こす猫のレンチウイルスである。FIV に感染した猫では抗体を誘導されるが、ウイルスの排除には至らず、生涯ウイルスを保有する。FIV は唾液や血液を介して、主に喧嘩による咬傷により伝播する。FIV は主にリンパ球に感染しており、輸血により伝播しうる。また、感染性のウイルスが血漿中にも存在する場合がある。従って、ドナー猫において FIV の検査は必須である。検査法は一般に市販のキットによる抗体検査が行われているが、感染から抗体が陽転するまでの期間が数か月と長い上、擬陰性もあることに留意すべきである。また、ワクチン接種により抗体は陽転するが、FIV ワクチンの感染防御効果は完全ではないため、ワクチン接種歴がある猫においては、抗体検査による感染の有無の判定はできない。ドナー猫の検査においては、血液 DNA を用いた PCR、血清あるいは血漿中のウイルスを検出する RT-PCR の検査が望ましい。

### 2. 猫白血病ウイルス感染症

猫白血病ウイルス (Feline leukemia virus: FeLV) は、免疫不全、リンパ腫、白血病、貧血等多様な疾病を猫に引き起こすガンマレトロウイルスである。感染猫の唾液等に含まれるウイルスから感染する。感染初期の免疫応答が不十分な場合には、持続性ウイルス血症になる。持続性ウイルス血症になった猫の予後は悪い。FeLV は白血球 (好中球やリンパ球) に感染しており、輸血により伝播しうる。従って、ドナー猫において FeLV の検査は必須である。検査法は一般に市販のキットによるウイルス抗原検査が行われているが、この場合、血液中のフリーのウイルス抗原を検出しており、血液細胞中のプロウイルスは検出されないことに留意すべきである。FeLV に対する抗体は強く誘導されず、抗体検査は一般的に行われていない。ドナー猫の検査においては、血液 DNA を用いた PCR、血清あるいは血漿中のウイルスを検出する RT-PCR の検査が望ましい。その場合、非感染性の内在性 FeLV との区別が重要である。

### 3. ヘモプラズマ症

猫のヘモプラズマ (Hemoplasma) 症は、病原体の赤血球への寄生により赤血球の破壊が引き起こされ、溶血性貧血が発生する疾患である。臨床症状は、発熱、元気消失、食欲不振、黄疸、沈鬱、脱水、脾臓の腫大及び血色素尿等が認められ、血液検査では溶血性貧血が見られ、中には血小板減少症が認められる。病原体は *M. haemofelis*, '*Candidatus*(C.) *M. haemominutum*' 及び '*C. M. turicensis*' であり、感染の有無を確認するために血液塗抹標本にてこれらの病原体を確認するか遺伝子検査 (PCR 法) により病原体の 18S リボゾーム RNA の遺伝子を特異的に検出する。こ

の感染症の確定診断は、血液塗抹標本では不十分であるためドナー動物におけるスクリーニングには遺伝子検査を行うことが必須である。持続感染した猫の血液 1 mL で成猫が感染しうることが示されている。

#### 《猫推奨感染症検査》

##### 1. 猫コロナウイルス感染症

猫コロナウイルス (Feline coronavirus: FCoV) には、猫伝染性腹膜炎 (Feline infectious peritonitis: FIP) の原因ウイルスである猫伝染性腹膜炎ウイルス (FIPV) と病原性の低い猫腸コロナウイルス (Feline enteric coronavirus: FECV) がある。FECV は FIPV と遺伝学的にも血清学的にも区別は困難である。FECV が体内で変異して FIPV となると考えられている。FIPV による臨床症状は、滲出型と非滲出型に分けられる。滲出型では腹水・胸水の貯留が見られ、非滲出型では、様々な臓器に多発性化膿性肉芽腫を形成する。FECV では幼弱な子猫で下痢を伴う腸炎を起こすことがある。日本では約 20% の猫が FCoV に対する抗体をもっている。FCoV はウイルスを含んだ糞便や唾液によって感染すると考えられている。RT-PCR により血中にウイルスは検出されることがあるが、RT-PCR の結果によって猫が発症するか否かについては予測できない。現在まで、FCoV が入った血液を輸血しても FIP が発症したケースは報告がない。今のところ FIPV と FECV を区別する確実な検査法はないが、RT-PCR 法により血中のウイルス RNA を検出することが望ましい。

