

IX HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、 その必要性と実施方法など

輸血用血液製剤等の安全性の確認、更なる安全性の向上を図るためには、正しい検査結果に基づいて正しく現状（実態）を把握することが出発点となると言えます。

本ガイドラインの中に記載された HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイが、下記の手順により実施されることが望ましいと考えられます。

1 標準パネル血清

厚生労働省「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班作製の標準パネル血清を用います。

この標準パネル血清は、個別の献血者血漿から成る HBV 用、HCV 用、HIV 用各 100 本から成り、下記の特性があります。

(1) 「HBV 用の標準パネル血漿」：

- ① HBV の感染早期（HBV DNA 陽性、HBs 抗原陰性の血漿）、
- ② HBV キャリア期の血漿、
- ③ HBV の（臨床的）既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HBV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

(2) 「HCV 用の標準パネル血漿」：

- ① HCV の感染早期（HCV RNA 陽性、HCV 抗体陰性の血漿）、
- ② HCV キャリア期の血漿、
- ③ HCV 既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HCV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

(3) 「HIV 用の標準パネル血漿」：

- ① HIV の感染早期（HIV RNA 陽性、HIV 抗体陰性の血漿）、
- ② HIV キャリア期の血漿、
- ③ 陰性対照血漿

から成ります。

なお、HBV、HCV、HIV 用の WHO 標準品との同時測定による検査値の評価（検査、測定値の互換性の検定）を済ませてあります。

2 コントロールサーベイの対象施設

民間の衛生検査所のうち、輸血前後の検査を受託する検査所はコントロールサーベイに参加することが望ましい。

3 コントロールサーベイに用いる標準血清

「1」に記述したHBV、HCV、HIV用標準パネル血漿から適宜選択し、個別献血者由来の検体と、陰性血漿により希釈調製した検体の両者を用います。

4 配布する検体のウイルス濃度、抗原価、抗体価

免疫血清学的検査及び核酸増幅検査ともに、本ガイドラインに示された目的にかなう感度及び特異度が確保されていることを確認するために必要と考えられるウイルス濃度、抗原価及び抗体価の検体をおのおの複数準備します。

5 検査項目

HBV：HBs 抗原、HBV DNA*

HCV：HCV 抗体、HCV コア抗原、(HCV RNA) *

HIV：HIV 抗体、HIV RNA*

6 実施の実際

コントロールサーベイの機関を定め、各施設へ検体を送付、検査結果を回収して評価。必要に応じて民間の衛生検査所に対して指導、助言を行い、感度、特異度の維持、向上を図ります。

7 コントロールサーベイ実施の頻度

第1回のコントロールサーベイ実施時の評価結果による。

検討課題：メモ

- * 核酸増幅検査のための標準血漿は、ウイルス濃度が 10^3 コピー/ml (検出限界である 10^2 コピー/ml の 10 倍の濃度) の検体を目安に準備して用います。
- * HCV コア抗原検査のための標準血漿は HCV RNA 量に換算して、 $10^3 \sim 10^4$ コピー/ml (検出限界である $10^2 \sim 10^3$ コピー/ml の 10 倍の濃度) の検体を目安に準備して用います。
- * この場合、コントロールサーベイのプロトコルを企画、実施し、検査結果を評価する委員会 (専門家から成る第3者委員会) の編成が必要になります。



薬食安発第0730006号

薬食監麻発第0730001号

薬食血発第0730001号

平成16年7月30日

日本赤十字社社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血液製剤の遡及調査について

血液製剤に関する遡及調査については、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2に規定する副作用等報告に際して受血者からの情報に基づき開始する遡及調査が行われ、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」（平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号貴職あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知。以下「第0612001号通知」という。）により供血者からの情報に基づき開始する遡及調査が徹底されたところである。

今般、平成16年7月7日に開催された平成16年度第1回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、貴社が各病原体に関する科学的知見を踏まえて作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」（別添）が審議され、遡及調査の実施手順として適当なものとされたので、貴職におかれては、平成16年8月15日以降は別添ガイドラインに基づく遡及調査を行うこととし、併せて貴管下採血所、製造所及び販売所に周知徹底するとともに、その実施に遺漏のないようにされたい。なお、遡及調査の結果については、必要に応じて報告を求めることがあるので、御了知ありたい。

