

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

平成17年3月

厚生労働省医薬食品局血液対策課

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 ガイドライン(日赤作成)の適用

- (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(疑いを含む)、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「ガイドライン(日赤作成)」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同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。

この度、「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、「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業者等での遡及調査に係る対応を明らかにするガイドラインの作成が急務となっている。

本ガイドラインはこれらの課題を受けて、国として遡及調査をより円滑に実施するために作成するものであり、関係者の積極的な取組を期待する。

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³⁾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」第六及び第七³⁾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。
- 薬事法第68条の7⁴⁾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。
- 薬事法第68条の9第3項及び第4項⁴⁾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(輸血用血液製剤について)

医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)²⁾(以下「指針」という。)のVIIIの1.2)(2) ii 及び iii の

規定(別紙1)に従って検査を行う^{※註1、2、3}。

なお、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、

(1)輸血前1週間程度の間受血者(患者)血漿(清)

及び

(2)輸血後3か月程度の血漿(清)

についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力すること(院内採血の場合は除く)。

この際、コンタミネーションや取り扱いに十分注意して検体を確保し、その保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を2mL程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り保管することが望ましい。

(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、薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の3⁴⁾に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註4}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77条の4の2第2項⁴⁾に基づき、厚生労働大臣(具体的には独立行政法人医薬品医療機器総合機構)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。

なお、輸血用血液製剤を使用していた場合において指針に即した検査を行っていない場合は、当該検査を実施するよう努め、陽転が確認された場合は当該報告を行うものとする。一方、血漿分画製剤の使用によると疑われる感染事例であって、特段指針に準じた検査を行っていない場合は、患者保管検体がある場合は指針に準じた検査を行う又は製造販売業者等に検体を提供するように協力することが望まれる。

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^{※註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」⁵⁾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、指針に対応するような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^{※註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^{※註6}。

また、日本赤十字社等の製造販売業者等に対して、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ほか、製造販売業者等の情報収集に協力するとともに、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場合は、厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告を行わなければならない。

その後、当該患者に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し、調査に協力することが望まれる。

なお、輸血用血液製剤等については、陽転の場合は、患者から採取した輸血後血液2mL程度を、陽転判明後速やかに提供する（日本赤十字社保管の同製剤で個別NAT陽性が判明する前の場合を含む）。

（イ） 輸血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、指針に対応するような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と。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。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し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、厚生労働省（独立行政法人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、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

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^{※註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前であれば早急に供給を停止する^{※註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、別紙3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早急に回収を行う。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^{※註8}。

(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対象製剤が既に使用されていた場合、医療機関から当該受血者(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)を届け出て、医療機関において受血者(患者)の輸血後血液の個別NATを行っていない場合は日本赤十字社で実施し、同社保管の同製剤についても個別NAT陽性となった場合は、後述「イ(イ)塩基配列の確認」を行う。

なお、これらの情報については速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)及び同一供血者由来^{※註5}の血液を供給した全ての医療機関等に提供する。

ただし、※註1に該当する場合は、指針に従った検査を行うよう依頼する。

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厚生労働省(独立行政法人 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

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。

(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)の輸血後3か月程度の保管血液が個別NAT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^{※註9}を行うよう協力を依頼する。

供(献)血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたとき及びその後当該供血者が献血に訪れ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、速やかに厚生労働省(独立行政法人 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)が劇症又は死亡の重篤なHBV又はHCV感染例の場合に限る。

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、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことなどから、今後、検査結果の通知の在り方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。

(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こと。

(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^{※註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、検査協力依頼は行いが、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、後述(2)により対応する。ガイドライン(日赤作成)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」⁶⁾及びガイドライン(日赤作成)参照)。

[対応の前提]

供血血液等の保管

ガイドライン(日赤作成)に示す遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、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、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4のとおり(ガイドライン(日赤作成)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3に示す情報提供を行う^{※註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、法令等の規定に基づき、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こと。

原料血漿を国内で使用し、製剤を製造する場合は、上記に準じて保管すること。

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こと(なお、当該製造業者等以外の機関で実施していても構わないこと)。

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・保存しておくこと。

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こと。

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。

(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、厚生労働省(独立行政法人 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、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」⁷⁾(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を行うとともに、医療機関において当該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を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、厚生労働省又は独立行政法人 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(独立行政法人 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^{※註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で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※註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食品局血液対策課へ報告すること。

- (ア) 遡及調査等により原料血漿に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

遡及調査に伴い、製剤製造後に個別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