#### Q5. 犬糸状虫を感染症検査の項目に含めず、ドナー動物の条件として予防歴を求めているのはなぜか。

A5. 犬糸状虫症では、ミクロフィラリアを含む犬糸状虫感染動物の血液を他の動物に輸血しても感染が成立しないことが知られている。また、犬糸状虫症の予防薬投与にあたっては、投与前の犬糸状虫検査が必須であり、陰性であることを確認した上で予防薬の投薬が行われている。したがって、予防が適切になされていれば、原料となる血液の感染症検査として犬糸状虫の検査を実施する必要はないと考えられる。そのため、犬糸状虫症に関しては、必須感染症には含めず、予防歴を確認することとした。

#### Q6. ドナー動物における感染症検査の成績は、検査後どのくらいの期間有効とみなせるか。

A6. ドナー動物が室内飼育されている場合、感染症検査の成績は、検査のための材料を採取した時点から一年以内であれば、有効と考えられる。しかしながら、特定の感染症について、地域的要因等により感染リスクが高いと判断される場合は、個々の獣医師が当該感染症に関する検査時期を判断する。

#### Q7. ドナー動物に対する採血時の鎮静処置はどのように行われるべきか。

A7. まず、ドナー動物に過重な負担をかけず、ストレス等の低減化を図り、血液の生理学的な値が正常に復するように配慮して、適切な採血法及び十分な採血間隔を心がける。

止むを得ず採血時に鎮静を必要とする場合は、動物用医薬品として承認を得ている鎮静薬、も

しくは麻酔薬を用いる（アルファキサロン、ケタミン、ブトルフェノール、プロポフォール等）。なお、薬剤の選択にあたっては、血圧及びPCVに影響を与えないものを選択することが重要である。血液製剤中の薬物の総量は微量であることから、製剤中の薬物の残留は問題にならない。

**Q8. 血液製剤の製造に適した施設とは。**

A8. 血液製剤の製造は、生物学的製剤の動物用医薬品製造所等構造設備規則（平成17年3月29日、農林水産省令第35号）に適合する施設で、かつ動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令（動物用医薬品GMP省令；平成6年3月29日、農林水産省令第18号）に則り、基準書を作成し、手順を定め実施することが必要となる。また、各製造施設ごとに、製造管理者（製造管理者及び品質管理責任者を統括）、製造管理責任者（製造管理部門の責任者）及び品質管理責任者（品質管理部門の責任者）を置き、製造管理及び品質管理を行わなければならない。

血液製剤の製造に適した施設は、前述の動物用医薬品製造所等構造設備規則に適合する施設でなければならないが、本規則の第4条で定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の製造所の構造設備」による他、第1条で定めた「体外診断用医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」、第2条で定めた「一般医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」、並びに、第3条で定めた「無菌医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の基準にも適合していなければならない。

なお、血液製剤の包装、表示又は保管のみを行う製造所の場合は、第6条で定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の包装等のみを行う製造所の構造設備」より、第5条で定めた「包装等医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の基準が適用される。

具体的には、製造施設の作業所の場合、以下の設備要件を満たす必要がある。①当該製造施設の血液製剤を支障なく製造するために必要な設備及び器具を備えていること。②作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の閉塞作業を行う作業室は、血液製剤以外の製品と区別されていること。③無菌的操作を必要とする場合には、無菌室であるか、又は作業室内に無菌箱を備えていること。④設備が円滑かつ適切な作業を行うために支障のないよう配置されており、かつ、清掃が可能なものであること。⑤天井が張られ、作業を行うために支障のない面積を有し、常に居住する場所と明確に区別され、かつ、清潔であること。⑥採光及び換気が適切であり、防じん、防虫及び防鼠のための十分な設備を備えていること。⑦不潔な場所から明確に区別されていること。床面は、板張り、コンクリート又はこれらに準ずるもので仕上げられていること。⑧廃水及び廃棄物の処理に要する設備を備えていること。⑨作業員の消毒のための設備を備えていること。⑩手洗い設備、便所及び更衣室を有すること。⑪専用の作業用衣服及び履物を備えていること。

**Q9. 原料として用いる血液について品質及び安全性の確保上必要な情報とは何か。**

A9. 原料として用いる血液の品質及び安全性の確保のために記録する項目として、以下のものがあげられる。

- ① 当該血液の供血動物を特定する番号（管理番号）又は、マイクロチップ番号
- ② 採血した採血所名



- ③ 採血した年月日及び採血時間
- ④ 診療録等供血ドナーの検診に係る記録
- ⑤ 血液検査の結果（ガイドライン（案）「5-1-2. ドナー動物の血液型及び感染症検査」記載事項）
- ⑥ 当該血液の採血者（獣医師）の氏名
- ⑦ ①から⑥までに掲げるもののほか、各輸血用血液製剤の品質及び安全性の確保に関し必要な事項

