

令和3年9月8日

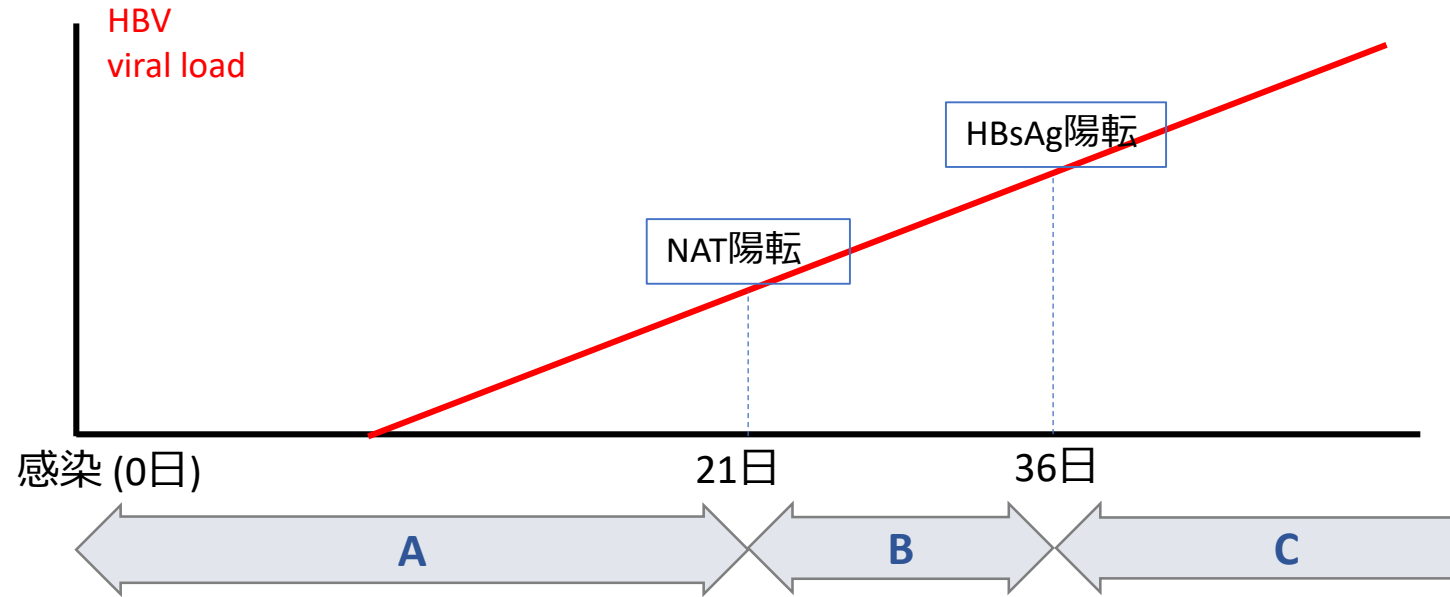
令和3年度第7回採血事業浜口班

遡及調査ガイドライン改正 について

日本赤十字社 血液事業本部

ウィンドウ期 遡及期間の考え方

[安全のため、日数はこの2倍で運用されている]



- NATのみ陽転の献血；**B**の領域のどこかにある。最長でその過去36日間の献血にリスクがあるとして遡及する。（36日はHBsAgのウィンドウ期に相当）
- HBsAg陽転の献血；**C**の領域にあるが右側に期限がなく、過去のどの時点か特定できない。よって過去直近の献血(X)をリスクありと考え、(X)を遡及する。
- 上記の献血(X)に近接するさらに過去の献血があれば、それもリスクありとする。即ち、献血(X)は検査に合格しているのでNAT陰性であり、**A**領域のどこかに相当し、最長でその過去21日以内にある献血もリスクありとして遡及する。（21日はNATのウィンドウ期に相当）

第6回浜口班の宿題

- ◆ 献血者のHBV陽転が認められた際に、有効期間内のFFPについては出庫停止にするだけでなく、供給済みで未使用の場合は回収すべきではないか
- ◆ 現在のウィンドウ期の長さは、HBVの末梢血中倍加時間を2.6日として計算しているが、今回の事例のHBVはGenotype Aであり、これは倍加時間が3.4日（チンパンジー実験）である。ウィンドウ期の設定を倍加時間が長いジェノタイプに合わせるべきではないか
- ◆ 献血者のHBV感染状況（新規感染、既往感染、血清学的検査陰性のOBI等）の判別にHBsAbの検査結果も考慮に入れるべきである
- ◆ NATが陽転した際の遡及の仕方を、HBcAbの結果にかかわらず同じにできないか
- ◆ 上記を盛り込んで「血液製剤等にかかる遡及調査ガイドライン」（国のガイドライン）改正案を日赤で作成してほしい

