

福岡県医発第14号（総）

平成17年4月1日



各 医 師 会 長 殿

福岡県医師会
会長 竹 嶋 康 弘



「血液製剤に係る遡及調査ガイドライン」について

標記につきまして、日本医師会より別添のとおり通知が参りました。

本件は、平成16年度第2回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、日本赤十字社が作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」や平成16年9月17日付の医薬食品局長通知「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」によって輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について方向性が示されたことを踏まえ、厚生労働省で作成された「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」が審議され、適当なものとされたことを受け、ガイドラインに基づく対応をするよう依頼するものです。

つきましては、貴会におかれましても、本件にご了知いただくとともに、貴会会員へご周知いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

小郡三井医師会より

担当理事 島田昇二郎・友清 明

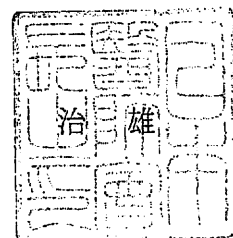
日医発第 1240 号(地 I 242)

平成 17 年 3 月 25 日

都道府県医師会長 殿

日本医師会長

植 松



「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」について

時下ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省医薬食品局長より、本会に対して標記通知の周知方依頼がなされました。

本件は、平成 16 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、日本赤十字社が作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」や平成 16 年 9 月 17 日付の医薬食品局長通知「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」によって輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について方向性が示されたことを踏まえ、厚生労働省で作成された「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」が審議され、適当なものとされたことを受け、本会に対して、ガイドラインに基づく対応をするよう会員に対し周知することを依頼するものです。

つきましては、貴会におかれましても本件につきましてご了知いただきますとともに、管下会員等への周知方につきましてご高配賜りますようお願い申し上げます。

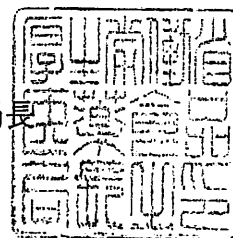


薬食発第 0310010 号

平成 17 年 3 月 10 日

(社) 日本医師会会長 殿

厚生労働省医薬食品局長



血液製剤の遡及調査について

日頃より、血液行政の推進に御尽力いただき御礼申し上げます。

さて、血液製剤に関する遡及調査については、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 77 条の 4 の 2 に規定する副作用等報告に際して受血者からの情報に基づき開始する遡及調査が行われています。また、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作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」においては、主として供血者からの情報に基づき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が示され、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ところです。

今般、平成 17 年 2 月 21 日に開催された平成 16 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、日本赤十字社作成のガイドラインや「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 0917006 号貴職あて医薬食品局長通知）によって輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について方向性が示されたことを踏まえ、厚生労働省において作成した「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（別添）が審議され、適当なものとされました。ついては、貴職におかれても御了知の上、平成 17 年 4 月 1 日以降は別添ガイドラインに基づき対応いただくよう、貴会会員に周知願います。

なお、この取扱いに伴う関連通知の取扱いは下記のとおりとし、同日付で適用することとしますので、併せて周知願います。

記

- 1 「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」（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 号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指

導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)を廃止する。

- 2 「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0730007号・薬食監麻発第0730002号・薬食血発第0730002号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)を廃止する。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q&A（案）

「基礎知識」編

- I B型肝炎ウイルス（HBV）とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHBV DNA との関係
- II C型肝炎ウイルス（HCV）とHCV抗体、HCV抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHCV RNA との関係

「実施関連の解説」編

- III 輸血前後の検査と保管検体について
- IV 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B型肝炎ウイルス：HBV）
- V 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（C型肝炎ウイルス：HCV）
- VI 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）
- VII 輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応
- VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など
- IX HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、その必要性和実施方法など

<予備知識>

1 抗原・抗体

生体には、もともと身体の中にはなかったもの（「異物」）が侵入すると、「異物」と反応する特殊なタンパク質を作り出す機能が備わっていて、この特殊なタンパク質を「免疫グロブリン」と言います。この免疫グロブリンを一般には「抗体」と呼び、生体に「抗体」を作らせる能力を備えた「異物」を「抗原」と称します。

通常、1つの「抗原」に対応して1つの「抗体」が作られます。言い換えれば、1つの「抗体」は対応する1つの「抗原」とのみ反応するので、これを「抗原と抗体の特異的反応」と言います。

なお、抗原となる異物は、通常は分子量が大きいことから、抗体を作らせる抗原となる部位がいくつもあります。このような各部位を抗原決定基といい、それぞれの抗原決定基を認識する抗体が作られます。

一般に、病原体である細菌やウイルスは生体にとっては「異物」であり、大きさもあることから、感染が起こると生体は細菌やウイルスを構成するいくつかのタンパク質に対応するそれぞれの「抗体」を作り出します。これらの抗体の中には、異物である病原体と結合して、病原体を無害化してしまうものがあり、これを「中和抗体」と呼んでいます。

2 急性感染・持続感染

病原体が生体の中に侵入することを「暴露」といいますが、生体の中で増殖を始めると、これを「感染」と呼んでいます。生体はこの病原体の侵入や増殖に対して種々の反応を起こして、病原体を無毒化しようとしませんが、一方、病原体もこのような生体の反応に対して、様々の抵抗をします。このような感染の状態を「急性感染」といい、何らかの症状を認める場合を発病（急性感染）と称しますが、全く気の付かないうちに病原体を駆逐して治ってしまう場合を「不顕性感染」といいます。多くの感染は、この不顕性感染ですが、一部の感染は急性感染症となるものの、これもほとんどは完全に治ります。

しかし、なかには急性感染時の症状の有無に関係なく、病原体が生体の中で長期間生き続ける場合があります。この状態を「慢性感染又は持続感染」といい、このような感染者を「持続感染者（キャリア）」と称しています。この持続感染の多くは、年余にわたって症状が認められないことから「無症候性持続感染」といいます。

HBV、HCV、HIVの感染には、いずれも急性感染と持続感染とが認められており、この持続感染の状態が年余にわたって持続しますと、急性感染時とは異なった病態を示すようになります。つまり、HBVとHCVとは慢性肝炎を発症後、肝硬変や肝がんへ進展し、HIVでは後天性免疫不全症候群（エイズ）を発症する場合があります。

3 急性B型肝炎の「臨床的治癒」と「ウイルス学的持続感染」

一般に成人が初めてB型肝炎ウイルス（HBV）に感染すると、急性感染の経過をたどり、肝炎は慢性化することなく完全に治癒し、生体は免疫を獲得して再びHBVに感染することはありません。この状態をこのQ & Aでは（急性B型肝炎の）「臨床的治癒」と表現しています。

一般に、HBVの急性感染を経過した人では血中のHBs抗原は消失し、代わってHBs抗体（感染防御抗体）とHBc抗体（感染既往の指標となる抗体）とがほぼ生涯にわたって検出されます。

以上のように、HBVの急性感染を「肝炎という病気の側面」から見た場合、これまでの概念を変更する必要は全くないことは明らかとなっています。

しかし、近年、HBc抗体陽性のドナー（HBs抗原陰性、これまでの概念ではHBVの感染既往と考えられる人）の肝臓を移植された患者（レシピエント）では、HBVの感染が起こることが明らかとなりました。

これを契機に研究が進められた結果、ほとんどのHBc抗体陽性（HBs抗原陰性）の人の肝細胞内には微量のHBVが持続感染しており、これがレシピエントへの感染源となっていたことがわかりました。

また、このような人の血中にはごく微量のHBVが核酸増幅検査（NAT）により検出される場合があることもわかってきました。言い換えると、HBVの急性感染を経過した人のほとんどでは、肝炎は完全に治癒し、本人の健康上何ら問題はない（临床上肝炎は治癒している）もののHBVは肝臓内に持続感染している（ウイルス学的には持続感染状態にある）ことがわかってきました。

4 核酸増幅検査（NAT）によるウイルス濃度の表示

核酸増幅検査（Nucleic acid Amplification Test：NAT、詳しくはIの4を御覧ください。）により測定した1 ml中のウイルスの（核酸）濃度を表示する単位として、国際的には診断薬や施設による差をなくし国際間においても比較できるように国際標準品が作製され、IU/mL（国際単位）で表示するようになりました。

しかし、日本では一般的ではないために、このQ & Aでは従来から使用されているコピー/mLを用いることにします。今後、コピー からIU表示に移行するものと考えられます。

コピー/mLとIU/mLの両者の間及び検体中のウイルス濃度との間には一定の相関関係はあるものの、これらは必ずしも実際にはその実数を数えることはできなく、検体1 ml中のウイルス粒子数そのものを表すものではなくあくまでもNATによる定量値を表示する「単位」として用いられているものです。

5 感染価

検体の「感染力」を表す単位として用いられます。

チンパンジーを用いたHCVの感染実験を例に挙げると（詳しくはIの5、

IIの8を御覧ください)、NATにより検出、表示されるHCV RNA 量に換算した「絶対量」として、10 コピーオーダーの接種材料を経静脈的に投与するとHCVの感染は成立するものの、1 コピーオーダーの接種材料を同様に接種してもHCVの感染は成立しないことが明らかとなっています。

この場合、NATにより検出、表示されるHCV RNA が含まれる検体を1 チンパンジー感染価/ml、100 コピーオーダー/ml のHCV RNA が含まれる検体を10 チンパンジー感染価/ml と表示します。

I B型肝炎ウイルス（HBV）とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHBV DNAとの関係

1 B型肝炎ウイルス（HBV）粒子とHBs抗原、HBc抗原との関係は？

B型肝炎ウイルス（HBV）は、直径約42nmの球形をしたDNA型ウイルスです。

HBV粒子は、二重構造をしており、内部にHBVの遺伝子（HBV DNA）を持つ直径約27nmのコア粒子と、これを包む外殻（エンベロープ）から成り立っています。

HBVの外殻を構成するタンパクが「HBs抗原」（Hepatitis B surface 抗原）であり、コア粒子の表面を構成するタンパクが「HBc抗原」（Hepatitis B core 抗原）です。

HBVが肝細胞に感染すると、HBVの増殖に伴って肝細胞内でHBVの外殻タンパク（HBs抗原）が過剰に作られて、ウイルス粒子とは別個にタンパクとして多量に血液中に放出されます。これがHBs抗原タンパク（直径約22nmの小型球形粒子と桿状粒子）で、一般にHBVに感染している人の血液中には、HBV粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子が存在します。

日常の検査で「HBs抗原」として検出しているタンパクは、HBV粒子の外殻それ自体ではなく、小型球形粒子および桿状粒子（ともに「HBs抗原」）です。

なお、HBc抗原は外殻に包まれてHBV粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません（詳しくは4をご覧ください）。

2 「HBs抗原陽性」の意義は？ また、「HBs抗体陽性」の意義は？

（1）HBs抗原陽性の意義は？

HBs抗原陽性ということは、その人がB型肝炎ウイルス（HBV）に感染しているということを意味します。

HBVに感染している人の血液中には、HBV粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子（いずれも「HBs抗原」タンパク）が存在します。

日常検査で検出している「HBs抗原」は、これらの小型球形粒子や桿状粒子（いずれもHBs抗原タンパク）であり、HBV粒子それ自体を検出している訳ではありません。

言い換えれば、HBs抗原タンパク（HBVの外殻タンパクと同じ抗原性を有する小型球形粒子や桿状粒子）を検出することにより、HBVそれ自体が肝臓内や血液中に存在することを間接的に知る方法がHBs抗原検査です。

（2）HBs抗体陽性の意義は？

HBs抗体はHBVの感染を防御する働きをもつ抗体です。

HBs 抗体は HBs 抗原に対応する抗体で、B 型肝炎ウイルス (HBV) の外殻タンパク (HBs 抗原) のみならず、小型球形粒子及び桿状粒子 (いずれも HBs 抗原) とも反応します。

HBs 抗体が HBV 粒子の外殻タンパクと反応すると、その HBV 粒子は肝細胞内へ侵入することができなくなり、その結果感染が阻止されます。言い換えれば、HBs 抗体は HBV の感染を防御する働きを持つ (中和抗体としての働きをもつ) と言えます。

また、HBV に感染し、(臨床的に) 治癒した (HBV の一過性の感染を経過した) 後に血中に出現することから、HBs 抗体陽性ということは、過去に HBV に感染して (臨床的に) 治癒した後の状態 (既往感染) であることも意味します (ただし、感染既往以外にも HB ワクチンを接種し、HBs 抗体が陽性となっている例もあります。)。

3 HBc 抗原とは? HBc 抗体陽性の意義は?

(1) HBc 抗原とは?

HBc 抗原は B 型肝炎ウイルス (HBV) の内部粒子 (コア粒子) の表面を構成するタンパクです。

HBc 抗原は、外殻 (エンベロープ) に包まれて HBV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。検体 (血清) に特殊な処理を施して、HBV 粒子をタンパクの最小単位 (ペプチド) にまで分解して HBc 抗原を検出する試みが行われていますが、まだ日常検査の中に取り入れられるまでの状態には至っていません。

(2) HBc 抗体陽性の意義は?

