

## 「輸血用血液製剤等の遡及調査に関するガイドライン」の改正について

輸血用血液製剤等の遡及調査については、供血者の検査結果から過去の供血血液に病原体の混入が疑われた場合（供血者発）に実施するもので、「血液製剤の遡及調査について」（平成 17 年 3 月 10 日付厚生労働省医薬食品局長通知）により、『血液製剤等の遡及調査ガイドライン』及び『輸血用血液製剤等の遡及調査に関するガイドライン』（以下、「日赤 GL」という。）に基づき実施することとされている。これらガイドラインは、献血血液のスクリーニング検査法の更新等に対応するために、これまでに 3 回の改正を実施してきたが、対象病原体の遡及調査期間については、Schreiber 論文<sup>\*1</sup>の個別 NAT と血清学的検査のウインドウ期間（以下、「WP」という。）に基づき設定し使用してきたが、現行の検査システムと同等の精度で算出された Kleinman 論文<sup>\*2</sup>の WP に基づき再設定する。

また、現在まで行ってきた遡及調査の結果から、医療機関への情報提供の対象について見直すこととする。

\*1: 「The risk of transfusion-transmitted viral infection」(N Engl J Med. 1996;334:1685-90)

\*2: 「Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion」(Transfusion. 2009;49:2454-89.)

### 1 改正項目

- (1) 遡及期間の設定方法等の改正
- (2) 医療機関への情報提供の対象の見直し

### 2 改正案

- (1) 遡及期間の設定方法等の改正

#### ア 改正理由

遡及期間は、検査法の精度から算出される WP に基づき設定されている。現在、日赤で採用している個別 NAT と血清学的検査は、現行の遡及期間の設定の根拠とした Schreiber 論文で WP の算出に用いられた検査法より大幅に精度が向上しており、WP も短縮されている。そのため、現在の検査法による WP に基づき遡及期間を再設定する必要がある。なお、現行の検査法の精度による WP を反映した Kleinman 論文が発表されている。

イ 「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」制定時の遡及調査期間と遡及調査対象の考え方

別添 1 のとおり

ウ 改正（案）

| 現行  | 改正（案）  |
|---|--|
| <p>Schreiber の報告したウインドウ期間（WP）は平均値を示すため、個人差による影響及びウイルスの増殖速度等を考慮して 50 プール NAT 陰性時の遡及期間は各 WP の 2 倍の日数とした。また 50 プール NAT 陽性時の遡及期間は血清学的検査の WP の最長期間とした。</p> <p>ただし、HIV については感染性ウインドウ期間の 2 倍に感染時期からの感染性ウインドウ期間に至る最大値 30 日を換算した日数とした。</p> | <p><u>Kleinman の報告した WP</u> を使用し、個人差による影響及びウイルスの増殖速度等を考慮して<u>スクリーニング NAT 陰性時の遡及期間は個別 NAT の各 WP の 2 倍の日数とした。</u>また<u>スクリーニング NAT 陽性時の遡及期間は血清学的検査の WP の 2 倍の日数とした。</u></p> <p>ただし、HIV については感染性ウインドウ期間の 2 倍に感染時期からの感染性ウインドウ期間に至る最大値 30 日を換算した日数とした。</p> |

①スクリーニング NAT の WP と同 NAT 陰性時の遡及調査期間

| 病原体 | 現行（50P-NAT） |                    | 改正案（個別 NAT） |                    |
|-----|-------------|--------------------|-------------|--------------------|
|     | WP          | 遡及調査期間             | WP          | 遡及調査期間             |
| HBV | 46 日        | 92 日               | 21 日        | 42 日               |
| HCV | 24.8 日      | 50 日               | 3～5 日       | 10 日               |
| HIV | 14 日        | 58 日 <sup>※2</sup> | 5 日         | 40 日 <sup>※2</sup> |