遡及調査期間の考え方とガイドライン改正

- ✓ 現行は、新規感染時のHBVの倍加時間から算出したウィンドウ期に基づき、遡及調査期間や感染リスクを設定している
- ✓ 上記のウイルスの倍加時間をもとにしたウィンドウ期の考え方に当てはまらない感染事例が発生した
- ✓ 現在、遡及調査と貯留保管は独立して運用されている
- ✓ 倍加時間に基づかない、一律の遡及調査期間を定めて対応する方策が考えられるが、HBVの輸血による感染性を基本的なところから捉え直す必要がある
- ✓ 遡及調査ガイドライン改正は、製剤の回収などすぐに対応できる改正と、遡及調査の考え方の整理とそれに伴う業務の見直しの2段階に分けて対応させていただきたい



二段階の遡及調査ガイドライン改正案を提示します

遡及調査ガイドライン（GL）改正の影響

- 問診、スクリーニング

GLでHBVの遡及をseronegative OBIも含めて徹底する一方で、献血者の問診では、急性肝炎治癒後6か月で献血を可としている。これは大きな矛盾であり、問診の段階から改定が必要と思われる。そのためには国の審議会の決定が必要。しかし、既往者血漿からIVIGを製造している現状もある。また、問診やスクリーニングの大幅改変を伴うと、献血数に大きな影響を与えることになる。

- 対医療機関（回収・情報提供に際して）

- ✓新しいHBV感染リスクの考え方について理解していただく必要
- ✓確固とした国の方針又はGLなどに基づいた説明文書が必要
- ✓輸血患者の確実なフォロー

- 受血者への適切な説明（感染のわずかな可能性について）

- 献血者への適切な説明（感染既往のわずかな可能性と、献血のお断り）

- 日赤内部の業務変更とシステム改修

遡及調査ガイドライン改正への準備

国
GL改正

日赤
GL改正



- ◆ あらたなリスクに基づくGL全体の整合性を確認
- ◆ GL変更による医療機関業務への影響を最小限にする
- ◆ 医療機関への遡及調査変更に関する説明
- ◆ 医療機関における受血者の確実なフォロー



回収実施

受血者調査

情報提供

業務手順
見直し

- ◆ 問診（血液センター）
- ◆ 遡及対象抽出（製造所）
- ◆ 使用状況確認（血液センターから医療機関）
- ◆ 回収（血液センター、製造所、事業本部、行政）
- ◆ 医療機関への情報提供（血液センターから）
- ◆ 受血者調査（血液センター、事業本部）
- ◆ 感染症報告（血液センター、事業本部、PMDA）
- ◆ 献血者事後検査依頼（血液センター、事業本部、PMDA）

システム改修

医療機関への
遡及調査の変
更周知

- ◆ お知らせ文配布
- ◆ 説明会実施
- ◆ 協力依頼

遡及調査の考え方の変更により影響を受けるガイドライン項目

1 基本的考え方

2 遡及調査の定義

3 調査対象範囲

- (1) 病原体
- (2) 血液製剤等

4 遡及調査の発端となる情報

- (1) 供（献）血者からの情報
- (2) 医療機関からの情報

5 医療機関の対応

[対応の前提]

- 1 医療関係者の責務
- 2 輸血前後の感染症検査の実施（輸血用血液製剤について）

(1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

- ア 副作用感染症報告（速報）の届け出
- イ 感染症が疑われた受血者（患者）等のフォロー

(2) 製造販売業者等から情報提供があった場合

- 情報提供のケース—
- ア 対象製剤が未使用の場合
- イ 対象製剤が使用されていた場合

6 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

- ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
- イ 因果関係の確認
- ウ 供（献）血者への事後検査依頼
- エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

[対応の前提]

- 供血血液等の保管
- ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施
- イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応

[対応の前提]

- 1 検体の保管
- 2 血漿分画製剤の製造前検査
- 3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善
- 4 原料プールを製造した際の検査

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

- ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施

(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供（献）血歴がある場合（供血者発）

(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合（医療機関発及び供血者発）

- ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

➡ **主たる遡及調査の項目の大部分に影響が及ぶ
実運用への影響と対応範囲の精査が必要**

第一段階のガイドライン改正（今回の提案）

1. HBVウィンドウ期と遡及調査期間の変更 [遡及 = 情報提供、回収、受血者調査]

	倍加時間	個別NAT		血清学的検査	
		ウィンドウ期	遡及調査期間	ウィンドウ期	遡及調査期間
現行	2.6日	21日	42日	36日	72日
改正後	3.4日	27.5日	55日	47日	94日

2. 陽転が認められた献血者の過去の献血血液にかかる供給停止及び回収

- 献血者に HBV の陽転が認められた場合
(現行) 遡及調査期間内の製剤についてのみ供給停止・回収を実施
(改正後) 有効期間内のすべての輸血用血液製剤に対応（180日貯留保管中のFFPの供給停止と、医療機関に供給されたが未使用のFFP回収）
- HCV、HIV の新規感染が起きた時も、有効期間内の製剤に対して同様の措置をとる