HBc 抗体には HBV の感染を防御する働き (中和抗体としての働き) はありません。

HBc 抗体は B 型肝炎ウイルス (HBV) のコア抗原 (HBc 抗原) に対する抗体です。

HBV に一過性に感染し (臨床的に) 治癒する経過をたどる人では、HBc 抗体は HBs 抗原が血液中から消える前の早い段階から出現し、ほぼ生涯にわたって血中に持続して検出されます。

言い換えれば、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の人は、過去に HBV に感染し、(臨床的には) 治癒したことを意味します (臨床的既往感染例) が、極微量の HBV が血液に検出される持続感染者も存在します。

HBV の既往感染例では、HBc 抗原による免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中の HBc 抗体の量は徐々に低下します。その結果、HBc 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

一方、HBV の持続感染者 (HBV キャリア) では、血液に HBs 抗原とともに高力価の HBc 抗体が常に検出されます (HBc 抗体「高力価」陽性)。

これは、HBV キャリアでは、①血液中に放出され続ける HBV 粒子の中の HBc 抗原による免疫刺激に身体がさらされ続けていることから HBc 抗体が沢

山作られ血液中に大量に存在すること、②HBc 抗原が HBV 粒子の外殻に包まれた形で存在するために、血液中の HBc 抗体が抗原・抗体反応によって消費されないこと、によるものと解釈されています。

なお、ほとんどの HBc 抗体陽性の人ではその人自身の健康に影響を及ぼすことはないものの、血液中に HBs 抗原が検出されない場合 (HBs 抗原陰性) でも、肝臓の中にごく微量の HBV が存在し (臨床的には症状がないが、ウイルス学的には持続感染 (キャリア) 状態を維持)、核酸増幅検査 (NAT) により HBV DNA が検出される程度の HBV が血液中に放出されている場合があることがわかってきました。

4 核酸増幅検査とは？

核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test : NAT) は、標的とする遺伝子の一部を試験管内で約 1 億倍に増やして検出する方法で、PCR と呼ばれている検査法はその代表的な方法の一つです。

この方法を B 型肝炎ウイルスの遺伝子 (HBV DNA) の検出に応用することにより、血液 (検体) 中のごく微量 (10^2 コピー/ml 程度まで) の HBV を検出することができます。このことから、20 人分の血清をプールして 1 検体とした NAT による HBV DNA 検出 (20 本プール NAT) を実施して HBV に感染して間もないために、HBs 抗原がまだ検出されない時期 (HBs 抗原のウインドウ期) にある HBV 陽性の献血者の血液を見つけ出したり、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体だけが陽性である人の中から、ごく微量 ($10^2 \sim 10^3$ コピー/ml) の HBV を血液中に放出している献血者の血液を見つけ出すために NAT による HBV のスクリーニングが導入され、輸血用血液の安全性の向上のために役立てられています。

しかし、特に HBV 感染のごく早期 (HBs 抗原のウインドウ期) に献血された血液の一部については、NAT による HBV DNA の検出によるだけでは輸血による HBV 感染をなくすことは困難であることがわかっています (詳しくは 8 を御覧下さい)。

5 感染してから HBs 抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

HBs 抗原検査法の感度にもよりますが、ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後約 59 日経てば HBs 抗原検査で HBV に感染したことがわかるとされています (Shreiber GB 他、N. Engl. J. Med. 1996)。

我が国で過去に行われたチンパンジーによる感染実験の結果をみると、 10^7 感染価の血清 (HBV 量の多い血清) を 1 ml 接種した場合、約 1 か月後に HBs 抗原が検出できたのに対して、同じ血清を最小感染価近くにまで希釈した血清 (HBV 量が極めて少ない血清：1 感染価相当) を 1 ml 接種した場合、HBs 抗原が検出できるようになるまでに接種後約 3 か月かかったと記録されています (志方、他 厚生省研究班 昭和 51 年度報告書)。

感染時に生体に侵入した HBV の量や、経過観察時に選択した HBs 抗原検査法の感度などにより HBs 抗原が陽性となるまでの期間に多少の差はみられますが、一般にはおおよそ 2 か月から 3 か月を目安に考えておけばよいと思われます。

6 感染してから核酸増幅検査で HBV DNA が検出できるまでの期間は？

ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後、約 34 日経てば B 型肝炎ウイルス DNA 検査で HBV に感染したことがわかるとされています (Shreiber GB 他、N. Engl. J. Med. 1996)。

感染してから HBs 抗原が検出されるまでの期間に差がみられることと同様に、感染時に生体に浸入した HBV 量によって HBV DNA が検出されるまでの期間が異なることは容易に想定されます。ごく最近になって、チンパンジーにごく微量の HBV (感染に必要な最少 HBV 量:NAT により検出、表示される HBV DNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピーの HBV) を感染させた場合、6 週～8 週目には血液中の HBV DNA が検出できる (10^2 コピー/ml～ 10^3 コピー/ml の HBV DNA 量に到達する) ことがわかってきました。

7 核酸増幅検査 (NAT) によるスクリーニング導入後も輸血後 B 型肝炎がごく稀に発生するのは何故？ その対処方法は？

現在、スクリーニングに用いられている核酸増幅検査 (NAT) による 1 検体あたりの HBV DNA の検出感度は 10^2 コピー/ml 程度とされています。2004 年 7 月までは、50 人分の血清をプールして 1 検体とした NAT による HBV DNA の検査 (50 本プール NAT) が行われていました。2004 年 8 月からは 20 人分の血清をプールして 1 検体とした NAT による HBV DNA の検査 (20 本プール NAT) に切り換えられています。このことは、50 人又は 20 人の供 (献) 血者の血液の中に少なくとも 10^3 コピー/ml の HBV DNA 量の血液が混在している場合にのみ、50 本または 20 本プール NAT により「HBV DNA 陽性」と判定されることを意味しています。

一方、ごく最近、チンパンジーを用いた感染実験により、HBs 抗原が出現する前の、感染早期の HBV DNA 陽性の血清を用いた場合、NAT で検出、表示される HBV DNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピーの HBV を経静脈的に接種すると HBV の感染が成立することがわかりました (ただし、(臨床的に) 治癒した人 (既往感染) の一部の人の血液、すなわち HBs 抗原が陰性で、NAT により HBV DNA が検出され、同時に HBc 抗体も検出される血液では、NAT により検出、表示される HBV DNA 量と感染価との関係は現在までのところ確定していません。)

この結果と、現行の 1 人分の血清を 1 検体とした NAT (個別 NAT) を行ってもその検出感度が 10^2 コピー/ml であること、輸血には血漿量として少なくとも 20ml (200ml 全血由来 1 単位の MAP 赤血球濃厚液中の血漿量) 以上が投与されることからして、NAT を含めた現存する全ての検査を動員しても輸血に伴う HBV の感染を完全に防ぐことはできないことは自明のことであると言えます。

つまり、輸血に伴う HBV 感染のリスクを少しでも軽減するためには、社会的対応、すなわち感染のリスク行為 (よく知らない人との性交渉など) があつた場合、供 (献) 血は絶対に「しない」、「させない」ことを徹底することが大切であることを示していると言えます。

Ⅱ C型肝炎ウイルス（HCV）と HCV 抗体、HCV 抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出される HCV RNA との関係

1 C型肝炎ウイルス（HCV）粒子と HCV 抗体、HCV 抗原との関係は？

C型肝炎ウイルス（HCV）は、直径 55～57nm の球形をした RNA 型のウイルスです。

HCV 粒子は二重構造をしており、内部に HCV の遺伝子（HCV RNA）を持つ直径約 30～32nm の内部粒子（コア粒子）と、これを被う外殻（エンベロープ）から成り立っています。

HCV のコア粒子の表面を構成するタンパクが HCV コア抗原です。

HCV コア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

一般に、C型肝炎ウイルス（HCV）の感染を知るための検査としては以下のようなものが用いられています。

（1）「HCV 抗体検査」

C型肝炎ウイルス（HCV）に感染した生体（宿主）が作る抗体を検査する方法で、「HCV 抗体陽性」と判定された人の中には、「現在 HCV に感染している人」と「過去に HCV に感染し、治癒した人：既往感染者」とが混在しています。

（2）「HCV コア抗原検査」

C型肝炎ウイルス（HCV）粒子を構成するコア粒子のタンパクを直接検査する方法で、HCV コア抗原陽性と判定された検体（血清）中には HCV それ自体が存在する（HCV に感染している）ことを意味します。

（3）「核酸増幅検査」（Nucleic acid Amplification Test : NAT）

C型肝炎ウイルス（HCV）の遺伝子（RNA）の一部を試験管内で約 1 億倍に増やして検査する方法で、検体（血清）中に存在するごく微量の HCV を感度よく検出する方法です。

2 「HCV 抗体」とは？ 「HCV 抗体」は感染防御に役立つか？

「HCV 抗体」には、HCV の感染を防御する働き（中和抗体としての働き）はありません。

HCV 抗体は、C型肝炎ウイルス（HCV）のコアに対する抗体（HCV コア抗体）、エンベロープに対する抗体（E2NS1 抗体）及び HCV が細胞の中で増殖する過程で必要な酵素などに対して作られるタンパク（非構造タンパク）に対する抗体（NS 抗体：C100-3 抗体、C-33c 抗体、NS5 抗体など）のすべてを含めた総称です。

上記のそれぞれの抗体を組み合わせた総体としての HCV 抗体を検出することにより、HCV のどの遺伝子型（ジェノタイプ）に感染した場合でももなく、検出できる検出系（第 2 世代、第 3 世代の HCV 抗体の検出系）が完成したことにより、正しく診断ができるようになりました。

一般に、ウイルスの外殻（エンベロープ）に対する抗体は感染防御抗体（中和抗体）としての働きがありますが、HCV の場合はエンベロープを構成するタンパクが変異しやすいことからエンベロープに対する抗体（E2NS1 抗体）には「一般的な意味での感染防御抗体」としての働きはありません。

また、HCV コア抗体、非構造タンパクに対する抗体（NS 抗体）も「感染防御抗体」としての働きはありません。

実際、HCV の既往感染者（HCV 抗体陽性、HCV RNA 陰性の人）に新たに HCV の再感染が起こった例が見出されています。

3 「HCV 抗体陽性」の意義は？

「HCV 抗体陽性」と判定された人は、「現在 C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染しているキャリア」と、「過去に HCV に感染し、治癒した後の人：既往感染者」とに大別されます。

一般に、HCV キャリアでは、肝細胞で増殖し、血液中に放出され続ける HCV の免疫刺激に身体がさらされていることから HCV 抗体がたくさん作られます（HCV 抗体「高力価」陽性）。しかし、抗体を作る能力には個人差があることから、ごく稀に、HCV キャリアでも抗体があまりたくさん作られていない人（HCV 抗体「中力価」陽性）や、少ししか作られていない人（HCV 抗体「低力価」陽性）も存在します。

一方、HCV に感染して、自然に治った後の人や、HCV キャリアであった人が、インターフェロン治療などにより HCV が身体から完全に排除されて治った後の人（HCV の既往感染者）では、HCV による免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中の HCV 抗体は徐々に低下します。その結果 HCV 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

しかし、HCV が身体から排除されて間もない人（インターフェロン治療などで）では、まだ血液中に多量の HCV 抗体が存在する（HCV 抗体「高力価」陽性）場合があります。また、逆に、HCV に感染した直後であるために、HCV 抗体陰性、HCV RNA 陽性の時期（HCV 抗体のウィンドウ期）にあたる場合もありますが、これは新規の HCV 感染の発生が少ないわが国では、ごく稀なこととされています。

4 「HCV 抗体陽性」の血液はすべて感染源となるか？

「HCV 抗体陽性」の血液すべてが感染源となるわけではありません。

「HCV 抗体陽性」の人のうち、「現在 C 型肝炎ウイルス（HCV）に感染している」人の血液は HCV の感染源となりますが、過去に HCV に感染し、治癒した既往感染の人の血液は HCV の感染源とはならないことが明らかにされています。このことは、下記の実験によって立証されています。すなわち、供（献）

血時の HCV 抗体検査で「HCV 抗体陽性」(2⁶~2⁸ HCV PHA 価:「中力価陽性」)であったものの核酸増幅検査 (NAT) により HCV RNA が検出されなかった 2 人の供 (献) 血者由来の新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma : FFP) それぞれ 280ml、270ml 及び同様の供 (献) 血者、13 人に由来する FFP からそれぞれ 20~25ml ずつをプールして合計 290ml としたものを、3 頭のチンパンジーに輸注したところ、3 頭ともに HCV の感染はみられないとの結果が得られています。

この結果は、「HCV 抗体陽性」であっても、NAT による HCV RNA 検査結果等との組み合わせにより「HCV の既往感染」と判定される人の血液は HCV の感染源となることはないことを示していると言えます。

5 「HCV 抗体」検査での偽陽性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種の C 型肝炎ウイルス抗体検査 (HCV 抗体検査) の試薬を用いた場合、偽陽性 (交叉反応等により、HCV 抗体「陰性」の検体が「陽性」と判定される場合) はほとんどないと言ってよいでしょう。

しかし、3 に記述したように HCV 抗体陽性者の中には、「現在 HCV に感染している人」(HCV キャリア) と、「HCV に感染したが治ってしまった人」(HCV の既往感染者) とがいることから、HCV 抗体検査そのものの精度をあげるだけでは C 型肝炎ウイルス持続感染者 (HCV キャリア) であるかどうかの正しい診断はできないことがわかっています。特に、HCV 抗体が陽性であっても、HCV 抗体「低力価」と判定される群では、そのほとんどで HCV RNA は検出されない (HCV の既往感染例と判定してよい) ことから、必要以上に HCV 抗体の検出感度が高い (必要以上に低力価の HCV 抗体を検出する) 試薬を用いることは意味のないことであると言えます。

