

令和3年度第3回安全技術調査会の審議結果について

- ・ 令和3年度第3回安全技術調査の審議結果について（概要）…………… 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・ 資料1 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について…………… 3

- ・ 参考資料1 令和3年度第2回安全技術調査会議事要旨…………… 6

- ・ 参考資料2 輸血後感染事例とその対応について
（令和3年度第2回安全技術調査会資料2－1）…………… 8

- ・ 参考資料3 日本赤十字社輸血後の感染事例とその対応について
（令和3年度第2回安全技術調査会資料2－4）…………… 11

- ・ 参考資料4 日本赤十字社による輸血後感染症事例とその対応について（補足資料）
（令和3年度第2回安全技術調査会資料2－5）…………… 14

- ・ 参考資料5 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（令和2年3月）
（令和3年度第2回安全技術調査会参考資料2－1）…………… 37

- ・ 参考資料6 ウィンドウピリオド設定根拠についての参考論文
（令和3年度第2回安全技術調査会参考資料2－3）

【著作権の関係上、非公開】

- ・ 参考資料7 浜口班の議論における参考資料1…………… 61

- ・ 参考資料8 浜口班の会議における参考資料2…………… 75

・ 参考資料 9	浜口班の会議における参考資料 3	77
・ 参考資料 10	HBV のウィンドウピリオドに係る参考論文 1 【著作権の関係上、非公開】	
・ 参考資料 11	HBV のウィンドウピリオドに係る参考論文 2 【著作権の関係上、非公開】	
・ 参考資料 12	血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン改正案	83
・ 参考資料 13	血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン改正案 新旧対照表	108
・ 参考資料 14	（平成 15 年 11 月 7 日薬食血発第 1107001 号）血漿分画製剤のウイルス安全対策について	114

令和3年度第3回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和3年9月14日（火）10:00～12:00

日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E会議室

（東京都千代田区内幸町2-2-3 日比谷国際ビル8階）（Web会議）

2 出席者 ※五十音順、敬称略

○安全技術調査会委員（10名）

朝比奈 靖浩、天野 景裕、荒戸 照世、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、岡田 義昭、長村 登紀子、濱口 功、脇田 隆子（欠席 熊川 みどり）

○日本赤十字社（2名）

佐竹 正博、後藤 直子

○参考人（1名）

水上 拓郎（国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第1室 室長）

3 議事概要

○議題1 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について

事務局より、令和3年度第1回運営委員会で報告されたB型肝炎ウイルス（HBV）の事例を踏まえた「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の改正案を提示した。改正案の主な内容は、①個別 NAT が陽性となった場合に当該献血者由来の製剤について供給停止及び回収を行うこと、②HBV Genotype A のウィンドウ期に合わせて遡及調査期間を94日間に変更することであった。また、研究班での議論を踏まえ、①HBV 持続感染症例を想定した遡及調査期間の設定、②HBs 抗体検査の運用方法、③医療機関から感染事例が報告された場合の対応については引き続き検討することを提案した。

水上参考人より、上記の内容に係る研究班の検討結果について報告がなされた。

日本赤十字社より、上記の方針等について特に異論がない旨の意見が提示された。

委員より、事務局が提示した「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の改正案が了承された。なお、今回の改正案とは別に検討すべき事項として、下記の意見があった。

（委員からの主なご意見）

- ・ HBV 既感染者を判別する上で HBs 抗体検査は有用な検査であるものの、ワクチン接種者との鑑別が問題となる。問診だけで鑑別を行うことは難しいため、問診以外にワクチン接種者の鑑別を可能とする方法が開発された際は、当該方法を活用することで、HBs 抗体検査を HBV 既感染者の判別利用することについて検討して欲しい。
- ・ コア関連抗原検査は HBV が肝細胞の中に存在していることを示すマーカーであり、HBs 抗体検査陽性、HBV-NAT 陰性、コア関連抗原検査陽性の患者は HBV 既感染者と考えられ

るが、当該検査は既感染者判別に利用しないのか。

- ・ コア関連抗原検査は、HBV 感染既往者を判別する上で有用な検査である可能性があるものの、現在の検査では感度が十分でない可能性がある。感度が改善された際に活用していくことは非常に良いと考える。日本で開発された抗原検査であり、海外では診療上使用されていないので、国内でデータを集積し、献血事業に活用していくことは非常に意義があることと考える。

以上

令和3年9月14日

薬事・食品衛生審議会薬事分科会
血液事業部会第3回安全技術調査会

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について

平成17年3月、日本赤十字社、医療機関及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかとし、国として遡及調査をより円滑に実施するために「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成され、その後、平成20年12月、平成24年3月、平成26年7月、平成30年3月及び令和2年3月に一部改正が行われた。

本年6月の第1回運営委員会において、B型肝炎ウイルス（以下「HBV」という。）に対して本ガイドラインで定めている遡及調査期間（遺伝子増幅検査（以下「NAT」という。）陽性から74日間）を超えて、それ以前に採血された献血血液由来の輸血用血液製剤からHBV感染が成立した事例が報告された。運営委員会では、引き続き、安全技術調査会で本ガイドラインの見直しの必要性を議論する必要があるとされた。

本年7月の第2回安全技術調査会において、当該感染事例等について精査し、様々な観点で検討が行われた。その結果、本ガイドラインは、感染事例の防止、受血者感染の早期発見・早期治療への誘導及び遡及調査に係る評価・分析を通じて検査法の改良等、血液製剤の安全性向上に資するべきものであることを考えれば、遡及調査の手順や検体の保存について示すだけでなく、血液製剤に感染のリスクがあると考えられた場合における、製剤の供給停止又は回収等の措置等も示す必要があるとされた。

○浜口班における見解（8月11日、8月23日、9月8日）

① HBV感染を防止する上での基本的な考え方

- ・ 当該事例の献血者は、HBV感染既往歴がありその経過の中でNATが陽性となった事例なのか、急性感染期が非常に長い事例なのかの判別は現在の情報からは困難である。このため、今まで、NAT陰性血からの感染については、急性感染期で検査が陰性となるいわゆるウィンドウ期の考え方に基づいて対応すれば十分であると考えられていたものの、ウィンドウ期の考え方に基づいての対応では不十分である可能性がある。
- ・ 血清学的には、HBc 抗体陰性、HBs 抗体陽性のHBV感染既往者が存

在することは確実であり、ワクチン接種歴に留意すれば、HBs 抗体検査をスクリーニング検査として既往者の判定に活用することは可能ではないか。

- ・ 遡及調査の対象期間としてはウインドウ期を参考に設定するとしても、回収等の安全対策について考える場合には、遡及調査と同じである必要はない。製剤の供給停止及び回収と遡及調査については別の考え方に基づいてガイドラインに規定すべきである。

② 遡及調査期間について

- ・ 現在の遡及調査期間は、*Steven H. Kleinman*らから報告された、HBs 抗原検査のウインドウ期である 36 日※¹を保守的に2倍にしたもの（*Transfusion* 2009; 49: 2454-89）であるが、欧米諸国において主流の近年本邦でも問題となってきた Genotype A については、よりウインドウ期が長いとする報告もある（doi: 10.1111/rf.16557）ことから、Genotype A のウインドウ期を参考により長い遡及調査期間である 94 日※²（*Transfusion* 2008; 48: 286-94）を設定することも検討すべきである。

※1：実験結果からウイルス量が2倍となる時間が2.6日となり、当該値に基づき導き出された数値。なお、当該値に基づく、NATウインドウ期は21日となる。

※2：複数のチンパンジーを利用した実験において、Genotype A のウイルス量が2倍となる時間は3.4日であったことから、HBs 抗原検査のウインドウ期を47日と推定。それを2倍したもの。

- ・ 一方で、明確にどれだけの遡及調査期間を設ければ、NAT陰性の血液製剤からのHBV感染を完全に防ぐのに十分であるか結論づけることは、現段階では困難である。

③ 製剤の出荷停止及び回収について

- ・ NATで陽性になった場合は、安全対策の観点からは、輸血用血液製剤について遡及調査期間にかかわらず出荷停止又は回収を行うべきである。また、当該対応については、HBVだけではなく、C型肝炎ウイルス（以下「HCV」という。）及びヒト免疫不全ウイルス（以下「HIV」という。）についても同様に考えるべきである。

④ 医療機関から感染事例が報告された場合の対応について

- ・ 現行の本ガイドラインでは、医療機関から感染事例が報告された場合、投与された血液製剤の献血者において、当該血液製剤等が採血された

時点以外で個別N A T陽性となっている場合には、遡及調査の対応を行うこととなっている。しかしながら、N A T陰性の場合についても感染は起こりうることを踏まえ、少なくとも、医療機関から報告され感染の原因となった可能性のある輸血用血液製剤を採取した献血者から採血された他の血液製剤を投与された患者に対して、情報提供は行うべきでないか。ただし、全ての患者について当該内容の対応を行う必要はないと考えられる。

以上から、本ガイドラインの改正の方針については以下のとおりとしてはどうか。

- 今回の改正においては、個別N A T陽性となった場合、当該献血者由来の製剤について供給停止及び回収することを本ガイドラインに明記する。
- Genotype A のウインドウ期に合わせて遡及調査期間を 94 日間に変更する。なお、今回のようなH B V持続感染症例を想定した遡及調査期間を規定することは現段階では困難であることから、当該期間については引き続き検討する。
- HBs 抗体検査は、H B Vの既感染を判断する上で有用な検査であると考えられるものの、ワクチン接種者との鑑別をする必要があることから、その基準や運用方法については引き続き検討する。
- 医療機関から感染事例が報告されたものの、投与された血液製剤の献血者におけるN A T検査が全て陰性であった場合、当該献血者由来の他の製剤の投与を受けた受血者への情報提供については、対象となる受血者の範囲について、引き続き検討する。

令和3年度第2回血液事業部会安全技術調査会議事要旨

日時：令和3年7月27日（火）15：00～17：00

場所：日比谷国際ビルコンファレンススクエア8階 8E会議室

出席者：

安全技術調査会委員

朝比奈 靖浩、天野 景裕、荒戸 照世、内田 恵理子、大隈 和、岡崎 仁、
岡田 義昭、熊川 みどり、濱口 功

国立感染症研究所

水上 拓郎

日本赤十字社

佐竹 正博、後藤 直子

事務局：

中谷 祐貴子 課長、菅原 高志 課長補佐、佐野 圭吾 課長補佐、太田 一
実 主査

- 議題：1 新型コロナウイルス既感染者の採血制限について
2 輸血後の感染事例とその対応について（非公開）

（非公開の議事概要）

議題2について（資料2-1、2-2、2-4及び2-5参照）

令和3年第1回運営委員会において、HBc抗体陰性、HBV-NAT陽性の献血者に対して「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「遡及調査ガイドライン」という。）で規定されている遡及調査期間（72日間）を超えた時期に当該献血者から採血された血液から製造された輸血用血液製剤を投与された患者におけるB型肝炎ウイルス（以下「HBV」という。）感染症例が報告された。同委員会では、当該症例を踏まえ、これまでの遡及調査期間の適否も含め、今後の対応について安全技術調査会で議論するとの結論となったことから、今回、本調査会にて議論がなされた。

審議の結果、今回のような事例はまれではあるものの、血液製剤の安全性確保の観点から、早急に研究班等でHBVに係る遡及調査期間の見直しも含めた遡及

調査ガイドラインの改定内容について議論を行い、速やかに安全技術調査会を開催し議論することとなった。

また、日本赤十字社から、当該事例を踏まえた対応として、HBV-NAT 検査で陽性となった場合、過去に遡り貯留保管中の同一献血者由来の血漿製剤については、輸血用血液製剤（新鮮凍結血漿）ではなく分画製剤の原料への転用を行うこととしているとの報告があった。なお、委員より「現時点で日本赤十字社が行っている、又は今後行う予定である対応に加えて、新鮮凍結血漿製剤を原料血漿に転用する場合は、その同時製造品である赤血球製剤の受血者に対する対応も考える必要がある」との意見が出たこと等を踏まえ、輸血用血液製剤からの感染が判明した場合に、遡及調査期間を超えた過去に採血された同一献血者由来の輸血用血液製剤に対して必要な対応を日本赤十字社において追加で行うこととされた。

令和3年7月27日
血液事業部会安全技術調査会

輸血後感染症事例とその対応について

本年6月9日実施の運営委員会において、遡及調査ガイドラインでB型肝炎ウイルス（HBV）のHBc抗体（HBcAb）陰性、HBV-NAT検査陽性の献血者を対象に遡及調査を行う必要があると規定されている72日間を超えた輸血用血液製剤からHBV感染が成立した症例についての報告がなされた。

運営委員会では、日本赤十字社では採取した血漿について180日間の貯留期間を設けていることを踏まえた当該事例における日本赤十字社の対応についての適切性や、現行の遡及調査ガイドラインの内容の適切性等について議論がなされた。その結果、遡及調査ガイドラインの改定も視野に入れつつ、当該症例を踏まえた今後の輸血用血液製剤の安全性確保の方策について、安全技術調査会で引き続き議論するとされたことから、本調査会で議論する。

（１）当該事例の概要

・ 当該症例の経過

2020/09 輸血施行

2021/01 HBsAg（+）、AST：1058 IU/mL、ALT：1255 IU/mL

2021/02 退院。その後、抗ウイルス薬（エンテカビル）による通院加療継続。

・ 献血者の検査結果

2019/12 HBV関連検査ですべて陰性

2020/03 HBV-NAT 陽性（前回献血から84日後）、HBsAg 陰性、HBcAb 陰性

・ その他

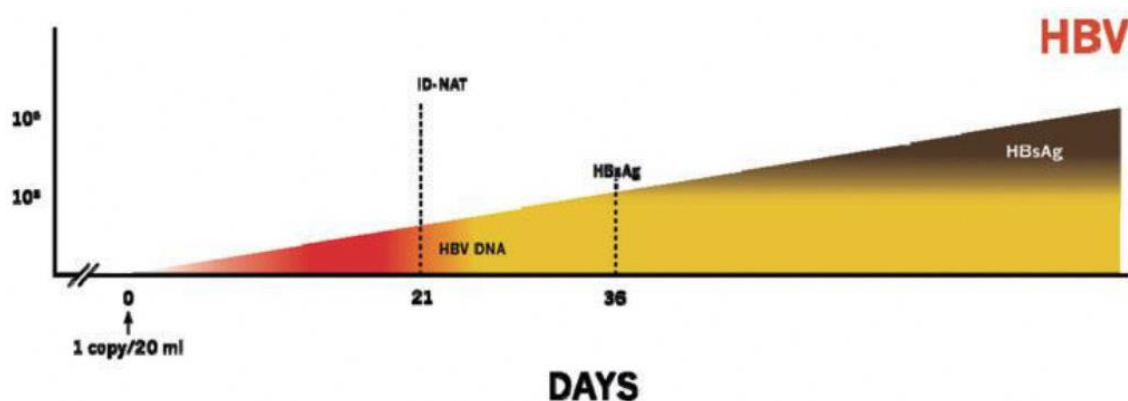
- 当該症例に輸血された輸血用血液製剤は24名の献血者由来。
- 献血時のHBV-NATは全例で陰性。
- その他23名の献血者のうち10名は再来献血を行っており、HBV関連検査陰性。
- 献血者及び受血者から分離されたHBVはgenotype Aであり、患者検体中に存在が示唆されたうちの1株と献血者検体株は検査した範囲で塩