②血清学的検査の WP とスクリーニング NAT 陽性時の遡及調査期間

| 病原体 | 現行（50P-NAT）   |                     | 改正案（個別 NAT） |                    |
|-----|---------------|---------------------|-------------|--------------------|
|     | WP            | 遡及調査期間              | WP          | 遡及調査期間             |
| HBV | 59 (37～87) 日  | 125 日 <sup>※1</sup> | 36 日        | 72 日               |
| HCV | 82 (54～192) 日 | 192 日               | 65 日        | 130 日              |
| HIV | 22 (6～38) 日   | 68 日 <sup>※2</sup>  | 19 日        | 68 日 <sup>※2</sup> |

※1 50 プール NAT 陽性者の追跡調査結果に基づく RPHA のウインドウ期の上限日数

※2 感染性のウインドウ期間を考慮した遡及調査期間

③病原体の倍加時間

| 病原体 | 現行    | 改正案   |
|-----|-------|-------|
| HBV | 2.0 日 | 2.6 日 |
| HCV | 0.3 日 | 0.3 日 |
| HIV | 0.5 日 | 0.5 日 |

## (2) 医療機関への情報提供対象の見直し

### ア 現行

医療機関への情報提供については、感染症関連検査の陽転化によって遡及調査の対象となった輸血用血液製剤は、“通常の輸血用血液製剤と比較して感染リスクが高い”とした「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について」（平成15年7月30日付厚生労働省医薬食品局三課長通知（平成17年3月10日付で廃止））の考え方にに基づき、同製剤をリスク1「ウイルス等混入血液由来」、リスク2「ウインドウ期血液由来」、リスク3「ウインドウ期の可能性がある血液由来」の3分類の感染リスクで評価したうえで、実施することとされている。<sup>注1)</sup> 日赤ではさらに HBV 感染既往（HBc 抗体陽性）献血者の感染リスクを評価するため、独自に1分類を追加して4分類としている。<sup>注2)</sup>

遡及調査の対象となる輸血用血液製剤は、年間約3,000件あり、その全てについて、今回陽転化した病原体情報、保管検体の検査結果及び感染リスクの評価等の情報を医療機関に提供している。医療機関では、その情報を受け、原則として、保管検体の検査結果の陰性・陽性に関わらず、当該製剤の受血者（患者）の感染症検査等の調査を行っている。

### イ 医療機関への情報提供数及び輸血後感染事例数

（平成24年8月～平成28年7月発生分）

別添2のとおり

### ウ 見直し案

平成24年8月～平成28年7月までに、日赤が医療機関に情報提供した29,568件について、医療機関が行った輸血後感染症等に係る調査結果を受血者情報として入手し「複数回献血者の陽転情報に基づく遡及調査における医療機関への情報提供数及び輸血後感染事例数」に纏めた。

その結果、リスク1及びリスク2により情報提供した511件について、輸血後感染症事例をそれぞれ7件（HBV 5件、HCV 1件、HIV 1件）及び1件（HBV）を確認したことから、同リスクにおける医療機関への情報提供及び医療機関における患者の調査は、重要性が確認された。

一方、リスク3及びリスク4「日赤独自の分類（HB 感染既往献血者）」により情報提供した29,059件について、輸血後感染事例は確認されなかった。

以上から、HBV 感染既往献血者の除外及び個別スクリーニング NAT を導入した現在において、輸血用血液製剤による感染リスクは、リスク1及びリスク2を除き、極めて低いと考えられるため、リスク3及びリスク4についての医療機関への情報提供は終了することとしたい。

注1) リスク2及びリスク3の区別は、遡及対象となった輸血用血液製剤が、陽転化を起点として、血清学的検査の遡及調査期間内にある場合をリスク2、同期間外にある場合をリスク3としている。

注2) 平成15年7月30日付三課長通知の別紙にある感染リスク評価は、遡及調査が発端となったHBVのNATのウインドウ期が基本にあったが、当時の日赤はHBVの感染既往(HBc抗体陽性)のリスクが不明だったのでリスク4として追加した評価を実施してきた。