なお、現在では、HCV キャリアと HCV 既往感染者とを適切に区別するために、血清中の HCV 抗体の量 (HCV 抗体価) を測定することと、HCV コア抗原検査又は核酸増幅検査 (NAT) により HCV の存在を確かめることとを組み合わせ判断する方法が一般に採用されています。

6 「HCV 抗体」検査での偽陰性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種の HCV 抗体検査の試薬を用いた場合、感染している HCV の遺伝子型 (ジェノタイプ) にかかわらず、偽陰性 (HCV キャリアにもかかわらず HCV 抗体「陰性」と判定される場合) はほとんどないと言ってよいでしょう。

ただし、HCV 抗体のウィンドウ期 (HCV に感染した直後であるために、身体の中に HCV がいても、HCV 抗体が作られる以前の時期) があるため、この期間の検査では感染していても HCV 抗体は陰性となりますので注意が必要です。

7 HCV コア抗原の検査法は？ その意義は？

HCV コア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

また、感染ごく早期（HCV 抗体のウインドウ期：詳しくは 3、6 を御覧下さい。）の人を除いて、一般に HCV に感染している人の血中には HCV 粒子と共に HCV のコアに対する抗体も多量（高力価）に共存することから、単純に検体（血清）中のウイルスの外殻（エンベロープ）を壊してもすぐに HCV コア抗原と抗体の反応が起きてしまい、検出することができなくなってしまう。

このため、HCV コア抗原を検出するためには、検査に先立って、HCV 粒子それ自体とともに、HCV に対する抗体（免疫グロブリン）をタンパクの最小単位（ペプチド）の大きさにまで分解する処理をします（前処理）。

この前処理により、HCV のコアペプチドの抗原活性は残りますが、ペプチドの大きさにまで分解された免疫グロブリンは抗体活性を失います。

この性質を利用して、検体（血清）を十分に前処理した後に HCV のコア抗原を酵素抗体法（EIA 法）、免疫化学発光法（CLIA 法）などの手段を用いて感度よく検出する方法が第 2 世代の HCV コア抗原の検査法です。

「HCV コア抗原陽性」ということは、その検体（血清）中に HCV が存在する（HCV に感染している）ことを意味します。

第 2 世代の HCV コア抗原検査は、コアペプチド上の異なる抗原決定期を認識する 2 種類のモノクローナル抗体を用いることにより、その感度及び特異度が核酸増幅検査（NAT）による HCV RNA 検査にほぼ匹敵するレベルまで向上したことから、HCV それ自体を検出する目的での日常検査に利用できるようになりました。

ただし、HCV 抗体「高力価陽性」群の中に、稀に NAT により検出される HCV RNA 量に換算して $10^2 \sim 10^3$ コピー/ml 程度のウイルス量の少ない例が存在することが近年明らかになっています。この場合には HCV コア抗原検査で「陰性」となることがあります。

8 感染してから HCV 抗体検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

感染した C 型肝炎ウイルス（HCV）の量によって多少の差はありますが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の HCV を感染させた場合でも、約 3.3 か月で HCV 抗体が検出されるようになることが明らかとなりました。

感染の時期、感染 HCV 量がはっきりしたヒトの例はありませんが、感染してから「HCV 抗体」陽性と判定できるまでの期間はヒトでも約 3 か月前後であると想定されます。

9 感染してから HCV コア抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

ヒトへの感染例での詳しいデータはありませんが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の C 型肝炎ウイルス（HCV）を感染させ

た場合でも、8日～9日目には核酸増幅検査（NAT）により検出される HCV RNA が $10^3 \sim 10^4$ コピー/ml にまで増加することが明らかとなりました。

また、感染後のチンパンジーを経時的に追跡、観察することにより、感染成立直後のチンパンジーの血中で HCV の量が 10 倍に増えるための要する時間は 1.3 日～1.8 日と増殖のスピードが極めて速いことも明らかとなりました。

チンパンジーによる感染実験の結果と、現在一般的に用いられている第 2 世代の HCV コア抗原の検出感度とを併せて考えると、HCV に感染した場合、少なくとも 10 日以上経てば HCV コア抗原検査により「陽性」（HCV に感染している）と判定することができることとなります。

Ⅲ 輸血前後の検査と保管検体について

1 輸血前後の検査は輸血予定患者および輸血を受けた患者全例に行わなければならないのでしょうか？

早期治療を目的として、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などに行います。この場合の判断は、医師が必要と認める場合となります。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、これまでの調査から 2004 年 10 月の時点で、日本赤十字社から供給される輸血用血液の HBV、HCV、HIV の伝播の確率は、次のように推定されます。すなわち、HBV は約 7～9 万分の 1、HCV は 1999 年からの感染例は報告されていません（HCV については陽性血が供給され、原疾患で死亡した受血者が 1 例ありました。）。また、HIV は 1999 年からは 1 例の感染例が報告されています。

日本赤十字社は 1999 年から HBV、HCV、HIV の献血者検査に関して核酸増幅法（NAT）を導入していますが、感度の点からすり抜けが起こる可能性があり、実際上記のように HBV で特に問題となっています。

一方、受血者（患者）側のリスクとしては、年余にわたって頻回に輸血を受ける者、移植、抗がん化学療法、免疫抑制剤を受け、繰り返し輸血を受ける者ではリスクが高いと考えられます。

2 輸血前後の患者血清（または血漿）の保管と輸血前後の感染症検査の関係はどのように考えればいいのでしょうか？

今回示された検査項目では、輸血前の検査は血清学的な検査のみですので、ウイルスの塩基配列などの同定には限界があります。したがって、血清あるいは血漿を凍結保存し、必要な場合にウイルスの核酸を検査することは意義があります。しかし、輸血前の患者検体を保管することが、全ての医療機関で行うことに限界がありますので、その場合は輸血前の検査を今回のガイドラインに従って行う必要があります。

一方、輸血前後の検査を全ての患者で徹底して行うことの限界もありますので、患者検体を保管し、必要な場合に検査することでも対応可能と考えます。

3 輸血前後の患者血清（または血漿）の保管の条件と期間はどのように考えればいいのでしょうか？

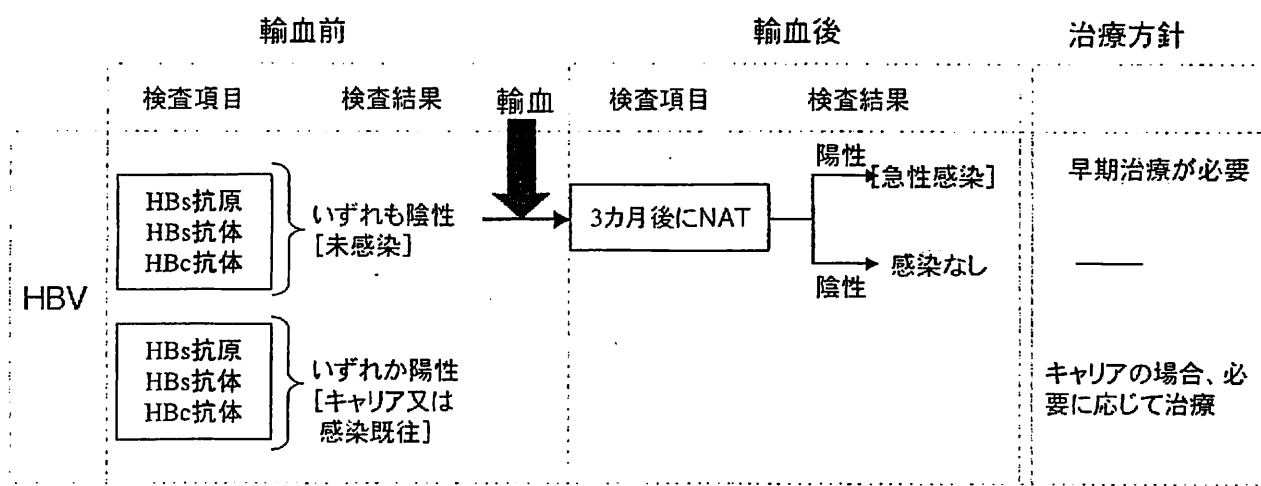
患者血清（または血漿）の量は約 1 mL、-20℃以下で、2 年間を目安に保管することが望めます。この場合、輸血検査の残りの血清または血漿でよいので、他の患者や試薬の混入を避けるように検体ごとにピペットを変える必要があります。

なお、保管期間は次章以降ウイルスごとの検査結果ごとに記載してあるので参照されたい。

4 血漿分画製剤の使用時には感染症検査や患者検体保管は必要ないのでしょうか？

血漿分画製剤はHBV、HCV、HIV に関してはウイルス不活化処理が行われていますので、輸血用血液よりも安全性が高いと考えられます。したがって、血漿分画製剤に関しては、今回の感染症検査や患者検体の保管の対象となりませんが、リスクが「0」とは言えませんので、感染のおそれのある場合は速やかに副作用感染症報告を厚生労働省へ提出ください。

IV 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B型肝炎ウイルス：HBV）



1 輸血前の検査

HBs 抗原検査、HBs 抗体検査、HBc 抗体検査の 3 者は、現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的が達成できます。

- (1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の 3 者がともに陰性の場合、その人はこれまでに HBV に感染したことはなく、また現在も HBV に感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査を行います。
- (2) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性であった時は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

検体（血清）中に HBV が存在するか否かを知るための検査として、核酸増幅検査（NAT）（核酸増幅を伴わない定量測定は除く）について輸血後 3 か月を目安に行います。

3 検体の保存期間、保存条件

(1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で

HBs 抗原	の「いずれかが陽性」の場合：
HBs 抗体	
HBc 抗体	

- HBV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
- 輸血後の検査の対象にはなりません。

- ② 輸血前の検査で

HBs 抗原	の「3者がともに陰性」の場合：
HBs 抗体	
HBc 抗体	

- 輸血直前の検体（血清又は血漿約 1 ml）を -20°C の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望めます（約 3 か月間）。
- 輸血後 3 か月を目安に NAT による HBV DNA を測定します（核酸増幅を伴わない定量測定は除く）。

③ 輸血後の検査で「HBV DNA 陰性」の場合：

- 輸血前の保存検体はその時点で廃棄可能です。
- 輸血後の検査検体もその時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HBV DNA 陽性」の場合：

- その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

同時に供（献）血された同一供（献）血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3 か月+1 か月の保存が望まれる。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月+3 か月+1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で -20°C に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望めます。

（注）追加の 1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

V 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（C型肝炎ウイルス：HCV）

輸血前		輸血	輸血後		治療方針
検査項目	検査結果		検査項目	検査結果	
HCV抗体 HCVコア抗原	いずれも陰性 [未感染]	↓	1～3カ月後に HCVコア抗原	陽性 → 急性感染	早期治療が必要
HCV抗体 HCVコア抗原	陽性[感染既往] 陰性			陰性 → 感染なし	—
HCV抗体 HCVコア抗原	陰性[感染早期] 陽性(極めて稀)				早期治療が必要
HCV抗体 HCVコア抗原	いずれも陽性 [キャリア]				必要に応じて治療

1 輸血前の検査

HCV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技のもとに行う限り、その目的を達します。また、HCV コア抗原検査は認可を受けて市販されている第2世代のHCV コア抗原測定試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的を達します。

- (1) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陰性であった場合、その人は現在HCVに感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査をします。

- (2) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陽性であった場合、その人は、HCV キャリアであるか、ごく稀に HCV 感染の早期であることを示しています。この場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

HCV コア抗原検査は、輸血後 1～3 か月を目安に、輸血前検査に用いたものと同一の試薬を用いて行います。

3 検体の保存期間、保存条件

(1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陽性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - HCV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
 - 輸血後の検査の対象にはなりません。
- ② 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陰性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - 輸血直前の検体（血清又は血漿約 1 ml）を－20℃の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
 - 輸血後 1～3 か月を目安に HCV コア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCV コア抗原 陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
 - 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。
- ④ 輸血後の検査で「HCV コア抗原 陽性」の場合：
 - その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

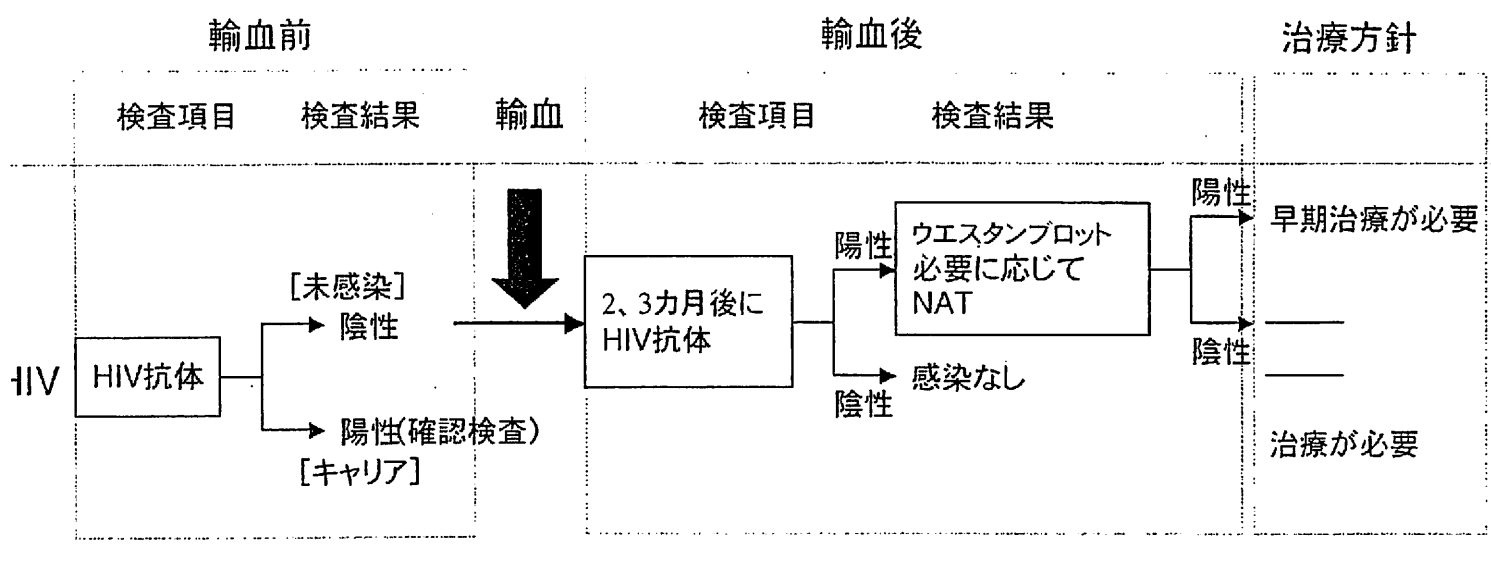
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