なお、この取扱いに伴う関連通知の取扱いは下記のとおりとし、同日付で適用することとするので、併せて周知徹底願いたい。

記

第1 第0612001号通知は、廃止する。

第2 「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」
(平成15年7月30日付け薬食安発第0730004号・薬食監麻発第0730001号・薬食血発第0730001号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)の一部を以下のとおり改正する。

1 本文中第1段落を次のように改める。

血液製剤の遡及調査については、「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」(平成16年7月30日付け薬食安発第0730006号・薬食監麻発第0730001号・薬食血発第0730001号別添。以下「遡及調査ガイドライン」という。)によることとされているが、遡及調査ガイドラインの規定により病原体の存在が疑われる事態が惹起された輸血用血液製剤(以下「対象製剤」という。)は通常の輸血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、貴職におかれては、遡及調査ガイドラインにのっとり、下記の情報を医療機関に提供するとともに、対象製剤が未使用の場合には回収されたい。

2 記の1を次のように改める。

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

輸血用血液製剤の原料となる血液に対し実施した病原微生物検査により、遡及調査ガイドラインの3に掲げる病原微生物のいずれかについて遡及調査を実施した結果、医療機関に納入された輸血用血液製剤が、ウインドウ期等病原体が検出できない期間に採取された可能性のある血液を原料としていることが判明したこと。



薬食安発第0730007号
薬食監麻発第0730002号
薬食血発第0730002号
平成16年7月30日

(別記 1) 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血液製剤の遡及調査について

日頃より、血液行政の推進に御尽力いただき御礼申し上げます。

さて、血液製剤に関する遡及調査については、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2に規定する副作用等報告に際して受血者からの情報に基づき開始する遡及調査が行われ、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」（平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号日本赤十字社社長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知。以下「第0612001号通知」という。）により供血者からの情報に基づき開始する遡及調査が徹底されたところであります。

今般、平成16年7月7日に開催された平成16年度第1回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、日本赤十字社が各病原体に関する科学的知見を踏まえて作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」（別添）が審議され、遡及調査の実施手順として適当なものとされたので、平成16年8月15日以降、日本赤十字社は、別添ガイドラインに基づく遡及調査を行うこととなりました。貴職におかれても御了知の上、貴会会員への周知方よろしくお願いいたします。

なお、この取扱いに伴う関連通知の取扱いは下記のとおりとし、同日付で適用することとしますので、併せて周知方よろしく申し上げます。

また、同部会において、併せて「輸血医療の安全性確保のための総合対策」が了承され、この対策に基づき、輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について省内関係部局で検討し、その後その結果を医療機関等へ周知することとされましたので、お知らせいたします。

なお、当該遡及調査及び受血者からの情報に基づき開始する遡及調査の実施に当たっては、受血者の輸血前血液の調査が必要となる場合がありますので、可能な限りこれを保管していただくようお願いいたします。保管に際しては、交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約1 mLを、血球と分離して、 -20°C 以下で当分の間可能な限り凍結保存しておくことが求められますので、御留意下さい。

記

第1 第0612001号通知は、廃止する。

第2 「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」(平成15年7月30日付け薬食安発第0730005号・薬食監麻発第0730002号・薬食血発第0730002号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)の本文中第2段落を次のように改める。

さて、血液製剤の遡及調査については、「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」(平成16年7月30日付け薬食安発第0730006号・薬食監麻発第0730001号・薬食血発第0730001号別添。以下「遡及調査ガイドライン」という。)によることとすべき旨日本赤十字社社長あて通知したところですが、遡及調査ガイドラインの規定により病原体の存在が疑われる事態が惹起された輸血用血液製剤(以下「対象製剤」という。)は、通常の輸血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、日本赤十字社は、遡及調査ガイドラインにのっとり、医療機関に情報提供するとともに、対象製剤が未使用の場合には回収することとされました。

(別 記 1)

(社) 日本医師会会長

(社) 日本歯科医師会会長

(社) 日本薬剤師会会長

(社) 日本看護協会会長

(社) 日本病院会会長

(社) 全日本病院協会会長

(社) 全国自治体病院協議会会長

輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン

1. 目的

本ガイドラインの目的は、感染の拡大防止、輸血用血液の安全性の向上及び受血者（患者）のフォローのために、日本赤十字社が製造・販売するすべての輸血用血液及び原料血漿（製造プール前）について、献血後及び輸血用血液使用後の感染情報等による遡及調査の方法を明らかにすることである。