## 「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」制定時の 遡及調査期間と遡及調査対象の考え方

### 「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」制定時の遡及調査期間

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。

#### 遡及期間の設定方法

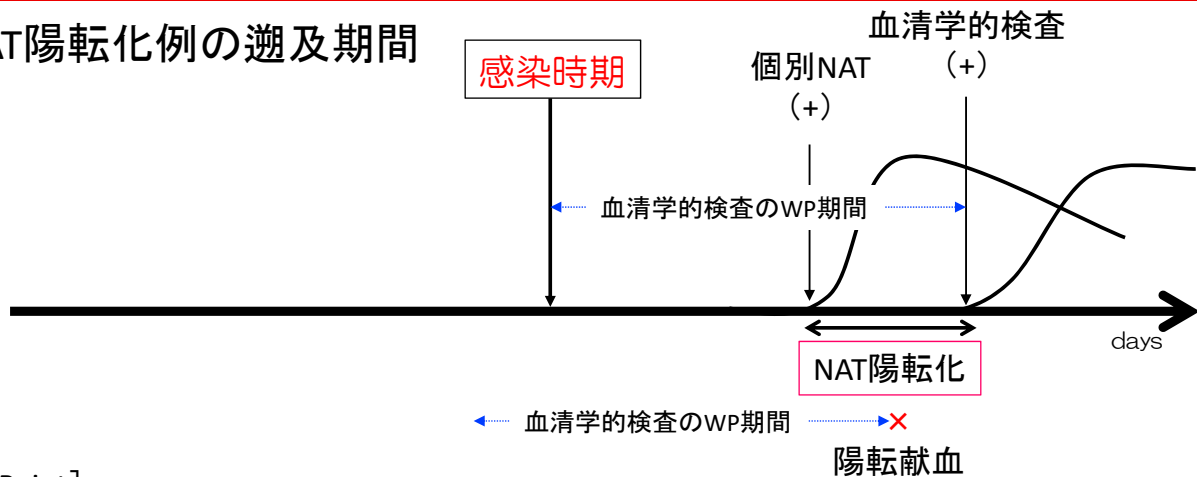
Schreiberの報告したウインドウ期間（WP）は平均値を示すため、個人差による影響及びウイルスの増殖速度等を考慮して50プールNAT陰性時の遡及期間は各WPの2倍の日数とした。また50プールNAT陽性時の遡及期間は血清学的検査のWPの最長期間とする。

ただし、HIVについては感染性ウインドウ期間の2倍に感染時期からの感染性ウインドウ期間に至る最大値30日を換算した日数とした。

遡及調査期間については、安全性を考慮し当面の間、50プール検査時及び凝集法検査時に作成した期間で実施する。

◆ 対象病原体の遡及調査期間は一度も変更されていない

## NAT陽転化例の遡及期間



[Point]

NAT陽転化(急性感染)の感染時期は、血清学的検査のウインドウ期間内に依存する。

### 血清学的検査のウインドウ期間と遡及調査期間

血清学的検査のウインドウ期間は、Schreiber論文を採用した。NAT陽転時の遡及調査期間は、その感染時期を踏まえ、安全性を考慮し血清学的検査のウインドウ期間の最大値を使用することとしたが、HBsAg検査は、検査法の差から社内データからRPHA法の上限日数とした。また、HIVは感染性ウインドウ期間に至る最大値30日\*を加算した。

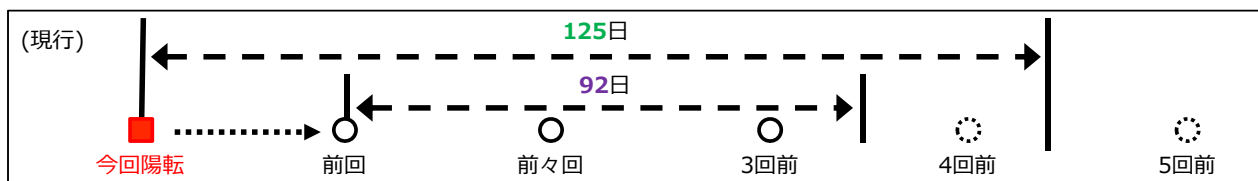
HBV : 125日、HCV : 192日、HIV : 68日

→NAT陽転日から、HBV 125日/HCV 192日/HIV 68日以内の献血血液が対象

3

## 遡及対象の考え方

- ① NAT陽転日から、HBV 125日/HCV 192日/HIV 68日以内の献血血液がない場合  
→遡及対象なし
- ② NAT陽転日から、HBV 125日/HCV 192日/HIV 68日以内に複数の献血血液がある場合  
(参考)スクリーニングNAT陽転(HBV)



