

採取した NAT 陰性の血漿の取扱いについて（資料4-1より一部抜粋）
（令和4年1月12日開催 令和3年度第5回安全技術調査会 議題1にて審議）

<議事概要>

昨年9月に「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」を改正したこと等から、日本赤十字社では、献血血液のスクリーニングにおいて NAT が陽転した場合に、それより過去に採血された同一献血者由来の血漿について、原料血漿及び輸血用血液製剤としての供給を停止しているところである。

日本赤十字社より、血漿分画製剤の安全対策にかかるエビデンス等に基づき、献血者の思いを無駄にしない観点からも、従前どおり血漿を血漿分画製剤の原料血漿に有効利用したい旨の提案がなされた。

委員より、日本赤十字社の提案が了承された。

（委員からの主なご意見）

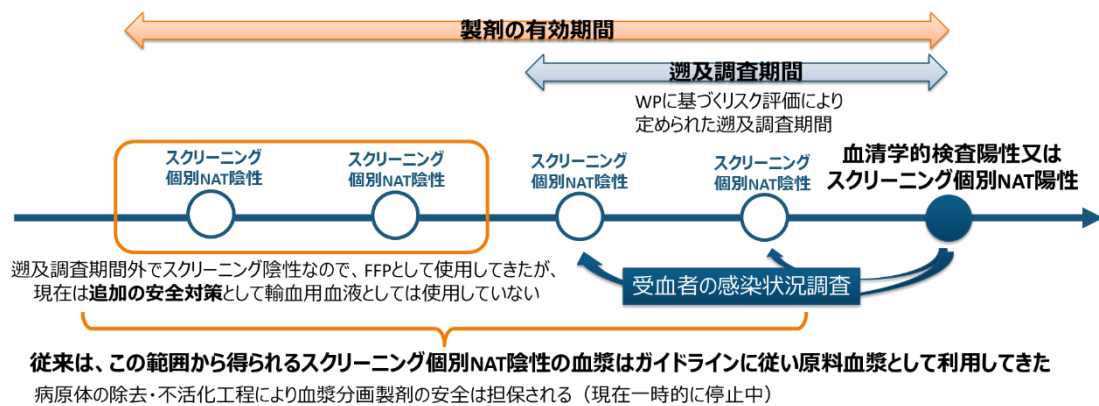
- ・ 血漿分画製剤による感染は直近の15年から20年程度にかけて1例も報告されていない。また、平成15年11月7日付け4課長通知「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」が発出された時点と比較して、現在混入し得るウイルスの量は2Log又は3Log程度減少している。このことから、安全性は非常に高くなっていると考えられる。

令和4年1月12日開催
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会安全技術調査会資料

日本赤十字社 血液事業本部

輸血後の感染事例を踏まえた新鮮凍結血漿の貯留保管を利用した暫定的な対応について
(原料血漿の取り扱いについて)

スクリーニング個別 NAT 陰性の献血血液由来の血漿製剤（注：新鮮凍結血漿及び分画用プラズマ=原料血漿）については、当該献血者がある後にスクリーニング（血清学、NAT）陽転が認められた場合においても、血漿分画製剤の安全対策に鑑み、すべて原料血漿として使用してきた。しかしながら、先般の「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の改正（令和3年9月15日）において、感染症スクリーニング陽転献血者由来の過去の献血時の血漿製剤については、個別 NAT 陰性であっても原料血漿として使用できないと読み取れること、また、令和3年9月22日開催の運営委員会でスクリーニング陽転献血者由来の過去の血液の利用に対する疑義を呈する意見があったことから、現在暫定的に該当する血漿製剤の原料血漿としての使用を停止している。



日本赤十字社としては、血漿分画製剤の安全対策にかかるエビデンスに基づき、今まで有効利用できた血漿の廃棄により、献血者の思いが無駄になることは回避したいと考えている。