同時に供（献）血された同一供（献）血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限＋3 か月＋1 か月の保存が望まれます。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月＋3 か月＋1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で-20℃に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望めます。

(注) 追加の1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

VI 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機が
保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）



1 輸血前の検査

HIV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的は達します。

- (1) HIV 抗体が「陰性」の場合、その人は現在 HIV に感染していないことを示しています。この場合は、輸血後の検査を実施します。
- (2) HIV 抗体が「陽性」の場合、ウエスタンブロット法等による確認検査を実施します。
 - ① 確認検査で「陰性」であった場合は輸血後の検査を実施します。
 - ② 確認検査で「陽性」であった（HIV に感染している）場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

HIV 抗体検査は、輸血後 2～3 か月後を目安に行います。

「HIV 抗体陽性」の場合は、ウェスタンブロット法、必要に応じて核酸増幅検査（NAT）による確認検査を行います。

3 検体の保存期間、保存条件

（1）輸血前（後）の検査を行った場合：

① 輸血前の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：

- HIV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
- 輸血後の検査の対象にはなりません。

② 輸血前の検査で「HIV 抗体が陰性」の場合：

又は

「HIV 抗体が陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血直前の検体（血清又は血漿約 1 ml）を－20℃の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
- 輸血後 2～3 か月を目安に HIV 抗体の検査（「陽性」の時はウェスタンブロット法、必要に応じて NAT による確認検査）を実施します。

③ 輸血後の検査で「HIV 抗体陰性」

又は

「HIV 抗体陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
- 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：

- その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

（2）輸血前、後の検査を行わなかった場合：

同時に供（献）血された同一供（献）血者由来の輸血用血液製剤が複数の医療機関に供給され、そのうちのある医療機関から副作用感染症報告が厚生労働省に提出された場合、輸血前後の検査を行わない医療機関では、当該血液製剤の有効期限＋3 か月＋1 か月の保存が望まれる。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月＋3 か月＋1 か月の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で－20℃に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

VII 輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応

輸血前に検査の意義について、輸血後の感染の危険性を含めて、できるだけ分かり易く丁寧に患者さん(受血者)に説明し、検査の了解を得ます。

なお、輸血前に実施する HBV、HCV、HIV の検査結果の意義は下記の通りです。

1 HBV

- (1) 「HBs 抗原陰性」、「HBs 抗体陰性」、「HBc 抗体陰性」の場合、その人は、現在 HBV に感染しておらず、また過去に HBV に感染したこともないことを説明します。

できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して(安心を得るために)輸血後 3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HBV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HBs 抗原陽性」、「HBc 抗体陽性」の場合、その人は HBV の持続感染者(HBV キャリア)である可能性が高いことから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて治療をする必要があることを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

- (3) 「HBs 抗原陰性」、「HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性」の場合、その人は HBV に感染して(臨床的に)治癒した後の状態(既往感染)であり、今後新たに HBV に感染することはないことを説明します。また、検査の結果、ALT、AST 値の異常を認めなければ、特に経過観察、健康管理等をする必要はないことを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

2 HCV

- (1) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、現在 HCV に感染しておらず、また過去に HCV に感染したこともないことを説明します。

また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して(安心を得るために)輸血後 1 ～ 3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、過去に HCV に感染し、現在は治った後(既往感染)であること、現在、C 型肝炎に関する限り、健康上何の問題もなく、他人に感染させる恐れもないことを説明します。

また、「HCV 抗体」は感染防御抗体ではない（HCV に対する免疫を獲得している訳ではない）ことから、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して（安心を得るために）輸血後 1～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (3) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、その人は現在 HCV に感染していること、このような検査結果を示すほとんどの人は HCV の持続感染者（HCV キャリア）であることから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて積極的な治療をする必要があることを説明します。

なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

- (4) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、極めて稀なケースですが、HCV 感染のごく初期で、HCV 抗体が出現する前の状態であること、従って引き続き経過を観察することが大切であることを説明します。

HCV に感染している場合には、約 3 か月以内に HCV 抗体が出現します。HCV 抗体が出現し、その時点において HCV コア抗原も陽性であった場合には、ALT 値の如何にかかわらず、キャリア化阻止を目的とした早期の治療が必要であることを説明し、肝臓専門医の協力を得て治療を受けることを勧めます。

なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

3 HIV

- (1) 「HIV 抗体陰性」の場合、その人は、HIV に感染していないことを説明します。

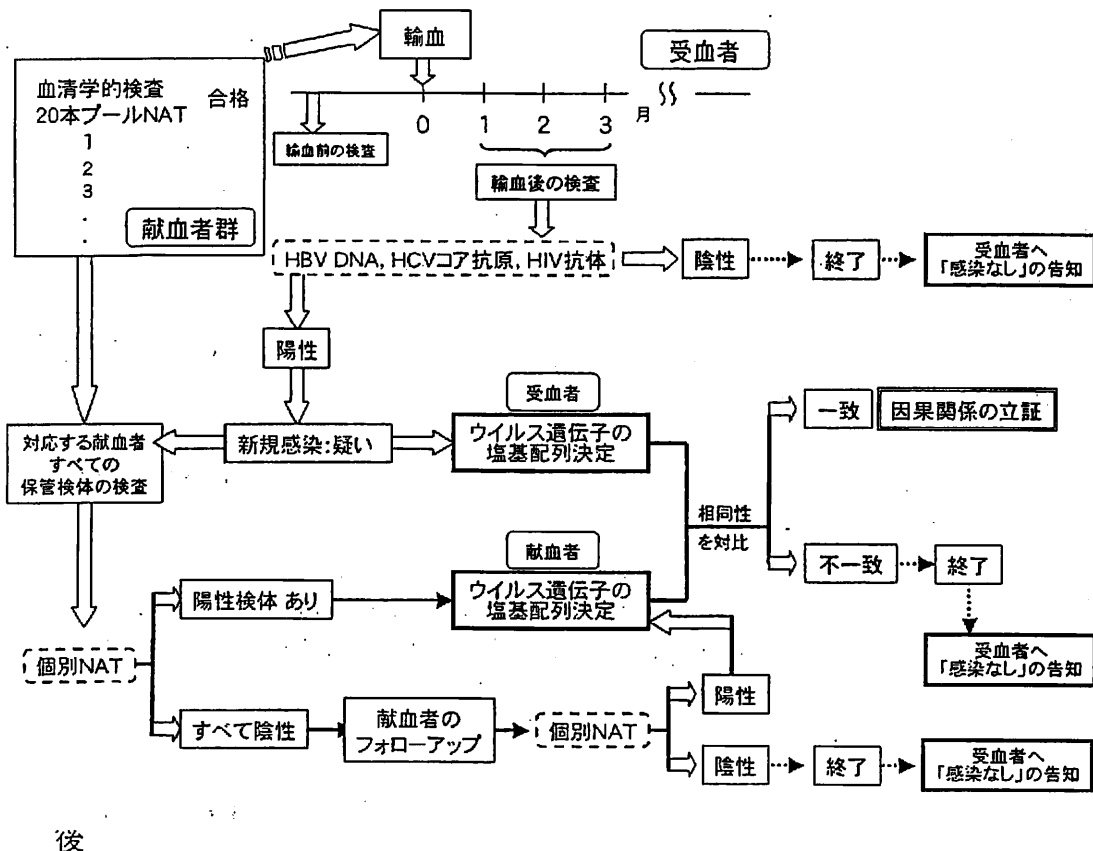
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HIV 抗体陽性」の場合、まずウェスタンブロットによる確認検査、必要に応じて NAT による HIV RNA の検査を行います。

確認検査により HIV に感染していないことがわかった場合にはその旨を説明します。なお、この場合はできれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に HIV の検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

確認検査により、HIV に感染していることが明らかとなった場合は、その旨を十分に説明し、治療を受けることを勧めます。なお、この場合は HIV に関しては輸血前の血清の保存及び輸血後の HIV 検査は不要です。

VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など



輸血後の査で、HBV、HCV、HIVいずれかの「感染疑い」例に遭遇した場合、日本赤十字社は図の手順に従って輸血に用いた血液製剤と受血者の感染の因果関係の解析をすすめます。

1 献血時の保管検体を対象とした検査

日本赤十字社は、当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者全ての献血時の保管検体を対象として、個別 NAT によるウイルスの検出を行います。

保管検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合：

ウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、別途決定した感染した受血者（患者）の血中のウイルスの塩基配列と対比します。また、必要に応じて、保管検体からウイルス遺伝子のクローニングを行い、複数のクローンについて塩基配列を決定し、受血者（患者）由来の塩基配列と対比します。

2 献血者のフォローアップ

保管検体の中に、該当する「ウイルス陽性」の検体がない場合、日本赤十字社は当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者（対象者はガイドラインに記載）に検査採血（全血で5 ml 程度）を依頼し、個別 NAT 等によるウイルス

の検出等を行います（検査採血の依頼にあたっては、ガイドラインに記載されている事項を遵守することが求められます。）。

- (1) 献血者のフォローアップ検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合は「1」に準じた解析を行います。
- (2) 献血者のフォローアップ検体全てが該当する「ウイルス陰性」であった場合、輸血に用いた血液製剤と受血者の感染との「因果関係は無い」と判断します。

3 結果の判定（診断）など

日本赤十字社は、

- ① 塩基配列決定部位の妥当性、保管検体中のウイルス遺伝子のクローニングの要、不要等の実験室レベルでの解析手法
- ② 決定された塩基配列の対比による因果関係の確定（診断）

等に関して、日赤以外の専門家（ウイルス肝炎の臨床、ウイルスの分子生物学、ウイルス感染の免疫・血清学等の専門家から成る）を置き、助言を求めることとします。

Ⅸ HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、 その必要性と実施方法など

輸血用血液製剤等の安全性の確認、更なる安全性の向上を図るためには、正しい検査結果に基づいて正しく現状（実態）を把握することが出発点となると言えます。

本ガイドラインの中に記載された HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイが、下記の手順により実施されることが望ましいと考えられます。

1 標準パネル血清

厚生労働省「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班作製の標準パネル血清を用います。

この標準パネル血清は、個別の献血者血漿から成る HBV 用、HCV 用、HIV 用各 100 本から成り、下記の特性があります。

(1) 「HBV 用の標準パネル血漿」：

- ① HBV の感染早期（HBV DNA 陽性、HBs 抗原陰性の血漿）、
- ② HBV キャリア期の血漿、
- ③ HBV の（臨床的）既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HBV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

(2) 「HCV 用の標準パネル血漿」：

- ① HCV の感染早期（HCV RNA 陽性、HCV 抗体陰性の血漿）、
- ② HCV キャリア期の血漿、
- ③ HCV 既往感染期の血漿、
- ④ 陰性対照血漿

から成り、日本国内で見出される全ての HCV の遺伝子型（ジェノタイプ）が含まれています。

(3) 「HIV 用の標準パネル血漿」：

- ① HIV の感染早期（HIV RNA 陽性、HIV 抗体陰性の血漿）、
- ② HIV キャリア期の血漿、
- ③ 陰性対照血漿

から成ります。

なお、HBV、HCV、HIV 用の WHO 標準品との同時測定による検査値の評価（検査、測定値の互換性の検定）を済ませてあります。

2 コントロールサーベイの対象施設

民間の衛生検査所のうち、輸血前後の検査を受託する検査所はコントロールサーベイに参加することが望ましい。

3 コントロールサーベイに用いる標準血清

「1」に記述したHBV、HCV、HIV用標準パネル血漿から適宜選択し、個別献血者由来の検体と、陰性血漿により希釈調製した検体の両者を用います。

4 配布する検体のウイルス濃度、抗原価、抗体価

免疫血清学的検査及び核酸増幅検査ともに、本ガイドラインに示された目的にかなう感度及び特異度が確保されていることを確認するために必要と考えられるウイルス濃度、抗原価及び抗体価の検体をおのおの複数準備します。

5 検査項目

HBV : HBs 抗原、HBV DNA*

HCV : HCV 抗体、HCV コア抗原、(HCV RNA) *

HIV : HIV 抗体、HIV RNA*

※ HBV DNA (NAT) を優先して実施するものとする。

6 実施の実際

コントロールサーベイの機関を定め、各施設へ検体を送付、検査結果を回収して評価。必要に応じて民間の衛生検査所に対して指導、助言を行い、感度、特異度の維持、向上を図ります。