Q1. 今回陽転の125日以内に1件の献血血液があった場合

→その1件が遡及対象。

Q2. 今回陽転の125日以内に4件の献血血液があった。全て遡及対象？

前提：前回の献血はスクリーニングNAT陰性

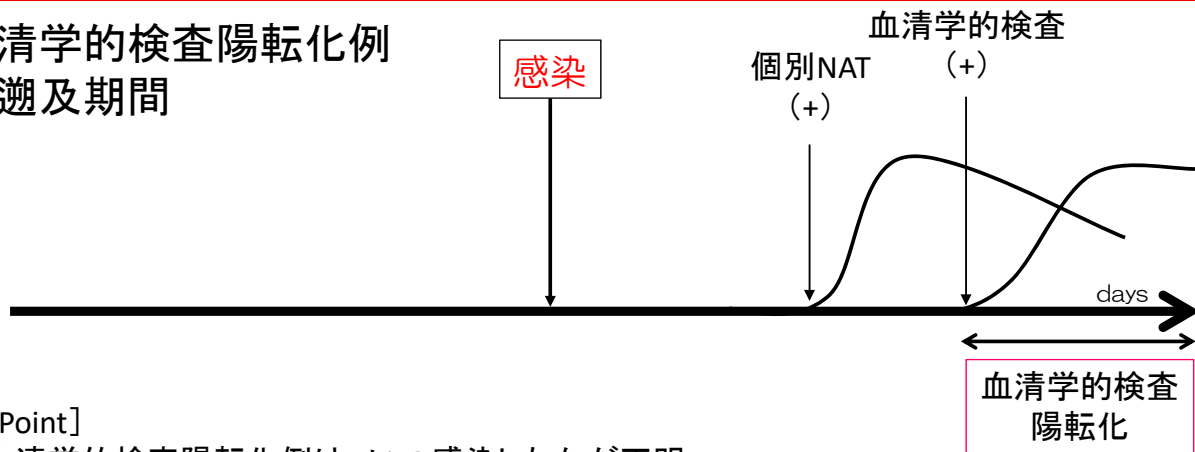
[Point] 感染時期はスクリーニングNATのWP期間内に存在する。

遡及対象は、前回の献血血液と安全域を考慮し50P-NATのWPの2倍である遡及期間 (HBV : 92日、HCV : 50日、HIV : 58日\*) にある前々回以前の献血血液を対象とする。

→前回、前々回と3回前が遡及対象 (4回前は対象外)

4

## 血清学的検査陽転化例の遡及期間

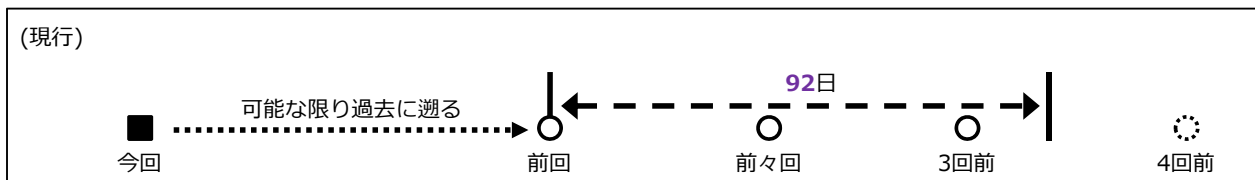


[Point]

血清学的検査陽転化例は、いつ感染したかが不明。

→直近前回（スクリーニングNAT陰性）と安全域を考慮し50P-NATのWPの2倍である遡及期間（HBV：92日、HCV：50日、HIV：58日\*）にある前々回以前の全ての献血血液を対象とする。

HBs抗原検査陽転(参考)