基配列が全て一致した。

- ・ 現行の遡及調査ガイドラインにおける HBcAb 陰性、HBV-NAT 陽性の場合の対応等

- 遡及期間は 72 日以内※。
- 遡及期間内の過去の直近及び前回から過去 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、血漿を遡及する。

※当該の設定の根拠は、血漿中に 1 copy/20 mL の HBV が存在すると仮定した上で、HBV のウイルス量が 2 倍となる時間を 2.6 日と仮定した場合に、HBsAg が陽性となるのは 36 日となる。保守的に当該日数を倍にしたというものである（下図参照）。



(Transfusion 2009; 49:2454-89)

- ・ 今回の献血者についての追加情報
 - 2011 年から 2019 年まで行われた当該献血者の複数回の献血時における個別 NAT 検査は全て陰性で、HBs 抗原（HBsAg）及び HBc 抗体（HBcAb）の検査についても陰性であった。また、研究的に追加で実施した高感度 HBsAg 検査も、肝機能検査の軽度異常を示した 2011 年から 2015 年までの保管検体の検査で陰性であった。
 - HBs 抗体（HBsAb）については、問題となっている 2019 年 12 月と 2020 年 3 月の献血を除いた献血のうち、2 回のみ陽性でそれ以外の多くの献血時には陰性だった。
 - 以上を踏まえると、当該献血者は HBcAb や HBsAg が、現行の検査では検出できなかった HBV 感染症既往者であったと考えられる。
 - 2020 年 3 月の HBV-NAT 陽性時のウイルス量は定量限界未満であった。

（２）当該事例を踏まえた日本赤十字社における対応

当該事例を踏まえ、現在日本赤十字社においては、新鮮凍結血漿（FFP）の貯留保管※を利用し、献血血液のスクリーニングにおいて HBV-NAT のみ陽転した場合、遡及調査期間を超えた過去の献血のうち、貯留保管中の FFP を輸血用血液製剤として使用せず、分画製剤の原料血漿に転用する対応を行っている。

※同時製造品の赤血球製剤や血小板製剤の使用により感染が疑われた場合に、保管中の FFP の使用をとりやめることにより感染拡大を防止するために行っており、その期間は 180 日間と設定されている。

（３）今後の対応（案）について

当該事例の経過等を総合的に判断すると、本事例については、今までのウインドウ期の考え方のみでは、感染を防ぐことができない事例であったと考えられる。今般、当該事例の献血者のような、HBcAb が陽性とならない既感染者が存在し、その献血者から採血した血液から製造された輸血用血液製剤から HBV 感染が成立したと推測される事例の存在が明らかとなった。

上記を踏まえ、現在の血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインのうち、HBV の規定について改定を行う必要があると事務局としては考える。当該対応の適切性について、委員の先生の皆様にご審議いただきたい。

輸血後の感染事例とその対応について

日本赤十字社血液事業本部

1. はじめに

輸血により患者に HBV を伝播させる血液は、その血液の献血者の感染状態によって大きく二つに分けることができる。1) ウインドウ期にある血液。感染後最も早く（平均 21 日）陽性となる検査マーカーは、個別検体核酸増幅検査（個別 NAT）であり、日赤はこれで感染初期の血液を排除している。個別 NAT は極めて高感度（95%LOD；4.3IU/mL）であるが、これで捉えられない HBV 濃度の血液でも感染が起きる。日本では 2020 年までにこれが 5 例を数える。個別 NAT の次に陽性となるマーカーは HBs 抗原検査で、感染から平均 36 日かかる。2) HBs 抗原陰性の HBV 低濃度キャリア（オカルト HBV 感染者、OBI）。思春期以後に HBV に感染し、それが治癒した状態であるが、今日 HBV は一度感染すると生涯肝細胞に潜んでおり、完全に除去されることはないと考えられている。それが時々、特に高齢者や免疫能の低下した個人において、末梢血中に HBV が漏れ出すことがあり、その時の献血が輸血感染のもととなることもある。また、長期の経過中に HBs 抗原を失った慢性感染者もこの群に含まれる。このような血液は感染既往マーカーである HBc 抗体陽性で特徴づけられる。これらの血液の HBV 濃度は、個別 NAT でも捉えられないほど低い場合があるが、HBc 抗体陽性をもって排除することができる。

HBV に感染すると、HBc 抗体に後れて HBs 抗体（中和抗体）も産生され、これが肝炎治癒のマーカーとなる。HBc 抗体は低力価になってもほぼ一生検出できるのに対し、HBs 抗体価は加齢とともに下がる傾向があり、しばしば陰転化する。ただまれではあるが、HBc 抗体が先に陰性になり HBs 抗体だけが残る場合もある。さらに、HBc 抗体や HBs 抗体など一切の血清学的マーカーが消失する場合もありうる。通常、HBc 抗体は 1.0 以上を陽性、HBs 抗体は 10mIU/mL 以上を陽性と定義している。HBV 低濃度キャリアの判定は NAT 陽性と HBc 抗体陽性の二つで行い、HBs 抗体は通常考慮しない。

2. 遡及調査について

日本赤十字社では、複数回献血者の HBV NAT 陽転時において、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について（令和 2 年 3 月 31 日薬生発 0331 第 28 号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）（以下「遡及調査ガイドライン」という。）に従い、過去の献血血液から製造された血液による感染にかかる受血者の調査を行って評価・分析を実施してきた。当ガイドラインにおいては、過去のいつまでの献血血液にリスクがあるかを、HBV の血中の増殖速度や HBc 抗体の有無に基づいて定め、遡及期間として明記している。HBc 抗体が陰性で HBV NAT のみが陽転した場合は急性 HBV 感染と考え、過去 72 日以内の前回献血、及びその献血から 42 日以内の献血について遡及調査することになっている。72 日という期間は、血清学的ウインドウ期 36 日を基本とし、安全のためその二倍の数字を設けたものであり、42 日という期間は、NAT ウインドウ期 21 日を基本と

して、安全のためその二倍とした数字である。当ガイドラインに基づき遡及調査を実施してきた結果、前述のとおり 2014 年の個別 NAT 導入以降に献血された HBV NAT 陰性の血液による HBV 感染を 2020 年末までに 5 例確認している。

一方、医療機関から輸血による感染が疑われる情報を入手した際には、感染が疑われた血液と同一の採血に由来する輸血用血液について、供給停止、情報提供、製剤の回収等の対応を実施してきた。個別 NAT 導入後から 2020 年末までの間、医療機関からの感染疑い例で実際に感染が確定した事例はない。

3. 当該 HBV 陽転献血の対応

当該 HBV 感染事例にかかわる複数回献血者は、2020 年 3 月 HBV NAT が単独陽転(HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性)し、急性感染とみなされた。過去の献血を確認したところ、遡及調査ガイドラインでは HBV NAT 陽転で HBc 抗体陰性の場合は過去 72 日以内の前回献血及び前回から 42 日以内の献血について遡及調査することになっていることから、84 日前であった前回献血は遡及調査期間外で調査対象とならなかった。

4. 当該輸血後 HBV 感染症疑い報告の対応

某医療機関から、2020 年 9 月の輸血の約 4 か月後に肝炎を発症し、HBs 抗原が陽性となったことから輸血後 HBV 感染症が疑われるとの報告を受けた。(なお、当該患者は輸血約 70 日後に HBVDNA 陽性となっていたことが追加報告された。)

この第一報の報告を受け、輸血に使用された血液 24 本(いずれも個別 NAT 陰性)について、遡及調査ガイドラインに従い、輸血に使用された血液と同一の献血者のその後の献血を調査したところ、FFP の献血者 1 名が 84 日後の献血において HBV NAT が陽転していることを確認した。その HBV NAT 陽転時の保管検体と患者血液を用いて HBV DNA の塩基配列を調査したところ、PreS/S 領域を含む P 領域の前半部 1556bp、CP/PreC 領域 223bp の塩基配列が完全に一致したことから、輸血による感染と考えられた。ウイルスのジェノタイプはともに A2 であった。

なお、当該 FFP の同時製造品である赤血球製剤の受血者を調査したところ、感染は認められなかった。

5. 当該献血者の感染状況について

■年から■年までの 18 回の献血は、すべて個別 NAT 陰性(20 プール NAT でスクリーニングを実施していた■年～2014 年の分は、保管検体で個別 NAT を実施し陰性を確認)であった。■年■月に HBV NAT が陽転(定性)した時の HBV 濃度は定量限界以下であり、急性感染例とした場合、84 日前に献血された当該血液が HBV を含んでいることは、HBV の増殖速度のうえからは考えられない。

HBs 抗原及び HBc 抗体の検査履歴は、■年から■年まで 19 回の献血で二種類の

検査システム（2019年5月まではCLEIA法、その後はCLIA法）を使用して完全に陰性であった。また、研究的に追加実施した高感度HBsAg検査も、肝機能検査の軽度異常を示した[]年から[]年までの保管検体で陰性であった。

一方、HBs抗体の検査履歴は、[]年から[]年まで19回の献血のうち、[]年と[]年の2回、CLEIA法にてわずかに陽性（[]と[]mIU/mL）であった。感染の原因となった当該献血では[]mIU/mL、HBV NAT陽転時の献血は[]mIU/mLであった。

総じて、本献血者はHBc抗体やHBs抗原が、現行の血清学的検査では検出できないほど低いレベルのHBV感染既往者であった可能性がある。なお、当該血液を輸血された患者では、明瞭なHBc抗体が検出されている。

また、当該献血者の現在の感染状況にかかる調査を行ったが、現時点では協力が得られていない。

6. 今後の対応

複数回献血者が献血血液の検査において病原体マーカーが陽転した場合の遡及調査は、遡及調査ガイドラインに基づき、決められた遡及調査期間の過去の献血血液について実施し、調査対象の献血血液から製造された輸血用血液に出庫停止等の対応をしている。その遡及調査期間は、前述のとおり、血清学的ウインドウ期及びNATウインドウ期をもとに設定されている。

また、現在の献血血液のHBVスクリーニング検査は、主としてHBV NATで新規感染を、HBc抗体で既往感染を検出するロジックである。

しかし、本事例の献血者は、HBc抗体が陰性であるため、現在の献血血液のHBVスクリーニング検査のロジックでは、急性感染の時期にあると判定され、感染既往とは判定されない感染事例と考えられる。

今後、同様の事例の発生について注視し、遡及調査の仕方を変更する必要がでてくる可能性があるが、同様の事例が発生した場合の安全対策としてFFPの貯留保管を利用した暫定的な対応を実施することとした。

FFPの貯留保管は、同時製造品の赤血球製剤や血小板製剤の使用により感染が疑われた場合に、保管中のFFPの使用を取りやめることにより感染の拡大を防止するためのものである。しかしながら今回の事例に鑑みて、献血血液のスクリーニングにおいてHBV NATのみ陽転した場合、遡及調査期間を超えた過去の献血のうち、貯留保管中のFFPを、輸血用血液製剤として使用せず、分画製剤の原料血漿に転用する対応を行っている。

令和3年7月27日
令和3年度第2回安全技術調査会

輸血後の感染事例と その対応について

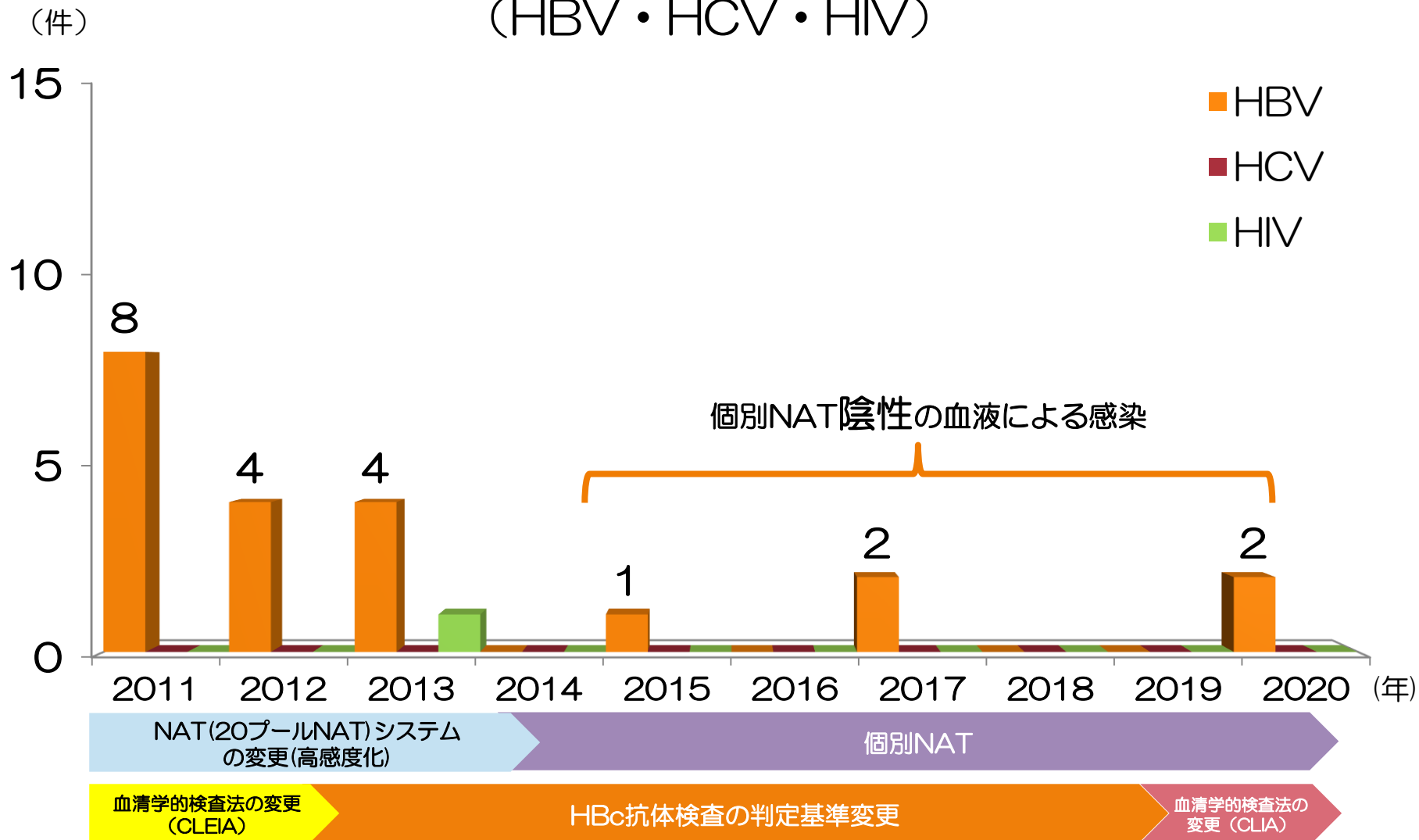
日本赤十字社血液事業本部

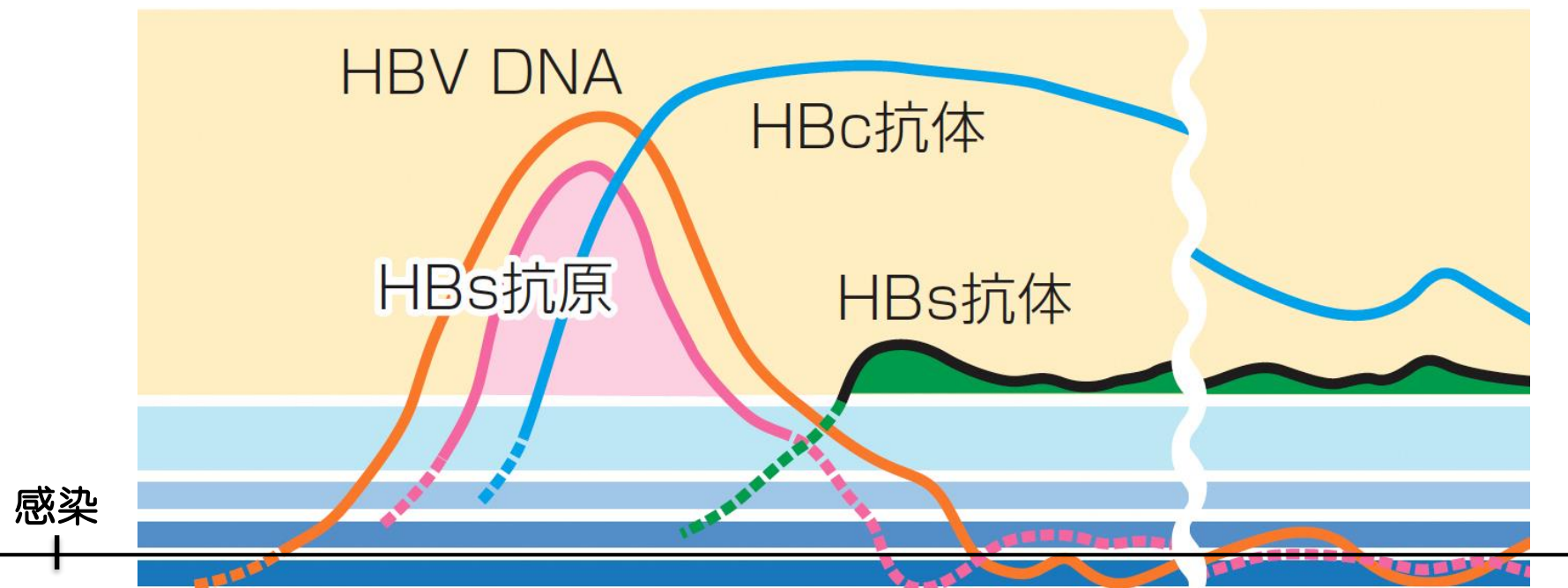


日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

はじめに

採血年別に見た輸血後感染症の発生状況 (HBV・HCV・HIV)