**Q10. 血液製剤の品質管理に適した施設とは。**

A10. 血液製剤の品質管理は、生物学的製剤の動物用医薬品製造所等構造設備規則（平成17年3月29日、農林水産省令第35号）に適合する施設で、かつ動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令（動物用医薬品GMP省令；平成6年3月29日、農林水産省令第18号）に則り、基準書を作成し、手順を定め実施することが必要となる。また、各製造施設ごとに、製造管理者（製造管理者及び品質管理責任者を統括）、製造管理責任者（製造管理部門の責任者）及び品質管理責任者（品質管理部門の責任者）を置き、製造管理及び品質管理を行わなければならない。

血液製剤の品質管理に適した施設は、前述の動物用医薬品製造所等構造設備規則に適合する試験検査設備を有した施設でなければならないが、本規則の第4条に定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の製造所の構造設備」による他、第1条で定めた「体外診断用医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」、第2条で定めた「一般医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」、並びに、第3条で定めた「無菌医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の基準にも適合していなければならない。

なお、血液製剤の包装、表示又は保管のみを行う製造所の場合は、第6条で定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の包装等のみを行う製造所の構造設備」より、第5条で定めた「包装等医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の基準が適用される。

具体的には、以下の試験検査設備の要件を満たす必要がある。

当該製造所の血液製剤の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。ただし、動物用医薬品製造所等構造設備規則で定める基準に適合する他の試験検査機関を利用して自己の責任において試験検査を行う場合であって、支障がないと認められるときは、この限りではない。

無菌試験を行う設備は無菌室であること。ただし、当該作業室内に無菌箱を備えている場合であって、当該無菌箱内で無菌的操作を行うことができるときは、この限りではない。なお、無菌室には、専用の前室を設置し、通常当該前室を通じてのみ作業室に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口（非常口を除く）は、屋外に直接面していないこと。

**Q11. 血液製剤の品質管理において白血球除去率試験は行うか。**

A11. 輸血用血液製剤に含まれる白血球は、ヒトにおいて発熱反応、輸血関連急性肺障害等の副作用、サイトメガロウイルス（CMV）感染の原因となるほか、血小板不応状態を誘導することが知られている。また、放射線照射を実施していない新鮮血においてはGVHD<sup>\*1</sup>を発生する恐れもある。これを受け、ヒトの輸血用血液製剤では、市販の白血球除去用フィルタを通して白血

球を除去する工程が導入されている。犬猫用の輸血用血液製剤についても同様に白血球の除去が望ましいと推測されるが、現時点までに白血球による有害事象の報告がなく、また現段階では犬猫用の白血球除去用フィルタの付いたバッグが存在しないこと等から、犬猫用の輸血用血液製剤の白血球の除去に関する扱いは今後の課題であり、白血球除去率試験を行う必要はないと考えられる。

\*1: GVHD (Graft Versus Host Disease: 移植片対宿主病) は、輸血用血液中に混入した供血者のリンパ球が患者の体内で生着・増殖し、非自己と認識した患者体組織を攻撃・傷害することによって起こる致死率の高い病気である。現在、ヒトの輸血用血液製剤では、GVHDの予防として放射線照射が最も有効なものとして用いられている。

白血球除去フィルタによる予防効果については、フィルタによる完全な除去が行えないこと、またフィルタ使用時の発症例も報告されており、現在のところ確実な方法として確認されていない。

#### Q12. 血液保存液としてどのようなものがあるか。

A12. ヒト用の血液バッグに使用されている血液保存液を以下に例示する。

例 1) CPDA 液

製品名：テルモ血液バッグ CPDA

[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034\\_333940AX1023\\_1\\_03.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034_333940AX1023_1_03.pdf)

例 2) MAP 液

製品名：テルモ血液バッグ MAP 液

[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034\\_333950CX2035\\_1\\_02.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034_333950CX2035_1_02.pdf)

例 3) ACD-A 液

製品名：ACD-A 液

[http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034\\_333950AX1030\\_1\\_04.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/470034_333950AX1030_1_04.pdf)

#### Q13. 血液製剤の品質管理において無菌試験はどのように行うか。

A13. 無菌試験に使用する培地、培地への試験品の接種量、培養及び観察、判定等は、動物用生物学的製剤基準の一般試験法に従う。

試験に供する試験品に関しては、輸血用血液製剤の製造頻度や、試験品の貴重性等を鑑み、「有効期間を経過したものであっても差し支えない」こと、また「適切な間隔で抽出した試験品」とする。