→前回、前々回と3回前が遡及対象

5

## WPと遡及期間

【現行】

- 引用論文 Schreiber, et al
  - ✓ 「The risk of transfusion-transmitted viral infection」  
(N Engl J Med. 1996;334:1685-90)」
- 考え方
  - ✓ NATのWPは、その当時の**NAT試薬**により計算されたWP
  - ✓ 血清学的検査のWPは、HBs抗原はラジオイムノアッセイ（感度 0.45ng/mL），HCV抗体とHIV抗体は第2世代試薬で算出。日赤では、HBs抗原（RPHA法）に換算。

【改正案】

- 引用論文 Kleinman, et al
  - ✓ 「Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion」  
(Transfusion. 2009;49:2454-89.)
- 考え方
  - ✓ NATのWPは、現在使用しているNAT試薬の検査精度と同等
  - ✓ 血清学的検査のWPは、HBs抗原はEIA法（感度 0.07-0.12ng/mL），HCV抗体とHIV抗体は第3世代試薬で算出。日赤のCLEIA法と同等。

6

# 感染症検査の推定ウィンドウ期間及び遡及期間

(ウイルス感染のリスクに関する考え方)

現行 : Schreiber et al. (1996)

|     | 個別NAT | 個別NAT (-) | 50(20) プールNAT | 50プール NAT(-) | 血清学的検査      | 50プール NAT(+) |
|-----|-------|-----------|---------------|--------------|-------------|--------------|
|     | WP    | 遡及期間      | WP            | 遡及期間         | WP          | 遡及期間         |
| HBV | 34日   | 68日       | 46(44)日       | 92日          | 59(37~87)日  | 125日※        |
| HCV | 23日   | 46日       | 24.8(24.5)日   | 50日          | 82(54~192)日 | 192日         |
| HIV | 11日   | 52日       | 14(13.5)日     | 58日          | 22(6~38)日   | 68日          |

※ 50プールNAT陽性者の追跡調査結果に基づくRPHAのウィンドウ期の最長期間

改正案 : Kleinman et al. (2009)

|     | 個別NAT | 個別NAT (-) | 50(20) プールNAT        | 50プール NAT(-) | 血清学的検査 | スクリーニング NAT(+) |
|-----|-------|-----------|----------------------|--------------|--------|----------------|
|     | WP    | 遡及期間      | WP                   | 遡及期間         | WP     | 遡及期間           |
| HBV | 21日   | 42日       | 36.6(34)日            | 73.2日        | 36日    | 72日            |
| HCV | 3~5日  | 6~10日     | 5.7~7.7日 (5.25~7.25) | 11.4~15.4日   | 65日    | 130日           |
| HIV | 5日    | 40日       | 10.1(9.25)日          | 50.2日        | 19日    | 68日            |

7

## 遡及調査期間：スクリーニングNAT陽転時

| 病原体 | 現行  | 改正案  |
|-----|---|--|
| HBV | (1) HBc抗体が検出された場合<br>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、原料血漿を遡及する。                 | (1) HBc抗体が検出された場合<br>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、原料血漿を遡及する。                                  |
|     | (2) HBc抗体が検出されない場合<br>遡及期間は125日以内とする。<br>遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去92日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 | (2) HBc抗体が検出されない場合<br>遡及期間は <b>72日</b> 以内とする。<br>遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 <b>42日</b> 以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 |
| HCV | 遡及期間は192日以内とする。<br>遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去50日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。                       | 遡及期間は <b>130日</b> 以内とする。<br>遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 <b>10日</b> 以内の全ての輸血用血液、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58日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。                                     | 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 <b>40日</b> 以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。   |

※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。



## 遡及調査期間：血清学的検査陽転時

| 病原体 | 現行   | 改正案   |
|-----|--|---|
| HBV | <p>(1) HBs抗原(HBc抗体との重複陽性例を含む)が陽転した場合<br/>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92日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> | <p>(1) HBs抗原(HBc抗体との重複陽性例を含む)が陽転した場合<br/>追加試験としての個別NAT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<b>42</b>日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> |
|     | <p>(2) HBc抗体のみが陽転した場合<br/>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、原料血漿を遡及する。<br/>※HBs抗体価の低下による陽転を除く。</p>                           | <p>(2) HBc抗体のみが陽転した場合 <b>※変更なし</b><br/>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、原料血漿を遡及する。<br/>※HBs抗体価の低下による陽転を除く。</p>       |
| HCV | <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50日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</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<b>10</b>日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>                                |
| HIV | <p>ウエスタンブロット法及び個別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58日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>   | <p>ウエスタンブロット法及び個別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<b>40</b>日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>                           |