第二段階のガイドライン改正（来年度）

HBV 感染リスクと遡及手順に関する論点

- 倍加時間（or ウィンドウ期）の長さのバリエーションの程度は？
- 輸血医療における OBI をどのように診断するか
- HBsAbをどのように評価するか
- ワクチン接種者、IVIG原料血漿の献血者をどう扱うか
- OBI 献血は、本質的に過去のすべての血液が感染リスクを有すると考えられるが、その遡及をどうするか
- 急性感染の WP と区別のできない OBI (seronegative OBI) が存在する
- seronegative OBI をどう捕捉し遡及するか
- 「輸血療法の実施に関する指針」の輸血後の感染症検査について再検討が必要ではないか（現在、検査を縮小する方向にある）
- HCV や HIV においても、倍加時間に大きなバリエーションがあるのか、すべての検査が陰性のオカルト感染があるのか

第二段階のガイドライン改正（来年度）

【ウインドウ期血液への対応】

- Genotype Aの倍加時間3.4日を考慮し、ウインドウ期を、個別NAT-WP 27.5日、血清学WP 47日（遡及調査期間はそれぞれ55日、94日）に変更することが班会議で提案された
- HBVの倍加時間には大きなバリエーションがある可能性がある
- 患者の輸血感染が判明するまで6カ月かかる例がある



- これらをカバーできるよう、HBVの個別NATウインドウ期を180日と設定する
- HBV NATが陽転（血清学的検査との重複陽転も含む）し、過去にHBcAbまたはHBsAbの陽性履歴がない場合は、陽転から180日前までの献血血液に由来する輸血用血液について、供給先医療機関へ情報提供し、使用状況の確認及び受血者の感染状況の調査を行う
- 180日前までに前回献血がない場合は、可能な限り遡り直近の前回までを調査対象とする

第二段階のガイドライン改正（来年度）

【OBIの血液への対応】

- HBcAb 陽転時、または HBcAb と HBsAb の同時陽転時（HBs抗体価の低下による日赤基準 HBcAb 陽転時を除く）、**過去〇年間**の血液製剤を遡及する。
- HBV NATが陽転（血清学的検査との重複陽転も含む）し、過去の献血時の検査結果に HBcAb または HBsAb の陽性履歴があり、OBI が疑われる場合には、**過去〇年間** の献血血液に由来する輸血用血液製剤について、情報提供等を実施する
- HBV NATが陽転したが、過去の献血の個別 HBV NAT が陰性で、HBsAb 測定値が 200mIU/mL 以上ある場合は、情報提供等を行わない

【有効期間内の製剤の対応-----継続】

- HBV、HCV 及び HIV の陽転が認められた際に、当該献血者の過去の献血血液由来の輸血用血液製剤（FFP）の有効期間内のものについて供給停止または回収を行う。

遡及調査期間（第二段階案）

病原体	スクリーニングNAT陽転時 （血清学的検査との重複陽転も含む）	スクリーニングNAT陽性を伴わない血清学的 検査陽転時 （HBs抗原、HBs抗体又はHBc抗体の陽転）
HBV	<p>（ウインドウ期、急性肝炎期、OBIのいずれの可能性も考えられる）</p> <p>遡及期間は180日間以内とする。過去180日間に献血のない場合は可能な限り遡り直近の前回の輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。HBc抗体またはHBs抗体の陽性履歴があり、OBIが疑われる場合には、過去〇年間の血液製剤を遡及する。</p> <p>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</p>	<p>HBc抗体陽転時、またはHBc抗体とHBs抗体同時陽転時（HBs抗体価の低下による総合HBc抗体陽転時を除く）、過去〇年間の血液製剤を遡及する。</p> <p>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</p>

遡及調査期間（第二段階案）

病原体	スクリーニングNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HCV	<p>遡及期間は130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10日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</p>	<p>今回及び前回の個別NATのうち、いずれかが陽性の場合、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10日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</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40日以内のすべての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</p>	<p>ウエスタンブロット法及び個別NATのうち、いずれか陽性の場合、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40日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、出庫を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</p>

日赤の血液事業への影響

- HBV NAT 陽性数（血清学的検査との重複陽性を含む）：約 400 件/年
- うち前回献血がある HBV NAT 陽転数：約 50 件
- 貯留保管中で出庫停止とする FFP 数：数本から 10 数本/年
- 供給済みで回収対象となる可能性がある FFP 数：数本から 10 数本/年
- HBcAb 陽転数：約 500 件/年
- 遡及調査期間を陽転から1年間とした場合の調査対象製剤数：年間数百件
～2000件