平均21日間 個別NATのウィンドウ期

42日間 個別NAT陽転時の遡及調査期間

平均36日間 血清学的検査（HBsAg）のウィンドウ期

72日間 血清学的検査陽転時の遡及調査期間

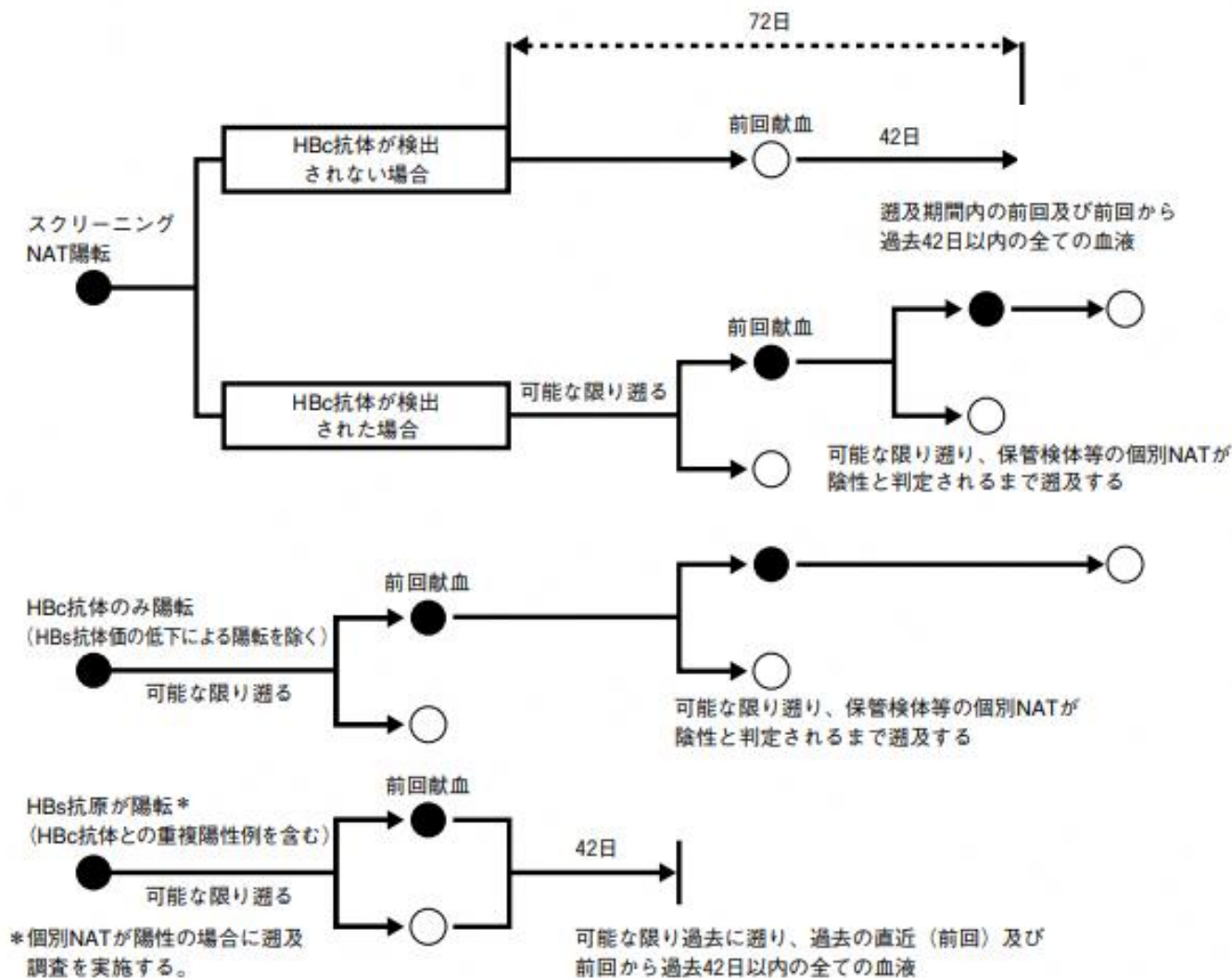
遡及調査について

遡及調査期間（遡及調査ガイドライン）

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<u>(1) HBc 抗体が検出された場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>(2) HBc 抗体が検出されない場合</u> 遡及期間は 72 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。	<u>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合</u> 追加試験としての中和試験※及び個別 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験 <u>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。

資料 1-3

HBV検査陽転時の遡及調査



「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（献血者発）

◆ 過去の献血に係る個別NATの実施（過去の献血がプールNATの場合）

- 献血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の献血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプールNATの場合は保管検体の個別NATを実施する。
- なお、遡及調査期間は別紙3のとおり（前述の表）

◆ 同時製造品の供給停止または回収及び医療機関等への情報提供

- 供給前であれば当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来（同時採血分に限る）する輸血用血液製剤等について供給を直ちに停止する。
- 供給後であれば供給した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、情報提供を行う。
- なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については医療機関発と同様に対応する。

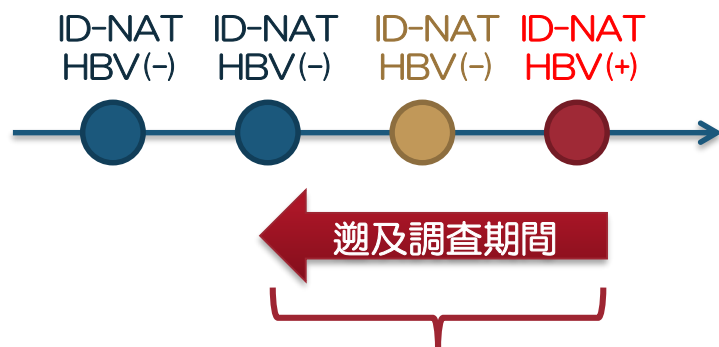
供（献）血者の感染が判明した場合の遡及調査手順

複数回献血者の陽転情報



献血者

過去の献血時の検査結果



遡及調査期間内の献血
による製剤が調査対象

陽転したマーカーの種類に応じて感染
リスクを判断し、**遡及調査期間内の献
血について**遡及調査を実施する

- 遡及調査期間内にある献血より製造された製剤
に対して日赤内の在庫は供給停止とする
- 既に医療機関へ供給されていた場合は医療機関
へ使用状況を確認し使用前であれば回収する
- 使用されていた場合は、感染の有無の確認及び
受血者のフォローアップを医療機関に依頼する
- 原料血漿については、個別NAT陽性の場合のみ
情報提供する。

個別NAT陰性の血液によるHBV感染事例

いずれも個別HBV NAT陽転の前回献血血液の遡及調査により判明した、
個別NAT陰性血液による感染である

	1 (2015年)	2 (2017年)	3 (2017年)	4 (2020年)	5 (2020年)
原因血液製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤	血小板製剤
次回HBV陽転 献血時の HBVDNA濃度	217 IU/mL	34.4 IU/mL	4.24 IU/mL	810 IU/mL	次々回 48.9 IU/mL (次回はMPX のみ陽性)
次回献血までの 献血間隔	31日	20日	14日	23日	次々回29日 次回15日
HBV Genotype	A2	C2	A2	A2	A2

【参考】Procleix Ultrio Elite Assay (Grifols) 95% LOD
 HBV・HCV・HIV（スクリーニング検査）：HBV 4.3 IU/mL
 HBV-DNA検査：4.5 IU/mL

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（医療機関発）-1

同時製造品の供給停止または回収及び医療機関への情報提供

- ◆ **供給前**であれば当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来（同時採血分に限る）する輸血用血液製剤等について供給を直ちに停止する。
原料血漿については保管検体の個別NATで陰性と判明した時点で、供給を再開する。
- ◆ **供給後**であれば供給した医療機関に対して、直ちに連絡を行い、情報提供を行う。一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、保管検体で個別NAT陽性の場合に行う。
 - **対象製剤が未使用の場合**
医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う。
 - **対象製剤が使用されていた場合**
医療機関に受血者（患者）の輸血前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告（速報）を届ける。

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」 による対応（医療機関発）-2

因果関係の確認

◆ 輸血用血液製剤にかかる保管検体の個別NAT

- 当該輸血用血液製剤が個別NATでスクリーニングされていない場合は保管検体について個別NATを行う。
- 感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別NATでスクリーニングされ、当該献血者がその後に献血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT結果の代わりに、その後の献血スクリーニング結果をもって評価することができる。

供（献）血者への事後検査依頼

- 当該輸血用血液製剤の献血者（再度献血に来た者は除く。）に対して該当する病原体について患者の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査を受けるよう協力を依頼する。
- 対象は指針に基づく陽転例に係るHBV及びHCV感染例とする。

医療機関発の遡及調査対応手順



輸血された患者（受血者）
の陽転情報



輸血用血液の献血者の
過去の検査結果

(輸血した血液=当該血液)

ID-NAT ID-NAT ID-NAT ID-NAT
HBV(-) HBV(-) HBV(-) HBV(-)

保管検体は調査しない
(スクリーニングID-NAT
の結果で評価する)

次回献血なし

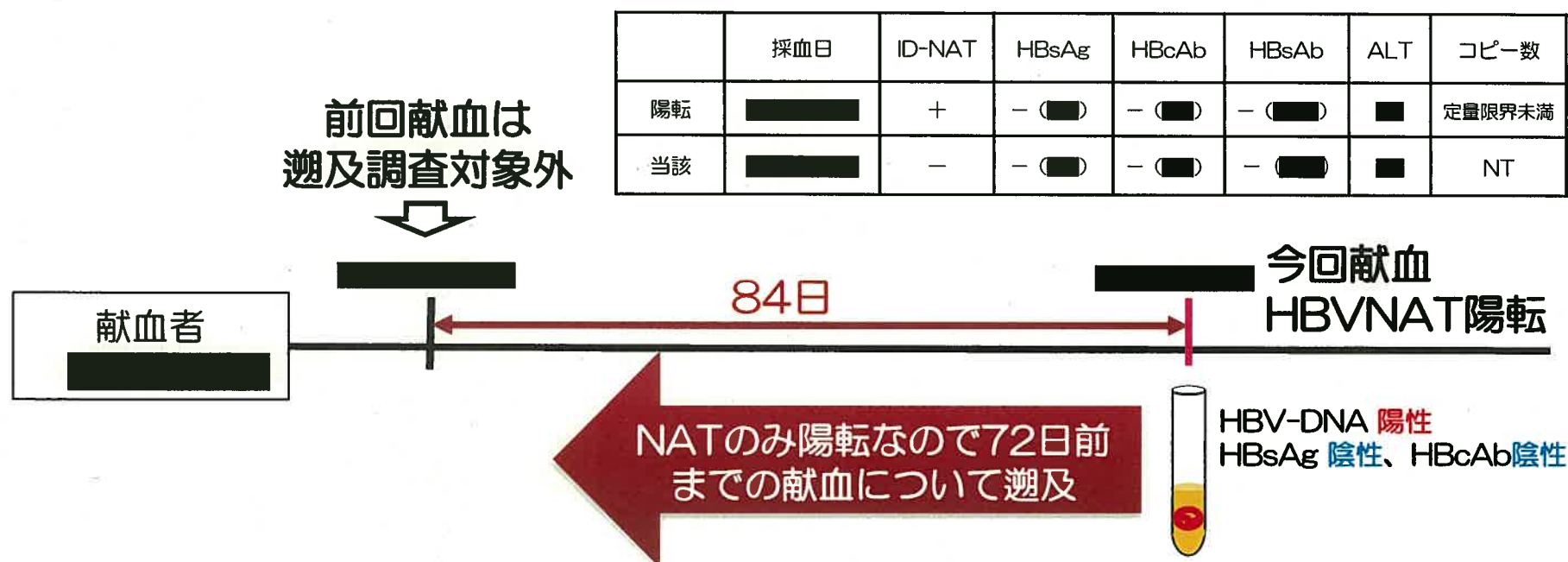
当該がWP献血の可能性あり(当該血液の同時製造品が供給されていた場合、情報提供)

次回献血あり

HBV陰性：当該血液はWP献血の可能性なし(情報提供なし)
HBV陽性：遡及調査ガイドラインに従い遡及調査を実施(情報提供あり)