※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。

## 医療機関への情報提供数及び輸血後感染事例数 (平成24年8月～平成28年7月発生分)

1

## 感染リスクの評価と情報提供対象

### 「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について」

(平成15年7月30日付薬食安発第0730004号、薬食監麻発第0730001号、薬食血発第0730001号) ※ 平成17年3月10日付で廃止

#### 【基本的な考え方】

血清学的検査又は核酸増幅検査の陽性が判明（陽転化）した供血者について、直近の採血から採取された血液（輸血用血液製剤）は、通常の輸血用血液製剤（供血者に陽転化なし）と比較し感染リスクが高い。

- ・感染初期のウィンドウ期の存在等から見て感染性ウイルスを全て検出して排除することは不可能。（後の、平成16年7月 輸血医療の安全性確保のための総合対策）

#### ⇒ 感染リスクを評価し情報提供を行う

- ウイルス等混入血液由来  
個別NATで不適となった血液から製造された血液製剤等
- ウィンドウ期血液由来  
ウィンドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された血液製剤等
- ウィンドウ期の可能性がある血液由来  
遡及調査の対象となった血液から製造された血液製剤等のうち、  
「ウイルス等混入血液由来」及び「ウィンドウ期血液由来」以外のもの。

2

# 日本赤十字社におけるリスク評価

- 厚生労働省の通知に基づく3分類にHBVの判定基準独自の問題等で不合格とした分類（リスク4）を設けた。
- ⇒ 平成15年7月30日付三課長通知の別紙にある感染リスク評価は、遡及調査が発端となったHBVのNATウィンドウ期が基本にあったが、当時の日赤はHBVの感染既往（HBc抗体陽性）のリスクが不明だったため、リスク4として追加した評価を実施してきた。

|   |   |
|---|---|
| ○ | （リスク1）ウイルスの混入が確認された血液<br>当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT（+）  |
| ○ | （リスク2）ウィンドウ期に採血された血液<br>当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT（-）   |
| ○ | （リスク3）ウィンドウ期に採血された可能性が否定できない血液<br>当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT（-）                               |
| ○ | （リスク4）今回の血液が、HBVに関する検査法や判定基準独自の問題で不合格とされた場合<br>当該輸血用血液製剤の保管検体の個別NAT（-）、合否判定基準の変更（HBV既往） |

ウィンドウ期（WP）：WP（血清学的検査）の最大値を設定

※ HBVは50プールNAT(+)の遡及期間125日

3

# リスク評価結果

（医療機関への情報提供数及び輸血後感染事例数）

| リスク評価 | HBV           |              | HCV           |              | HIV           |              |
|-------|---------------|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------|
|       | 医療機関<br>情報提供数 | 輸血後感染<br>事例数 | 医療機関<br>情報提供数 | 輸血後感染<br>事例数 | 医療機関<br>情報提供数 | 輸血後感染<br>事例数 |
| 1     | 282           | 5            | 1             | 1            | 2             | 1            |
| 2     | 220           | 1            | 5             | 0            | 1             | 0            |
| 3     | 4,250         | 0            | 148           | 0            | 119           | 0            |
| 4     | 24,542        | 0            |               |              |               |              |
| 合計    | 29,294        | 6            | 154           | 1            | 122           | 1            |

（平成24年8月～平成28年7月発生分）

受血者情報の解析の結果、「リスク3」及び「リスク4」事例においては輸血後感染の報告は確認されていない。

4

## 遡及調査の対象と情報提供対象（改正案）

### ○ 遡及調査の対象

⇒ 改正された遡及調査期間の対象となる全ての献血血液を対象

### ○ 医療機関への情報提供対象

⇒ 対象血液からウイルスが検出された『リスク1』及び対象血液がウィンドウ期に採血された『リスク2』を対象として情報提供を継続する。