7 コントロールサーベイ実施の頻度

第1回のコントロールサーベイ実施時の評価結果による。

8 今後の検討課題

- 核酸増幅検査のための標準血漿は、ウイルス濃度が 10^3 コピー/ml (検出限界である 10^2 コピー/ml の10倍の濃度) の検体を目安に準備して用います。
- HCV コア抗原検査のための標準血漿はHCV RNA 量に換算して、 $10^3 \sim 10^4$ コピー/ml (検出限界である $10^2 \sim 10^3$ コピー/ml の10倍の濃度) の検体を目安に準備して用います。
- コントロールサーベイのプロトコルを企画、実施し、検査結果を評価する委員会(専門家から成る第3者委員会)の編成が必要になります。

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

6 日本赤十字社の対応

- (1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）
 - ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
 - イ 因果関係の確認
 - ウ 供（献）血者への事後検査依頼
 - エ 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N A T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N A T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 >

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」²⁾(以下「指針」という。)のVIIIの4及び5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週間程度の間の受血者(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1ml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業者等に検体を提供するよう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 (疑いを含む) 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N A T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1ml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、当該検体を製造業者等に提供するように努めるものとする。

(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N A T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、その対象は平成16年4月以降に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N A T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N A T陽性であって製造前であれば早急に返送又は廃棄を依頼する^{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、陽転の場合であって、医療機関において受血者（患者）の輸血後血液の個別N A Tを行っていない場合は当面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N A T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 1 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 N A T

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 N A T 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 N A T 陽性の場合、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）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、当面は受血者（患者）が重篤の HBV 又は HCV 感染例（劇症又は死亡を含む）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関わらず、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 ガイドライン（日赤作成）の適用

当該輸血用血液製剤等の供（献）血者の個別N A T陽性の場合、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N A T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N A T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 N A T 等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造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 N A T 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（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

製造業者等は、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 N A T 陽性であって製造前であれば早急に返送又は廃棄する ^{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 N A T 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 N A T 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N A T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^{註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、早急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3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早急に回収を行う^{註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）及び同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における輸血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N A T及びH C V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。

したがって、今後、厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施する必要があり、各衛生検査所はこれらの取組に協力すること。

(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）があった場合、劇症化例や死亡例など重篤で緊急な対応が必要な事例は薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、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できるので、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、今後の実情にあわせて検討するが、近年我が国で問題になっているHEVについては、以下の対策が必要と考える。

○ HEVへの対応

我が国における感染実態、体内動態は未だ解明されていない状況である一方、血液を介した感染症例は3例であり、重篤例が報告されていないことなどから、研究的・試行的な取組として、まずは感染率の高い北海道に限定して問診を強化するとともに、問診の結果、感染の可能性がある場合は全例NATを行うことにより、NAT陽性の者の血液を除外することとする。その上で供 (献) 血者発の遡及調査を試行的に実施する。

なお、血小板製剤等保存期間が短く、検査結果判明前に医療機関へ提供してしまう場合は、その旨を医療機関へ情報提供するとともに、検査結果が判明した際には、当該検査結果について速やかに医療機関へ情報提供することとする。

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）血液による血液培養を行い、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、製造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。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、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、製造業者等に情報提供するよう努める必要がある。

(イ) 日本赤十字社の対応

医療機関発の遡及調査については報告のあった全ての細菌に係る対応が、以下の確認検査を除き、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

なお、医療機関において、受血者（患者）の血液培養を行っていない場合は、実施するよう依頼するか又は当該血液の提供を依頼し、日本赤十字社で血液培養を実施するものとする。

(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3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を用い、公的検査機関及び必要に応じて第3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、両検体から同一の細菌が検出された場合は、遺伝子解析により、菌型の同定を行う。

なお、供（献）血者発の遡及調査は実施されていない。

< 血漿分画製剤 >

供（献）血者発及び医療機関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、当該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。

別紙 1

「輸血療法の実施に関する指針」のVIIIの4及び5の規定

4. 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後2～3か月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるい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ことが診断される場合がある。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るとともに、早期治療を図るため、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、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカー検査等を行う必要がある。

(別表)

	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	H B s 抗原 H B s 抗体 H B c 抗体	核酸増幅検査 (N A T) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の3か月後に実施)
C型肝炎	H C V 抗体 H C V コア抗原	H C V コア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の1～3か月後に実施)

5. ヒト免疫不全ウイルス感染

後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(H I V)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。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)の感染の有無を確認するために、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、輸血前にH I V 抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後2～3か月以降に抗体検査を行う必要がある。

別紙 2

リスク評価

- 1 日本赤十字社等製造業者等は、以下の(1)～(4)に掲げる結果に基づき、対象製剤についてリスク評価を行う。
 - (1) 対象製剤の原料となった血液の供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
 - (2) 対象製剤の原料となった血液について貴社が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
 - (3) 対象製剤の原料となった血液を供血した後に供血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
 - (4) 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
 - 2 製造業者等のリスク評価に際しては以下の分類を参考に行う。
 - ウイルス等混入血液由来
遡及調査の結果、個別核酸増幅検査で不適となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウイ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輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウイ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輸血用血液製剤及び血漿分画製剤のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。
 - 3 医療機関は製造業者等が提供する以下に示す「病原微生物検査に関連する技術的基礎情報」を踏まえてリスク評価の結果を確認する。
 - (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。
 - ア 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。
 - イ 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) 核酸増幅検査については、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
 - ウ 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。
-

「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

（別添1）

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。

- ウイルス等混入血液由来
遡及調査の結果、個別N A Tで不適となった血液から製造された血液製剤等。
- ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウイ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。

- ウイ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「ウインドウ期血液由来」以外のもの。

(別添 2)

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。

別紙 4

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。

病原体	50プールNAT陽転時	血清学的検査陽転時
H B V	(1)HBc抗体(EIA法等)が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 (2)HBc抗体(EIA法等)が検出されない場合 遡及期間は125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92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。	(1)HBc抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 (2)HBs抗原またはHBs抗原とHBc抗体が陽転した場合 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日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
H C V	遡及期間は192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50日以内のすべての輸血用血液、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50日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
H I V	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日以内のすべての輸血用血液、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58日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。

当該遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、2年を目途に見直し、審議会に諮ることとする。

なお、医療機関からの感染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、50プールNAT陽転時の前回血液と同様に取扱う。

脚注の説明

註1 医療機関が当該指針に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、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あるいは血漿（血球と分離）で約1ml）を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。

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。

註2 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。

註3 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）。

註4 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

註5 同時採血分に限る。

註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。同時に院内感染など輸血以外の原因もあり得ること。
- 患者に対する輸血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、輸血を実施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液についてミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことを確認し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。
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。

註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。

註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。

註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。

註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⁸⁾。

註11 原料血漿に係る個別N A Tの結果判明前の情報について、製剤送付後相応の期間を超えた場合は、製造業者等に対して提供しない。

註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。

註13 このような場合には、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告すること。

註14 薬事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。

参考資料

- 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) 平成16年9月17日付け薬食発第0917005号医薬食品局長通知「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11年6月10日付け医薬発第715号。
- 3) 「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(平成15年7月30日施行)第8条及び第9条並びに基本方針第6項及び第7項
- 4) 薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の3及び4の2
- 5) 平成15年7月30日薬食安発第0730005号、薬食監麻発第0730002号、薬食血発第0730002号通知
- 6) 平成15年7月30日薬食安発第0730004号、薬食監麻発第0730001号、薬食血発第0730001号通知
- 7) 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
- 8) 生物由来製品感染等被害救済制度
- 9) Bull Johns Hopk Hosp, 68, 269-79, 1941, Duration of inf-ectivity of Treponema pallidum in dcitrated blood stored under conditions obtaining in boold banks
- 10) 白血球除去血液成分製剤の工程バリデーションと工程管理のための実務ガイドライン: 国際輸血学会 (ISBT) Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) 作業部会報告

薬食安発第0730006号
薬食監麻発第0730001号
薬食血発第0730001号
平成16年7月30日

日本赤十字社社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血液製剤の遡及調査について

血液製剤に関する遡及調査については、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2に規定する副作用等報告に際して受血者からの情報に基づき開始する遡及調査が行われ、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」（平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号貴職あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知。以下「第0612001号通知」という。）により供血者からの情報に基づき開始する遡及調査が徹底されたところである。

今般、平成16年7月7日に開催された平成16年度第1回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、貴社が各病原体に関する科学的知見を踏まえて作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」（別添）が審議され、遡及調査の実施手順として適当なものとされたので、貴職におかれては、平成16年8月15日以降は別添ガイドラインに基づく遡及調査を行うこととし、併せて貴管下採血所、製造所及び販売所に周知徹底するとともに、その実施に遺漏のないようにされたい。なお、遡及調査の結果については、必要に応じて報告を求めることがあるので、御了知ありたい。

なお、この取扱いに伴う関連通知の取扱いはお記のとおりとし、同日付で適用することとするので、併せて周知徹底願いたい。

記

第1 第0612001号通知は、廃止する。

第2 「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」
(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号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)の一部を以下のとおり改正する。

1 本文中第1段落を次のように改める。

血液製剤の遡及調査については、「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」(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号別添。以下「遡及調査ガイドライン」という。)によることとされているが、遡及調査ガイドラインの規定により病原体の存在が疑われる事態が惹起された輸血用血液製剤(以下「対象製剤」という。)は通常の輸血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、貴職におかれては、遡及調査ガイドラインにのっとり、下記の情報を医療機関に提供するとともに、対象製剤が未使用の場合には回収されたい。

2 記の1を次のように改める。

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

輸血用血液製剤の原料となる血液に対し実施した病原微生物検査により、遡及調査ガイドラインの3に掲げる病原微生物のいずれかについて遡及調査を実施した結果、医療機関に納入された輸血用血液製剤が、ウインドウ期等病原体が検出できない期間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。



薬食安発第0730007号
薬食監麻発第0730002号
薬食血発第0730002号
平成16年7月30日

(社) 日本医師会会長
(社) 日本歯科医師会会長
(社) 日本薬剤師会会長
(社) 日本看護協会会長
(社) 日本病院会会長
(社) 全日本病院協会会長
(社) 全国自治体病院協議会会長

殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血液製剤の遡及調査について

日頃より、血液行政の推進に御尽力いただき御礼申し上げます。

さて、血液製剤に関する遡及調査については、薬事法（昭和35年法律第145号）第77条の4の2に規定する副作用等報告に際して受血者からの情報に基づき開始する遡及調査が行われ、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」（平成15年6月12日付け医薬血発第0612001号日本赤十字社社長あて厚生労働省医薬局血液対策課長通知。以下「第0612001号通知」という。）により供血者からの情報に基づき開始する遡及調査が徹底されたところであります。

今般、平成16年7月7日に開催された平成16年度第1回薬事・食品衛生審議会血液事業部会において、日本赤十字社が各病原体に関する科学的知見を踏まえて作成した「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」（別添）が審議され、遡及調査の実施手順として適当なものとされたので、平成16年8月15日以降、日本赤十字社は、別添ガイドラインに基づく遡及調査を行うこ

となりました。貴職におかれても御了知の上、貴会会員への周知方よろしく
お願いいたします。

なお、この取扱いに伴う関連通知の取扱いは下記のとおりとし、同日付けで
適用することとしますので、併せて周知方よろしく申し上げます。

また、同部会において、併せて「輸血医療の安全性確保のための総合対策」
が了承され、この対策に基づき、輸血前後の感染症マーカー検査の在り方につ
いて省内関係部局で検討し、その後その結果を医療機関等へ周知することとさ
れましたので、お知らせいたします。

なお、当該遡及調査及び受血者からの情報に基づき開始する遡及調査の実施
に当たっては、受血者の輸血前血液の調査が必要となる場合がありますので、
可能な限りこれを保管していただくようお願いします。保管に際しては、交差
適合試験等で使用した血清又は血漿で約1 mLを、血球と分離して、 -20°C
以下で当分の間可能な限り凍結保存しておくことが求められますので、御留意
下さい。

記

第1 第0612001号通知は、廃止する。

第2 「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」

(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号貴職あて厚生労働省医薬食品局安全対策課長・監
視指導・麻薬対策課長・血液対策課長通知)の本文中第2段落を次のよう
に改める。

さて、血液製剤の遡及調査については、「輸血用血液等の遡及調査に関す
るガイドライン」(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号別添。以下「遡及調査ガイドラ
イン」という。)によることとすべき旨日本赤十字社社長あて通知したとこ
ろですが、遡及調査ガイドラインの規定により病原体の存在が疑われる事
態が惹起された輸血用血液製剤(以下「対象製剤」という。)は、通常の輸
血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、日本赤十
字社は、遡及調査ガイドラインにのっとり、医療機関に情報提供するとと
もに、対象製剤が未使用の場合には回収することとされました。

輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン

1. 目的

本ガイドラインの目的は、感染の拡大防止、輸血用血液の安全性の向上及び受血者（患者）のフォローのために、日本赤十字社が製造・販売するすべての輸血用血液及び原料血漿（製造プール前）について、献血後及び輸血用血液使用後の感染情報等による遡及調査の方法を明らかにすることである。

具体的には、輸血用血液の安全性を確認し病原体の存在が疑われる血液製剤の使用による感染の拡大の防止をはかるとともに、その因果関係の解明によって、以後の輸血用血液の安全性向上に資することである。さらに、必要に応じて医療機関に遡及調査の結果の通知を行い、医療機関において当該輸血用血液が投与された受血者（患者）に対する感染の遅滞なき発見と必要な治療の開始、および二次感染の防止等に資することである。