当該HBV陽転献血の対応

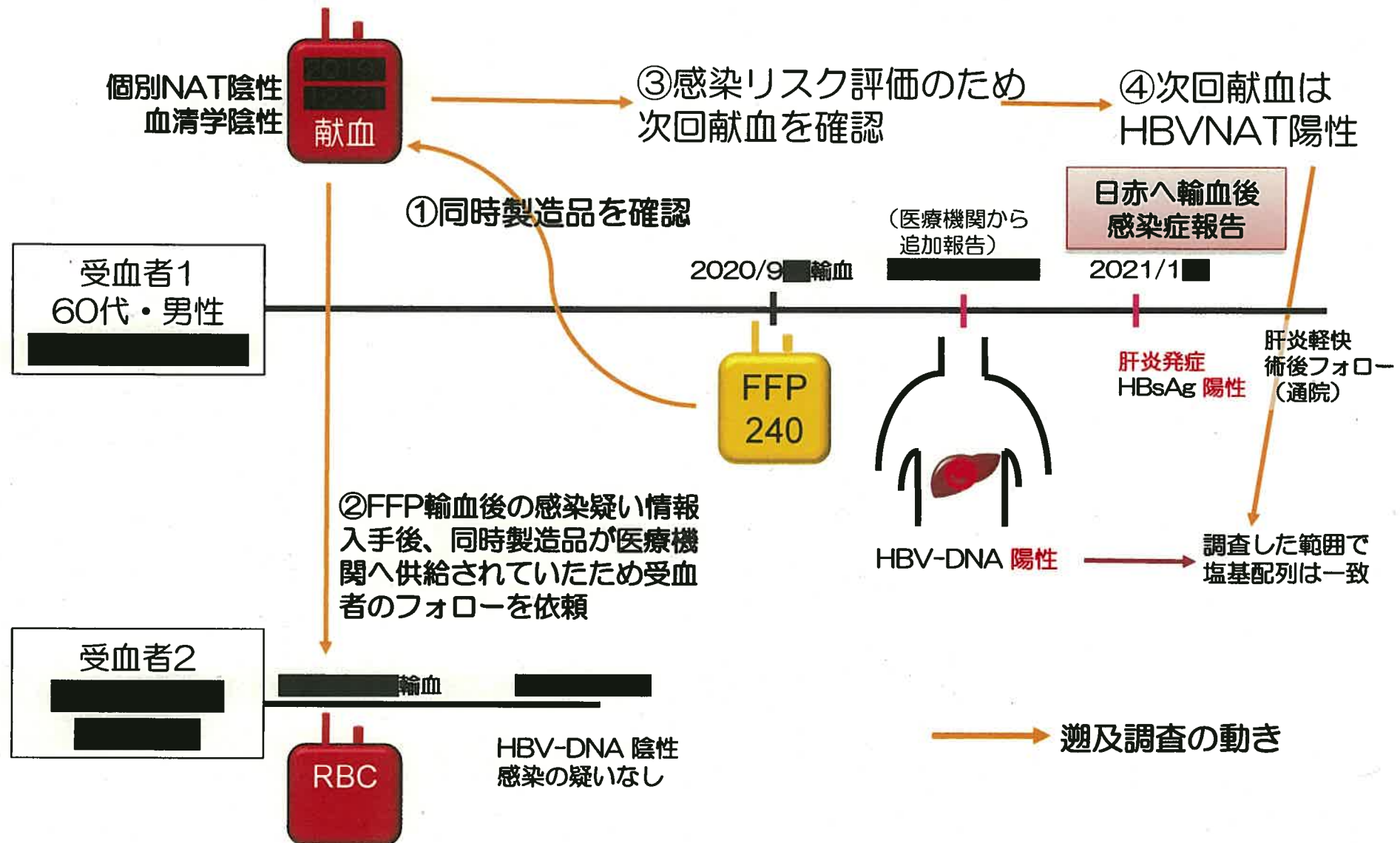
当該献血者の献血状況と遡及調査



前回献血血液は、HBVNATのみ陽転にかかる遡及調査の範囲外であり、感染リスクの評価は「個別 NAT は陰性で、ウィンドウ期間内に採血された可能性が低い血液から製造された血液製剤等」である。

当該輸血後HBV感染症疑い報告 の対応

当該輸血後HBV感染報告（医療機関発）



輸血後HBV感染症例概要 (2021)

患者情報：60代男性

原疾患等：

輸血：FFP 8本、赤血球 15本、血小板 1本

日時	間隔※ (日)	処置・経過
	-7	HBsAg (-)
	-1	HBcAb (-)
	〇 (輸血日※)	HBV-DNA (-)、HBsAg (-)、HBsAb (-)、HBcAb (-)、手術・輸血施行
	72	HBV-DNA (+)
	121	HBsAg (+) 急性肝炎を指摘
	122	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)、HBsAb (-)、HBcAb (+) 肝炎治療のため転院
	146	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
	153	HBV-DNA (+)、HBsAg (+)
	154	退院
	187	エンテカビルによる通院加療継続

肝機能値

間隔※ (日)	-923	-7	〇 (輸血日※)	2	30	121	153
AST/GOT (IU/L)	47	19	48	32	18	1058	95
ALT/GPT (IU/L)	49	23	17	15	20	1255	266

輸血後HBV感染症例概要（2021）

◆ 輸血患者：3～4か月後に肝炎を発症

- HBsAg陽性、HBcAb陽性
- 輸血2ヶ月後にHBV DNA陽性
- エンテカビルにより治療し肝炎軽快

◆ 献血者の陽転時の血液のHBVと輸血患者のHBVを比較

- とともにGenotype A
- PreS/S領域を含むP領域の前半部1556bp、CP/PreC領域223bpの塩基配列は完全一致（Genotype A2）
- 塩基配列に、他と区別されるような目立った変異はない
- 患者HBVは20%以上の spliced variant を含むが、献血者HBVにはその変異型は見つからなかった

当該献血者の感染状況について

当該献血者の原料血液検査履歴及び研究的調査結果

No.	採血日	NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	保管検体 NAT	高感度 HBsAg	HBeAb	備考
1	■■■■■	+ (測定限界以下)	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	陽転献血
2	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	被疑薬
3	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
4	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
5	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
6	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
7	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
8	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
9	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
10	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
11	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
12	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
13	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
14	■■■■■	—	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
15	■■■■■	NT■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
16	■■■■■	NT■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
17	■■■■■	NT■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
18	■■■■■	NT■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	
19	■■■■■	NT■■■	■■■	■■■	■■■	■■■	■	■	■	

まとめ

- 複数回献血者が献血血液の検査において病原体マーカーが陽転した場合の遡及調査は、遡及調査ガイドラインに基づき、決められた遡及調査期間の過去の献血血液について実施し、調査対象の献血血液から製造された輸血用血液に出庫停止等の対応をしている
- 遡及調査期間は、血清学的ウィンドウ期及びNATウィンドウ期をもとに設定されている
- 献血血液のHBV検査は、主としてHBV NATで新規感染を、HBc抗体で既往感染を検出するロジックである
- 本事例の献血者は、HBc抗体が陰性であるため、現在の献血血液のHBVスクリーニング検査のロジックでは、新規の急性感染の時期にあると判定され、感染既往とは判定されない極めて稀な感染事例と考えられる。
- 今後同様の事例の発生について注視し、遡及調査期間の変更の必要性について検討する必要がある。

今後の対応

- FFPの貯留保管は、同時製造品の赤血球製剤や血小板製剤の使用により感染が疑われた場合に、保管中のFFPの使用を取りやめることにより感染の拡大を防止するためのものである
- 暫定的な安全対策として、献血血液のスクリーニングにおいてHBV NATのみ陽転した場合、遡及調査期間を超えた過去の献血のうち、貯留保管中のFFPを、輸血用血液製剤として使用せず、分画製剤の原料血漿に転用する対応を行っている

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

平成17年3月
(令和2年3月一部改正)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課

目次

- 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

ー情報提供のケースー

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

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

イ コントロールサーベイの実施

(3) 供（献）血者の対応

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

イ 細菌

<血漿分画製剤>

1 基本的考え方

平成 16 年 8 月 15 日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾（以下「日赤作成ガイドライン」という。）は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については日赤作成ガイドラインに係る通知（「血液製剤の遡及調査について」）¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

平成 16 年 7 月の「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、平成 16 年 9 月 17 日付け「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかにし、国として遡及調査をより円滑に実施するために平成 17 年 3 月「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成された。

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供（献）血者の過去の供（献）血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供（献）血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

（1） 病原体

HBV、HCV 及び HIV とする。

なお、梅毒トレポネーマについては、(1)世界的にも 30～40 年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲が

ら除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿（以下「輸血用血液製剤等」という。）並びに血漿分画製剤（遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。）とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供（献）血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合（以下「供血者発」という。）

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者（患者）の病原体感染が疑われた場合（以下「医療機関発」という。）

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第8条に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第9条に基づく「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成25年厚生労働省告示第247号）第六及び第七に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第68条の21に基づき、血液製剤の有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解を得るよう

努めなければならない。

- 医薬品医療機器等法第 68 条の 22 第 3 項及び第 4 項に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存（20 年）することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施

医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、受血者（患者）に対して輸血用血液製剤投与前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」（改訂版）³⁾（以下「指針」という。）の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定（別紙 1）に基づいて行う^{※注 1、2}。医療機関は、患者検体の保存を指針 VI の 4. に基づいて行うことが望ましい。

(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

医療機関は(1)輸血用血液製剤投与前後に指針に則って行った検査結果が陽転した場合又は(2)血漿分画製剤投与前後の感染症検査結果等によって製剤を投与された患者に感染症が疑われた場合は、医薬品医療機器等法第 68 条の 2 に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※注 3}に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造販売業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、同法第 68 条の 10 第 2 項^{※注 4}に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「医薬品医療機器総合機構」という。）に副作用等の報告（以下「副作用感染症報告」という。）を行うことが必要である。

イ 感染症が疑われた受血者（患者）等のフォロー

感染症が疑われた当該受血者（患者）等に、その後、病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供するよう努めることが必要である。

(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

<輸血用血液製剤>

○医療機関発

他の医療機関において副作用感染症報告が行われた製剤と同一供（献）血者由来^{※注 5}の輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

○供血者発

供血後の検査により病原体の感染が判明した供（献）血者から過去に採取された血液に由来する輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

＜血漿分画製剤＞

遡及調査に伴い、当該製剤の製造後に個別 NAT 陽性となった血液が原料血漿に混入していたことが判明した場合であって、ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善及び原料プールを製造した際の検査に係る措置が適切に講じられない等の製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合のほか、その他の事情により感染症発生との因果関係が否定できない場合の当該製剤（ロットが同一のもの）が製造販売業者等から当該医療機関に提供されていた場合

遡及調査に伴い、日本赤十字社等の製造販売業者等から医療機関へ情報提供があった場合、医療機関は以下の手順に従って対応する（「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」⁴⁾ 参照）。

ア 対象製剤が未使用の場合

対象製剤が未使用であることを日本赤十字社等の製造販売業者等に連絡し、回収させる。なお、緊急時の場合においては、患者の救命を優先させるものとする。

イ 対象製剤が使用されていた場合

（ア） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われている場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を実施している場合を含む）

① 患者が非陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対して、輸血（又は投与）前後の感染症検査結果及び対象製剤が投与された事実を知らせる※注⁶とともに、その後も患者の健康状態について、少なくとも輸血（又は投与）後6か月間、患者の病態等必要に応じて引き続き、注意深くフォローアップすることが望まれる。

② 患者が陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価（別紙2）の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供する※注⁶。対応は、5（1）に準ずる。

（イ） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を特段実施していない

場合を含む)

受血者（患者）に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価（別紙２）の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者（患者）の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明する。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記（ア）に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供するように努めるものとする。

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）

日本赤十字社は、医療機関から情報提供（報告）があった場合、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第 68 条の 9 第 1 項に基づき、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

供給前であれば、感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※注 5}する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給を直ちに停止する^{※注 7}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、直ちに連絡を行い、別紙 2 に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別 NAT 陰性の場合にも、医療機関への情報提供は書面で行うこととし、その対象は日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別 NAT 陽性の場合に行うこととする。

（ア） 対象製剤が未使用の場合

<輸血用血液製剤>

医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う。この際、医療機関における輸血治療に支障を来さないよう、円滑に代替品を提供するように努めるものとする。

<原料血漿>

製造販売業者に対して、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る

保管検体で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄を依頼する^{※注}
8。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、当該医療機関に当該受血者（患者）の輸血用血液製剤投与前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告（速報）を届け出る。なお、これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構及び同一供血者由来^{※注}5の血液を供給した全ての医療機関に提供する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（続報）を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血用血液製剤投与前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血用血液製剤投与前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約2mL）の検査を実施するよう依頼することとする。

この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT

当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされていない場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体について個別 NAT を行う。

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に供（献）血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供（献）血スクリーニング結果をもって評価することができる。

(イ) 塩基配列の確認

上記（ア）が陽性であって、医療機関から入手した受血者（患者）の輸血用血液製剤投与後3か月程度の血液で NAT を行い、陽性の場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者（患者）保管血液（輸血後）中のウイルスの塩基配列を確認する。

ウ 供（献）血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供（献）血者（再度供（献）血に来た者は除く。）に対して、該当する病原体について受血者（患者）の感染原因の把握が必要であるこ

とを伝え、確認検査^{※注⁹}を受けるよう協力を依頼する。

供（献）血者に協力依頼を行い確認検査結果が得られたとき又はその後当該供血者が献血に訪れ供（献）血スクリーニング検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の続報として、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告する。

（ア） 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者（患者）がHBV又はHCV感染例の場合。

なお、HIVの取扱いについては、現在、日本赤十字社が供（献）血者に検査結果の通知を行っていないことから、対象から除外する。

（イ） 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に拘わらず、遡って依頼する。

（ウ） 供（献）血者に対する事前周知

供（献）血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておく。

（エ） 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性（当該供（献）血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※注¹⁰}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等）を十分説明するとともに検査の実施は供（献）血者の同意を前提とする。

また、供（献）血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。

なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供（献）血者が未成年者の場合、保護者の同意（又は配慮）を必要とする（当該者に対する協力依頼は極力、他の供（献）血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。）。
- ② 供（献）血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行うが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する（本人の意思を尊重する。）。

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

当該輸血用血液製剤等の供（献）血者の個別 NAT 陽性の場合は、後述（２）により対応する。日赤作成ガイドラインを適用する。

（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）

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする（「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」⁵⁾ 及び日赤作成ガイドライン参照）。

[対応の前提]

供血血液等の保管

日赤作成ガイドラインに示す遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、供血血液及び原料血漿を保管するとともに、供（献）血者、輸血用血液製剤及び原料血漿に係る供給及び使用に関する記録等を保管することとする。

ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施

供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の供血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。

なお、遡及調査期間は別紙 3 のとおり（日赤作成ガイドライン参照）。

イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者へ供給前であれば 6（1）アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、別紙 2 に示す情報提供を行う^{※注 11}。

なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については、それぞれ 6（1）ア（ア）及び（イ）と同様にする。

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

遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤（ロット）を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管する。

なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV 及び HIV に係る NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない（なお、当該製造販売業者等以外の機関で実施していても構わない）。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。
また、必要な書類等を整理・保存しておく。

また、特にウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図る。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについて NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない。また、当該 NAT の検出限界が 100IU/mL の精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておく。

(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）

製造販売業者等は、医療機関から情報提供があった場合、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第 68 条の 9 第 1 項に基づき、速やかに以下の対応を行う（「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁶⁾（以下「4 課長通知」という。）参照）。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造販売業者等が保管している当該製剤に係る保管検体（上記前提に記載）について、該当する病原体の NAT を行っていない場合は、NAT を行う。

医療機関において指針に従った検査を行っていない場合であって、患者保管血液がある場合は、当該医療機関が実施するか、又は医療機関が実施しない場合はプライバシーに配慮した上で検体入手できるよう依頼し、製造販売業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構から、(1) 患者の健康情報の収集、(2) 同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、(3) 医療機関及び製造販売業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省又は 医薬品医療機器総合機構に報告することとする。

(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）

製造販売業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※注 12} から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体等で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※注 8}（4 課長通知参照）。

なお、以下の場合、速やかに厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課へ報告すること。

- (ア) 遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合
- (イ) 原料のプールを製造した際の検査で NAT 陽性が判明した場合