【血漿分画製剤の安全対策】

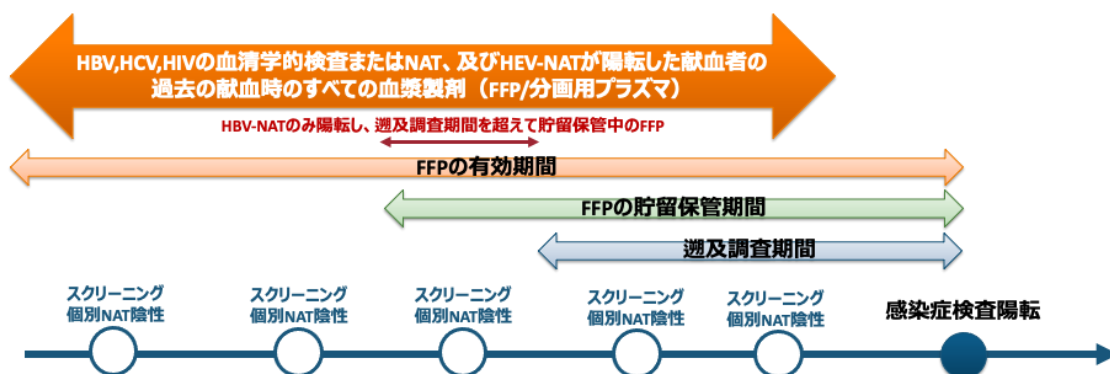
- 血漿分画製剤については、感染症スクリーニングに加え、病原体の除去・不活化工程により当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認されている。
- 平成15年11月7日付4課長通知「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」には、「混入したウイルスの量が、日本赤十字社が現に（注：平成15年当時）実施している50プールのNATにより陰性が確認されるレベルであって、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数（ウイルス力価の減少度を対数（log10値）で表したものをいう。）が

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」と記載されている。

【輸血用血液製剤の安全対策】

- 輸血用血液製剤の安全性は、感染症スクリーニングに加え遡及調査により確保している。
- スクリーニング陽転献血者については、過去の遡及調査期間内の献血血液由来の輸血用血液の受血者の感染状況を調査する。
- さらに、遡及調査期間を外れる過去の献血血液のうち有効期間内にある製剤については、追加の安全対策として、供給を停止し、供給済みである場合は使用状況を確認し未使用の場合は回収している。

原料血漿として使用するのを停止しているのは、血清学的検査または NAT いずれかの感染症関連検査が陽性となった献血者の過去の献血時の血漿製剤（新鮮凍結血漿、分画用プラズマ）で、下図のオレンジ色の矢印の範囲に該当する。



注) 令和3年9月22日開催の運営委員会では、血清学的検査陰性 OBI の話題の中で、献血者が HBV-NAT 陽転し、遡及調査期間を超えているが貯留保管中の新鮮凍結血漿 (FFP) が原料血漿に使用される対象 (図の赤い矢印の範囲に該当) の本数について質問があり、日赤からは HBV-NAT のみ陽転した献血者だけを対象とした場合は年間 10 数本とお答えした。

(参考) 暫定的な対応による対象血漿製剤数

HBV、HCV 及び HIV の血清学的検査もしくはスクリーニング NAT 陽性、またはスクリーニング HEV-NAT 陽性献血者由来の、過去の献血時のスクリーニング NAT 陰性の血漿製剤 (FFP 及び分画用プラズマ) の本数を試算した結果、年間で最大献血者約 32000 人分の血漿が利用できなくなるという結果になった。

2021 年 9 月 6 日から 11 月 5 日の 2 か月間に感染症スクリーニング陽性が認められた献血者に由来する過去の献血時のスクリーニング NAT 陰性の血漿製剤 (本数=献血者数)

製剤種別	HBV, HCV, HIV 血清学陽転 +NAT 陽転 (過去 1 年を対象)	HEVNAT 陽転 (過去 6 カ月を対象)	合計
FFP	638	89	727
PFC	1519	149	1668
PFN	2570	430	3000
合計	4727	668	5395

PFC : 分画用プラズマ (凝固因子製剤用)

PFN : 分画用プラズマ (アルブミン・グロブリン製剤用)

年換算 (本数=献血者数)

製剤種別	HBV, HCV, HIV 血清学陽転 +NAT 陽転 (過去 1 年を対象)	HEVNAT 陽転 (過去 6 カ月を対象)	合計
FFP	3828	534	4362
PFC	9114	894	10008
PFN	15420	2580	18000
合計	28362	4008	32370

注) 対象となる血漿製剤本数は、今後実施した場合の最大値である。原料血漿の貯留保管は 2 カ月なので献血者の陽転が判明した時点では血漿分画製剤の製造販売業者へ送付済みになっているものがあり、これらは原料血漿として利用されている。

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がある。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ある。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 年から ■年 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 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 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 年から ■年 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。

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会令和3年度第2回運営委員会議事録
(案)

(議題についての議論部分の抜粋)

○田野崎委員長 (略)