具体的には、輸血用血液の安全性を確認し病原体の存在が疑われる血液製剤の使用による感染の拡大の防止をはかるとともに、その因果関係の解明によって、以後の輸血用血液の安全性向上に資することである。さらに、必要に応じて医療機関に遡及調査の結果の通知を行い、医療機関において当該輸血用血液が投与された受血者（患者）に対する感染の遅滞なき発見と必要な治療の開始、および二次感染の防止等に資することである。

2. 遡及調査の必要性

ウィンドウ・ピリオドの存在等により病原体の検出には限界があることから、輸血用血液に病原体の存在が疑われる事態が惹起された時点で、それ以前の献血に由来する輸血用血液、原料血漿まで遡り調査すること（遡及調査）が必要である。

また同時に、感染を起こす疑いのある輸血用血液及び原料血漿の出荷停止・回収、献血者への必要な情報の提供等の適切な処置を遅滞なくとり、それ以降の感染の伝播・拡大を防止することが重要である。

また、当該輸血用血液が医療機関に供給されている場合には、医療機関の協力によって当該患者への感染の有無を検査し、必要な治療を開始することにより感染の拡大を防止することが可能となる。さらに、その遡及調査の結果を基にして医療機関での感染対策等に資することもできる。また、輸血用血液とその感染との因果関係の科学的分析を行うことにより、輸血用血液のさらなる安全性確保・向上が果たされる。

なお、医療機関からの感染症情報により遡及調査を開始することは、早期の輸血用血液の出荷停止や二次感染防止につなげることができるので、輸血用血液の記録の作成や輸血前後の感染症検査の実施などを医療機関が推進できる体制の確立が求められる。

3. 対象

本ガイドラインは、日本赤十字社が製造・販売する全ての輸血用血液及び原料血漿に適用する。なお、当面、遡及調査対象とする病原体は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」においても対象とされたヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）及び梅毒トレポネーマとする。

また、上記以外の病原体は、本ガイドラインに準じた遡及調査の実施について検討する。

4. 遡及調査の方法

(1) 遡及調査期間

病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウィンドウ期間、検査法によって陽性になる期間がそれぞれ異なる。したがって、病原体の種類及び検査法による陽性時期等に基づいて遡及調査期間を設定した（資料添付）。

病原体	50プールNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>①HBc抗体(EIA法等)が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>②HBc抗体(EIA法等)が検出されない場合 遡及期間は125日以内とする。遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>①HBc抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>②HBs抗原またはHBs抗原とHBc抗体が陽転した場合 可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HCV	<p>遡及期間は192日以内とする。遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HIV	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去58日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去58日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
梅毒		<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去35日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する（ただし、4日以上冷蔵保存されていた全血・赤血球製剤を除く）。</p>

* 医療機関からの感染情報に基づく保管検体の調査で、個別NAT陽性となった場合は、50プールNAT陽転時の前回血液と同様に取扱う。

上記遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、2年を目途に見直し、審議会に諮ることとする。

(2) 検体及び記録の保管

本ガイドラインに示す遡及調査措置がとれるよう、献血血液の検体、原料血漿の保管を行うこととする。また、献血者、輸血用血液、原料血漿の供給及び使用に関する記録等を保管することとする。なお、献血血液の検体及び記録の保管期間は、法令等の規定によるものとする。

(3) 感染・伝播拡大防止のための通知

遡及調査が必要となる事実を知り得た時点で、当該輸血用血液の供給を中止するなど、当該輸血用血液の使用による感染・伝播の拡大防止を講ずることとする。

また、遡及調査対象となった輸血用血液や原料血漿が供給されている関連医療機関や分画製剤製造業者には、速やかに通知することとする。

(4) 感染に係る検査方法

保管検体を使用した感染に係る検査及びその評価は、その時機における最新の適切な技術を用いて行わなければならない。

(5) プライバシーの保護

遡及調査を行うにあたり、献血者、輸血用血液を投与した受血者（患者）に係る情報等の取扱いに関し十分に配慮し、そのプライバシーの保護を確保することとする。

(6) 遡及調査の記録と保存

遡及調査の結果はすべて記録し、保存しなければならない。
なお、記録の保管期間は、法令等の規定に準ずるものとする。

(7) 遡及調査体制の整備

本ガイドラインの実施にあたり適切な体制を整備することとする。