(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）

製造販売業者等は、医療機関から副作用感染症報告又は日本赤十字社等原料血漿製造業者から情報提供があった場合、速やかに以下の対応を行う（4 課長通知参照）。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合であって、上記前提3及び4に掲げる措置が講じられない等製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合、又は当該製剤と感染症発生との因果関係が否定できない場合^{※注13}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、直ちに当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙2に示す情報提供を行う。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う^{※注14}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構並びに同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関及び血漿分画製剤の製造販売業者等に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における血液製剤投与前後の感染症検査には、医療機関における整備状況や費用面から院内で実施できない検査項目がある。特に、十分な標準化がなされていないと考えられる NAT 及び HCV コア抗原検査にあつては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施しており、衛生検査所はこれらの取組に協力する。

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

医療機関及び製造業者等から医薬品医療機器総合機構への副作用感染症報告（速報）において、劇症化例や死亡例など重大で緊急な対応が必要な場合、薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、関係各課が連携して、今後の対応を検討するとともに、上記以外の例については定例会で状況を説明する。この際、個人情報の保護等に留意するものとする。

イ コントロールサーベイの実施

衛生検査所の協力を得て、指針に基づく輸血前後の感染症検査のうち、必要な検査項目についての感度向上及び標準化に努めるものとする。

(3) 供（献）血者の対応

医療機関等から輸血用血液製剤に係る副作用感染症報告がなされた場合、日本赤十字社から当該輸血用血液製剤の供血者に対して、報告された病原体に係る感染の可能性があることを連絡し、確認検査を行うよう依頼を行うことがあるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

医療機関発の遡及調査については、報告のあった全てのウイルスに係る対応が、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

供（献）血者発については、以下の対策が実施されている。

○ HEV への対応

血液を介した HEV 感染症例が報告されている。HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例 NAT を実施し、NAT 陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を試行的に実施す

る。通常、E 型肝炎は慢性化しないことや HEV-RNA 持続陽性期間（約 3 ヶ月間）を考慮して、遡及期間は 6 ヶ月間とする。

イ 細菌

（ア） 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる（冷凍は不可）。

なお、使用後数日経過しても受血者（患者）に感染症発症のない場合は廃棄しても差し支えないこととする。

② 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）の血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、日本赤十字社の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者（患者）に病状の変化等があったことを知った場合は、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

③ 臨床菌株等の保管及び調査協力

受血者（患者）の血液培養で菌が同定された場合には、菌株又は菌株を含む培地を適切に保管する。後述（イ）②菌型の同定の必要がある場合には、日本赤十字社に提供し、調査に協力する。

（イ） 日本赤十字社の対応

医療機関において、受血者（患者）の血液培養を行っていなかった場合は、実施するよう依頼する。

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

＜「使用済みバッグ」の提供を受けた場合＞

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

＜「使用済みバッグ」の提供を受けなかった場合＞

日本赤十字社は、当該製剤と同一供（献）血者に由来し、同時に採血された血漿等を用い、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液

培養の実施を依頼する。

② 菌型の同定

血液培養の結果、受血者及び供（献）血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

＜血漿分画製剤＞

医療機関発及び供（献）血者発のいずれの場合も、血漿分画製剤に係る遡及調査の実施は製造販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEV のような被膜（エンベロープ）のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、本ガイドラインの対象ウイルスと同様の対応が必要と考えられる。

今後、早急に対象ウイルスの NAT 標準化（国内標準品の整備等）と十分な除去・不活化技術の開発が求められる。

なお、ヒトパルボウイルス B19 については、(1)日本赤十字社が原料血漿の製造段階でウイルス量の高いものを除外している、(2)当該検査を導入後、国内原料を用いた血漿分画製剤では、感染症が確認されていない、(3)抗体陽性者が多く、原料プールの段階で結果として失活してしまうと言われていることから、当面、遡及調査の対象としなくて良いと考える。

「輸血療法の実施に関する指針」の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定**ii. B 型及び C 型肝炎ウイルス感染**

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、早ければ輸血後 2 ～ 3 か月以内に急性肝炎を発症する。また、肝炎の臨床症状又は肝機能の異常所見を把握できなくても肝炎ウイルスに感染している場合がある。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、関係学会のガイドライン等を参考として、肝炎ウイルス関連マーカーの検査等を行う。

iii. ヒト免疫不全ウイルス感染

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、後天性免疫不全症候群（エイズ）の起因ウイルス（HIV）感染では、感染後 2 ～ 8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、輸血後 2 ～ 3 ヶ月以降に抗体検査等を行う。

「製造業者等が医療機関等へ提供する情報について」**1 遡及調査に至った経緯に関する情報**

医療機関に納入された血液製剤等が、ウインドウ期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。

2 対象となる血液製剤等に関する情報

対象製剤に係る以下の情報。

- (1) 名称
- (2) 製造番号、医療機関への納入年月日、納入数量
- (3) 対象製剤の原料となった血液の供（献）血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
- (4) 対象製剤の原料となった血液について製造業者等が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
- (5) 対象製剤の原料となった血液を供（献）血した後に供（献）血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
- (6) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果

3 危惧される具体的な健康被害に関する情報

- (1) 上記2の(3)～(6)に掲げる結果に基づき、対象製剤について当該製造業者等がリスク評価（別添1参照）を行った結果。
- (2) 医療機関が当該製造業者の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別添2に規定する当該製造業者における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 当該製造業者等担当者に関する情報

当該製造業者等において医療機関との連絡の窓口となる担当者の氏名、連絡先等

遡及調査における感染リスクの評価について

対象製剤について、以下の分類を参考にリスク評価を行うものとする。

○ウイルス等の混入が確認された血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT で陽性となった血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が高い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウインドウ期間内に採血された可能性が高い血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が低い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウインドウ期間内に採血された可能性が低い血液から製造された血液製剤等。

供（献）血血液について日本赤十字社が実施する
病原微生物検査に関する技術的基礎情報

1 病原微生物検査の内容に関する情報

各病原微生物検査の内容（検査法の名称、原理等）に関する情報。

2 ウインドウ期に関する情報

各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。

3 病原微生物検査の精度に関する情報

各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。

（1） 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

（2） 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報

ア 検出限界

イ NATについては、使用しているプローブの種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先、ジェノタイプへの対応等

ウ 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先等

（3） 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

ア 標準品における再現試験結果等

4 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

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。

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<u>(1) HBc 抗体が検出された場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>(2) HBc 抗体が検出されない場合</u> 遡及期間は 72 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。	<u>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合</u> 追加試験としての中和試験※及び個別 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験 <u>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。
HCV	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。	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。
HIV	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。	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。

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

※スクリーニング NAT 及び血清学的検査の重複陽転事例の場合は、血清学的検査陽転時の遡及調査期間とする。

※医療機関からの感染症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、スクリーニング NAT 陽転時の前回血液と同様に扱う。

脚注の説明

※注 1 頻回受血者（患者）の場合、3 か月に 1 回程度を目安に実施することが望まれる。なお、年余にわたって輸血を受けると予想される患者には、HB ワクチンの実施が望ましい。

※注 2 検査項目の中には核酸増幅検査（以下「NAT」という。）等外注が必要なものもあることから、衛生検査所における感度及び特異度の確認も求められる（7（1）及び（2）イ参照）。

※注 3 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※注 4 医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項では厚生労働大臣への報告を規定しているが、同法第 68 条の 13 第 1 項及び第 3 項並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）第 64 条の 2 の規定により、医薬品医療機器総合機構に報告することとされている。

※注 5 同時採血分に限る。

※注 6 患者の対応においては以下のことに留意すること。

＜輸血用血液製剤＞

- 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全には排除できないこと。同時に HBV の感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血用血液製剤以外の原因もあり得ること。
- 患者に対する輸血用血液製剤投与前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血用血液製剤を投与した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

＜血漿分画製剤＞

○ 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血漿についてミニプール NAT あるいは個別 NAT を実施し、ウイルスの DNA 又は RNA が検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプールあるいは個別 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数 9 以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※注 7 原料血漿については保管検体の個別 NAT で陰性と判明した時点で、供給を再開する。

※注 8 血漿分画製剤の製造業者等に供給後であっても、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数が 9 以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されているとみなし、当面は個別の分離血漿の段階にある原料血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないこととする。

ただし、原料のプールを製造した際、実施した NAT で陽性となった場合は使用しないこととする。この際、国内標準品等を利用して、原料プールでの NAT の感度を評価すること。

※注 9 HBV 関連検査：HBV-DNA、HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体検査

HCV 関連検査：HCV-RNA、HCV 抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※注 10 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全には否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成 16 年 4 月 1 日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う⁷⁾。

※注 11 原料血漿に係る個別 NAT の結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。

※注 12 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

※注 13 このような場合には、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告すること。

※注 14 医薬品医療機器等法に基づく回収報告は本ガイドラインに関わらず別途行うものとする。

参考

- 1) 「血液製剤の遡及調査について」（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 号通知）
- 2) 血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（平成 16 年 9 月 17 日付け薬食発第 0917005 号）
- 3) 「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（令和 2 年 3 月〇日付け薬生発 03〇第〇号）
- 4) 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 号通知
- 5) 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 号通知
- 6) 平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号
- 7) 生物由来製品感染等被害救済制度

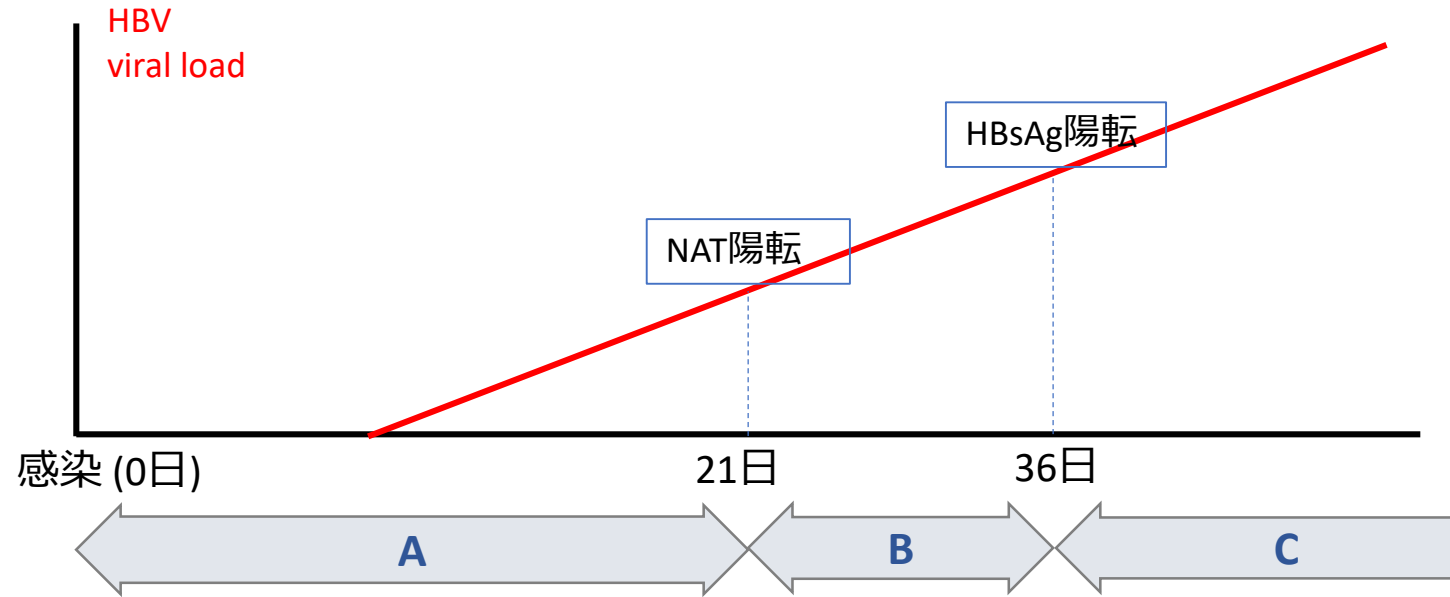
令和3年9月8日
令和3年度第7回採血事業浜口班

逆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）

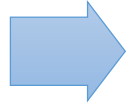
- 献血者への適切な説明（感染既往のわずかな可能性と、献血のお断り）

- 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

- ー 情報提供のケースー
- 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 ウインドウ期）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）

【ウィンドウ期血液への対応】

- Genotype Aの倍加時間3.4日を考慮し、ウィンドウ期を、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ウィンドウ期を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曰赤基準 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	（ウィンドウ期、急性肝炎期、OBIのいずれの可能性も考えられる） 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。 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。	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。 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。

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	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。	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。
HIV	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。	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。

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

令和3年 8月23日
令和3年度第6回採血事業浜口班

令和3年度第3回安全技術調査会
参考資料 8

諸外国におけるHBV逆及調査運用状況

日本赤十字社 血液事業本部

HBV陽転時の遡及調査

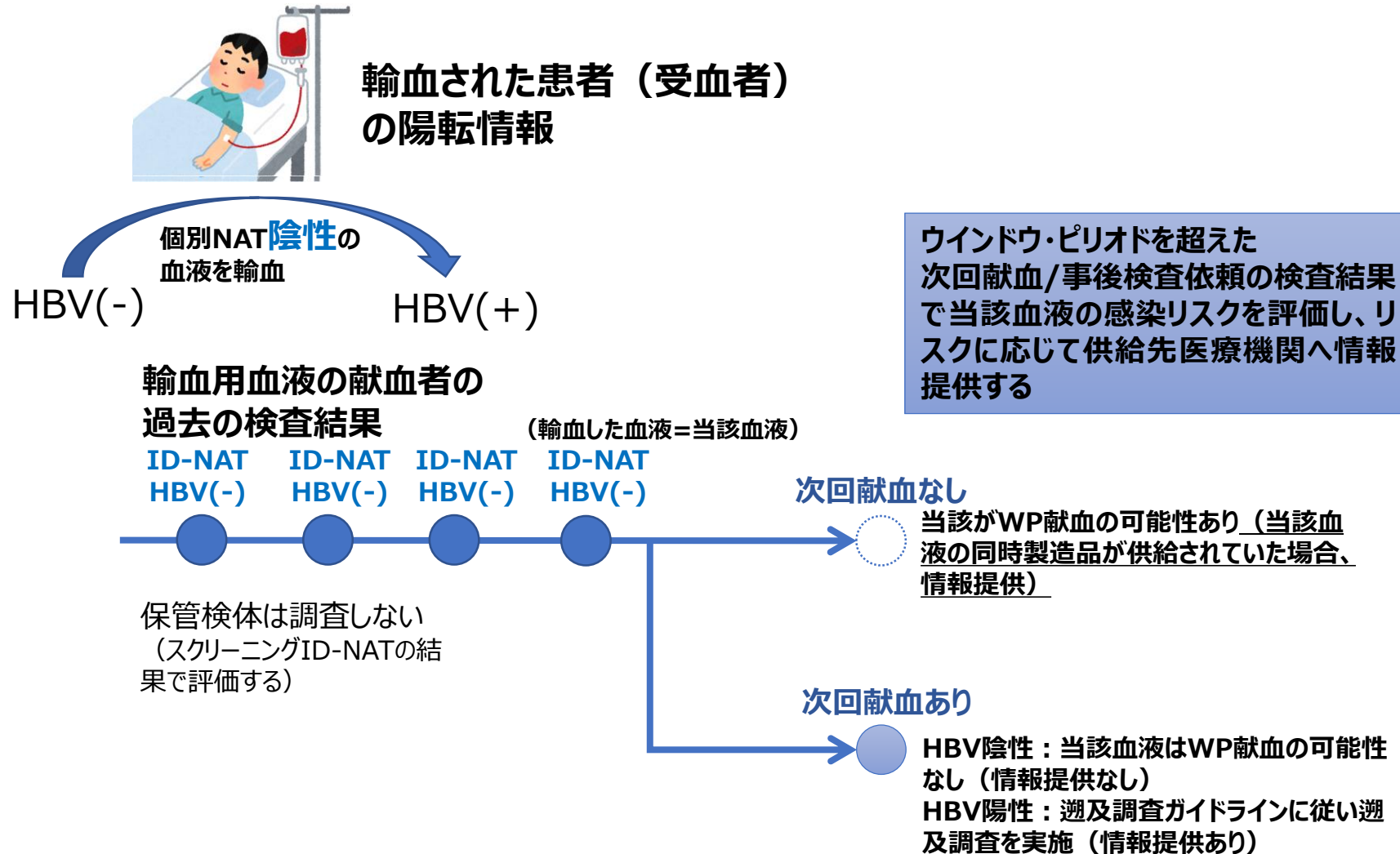
国/地域	遡及調査	遡及調査期間	遡及調査内容
米国FDA	実施しない	—	—
英国JPAC	実施する (ガイドライン上は血清 学陽転時で規定)	直近の検査陰性献血まで	供給先医療機関へ情報提供、受 血者の特定、受血者の検査