次に議題4、各調査会の審議結果についてに移ります。事務局より資料の説明をお願いいたします。

○佐野血液対策課長補佐 資料4-1と資料4-3について御説明します。まず資料4-1をお手元に御用意ください。こちらは令和3年度第2回安全技術調査会の審議結果についてとなっております。1ページ、令和3年7月27日15時から17時にかけて、令和3年度第2回安全技術調査会が実施されました。出席者の委員の皆様及び参考人の皆様は以下の方々となっております。議事概要については、第2回安全技術調査会では2つの議題について議論させていただきました。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です。こちらは事務局より、新型コロナウイルス既感染者の採血制限について、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点並びに採血者における感染拡大防止の観点を総合的に勘案して、症状消失、無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日から4週間とすること、また、採血を実施するに当たり、献血者の安全性の観点から、問題があると考えられる後遺症の有無に関わる問診を行うことで、献血を実施する者を適切に選定すること、併せて、必要時には動脈血酸素飽和度の測定を実施することを提案しました。以上のことを提案した後に、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ております。日本赤十字社より上記の方針等について遂行可能である旨の意見が提示され、委員の先生方より事務局提示案が了承されました。

議題2については、令和3年度第1回運営委員会でも議論となったHBV感染症の事例と対応について議論が行われております。当該内容については、資料4-3、第3回安全技術調査会の審議結果にも関わるところですので、簡単に説明させていただきます。

前回の運営委員会でも御報告がありました遡及調査ガイドラインでB型肝炎ウイルスのHBc抗体検査陰性、HBV NAT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、70日以上を超えた過去に採血された輸血用血液製剤からHBV感染が成立した症例に関する事例の概要等々が報告されました。それを踏まえて、遡及調査ガイドラインの改訂等を含めて議論を行ったところ、引き続き安全技術調査会で議論して遡及調査ガイドラインを改訂する必要があるだろうという結論となっております。

第2回安全技術調査会で出た委員の先生方からの主な御意見としては、資料の2～3ページのポツに記載されております。こちらは割愛させていただきます。

資料4-3については、第2回安全技術調査会の審議結果を受けて、第3回安全技術調査会が行われました。1ページ、令和3年9月14日の10時から12時にかけて、当該安

全技術調査会が実施されております。出席者の先生方は以下の 10 名の先生方となっております。参考人としては、日本赤十字社から 2 名と水上先生が参加されました。議事概要としては、議題は 1 項目です。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議論が行われました。内容については、事務局より令和 3 年度第 1 回運営委員会で報告された H B V 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訂案を提示しました。改正案の主な内容としては、次の○の 2 つです。個別 N A T が陽性になった場合に、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。また、H B V 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という変更内容となっております。また、研究班での議論を踏まえて、H B V 持続感染症例を想定した遡及調査期間の設定、H B s 抗体検査の運用方法、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と提案しております。

水上参考人より、上記の内容に関わる研究班の検討結果について報告がなされ、また日本赤十字社より上記の方針について、特に異論はない旨の意見が出されております。その結果、委員の先生方より事務局が提示した血液製剤等に関わる遡及調査ガイドラインの改正案が了承されたということです。

ただし、今回の改正案とは別に検討すべき事項として、以下の点が意見としてなされております。基本的には先ほど御説明した引き続き検討する内容とはなっておりますが、まず 1 ポツ目、H B V 既感染者を鑑別する上で、H B s 抗体は有用な検査であると考えられますが、ワクチン接種者との鑑別が困難となるということです。やはり、問診だけで鑑別を行うことは難しいことから、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には、当該方法を活用することを検討してほしいということです。

続きまして、コア関連抗原検査は H B V 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まして、H B V 感染既往者の鑑別に有用ではないのかという意見がありました。それに伴って、現在感度が十分でない当該検査ですが、感度が十分でない可能性もありますが、感度が改善された際には活用していくことは非常に良いことではないかという意見が出ております。安全技術調査会については以上です。

(略)

○田野崎委員長 令和 3 年度の第 2 回並びに第 3 回の安全技術調査会の審議結果と、第 1 回の献血推進調査会の結果について御説明いただきました。これに関して、委員の方々から御意見、御質問をお願いします。

○武田委員 資料 4-1 の安全技術調査会の審議結果で、2 ページ、献血血液のスクリーニングにおいて、H B V N A T のみ陽転した場合、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血液のうち、180 日間の貯留保管期間中の F F P 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と報告されておりますが、率直に、血漿分画製剤を使っている患者の立場としては懸念を抱いております。2 点、日赤に御質問です。こうした血液、F F P がどのくらいの量が年間に発生すると予測され