2. 遡及調査の必要性

ウインドウ・ピリオドの存在等により病原体の検出には限界があることから、輸血用血液に病原体の存在が疑われる事態が惹起された時点で、それ以前の献血に由来する輸血用血液、原料血漿まで遡り調査すること（遡及調査）が必要である。

また同時に、感染を起こす疑いのある輸血用血液及び原料血漿の出荷停止・回収、献血者への必要な情報の提供等の適切な処置を遅滞なくとり、それ以降の感染の伝播・拡大を防止することが重要である。

また、当該輸血用血液が医療機関に供給されている場合には、医療機関の協力によって当該患者への感染の有無を検査し、必要な治療を開始することにより感染の拡大を防止することが可能となる。さらに、その遡及調査の結果を基にして医療機関での感染対策等に資することもできる。また、輸血用血液とその感染との因果関係の科学的分析を行うことにより、輸血用血液のさらなる安全性確保・向上が果たされる。

なお、医療機関からの感染症情報により遡及調査を開始することは、早期の輸血用血液の出荷停止や二次感染防止につなげることができるので、輸血用血液の記録の作成や輸血前後の感染症検査の実施などを医療機関が推進できる体制の確立が求められる。

3. 対象

本ガイドラインは、日本赤十字社が製造・販売する全ての輸血用血液及び原料血漿に適用する。なお、当面、遡及調査対象とする病原体は、「血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン」においても対象とされたヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）及び梅毒トレポネーマとする。

また、上記以外の病原体は、本ガイドラインに準じた遡及調査の実施について検討する。

4. 遡及調査の方法

(1) 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（資料添付）。

病原体	50プールNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<u>①HBc抗体(EIA法等)が検出された場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまでのすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 <u>②HBc抗体(EIA法等)が検出されない場合</u> 遡及期間は125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92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。	<u>①HBc抗体のみが陽転した場合</u> 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまでのすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 <u>②HBs抗原またはHBs抗原とHBc抗体が陽転した場合</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92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
HCV	遡及期間は192日以内とする。遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内のすべての輸血用血液、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50日以内のすべての輸血用血液、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日以内のすべての輸血用血液、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58日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
梅毒		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35日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する（ただし、4日以上冷蔵保存されていた全血・赤血球製剤を除く）。

* 医療機関からの感染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、50プールNAT陽転時の前回血液と同様に取扱う。

上記遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、2年を目途に見直し、審議会に諮ることとする。

(2) 検体及び記録の保管

本ガイドラインに示す遡及調査措置がとれるよう、献血血液の検体、原料血漿の保管を行うこととする。また、献血者、輸血用血液、原料血漿の供給及び使用に関する記録等を保管することとする。なお、献血血液の検体及び記録の保管期間は、法令等の規定によるものとする。

(3) 感染・伝播拡大防止のための通知

遡及調査が必要となる事実を知り得た時点で、当該輸血用血液の供給を中止するなど、当該輸血用血液の使用による感染・伝播の拡大防止を講ずることとする。

また、遡及調査対象となった輸血用血液や原料血漿が供給されている関連医療機関や分画製剤製造業者には、速やかに通知することとする。

(4) 感染に係る検査方法

保管検体を使用した感染に係る検査及びその評価は、その時機における最新の適切な技術を用いて行わなければならない。

(5) プライバシーの保護

遡及調査を行うにあたり、献血者、輸血用血液を投与した受血者（患者）に係る情報等の取扱いに関し十分に配慮し、そのプライバシーの保護を確保することとする。

(6) 遡及調査の記録と保存

遡及調査の結果はすべて記録し、保存しなければならない。

なお、記録の保管期間は、法令等の規定に準ずるものとする。

(7) 遡及調査体制の整備

本ガイドラインの実施にあたり適切な体制を整備することとする。

感染症検査陽転化による遡及調査期間

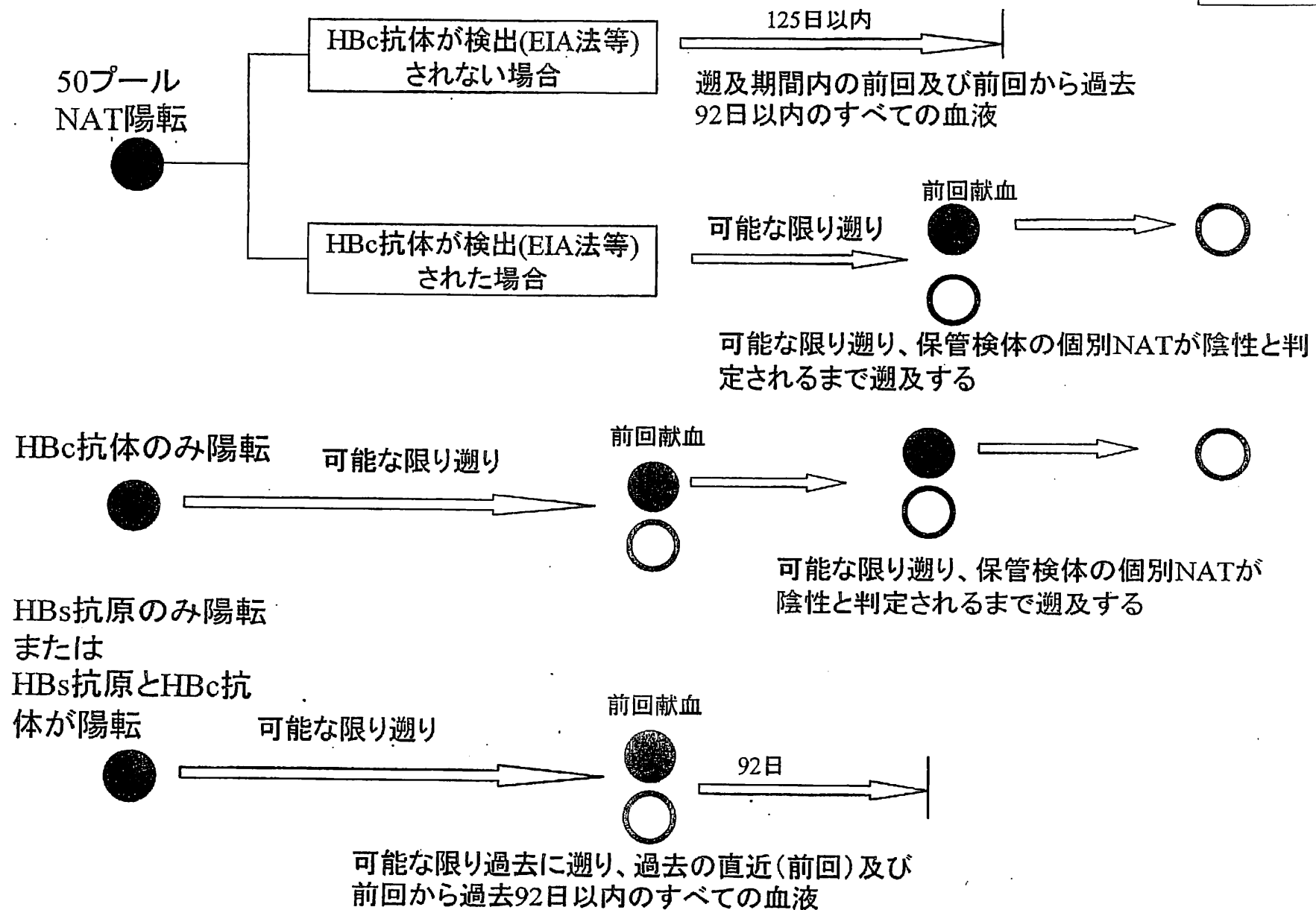
資料1-1

病原体	50プールNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	①HBc抗体(EIA法等)が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ②HBc抗体(EIA法等)が検出されない場合 遡及期間は125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92日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。	①HBc抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ②HBs抗原またはHBs抗原とHBc抗体が陽転した場合 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日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
HCV	遡及期間は192日以内とする。 遡及期間内の過去の直近（前回）及び前回から過去50日以内のすべての輸血用血液、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50日以内のすべての輸血用血液、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日以内のすべての輸血用血液、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58日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。
梅毒		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35日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する（ただし、4日以上冷蔵保存されていた全血・赤血球製剤を除く）。

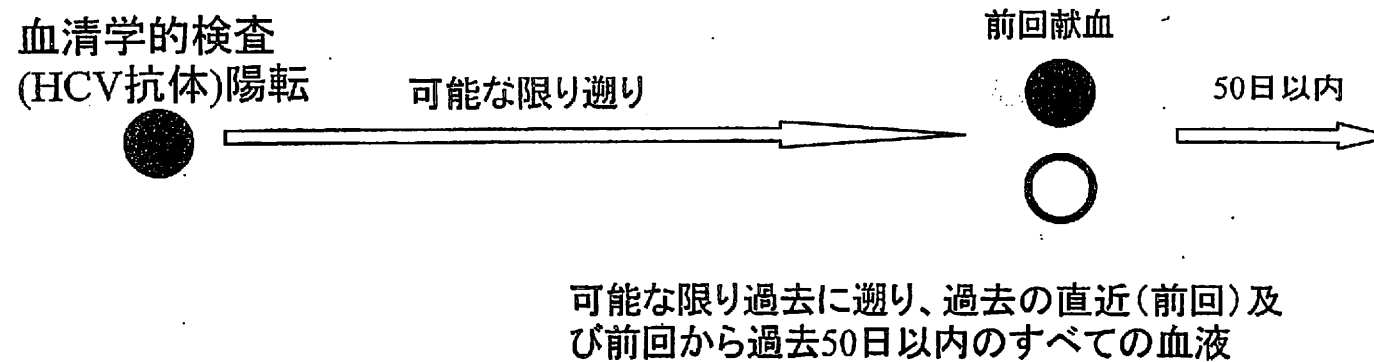
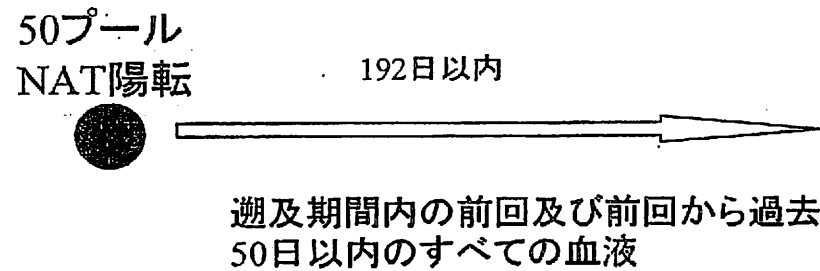
注) 前回検体が2000年2月以前(50プールNAT開始前)の場合は、保管検体のNAT陰性時点から、そのウインドウ期間(HBV:68日、HCV:46日、HIV:52日)まで遡る。