令和3年9月8日
令和3年度第7回採血事業浜口班
補足資料

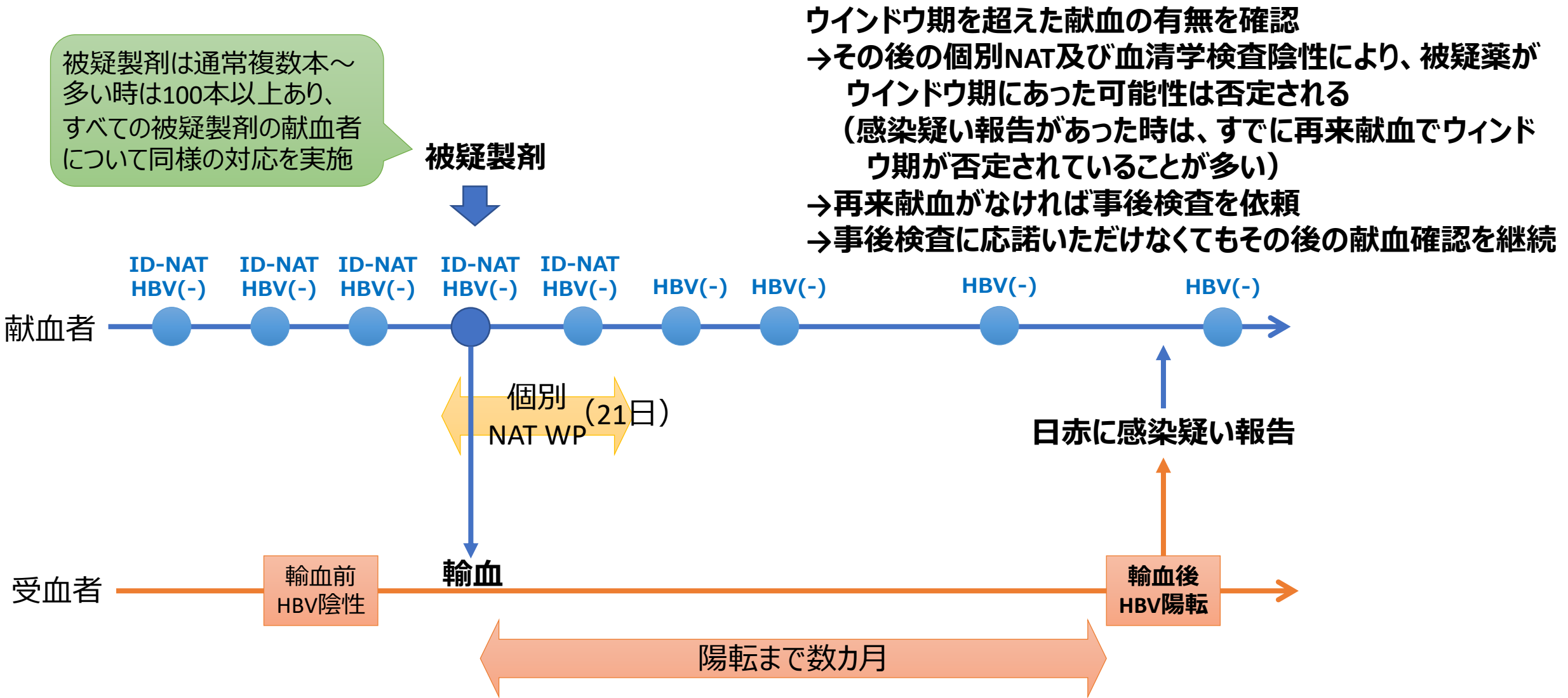
医療機関発の感染疑い報告 の対応について

日本赤十字社 血液事業本部

医療機関発の遡及調査対応手順

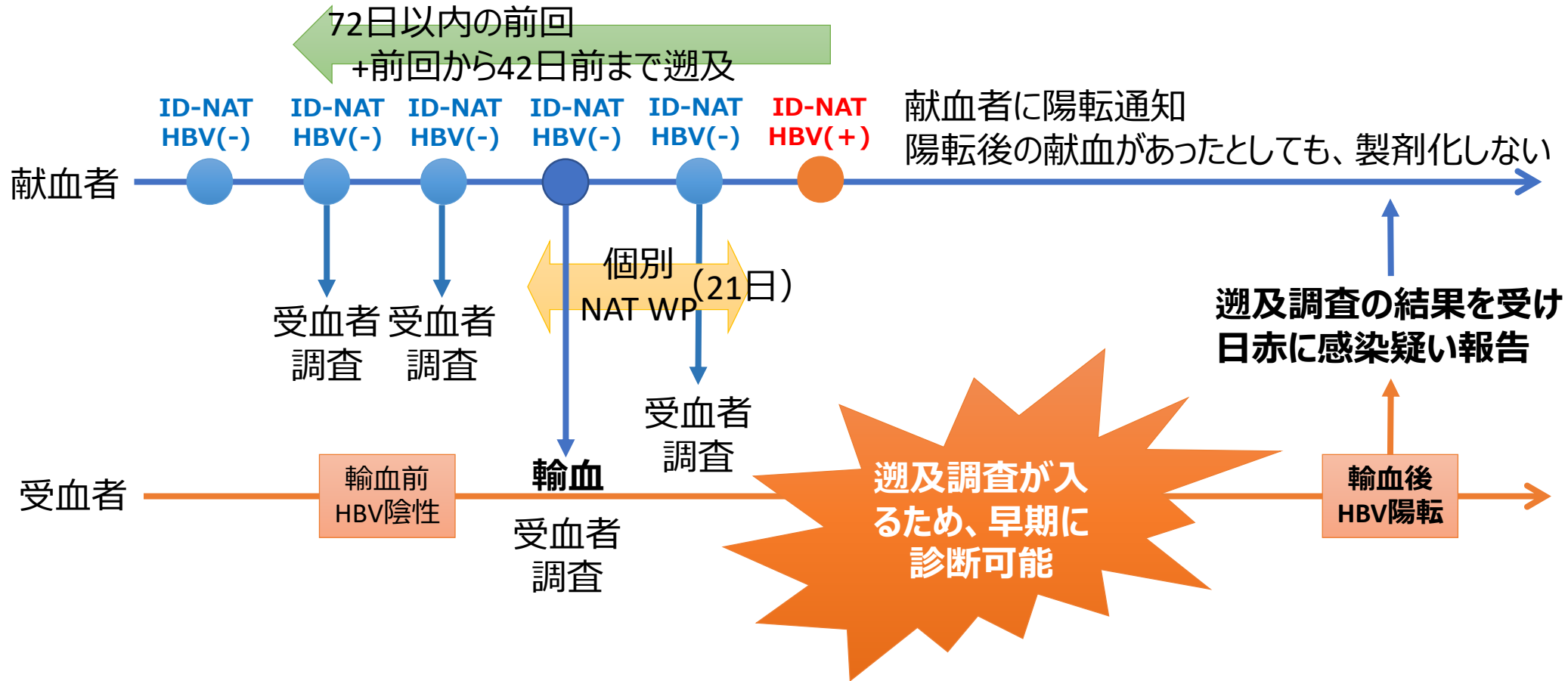


医療機関からの輸血感染疑いの対応（個別NAT時代）

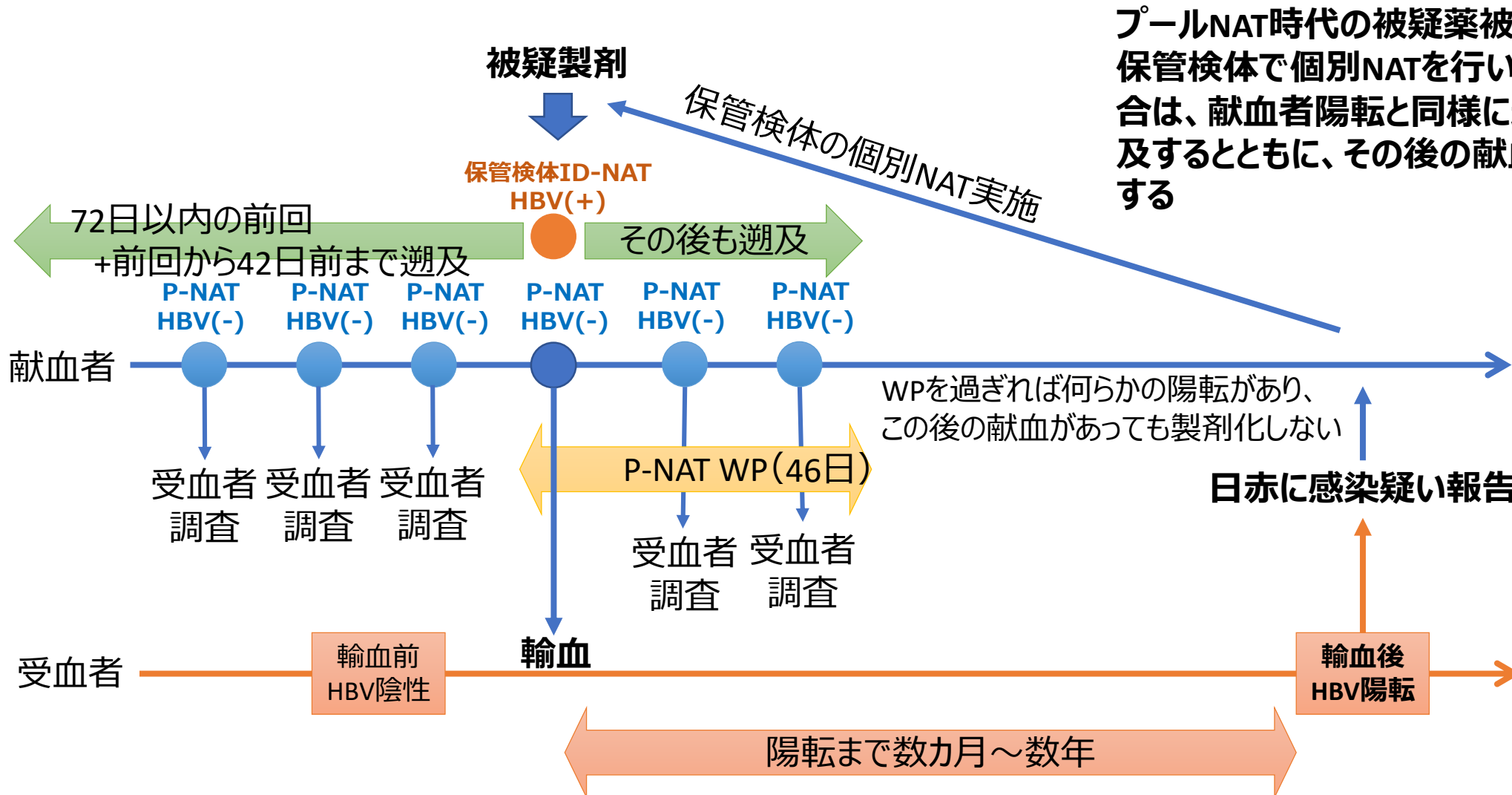


献血者陽転に基づく遡及調査（個別NAT時代）

個別NATウィンドウ期後、陽転が認められた場合は遡及調査の対象になる

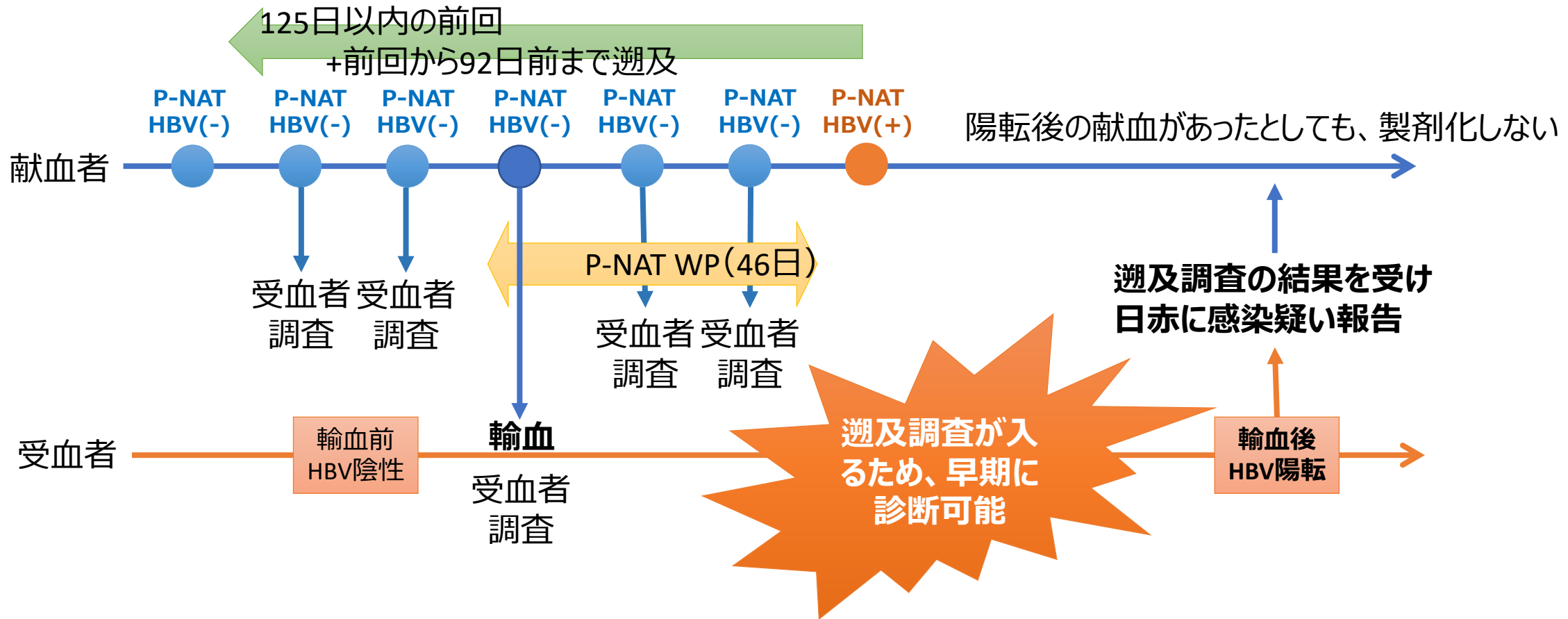


医療機関からの輸血感染疑い 被疑製剤の血液がプールNAT時代の場合



献血者陽転に基づく遡及調査（プールNAT時代）

その後の献血でNAT陽転が認められれば遡及調査を実施済みであり、それにより受血者感染の有無が判明



血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

平成17年3月
(令和3年●月一部改正)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課

目次

- 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
 - ー情報提供のケースー
 - 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 供給停止又は回収
 - イ 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施
 - ウ 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
- 8 その他関係者の対応
 - (1) 衛生検査所の対応
 - (2) 国の対応
 - ア 副作用感染症報告に対する対応の検討
 - イ コントロールサーベイの実施
 - (3) 供（献）血者の対応
- 9 その他
 - (1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い
 - ＜輸血用血液製剤＞
 - ア ウイルス等