なお、無菌試験で「不適合」となった場合、その製品の使用はできない。加えて、試験及び製造の設備や手順に問題が無かったかどうかを、関連する記録から調査するとともに、その調査結果によっては、必要に応じて保存中（又は）出荷後の製品に対して適切な対応をとる必要がある（以上の事を考慮したうえで無菌試験の間隔は決定されるべきである）。

#### Q14. 血液製剤の品質管理において凝固試験はどのように行うか。

A14. 血漿製剤には多くの蛋白質が含まれる。これらの蛋白質は構造、機能等多様であり、それぞれについて品質管理を行うことは困難である。そこで血漿製剤の品質の指標としてプロトロンビン時間 (PT) を使用することとする。検査には臨床検査で使用されている「血漿プロトロン

ビン時間」の試験方法を用いる。犬猫ともにPTは15秒以下であること。

試験に供する試験品については、輸血用血液製剤の製造頻度や、試験品の貴重性等を鑑み、適切な間隔で抽出した試験品とする。

なお、凝固試験で「不適合」となった場合、その製品の使用はできない。加えて、試験及び製造の設備や手順に問題がなかったか否かについて、関連する記録を調査するとともに、その調査結果によっては、必要に応じて保管中（又は）出荷後の製品について適切な対応をとる必要がある（以上の事を考慮したうえで凝固試験の間隔は決定されるべきである）。

#### Q15. 血液製剤の保存・供給に適した施設とは。

A15. 血液製剤の保存は、生物学的製剤の動物用医薬品製造所等構造設備規則（平成17年3月29日、農林水産省令第35号）に適合する施設で、かつ動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令（動物用医薬品GMP省令；平成6年3月29日、農林水産省令第18号）に則り、基準書を作成し、手順を定め実施することが必要となる。また、各製造施設ごとに、製造管理者（製造管理者及び品質管理責任者を統括）、製造管理責任者（製造管理部門の責任者）及び品質管理責任者（品質管理部門の責任者）を置き、製造管理及び品質管理を行わなければならない。

血液製剤の保存・供給に適した施設は、前述の動物用医薬品製造所等構造設備規則に適合する製品の貯蔵設備を有した施設でなければならないが、本規則の第4条に定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の製造所の構造設備」の原料及び製品の貯蔵設備基準に適合する他、第1条で定めた「体外診断用医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の原料、資材及び製品の貯蔵設備基準にも適合していなければならない。

なお、血液製剤の包装、表示又は保管のみを行う製造所の場合は、第6条で定めた「生物学的製剤等区分の製造業者等の包装等のみを行う製造所の構造設備」より、第5条で定めた「包装等医薬品区分の製造業者等の製造所の構造設備」の基準が適用される。

具体的には、以下の設備要件を満たす必要がある。

血液製剤を衛生的に、かつ、安全に保存するために必要な設備を備えていること。また、血液製剤を保存できる設備機器を備えていること（専用冷蔵庫、専用冷凍庫及び専用運搬容器等）。恒温装置、自記温度計その他必要な計器を備えていること。設備の天井及び床面は、板張り、コンクリート又はこれらに準ずるもので仕上げていること。

#### Q16. 供血専用動物の採血施設にあっては、飼育動物診療施設に準ずる施設を有することとあるが実際にはどのような施設を指すか。

A16. 獣医療法施行規則（平成4年8月25日農林水産省令第44号）において、診療施設の構造設備の基準（第2条）及び管理者の遵守事項等（第3条）が定められている。これらの基準を準用すれば、採血を行う飼育動物診療施設に準ずる施設では、構造設備に関する基準として、①飼育動物の逸走を防止するために必要な設備を設けること、②消毒設備を設けること、③採光、照明及び換気を十分にし、かつ、清潔を保つこと、④冷暗貯蔵のための設備を設けることがあげられ、管理者はこれらの事項を遵守しなければならない。

<b>参考資料及びリンク</b>
------------------

1. 医薬品医療機器等法 (Q1)  
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/S35/S35HO145.html>
2. 動物用医薬品製造所等構造設備規則 (Q8, Q10, Q15)  
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H17/H17F17001000035.html>
3. 動物用医薬品の製造管理及び品質管理に関する省令 (Q8, Q10, Q15)  
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H06/H06F03701000018.html>
4. 獣医療法施行規則 (Q16)  
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H04/H04F03701000044.html>