HBV 検査陽転時の遡及調査

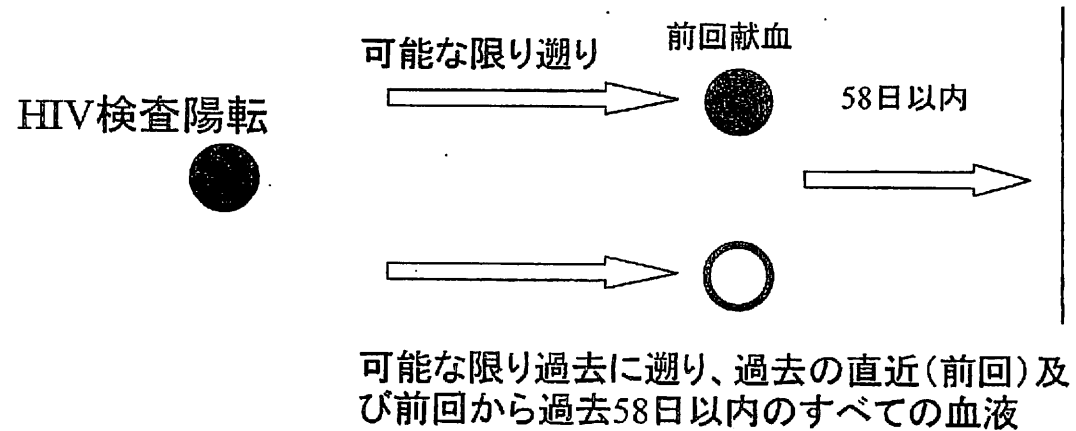
資料1-2



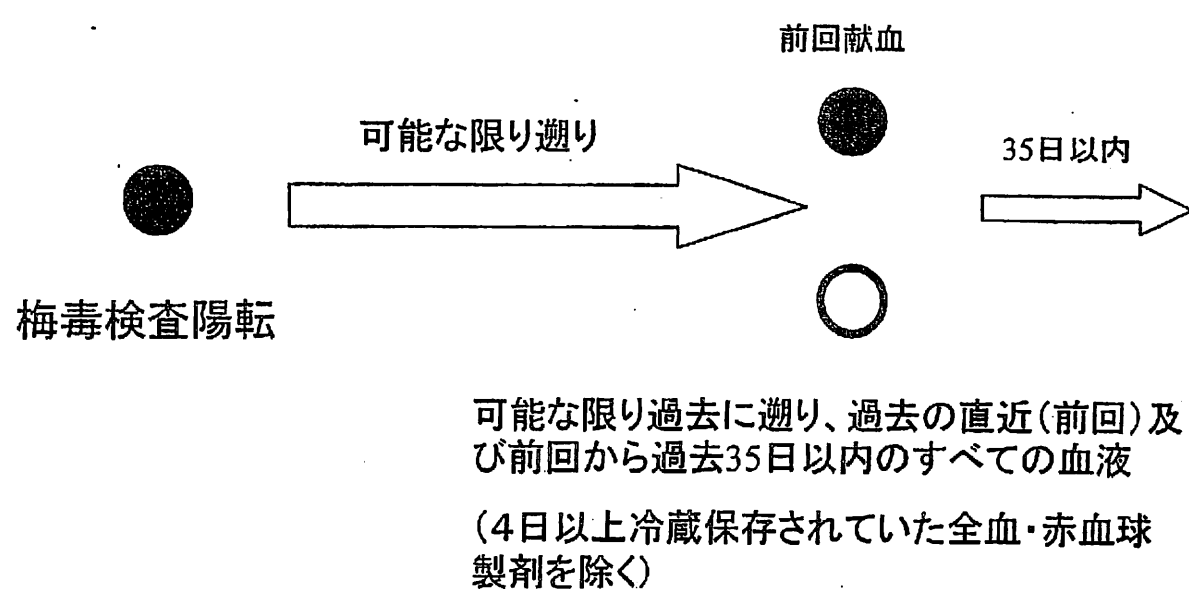
HCV 検査陽転時の遡及調査



HIV 検査(50プールNAT陽転時、血清学的検査陽転時)の遡及調査

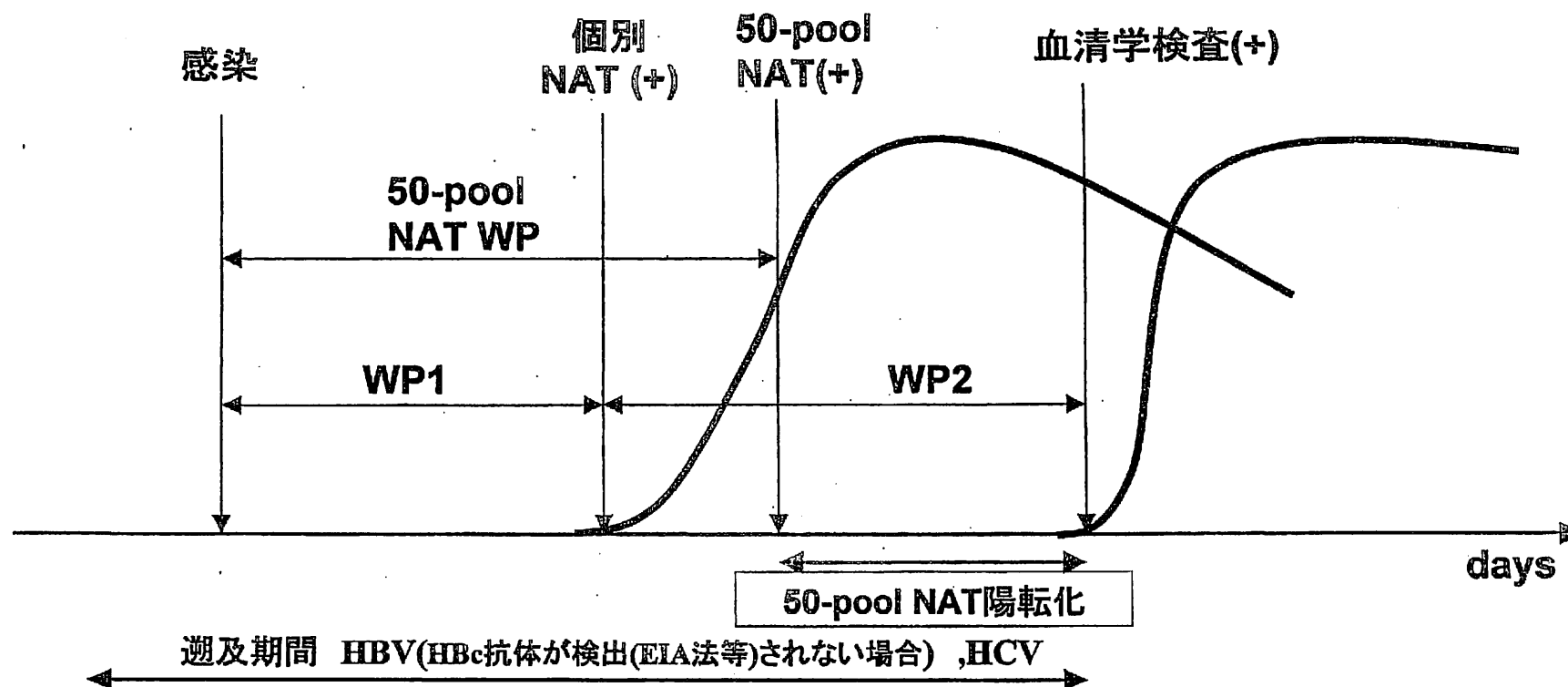


梅毒 血清学的検査陽転時の遡及調査



50-pool NAT陽転化例の遡及期間

資料-2



HIV陽転化例及びHBV陽転化例でHBc抗体が検出(EIA法等)された場合は、可能な限り遡ることとする。

①遡及期間は50-pool NAT陽転化時を起点として、HBV(HBc抗体が検出されない場合)は125日、HCVは192日以内とする。また、HIVは可能な限り遡ることとする。なお、HBV50-pool NAT陽転時でHBc抗体(EIA法等)が検出された場合は、可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで遡及する。

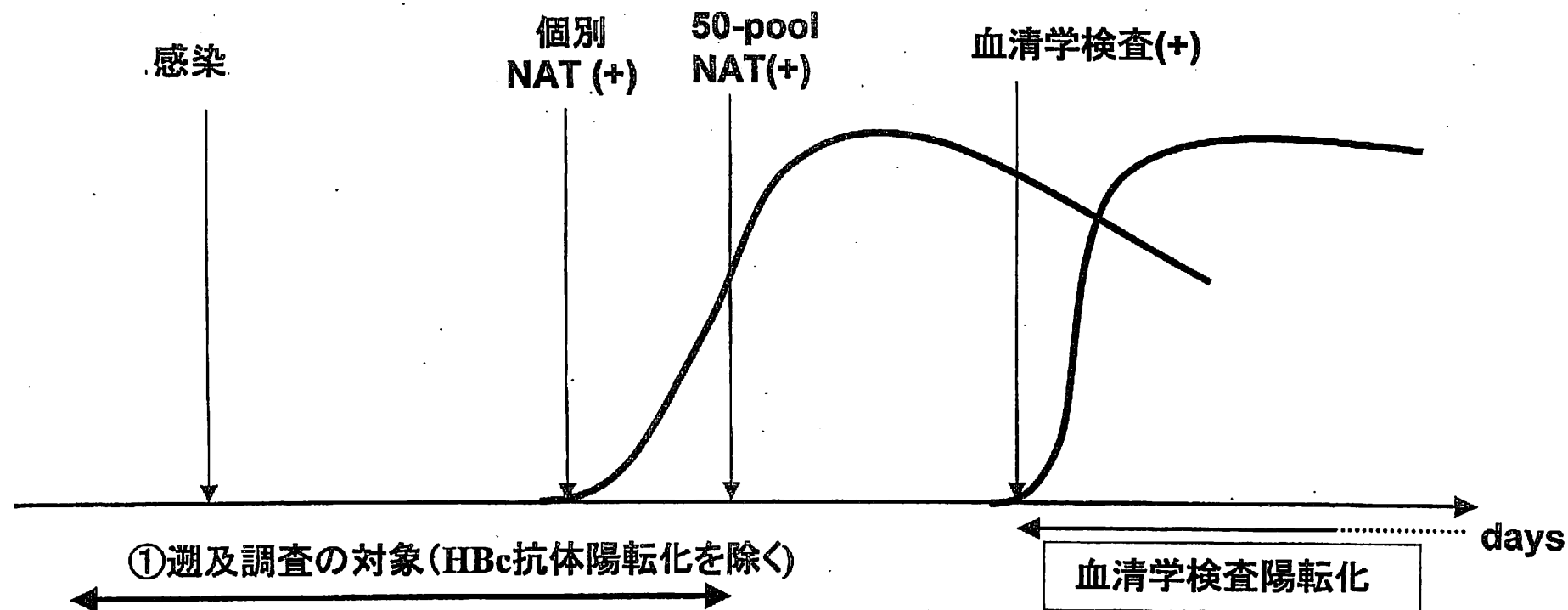
[50-pool NAT陽転化例(急性感染)の感染時期は、血清学検査のウィンドウ期間内(WP1+WP2)に存在する]

②上記の遡及期間内の範囲で直近前回及びその過去92日(HBV:HBc抗体が検出されない場合)、50日(HCV)または58日(HIV)以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及調査の対象とする。

[直近前回が50-pool NAT陰性であれば、感染時期は50-pool NAT WPの期間内に存在する]

*この対応により陽転化例の発生後、迅速に一括して回収・遡及調査が可能になる。

血清学検査陽転化例の遡及期間



①血清学的検査陽転化例における遡及調査は、何時感染したのかが不明なため、可能な限り過去に遡り、直近前回 (50-pool NAT陰性) 及びその過去92日 (HBV・HBc抗体が検出されない場合)、50日 (HCV) 及び58日 (HIV-1) 以内のすべての輸血用血液、原料血漿について引き取り措置・遡及調査を実施する。(直近前回が50pool NAT未実施例も上記と同様の遡及調査を行うこととするが、それと並行してNAT陰性であることを確認するために保管検体を用いて個別NATを実施する)

HBc抗体陽転化例は、可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで遡及調査する。

* この対応により陽転化例の発生後、迅速に一括して回収・遡及調査が可能になる。

感染症検査の推定ウィンドウ期間及び遡及期間

資料4

	個別 NAT	個別NAT (-)	50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 ^{*1}	68日	46日	92日	80(44~125)日 ^{*2}	125日
HCV	23日 ^{*1}	46日	24.8日	50日	82(54~192)日 ^{*1}	192日
HIV	11日 ^{*1}	52日 ^{*3}	14日	58日 ^{*3}	22(6~38)日 ^{*1}	68日 ^{*3}
梅毒					21~35日 ^{*4}	35日

遡及期間の設定方法

Schreiberの報告したウィンドウ期(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ィンドウ期間の2倍に感染時期から感染性ウィンドウ期間に到る最大値30日を加算した日数とした。

^{*1} Schreiber GB et al. The risk of transfusion-transmitted viral infection. N Engl J Med. 1996;334:1685-90.

^{*2} 50-pool NAT陽性者の追跡調査結果に基づくRPHAのウィンドウ期の推定値

^{*3} 感染性ウィンドウ期間を考慮した遡及期間、今井光信. ヒト免疫不全ウイルス. 改訂版 日本輸血学会認定医制度指定カリキュラム、日本輸血学会認定医制度審議会カリキュラム委員会編. 2003:285-288.

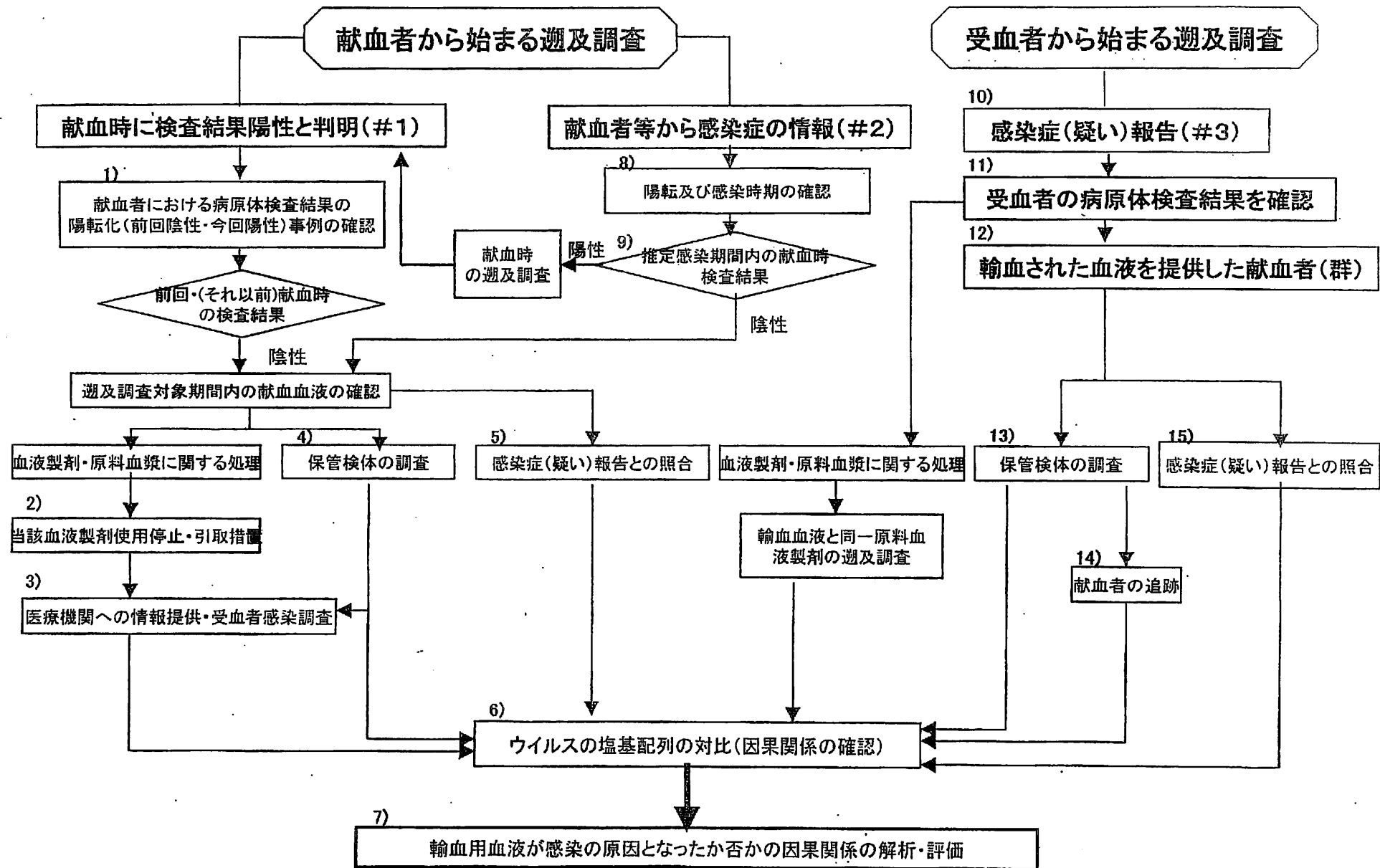
^{*4} Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we Need to know. Transfusion Medicine Reviews 2001;15:282-91.