イ 細菌
＜血漿分画製剤＞

1 基本的考え方

平成 16 年 8 月 15 日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾（以下「日赤作成ガイドライン」という。）は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については日赤作成ガイドラインに係る通知（「血液製剤の遡及調査について」）¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

平成 16 年 7 月の「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、平成 16 年 9 月 17 日付け「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかにし、国として遡及調査をより円滑に実施するために平成 17 年 3 月「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成された。

その後、平成 20 年 12 月、平成 24 年 3 月、平成 26 年 7 月、平成 30 年 3 月及び令和 2 年 3 月に改正が行われた後に、令和 3 年 7 月に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会安全技術調査会において、血液製剤による感染の事例等について詳しく精査され様々な検討が行われた。その結果、本ガイドラインは、感染被害の防止、受血者感染の早期発見・早期治療への誘導及び遡及調査に係る分析・評価を通じて検査法の改良等の血液製剤の安全性向上に資するべきものであるとの委員からの意見を踏まえ、遡及調査の手順や検体の保存について示すだけでなく、血液製剤に感染のリスクがあると考えられる場合における、製剤の供給停止又は回収等の措置等も併せて示す必要があると結論づけられたことから、令和 3 年 9 月に本ガイドラインの改訂が行われた。

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供（献）血者の過去の供（献）血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供（献）血血液が

ら製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

(1) 病原体

HBV、HCV 及び HIV とする。

なお、梅毒トレポネーマについては、(1)世界的にも 30～40 年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲から除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿（以下「輸血用血液製剤等」という。）並びに血漿分画製剤（遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。）とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供（献）血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合（以下「供血者発」という。）

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者（患者）の病原体感染が疑われた場合（以下「医療機関発」という。）

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和 31 年法律第 160 号）第 8 条に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第 9 条に基づく「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成 25 年厚生労働省告示第 247 号）第六及び第七に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 68 条の 21 に基づき、血液製剤の有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。
- 医薬品医療機器等法第 68 条の 22 第 3 項及び第 4 項に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存（20 年）することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施

医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、受血者（患者）に対して輸血用血液製剤投与前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」（改訂版）³⁾（以下「指針」という。）の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定（別紙 1）に基づいて行う^{※注 1、2}。医療機関は、患者検体の保存を指針 VI の 4. に基づいて行うことが望ましい。

(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

医療機関は(1)輸血用血液製剤投与前後に指針に則って行った検査結果が陽転した場合又は(2)血漿分画製剤投与前後の感染症検査結果等によって製剤を投与された患者に感染症が疑われた場合は、医薬品医療機器等法第 68 条の 2 に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※注 3}に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造販売業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害の発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、同法第 68 条の 10 第 2 項^{※注 4}に基づき、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「医薬品医療機器総合機構」という。）に副作用等の報告（以下「副作用感染症報告」という。）を行うことが必要である。

イ 感染症が疑われた受血者（患者）等のフォロー

感染症が疑われた当該受血者（患者）等に、その後、病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供するよう努めることが必要である。

（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

<輸血用血液製剤>

○医療機関発

他の医療機関において副作用感染症報告が行われた製剤と同一供（献）血者由来^{※注⁵}の輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

○供血者発

供血後の検査により病原体の感染が判明した供（献）血者から過去に採取された血液に由来する輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

<血漿分画製剤>

遡及調査に伴い、当該製剤の製造後に個別 NAT 陽性となった血液が原料血漿に混入していたことが判明した場合であって、ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善及び原料プールを製造した際の検査に係る措置が適切に講じられない等の製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合のほか、その他の事情により感染症発生との因果関係が否定できない場合の当該製剤（ロットが同一のもの）が製造販売業者等から当該医療機関に提供されていた場合

遡及調査に伴い、日本赤十字社等の製造販売業者等から医療機関へ情報提供があった場合、医療機関は以下の手順に従って対応する（「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」⁴⁾ 参照）。

ア 対象製剤が未使用の場合

対象製剤が未使用であることを日本赤十字社等の製造販売業者等に連絡し、回収させる。なお、緊急時の場合においては、患者の救命を優先させるものとする。

イ 対象製剤が使用されていた場合

（ア） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われている場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を実施している場合を含む）

① 患者が非陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対して、輸血（又は投与）前後の感染症検査結果及び対象製剤が投与された事実を知らせる^{※注⁶}とともに

に、その後も患者の健康状態について、少なくとも輸血（又は投与）後6か月間、患者の病態等必要に応じて引き続き、注意深くフォローアップすることが望まれる。

② 患者が陽転の場合

対象製剤を輸血（又は投与）された患者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価（別紙2）の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供する^{※注6}。対応は、5（1）に準ずる。

（イ） 輸血用血液製剤投与前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に準ずる感染症検査を特段実施していない場合を含む）

受血者（患者）に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価（別紙2）の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者（患者）の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明する。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記（ア）に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供するよう努めるものとする。

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）

日本赤十字社は、医療機関から情報提供（報告）があった場合、医薬品医療機器等法第68条の10第1項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第68条の9第1項に基づき、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

供給前であれば、感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※注5}する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給を直ちに停止する^{※注7}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、直ちに連絡を行い、別紙2に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別 NAT 陰性の場合にも、医療機関への情

報提供は書面で行うこととし、その対象は日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別 NAT 陽性の場合に行うこととする。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

<輸血用血液製剤>

医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う。この際、医療機関における輸血治療に支障を来さないよう、円滑に代替品を提供するよう努めるものとする。

<原料血漿>

製造販売業者に対して、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄を依頼する^{※注⁸}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、当該医療機関に当該受血者（患者）の輸血用血液製剤投与前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告（速報）を届け出る。なお、これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構及び同一供血者由来^{※注⁵}の血液を供給した全ての医療機関に提供する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（続報）を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血用血液製剤投与前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血用血液製剤投与前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約 2 mL）の検査を実施するよう依頼することとする。

この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT

当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされていない場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体について個別 NAT を行う。

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に供（献）血している場合、当該輸血用血液製

剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供（献）血スクリーニング結果をもって評価することができる。

（イ） 塩基配列の確認

上記（ア）が陽性であって、医療機関から入手した受血者（患者）の輸血用血液製剤投与後3か月程度の血液で NAT を行い、陽性の場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者（患者）保管血液（輸血後）中のウイルスの塩基配列を確認する。

ウ 供（献）血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供（献）血者（再度供（献）血に来た者は除く。）に対して、該当する病原体について受血者（患者）の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査^{※注9}を受けるよう協力を依頼する。

供（献）血者に協力依頼を行い確認検査結果が得られたとき又はその後当該供血者が献血に訪れ供（献）血スクリーニング検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の続報として、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告する。

（ア） 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者（患者）が HBV 又は HCV 感染例の場合。

なお、HIV の取扱いについては、現在、日本赤十字社が供（献）血者に検査結果の通知を行っていないことから、対象から除外する。

（イ） 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に拘わらず、遡って依頼する。

（ウ） 供（献）血者に対する事前周知

供（献）血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておく。

（エ） 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性（当該供（献）血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※注10}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等）を十分説明するとともに検査の実施は供（献）血者の同意を前提とする。

また、供（献）血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。

なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供（献）血者が未成年者の場合、保護者の同意（又は配慮）を必要とする（当該者に対する協力依頼は極力、他の供（献）血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。）。
- ② 供（献）血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行うが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する（本人の意思を尊重する。）。

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

上記イ（ア）において当該輸血用血液製剤等に係る供（献）血者の保管検体が個別 NAT 陽性の場合、後述（２）により遡及調査を実施する。日赤作成ガイドラインを適用する。

（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）

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする（「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」⁵⁾ 及び日赤作成ガイドライン参照）。

[対応の前提]

供血血液等の保管

日赤作成ガイドラインに示す遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、供血血液及び原料血漿を保管するとともに、供（献）血者、輸血用血液製剤及び原料血漿に係る供給及び使用に関する記録等を保管することとする。

ア 供給停止又は回収

感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、供給前であれば医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給を直ちに停止する。

また、供給後であれば、有効期間内にある当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に連絡し、使用前であれば直ちに回収する。

イ 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施

供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の供血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。

なお、遡及調査期間は別紙３のとおり（日赤作成ガイドライン参照）。

ウ 医療機関等への情報提供

別紙 3 に示す遡及調査期間に該当する輸血用血液製剤が供給されていた場合は、当該輸血用血液製剤を提供した医療機関に対して、別紙 2 に示す情報提供を行う^{※注 11}。原料血漿については、個別 NAT の結果が陽性の場合にのみ血漿分画製剤の製造販売業者に提供する。

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

遡及調査措置がとれるよう、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤（ロット）を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管する。

なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV 及び HIV に係る NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない（なお、当該製造販売業者等以外の機関で実施していても構わない）。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理・保存しておく。

また、特にウイルスクリアランス指数が 9 未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図る。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについて NAT を実施することとし、陽性となった場合は使用しない。また、当該 NAT の検出限界が 100IU/mL の精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておく。

(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）

製造販売業者等は、医療機関から情報提供があった場合、医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 1 項に基づき、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、同法第 68 条の 9 第 1 項に基づき、速やかに以下の対応を行

う（「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁶⁾（以下「4課長通知」という。）参照）。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造販売業者等が保管している当該製剤に係る保管検体（上記前提に記載）について、該当する病原体の NAT を行っていない場合は、NAT を行う。

医療機関において指針に従った検査を行っていない場合であって、患者保管血液がある場合は、当該医療機関が実施するか、又は医療機関が実施しない場合はプライバシーに配慮した上で検体入手できるよう依頼し、製造販売業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は医薬品医療機器総合機構から、(1)患者の健康情報の収集、(2)同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、(3)医療機関及び製造販売業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省又は 医薬品医療機器総合機構に報告することとする。

（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）

製造販売業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※注 12}から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体等で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※注 8}（4課長通知参照）。

なお、以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課へ報告すること。

（ア） 遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合

（イ） 原料のプールを製造した際の検査で NAT 陽性が判明した場合

（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）

製造販売業者等は、医療機関から副作用感染症報告又は日本赤十字社等原料血漿製造業者から情報提供があった場合、速やかに以下の対応を行う（4課長通知参照）。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

遡及調査等により製造後に原料血漿に NAT で陽性となった血液の混入が判明した場合であって、上記前提 3 及び 4 に掲げる措置が講じられない等製造工程にお

いて当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合、又は当該製剤と感染症発生との因果関係が否定できない場合^{※注 13}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、直ちに当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙2に示す情報提供を行う。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

医療機関で使用前であれば直ちに回収を行う^{※注 14}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに医薬品医療機器総合機構並びに同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関及び血漿分画製剤の製造販売業者等に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における血液製剤投与前後の感染症検査には、医療機関における整備状況や費用面から院内で実施できない検査項目がある。特に、十分な標準化がなされていないと考えられる NAT 及び HCV コア抗原検査にあっては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施しており、衛生検査所はこれらの取組に協力する。

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

医療機関及び製造業者等から医薬品医療機器総合機構への副作用感染症報告（速報）において、劇症化例や死亡例など重大で緊急な対応が必要な場合、薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、関係各課が連携して、今後の対応を検討するとともに、上記以外の例については定例会で状況を説明する。この際、個人情報の保護等に留意するものとする。

イ コントロールサーベイの実施

衛生検査所の協力を得て、指針に基づく輸血前後の感染症検査のうち、必要な検査項目についての感度向上及び標準化に努めるものとする。

(3) 供（献）血者の対応

医療機関等から輸血用血液製剤に係る副作用感染症報告がなされた場合、日本赤十字社から当該輸血用血液製剤の供血者に対して、報告された病原体に係る感染の可能性があることを連絡し、確認検査を行うよう依頼を行うことがあるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

＜輸血用血液製剤＞

ア ウイルス等

医療機関発の遡及調査については、報告のあった全てのウイルスに係る対応が、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

供（献）血者発については、以下の対策が実施されている。

○ HEV への対応

血液を介した HEV 感染症例が報告されていることから、HEV に対するスクリーニング検査として NAT を実施し、NAT 陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を実施する。供（献）血者発の遡及調査を実施するにあたっては、通常、E 型肝炎は慢性化しないことや HEV-RNA 持続陽性期間（約 3 ヶ月間）を考慮して、遡及期間を 6 ヶ月間とする。

イ 細菌

(ア) 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる（冷凍は不可）。

なお、使用後数日経過しても受血者（患者）に感染症発症のない場合は廃棄しても差し支えないこととする。

② 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）の血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報

を提供するとともに、日本赤十字社の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、医薬品医療機器総合機構に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者（患者）に病状の変化等があったことを知った場合は、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

③ 臨床菌株等の保管及び調査協力

受血者（患者）の血液培養で菌が同定された場合には、菌株又は菌株を含む培地を適切に保管する。後述（イ）②菌型の同定の必要がある場合には、日本赤十字社に提供し、調査に協力する。

（イ） 日本赤十字社の対応

医療機関において、受血者（患者）の血液培養を行っていなかった場合は、実施するよう依頼する。

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

＜「使用済みバッグ」の提供を受けた場合＞

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

＜「使用済みバッグ」の提供を受けなかった場合＞

日本赤十字社は、当該製剤と同一供（献）血者に由来し、同時に採血された血漿等を用い、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

② 菌型の同定

血液培養の結果、受血者及び供（献）血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

＜血漿分画製剤＞

医療機関発及び供（献）血者発のいずれの場合も、血漿分画製剤に係る遡及調査の実施は製造販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEV のような被膜（エンベロープ）のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、本ガイドラインの対象ウイルスと同様の対応が必要と考えられる。

今後、早急に対象ウイルスの NAT 標準化（国内標準品の整備等）と十分な除去・不活化技術の開発が求められる。

なお、ヒトパルボウイルス B19 については、(1) 日本赤十字社が原料血漿の製造段階でウイルス量の高いものを除外している、(2) 当該検査を導入後、国内原料を用いた血漿分画製剤では、感染症が確認されていない、(3) 抗体陽性者が多く、原料プールの段階で結果として失活してしまうと言われていることから、当面、遡及調査の対象としなくて良いと考える。

「輸血療法の実施に関する指針」の VII の 1. 2) (2) ii 及び iii の規定**ii. B 型及び C 型肝炎ウイルス感染**

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、早ければ輸血後 2 ～ 3 か月以内に急性肝炎を発症する。また、肝炎の臨床症状又は肝機能の異常所見を把握できなくとも肝炎ウイルスに感染している場合がある。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、関係学会のガイドライン等を参考として、肝炎ウイルス関連マーカーの検査等を行う。

iii. ヒト免疫不全ウイルス感染

個別 NAT の導入などの結果、供血者がウインドウ期にあることによる感染も含めて極めてまれとなっている。輸血により感染した場合、後天性免疫不全症候群（エイズ）の起因ウイルス（HIV）感染では、感染後 2 ～ 8 週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現われることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。