るのか。それを使わないと安定供給に支障が出るとか、そういう量なのか、それとも、それほど量はないというところなのか、その辺りを1点お聞きしたいと思います。

もう1点は、当該ロットのFFP等が血漿分画製剤メーカーに行ったときに、このロットがそういうものであるということの情報提供等がされているのか。その2点について伺いたいと思います。

○田野崎委員長 以上の2点について、日本赤十字社、いかがですか。

○日本赤十字社後藤安全管理課長 日赤の後藤からお答えします。貯留保管中で分画原料に転用するものについては、年間数本から十数本ぐらいの数になるかと試算しております。今回のような事例の情報提供についてはどうなっていますかという御質問については、遡及調査ガイドラインにあるように、個別NATが陽性となった場合に御連絡することになっておりますので、個別NAT陰性の血漿については、特に情報提供等は行っておりません。以上です。

○武田委員 ありがとうございます。この製剤ユーザーとしては、もちろんリスクをゼロにできないという前提の上ではあるのですが、ただゼロにはできないからこそ、それぞれの段階において安全対策をしっかりやっているということを示していくことが大事ではないかと思っています。今回、遡及調査ガイドラインが変わるような事態があったということで、是非、血漿分画製剤に関してはどのように扱っていくのかということについても、もう一度議論をしていただきたいと思います。これについてはいかがですか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 これについては、国からの血漿分画製剤の不活化のログ数が9以上であることを踏まえてということがガイドラインに書いてありまして、それがきちんと保証された上で個別NAT陰性のものはそのまま使われる形になっております。これは国からの通知となっております。そこのところももっと厳しくということであれば、それは国と一緒に現在の制度を考えていかなければならないのではないかと考えております。以上です。

○田野崎委員長 もしよろしければ、岡田先生に一言、今の件についてお願いします。

○岡田委員 埼玉医大の岡田です。この件については、確かにウイルスが入っている可能性はもちろん否定はできないのですが、現在のNATの技術を使っても検出感度以下、少量ということで、現状での血漿分画製剤の製造工程での安全性は確保されていると考えられています。そうは言っても、ユーザーからすれば少しでもリスクがあるということとは当然思いますので、その辺については今後検討する必要があるかと思えます。というのは、新規のB型肝炎に感染する場合と、OBIと言って以前から感染していた感染者との区別が、もちろんOBIの方は非常に少ないのですが、その辺の鑑別が難しいため、どの辺まで遡及したらいいかどうかというのが、今後リスクとしてはその辺が少し残っているので、その辺については鑑別ができるのかどうかということ調査をすることによって、安全な血液は分画のほうに使っていただいて、リスクがあるものは、今後は使用しないということになるかと思えます。その辺のことについては検討を続けたほうが良いと考えております。

す。以上です。

○田野崎委員長 武田委員、よろしいですか。

○武田委員 今回新しい知見が出てきたということだと思いますので、是非、今後検討いただければと思います。

○田野崎委員長 私からもこの件に関して、例えば、FFPの研究目的での提供、あるいは再生医療等製品の原料や何かに提供が行くようなものに混ざるといことがあり得ないか少し懸念されるところです。こういうことに関しては、日本赤十字社の方、問題がないということではよかったですか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日本赤十字社から血漿を外部に出す場合に、我々のほうでは血漿分画製剤の企業以外には全く出しておりませんので、ほかの再生医療とか、そういった所で使われることは、現在のところはないというふうに認識しております。ですので、今話に出ました更なる安全性ということについては、血漿分画製剤についてだけこれから考えていっていいのではないかと考えております。以上です。

○田野崎委員長 ほかのことについてもいかがですか。委員の先生方、コメント、御質問がありましたらお願いします。（略）

○濱口委員 感染研の濱口です。安全技術調査会では、今回のガイドラインの改訂が最終形というわけではなくて、当座はリスクをできるだけ低減するためにまず取れる方法として、今回の改訂に短期間のうちに合意できたと考えています。引き続き、幾つかの課題がまだ残ったままになっていますので、先ほど御提案のあった分画製剤の件も、必要に応じて少し議論をしながら、日赤の状況を見ながら安全技術調査会で引き続きこの件については考えていきたいと考えております。以上です。

○田野崎委員長 引き続き、よろしく申し上げます。議題5に移りたいと思います。（以下略）



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(ウイルスカラムの減少度を対数(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.