医師は、感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、輸血後 2 ～ 3 ヶ月以降に抗体検査等を行う。

「製造業者等が医療機関等へ提供する情報について」

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

医療機関に納入された血液製剤等が、ウィンドウ期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。

2 対象となる血液製剤等に関する情報

対象製剤に係る以下の情報。

- (1) 名称
- (2) 製造番号、医療機関への納入年月日、納入数量
- (3) 対象製剤の原料となった血液の供（献）血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
- (4) 対象製剤の原料となった血液について製造業者等が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
- (5) 対象製剤の原料となった血液を供（献）血した後に供（献）血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
- (6) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果

3 危惧される具体的な健康被害に関する情報

- (1) 上記2の(3)～(6)に掲げる結果に基づき、対象製剤について当該製造業者等がリスク評価（別添1参照）を行った結果。
- (2) 医療機関が当該製造業者の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別添2に規定する当該製造業者における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 当該製造業者等担当者に関する情報

当該製造業者等において医療機関との連絡の窓口となる担当者の氏名、連絡先等

遡及調査における感染リスクの評価について

対象製剤について、以下の分類を参考にリスク評価を行うものとする。

○ウイルス等の混入が確認された血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT で陽性となった血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が高い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウインドウ期間内に採血された可能性が高い血液から製造された血液製剤等。

○ウインドウ期の可能性が低い血液由来

遡及調査の結果、個別 NAT は陰性で、ウインドウ期間内に採血された可能性が低い血液から製造された血液製剤等。

供(献)血血液について日本赤十字社が実施する
病原微生物検査に関する技術的基礎情報

1 病原微生物検査の内容に関する情報

各病原微生物検査の内容(検査法の名称、原理等)に関する情報。

2 ウインドウ期に関する情報

各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。

3 病原微生物検査の精度に関する情報

各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。

(1) 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

(2) 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報

ア 検出限界

イ NATについては、使用しているプローブの種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先、ジェノタイプへの対応等

ウ 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先等

(3) 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

ア 標準品における再現試験結果等

4 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

遡及調査期間並びに供給停止及び回収等

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。

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<u>(1) HBc 抗体が検出された場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。 <u>(2) HBc 抗体が検出されない場合</u> 遡及期間は 94 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 55 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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。	<u>(1) HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合</u> 追加試験としての中和試験※及び個別 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 55 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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。 <u>(2) HBc 抗体のみが陽転した場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。
HCV	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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。	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、供給を停止し、医療機関に

		未使用の製剤があれば回収を行う。
HIV	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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。	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、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。

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

※スクリーニング NAT 及び血清学的検査の重複陽転事例の場合は、血清学的検査陽転時の遡及調査期間とする。

※医療機関からの感染症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、スクリーニング NAT 陽転時の前回血液と同様に扱う。

脚注の説明

※注 1 頻回受血者（患者）の場合、3 か月に 1 回程度を目安に実施することが望まれる。なお、年余にわたって輸血を受けると予想される患者には、HB ワクチンの実施が望ましい。

※注 2 検査項目の中には核酸増幅検査（以下「NAT」という。）等外注が必要なものもあることから、衛生検査所における感度及び特異度の確認も求められる（7（1）及び（2）イ参照）。

※注 3 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※注 4 医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項では厚生労働大臣への報告を規定しているが、同法第 68 条の 13 第 1 項及び第 3 項並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和 36 年政令第 11 号）第 64 条の 2 の規定により、医薬品医療機器総合機構に報告することとされている。

※注 5 同時採血分に限る。

※注 6 患者の対応においては以下のことに留意すること。

＜輸血用血液製剤＞

- 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全には排除できないこと。同時に HBV の感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血用血液製剤以外の原因もあり得ること。
- 患者に対する輸血用血液製剤投与前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血用血液製剤を投与した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

＜血漿分画製剤＞

- 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血漿についてミニプール NAT あるいは個別 NAT を実施し、ウイルスの DNA 又は RNA が検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプールあるいは個別 NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数 9 以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※注 7 原料血漿については保管検体の個別 NAT で陰性と判明した時点で、供給を再開する。

※注 8 血漿分画製剤の製造業者等に供給後であっても、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数が 9 以上である製剤（ロット）については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されているとみなし、当面は個別の分離血漿の段階にある原料血漿を除き、当該製剤（ロット）を回収する必要はないこととする。

ただし、原料のプールを製造した際、実施した NAT で陽性となった場合は使用しないこととする。この際、国内標準品等を利用して、原料プールでの NAT の感度を評価すること。

※注 9 HBV 関連検査 HBV-DNA、HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体検査

HCV 関連検査 HCV-RNA、HCV 抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※注 10 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全には否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成 16 年 4 月 1 日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う⁷⁾。

※注 11 原料血漿に係る個別 NAT の結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。

※注 12 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

※注 13 このような場合には、速やかに医薬品医療機器総合機構に報告すること。

※注 14 医薬品医療機器等法に基づく回収報告は本ガイドラインに関わらず別途行うものとする。

参考

- 1) 「血液製剤の遡及調査について」（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 号通知）
- 2) 血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（平成 16 年 9 月 17 日付け薬食発第 0917005 号）
- 3) 「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について（令和 2 年 3 月〇日付け薬生発 03〇第〇号）
- 4) 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 号通知
- 5) 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 号通知
- 6) 平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号
- 7) 生物由来製品感染等被害救済制度

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（新旧対照表）

項目	新	旧
目次	6 日本赤十字社の対応 （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） ア 供給停止又は回収 イ 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施 ウ 医療機関等への情報提供	6 日本赤十字社の対応 （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） （新設） 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
1 基本的考え方	平成 16 年 7 月の「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、平成 16 年 9 月 17 日付け「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかにし、国として遡及調査をより円滑に実施するために平成 17 年 3 月「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成された。 <u>その後、平成 20 年 12 月、平成 24 年 3 月、平成 26 年 7 月、平成 30 年 3 月及び令和 2 年 3 月に改正が行われた後に、令和 3 年 7 月に開催された薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会安全技術調査会において、血液製剤による感染の事例等について詳しく精査され様々な検討が行われた。その結果、本ガイドラインは、感染被害の防止、受血者感染の早期発見・早期治療への誘導及び遡及調査に係る分析・評価を通じて、検査法の改良等の血液製剤の安全性向上に資するべきものであるとの委員からの</u>	平成 16 年 7 月の「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、平成 16 年 9 月 17 日付け「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかにし、国として遡及調査をより円滑に実施するために平成 17 年 3 月「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が作成された。 なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

	<u>意見を踏まえ、遡及調査の手順や検体の保存について示すだけでなく、血液製剤に感染のリスクがあると考えられる場合における、製剤の供給停止又は回収等の措置等も併せて示す必要があると結論づけられたことから、令和3年9月に本ガイドラインの改訂が行われた。</u> なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。	
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） エ 個別 NAT 陽性の場合の対応 <u>上記イ（ア）において当該輸血用血液製剤等に係る供（献）血者の保管検体が個別 NAT 陽性の場合、後述（2）により遡及調査を実施する。日赤作成ガイドラインを適用する。</u>	(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） エ 個別 NAT 陽性の場合の対応 当該輸血用血液製剤等の供（献）血者の個別 NAT 陽性の場合、後述（2）により対応する。日赤作成ガイドラインを適用する。
	(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） ア 供給停止又は回収 <u>感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、供給前であれば医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給を直ちに停止する。</u> <u>また、供給後であれば、有効期間内にある当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に連絡し、使用前であれば直ちに回収する。</u>	(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） （新設）

	イ 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の供血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。 なお、遡及調査期間は別紙 3 のとおり（日赤作成ガイドライン参照）。	ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合（疑いを含む。）は、過去の供血血液を調査し、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。 なお、遡及調査期間は別紙 3 のとおり（日赤作成ガイドライン参照）。
	ウ 医療機関等への情報提供 <u>別紙 3 に示す遡及調査期間に該当する輸血用血液製剤が供給されていた場合は、当該輸血用血液製剤を提供した医療機関に対して、別紙 2 に示す情報提供を行う※注 11。原料血漿については、個別 NAT の結果が陽性の場合にのみ血漿分画製剤の製造販売業者に提供する。</u>	イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供 <u>感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者へ供給前であれば 6（1）アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、別紙 2 に示す情報提供を行う※注 11。</u> <u>なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については、それぞれ 6（1）ア（ア）及び（イ）と同様にする。</u>
9 その他	（1） 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い <輸血用血液製剤> ア ウイルス等 ○ HEV への対応 <u>血液を介した HEV 感染症例が報告されていることから、HEV に対するスクリーニング検査として NAT を実施し、NAT 陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を実施する。供（献）血者発の遡及調査を実施するにあたっては、通常、E 型肝炎は慢性化しないことや</u>	（1） 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い <輸血用血液製剤> ア ウイルス等 ○ HEV への対応 <u>血液を介した HEV 感染症例が報告されている。HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例 NAT を実施し、NAT 陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を試行的に実施する。通常、E 型肝炎は慢性化しないことや HEV-RNA 持続陽性期間（約</u>

	HEV-RNA 持続陽性期間（約 3 ヶ月間）を考慮して、遡及期間を 6 ヶ月間とする。	3 ヶ月間）を考慮して、遡及期間は 6 ヶ月間とする。
別紙 3	遡及調査期間並びに供給停止及び回収等 病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウインドウ期間、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。	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、ウインドウ期間、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。
別紙 3 HBV スクリーニング NAT 陽転時	(1)HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u> (2)HBc 抗体が検出されない場合 遡及期間は 94 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 55 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u>	(1)HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 (2)HBc 抗体が検出されない場合 遡及期間は 72 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。
別紙 3	(1)HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合	(1)HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) が陽転した場合

HBV 血清学的検査陽 転時	追加試験としての中和試験※及び個別 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 55 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u> ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験 (2)HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u> ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。	追加試験としての中和試験※及び個別 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 42 日以内の全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験 (2)HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液製剤、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。
別紙 3 HCV スクリーニング NAT 陽転時	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。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u>	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。
別紙 3 HCV	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	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

血清学的検査陽 転時	する。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u>遡及期間は 130 日以内とする。	する。
別紙 3 HIV スクリーニング NAT 陽転時	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。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u>	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。
別紙 3 HIV 血清学的検査陽 転時	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。 <u>なお、有効期間内にある輸血用血液製剤については、供給を停止し、医療機関に未使用の製剤があれば回収を行う。</u>	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。



血漿分画製剤のウイルス安全対策について

○血漿分画製剤のウイルス安全対策について

(平成15年11月07日)

(薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号)

((社)日本血液製剤協会理事長あて厚生労働省医薬食品局審査管理課長、安全対策課長、監視指導・麻薬対策課長、血液対策課長通知) 標記については、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、下記のとおりとし、発出日から適用しますので、貴職におかれては、貴会会員に対し当該対策が徹底されるよう周知をお願いします。ただし、平成15年9月17日に開催された平成15年度第3回血液事業部会安全技術調査会において対応を保留することとされた、遡及調査により個別に核酸増幅検査(以下「NAT」という。)を実施した結果、陽性血液の混入が判明した原料血漿由来の血漿分画製剤については、本通知の規定を遡って適用することといたします。

また、「血液製剤の当面のウイルス安全対策について」(平成10年11月2日付け厚生省医薬安全局安全対策課、監視指導課、血液対策課事務連絡)については、本通知をもって廃止することとします。

記

- 1 血漿分画製剤(以下「製剤」という。)の製造前には、生物由来原料基準(平成15年厚生労働省令第210号)第2の2の(6)の規定に則り、その原血漿について、ウイルス(HBV、HCV及びHIVをいう。以下同じ。)のNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。
- 2 副作用等の報告(薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2第1項及び第2項に規定する副作用等の報告をいう。以下同じ。)等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合は、混入したウイルスの種類及び量(理論的な上限値を含む。)が特定され、かつ、製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されれば、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。また、これらの特定及び確認は、厚生労働省医薬食品局血液対策課が、血液事業部会安全技術調査会の意見を聴いて行うものとする。なお、この場合において、混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に実施している50プールのNATにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数(ウイルス力価の減少度を対数(log10値)で表したものをいう。以下同じ。)が9以上である製剤(ロット)については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されていると平成15年度第3回血液事業部会において判断されたので、当面は、個別の分離血漿の段階にある原血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないものとする。
- 3 2の前段に規定する確認に資するため、あらかじめ、以下に掲げる措置を講じておくこと。
 - (1) ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善
製剤の製造工程において、ウイルスが十分に除去・不活化されていることを確認できるよう、ウイルス・プロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理し、保存しておくこと。
さらに、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(昭和31年法律第160号)の第7条において、製造業者等の責務として「血液製剤の安全性向上に寄与する技術の開発」に努めることが規定されていることを踏まえ、より安全性の高い製剤の開発に努めること。特に、製造工程におけるウイルスクリアランス指数が9未満である製剤については、早期にウイルスの除去・不活化の工程について改善を図ること。
 - (2) 原料のプールを製造した際の検査
原料のプールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。
- 4 以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課に報告すること。
 - (1) 遡及調査等により原血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合。
 - (2) 3の(2)に規定する原料のプールを製造した際の検査でNATの陽性が判明した場合。なお、当該報告があった場合は、「NATガイドライン(仮称)」が策定されるまでの間、第三者機関においてNATの結果を検証することとしているので、血液対策課の指示に基づき当該機関に保管検体を提供すること。
- 5 副作用等の報告等からの遡及調査に伴い、製剤(ロット)の製造後に個別にNATを実施することにより、陽性となった血液の原血漿への混入が判明した場合であって、3の(1)及び(2)に掲げる措置が講じられていない等、2の前段に規定する確認ができない場合は、原則として、「医薬品等の回収に関する監視指導要領」(平成12年3月8日付け医薬発第237号別添1)の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。
なお、副作用等の報告等からの遡及調査により、製剤(ロット)と感染症の発生との因果関係が否定できない場合には、以上の規定にかかわらず、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告するとともに、同要領の規定に則り、当該製剤(ロット)を回収すること。
- 6 既に、「生物由来製品の添付文書に記載すべき事項について」(平成15年5月15日医薬発第0515005号)に基づき、製剤のリスクに係る事項が添付文書に記載されているところであるが、なお入念的な措置として、同通知の記の1.(1)(5)に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。
・製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。

○血漿分画製剤のウイルス安全対策について

(平成15年11月07日)

(地方厚生局、都道府県業務主管課、日本赤十字社事業局、(社)日本医師会、(社)日本薬剤師会、(社)日本薬剤師会、(社)日本看護協会、(社)日本病院会、(社)全日本病院協会、(社)全国自治体病院協議会あて厚生労働省医薬食品局血液対策課事務連絡) 日頃から、血液事業の推進に格段の御協力をいただき、厚く御礼申し上げます。

さて、標記については、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、別添写しのとおり(社)日本血液製剤協会理事長あて通知し、通知日から適用することとなりましたので、参考までに御連絡いたします。

本通知は、近日中に厚生労働省ホームページに掲載する予定です。

本件につき、御不明な点等ございましたら、担当あて御連絡下さい。

(担当) 厚生労働省医薬食品局血液対策課

田中・河村

tel: 03-3595-2395

fax: 03-3507-9064



〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 電話: 03-5253-1111 (代表)
Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Right reserved.