50-pool NATによる推定ウィンドウ期

病原体	倍加時間	50倍増殖時間	個別NAT(+)	50-pool NAT WP
HBV	2.0日	12日	34日	46日
HCV	0.3日	1.8日	23日	24.8日
HIV-1	0.5日	3日	11日	14日

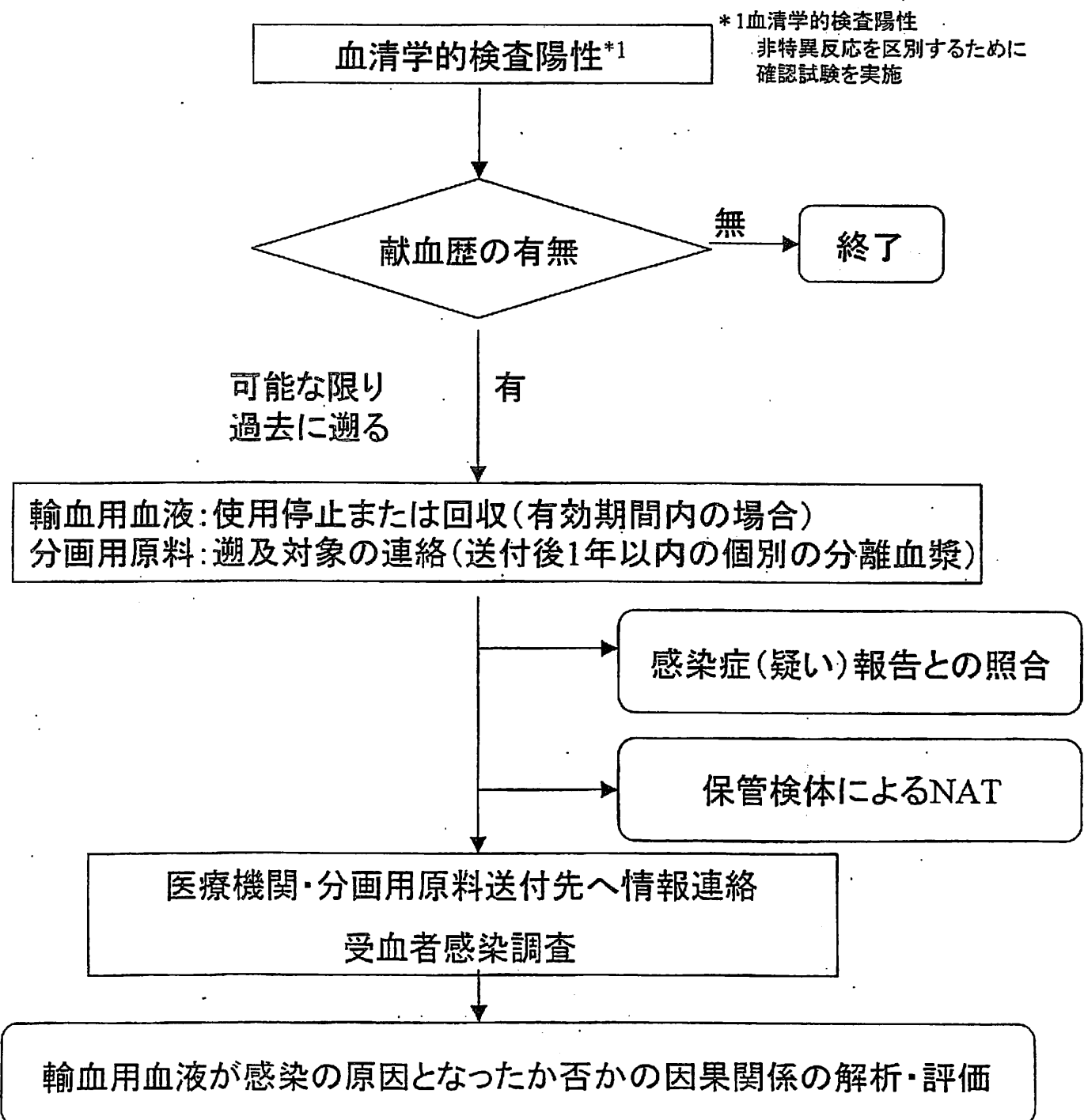
個別NAT(+)時点の日数にウイルスが50倍以上に増殖する日数を加算したものが、50-pool NATの検出時期に相当する。その期間未満が50-pool NAT WPと推定される。

遡及調査概要フロー



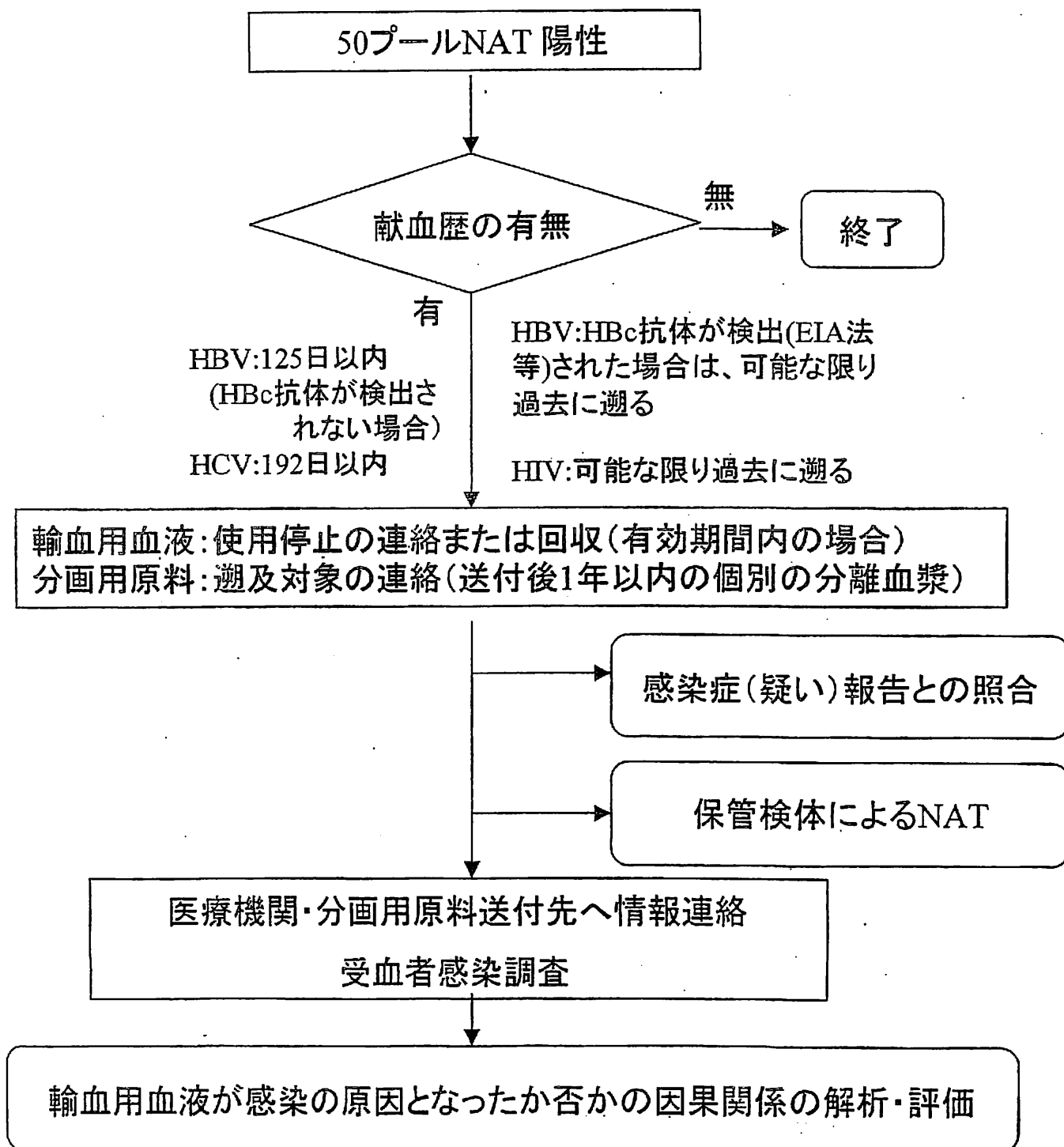
献血者から始まる遡及調査 (血清学的検査陽性)

○過去に献血された血液について調査する



献血者から始まる遡及調査
(50プール核酸増幅検査【NAT】陽性)

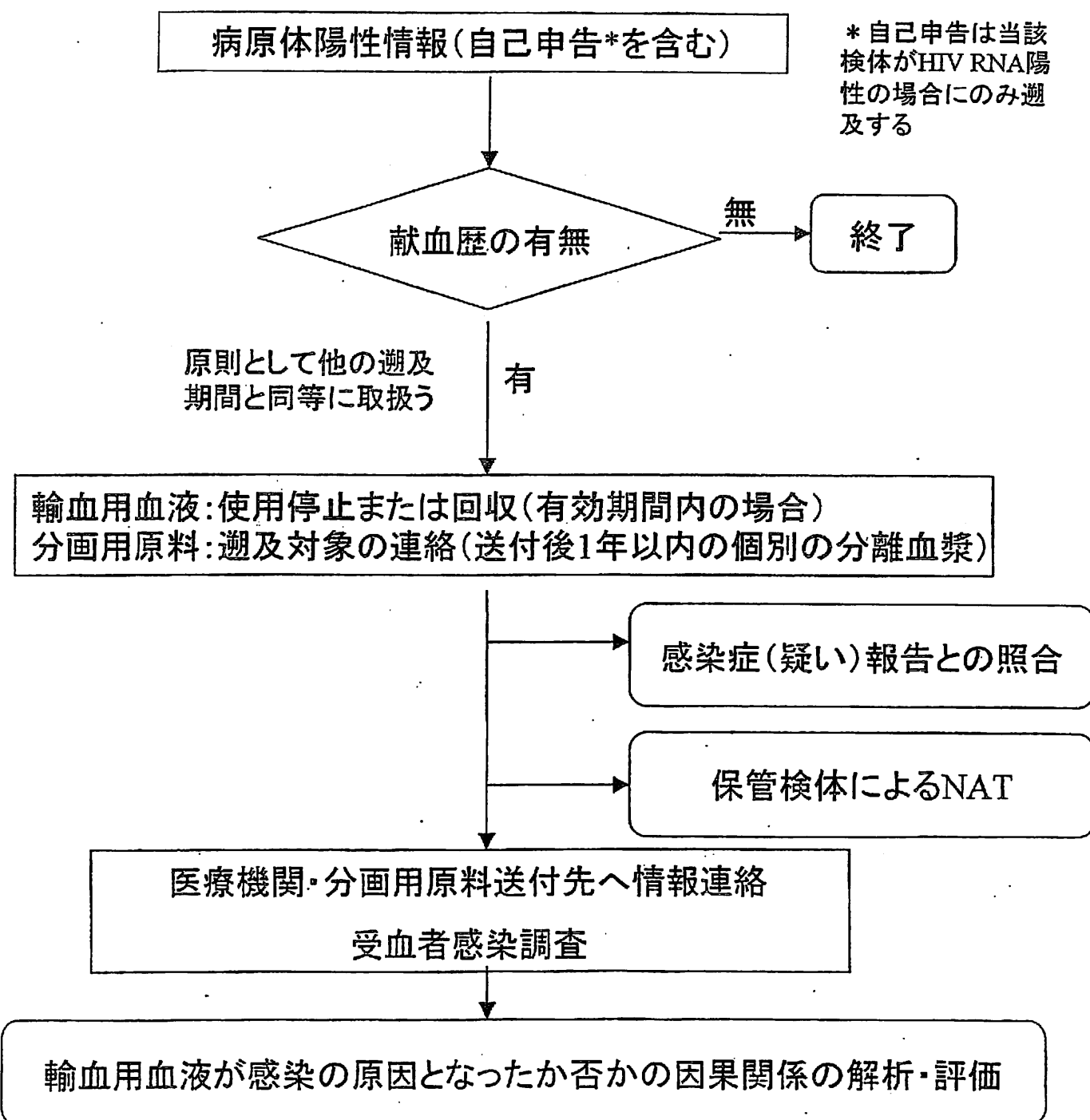
○過去に献血された血液について調査する



献血者から始まる遡及調査

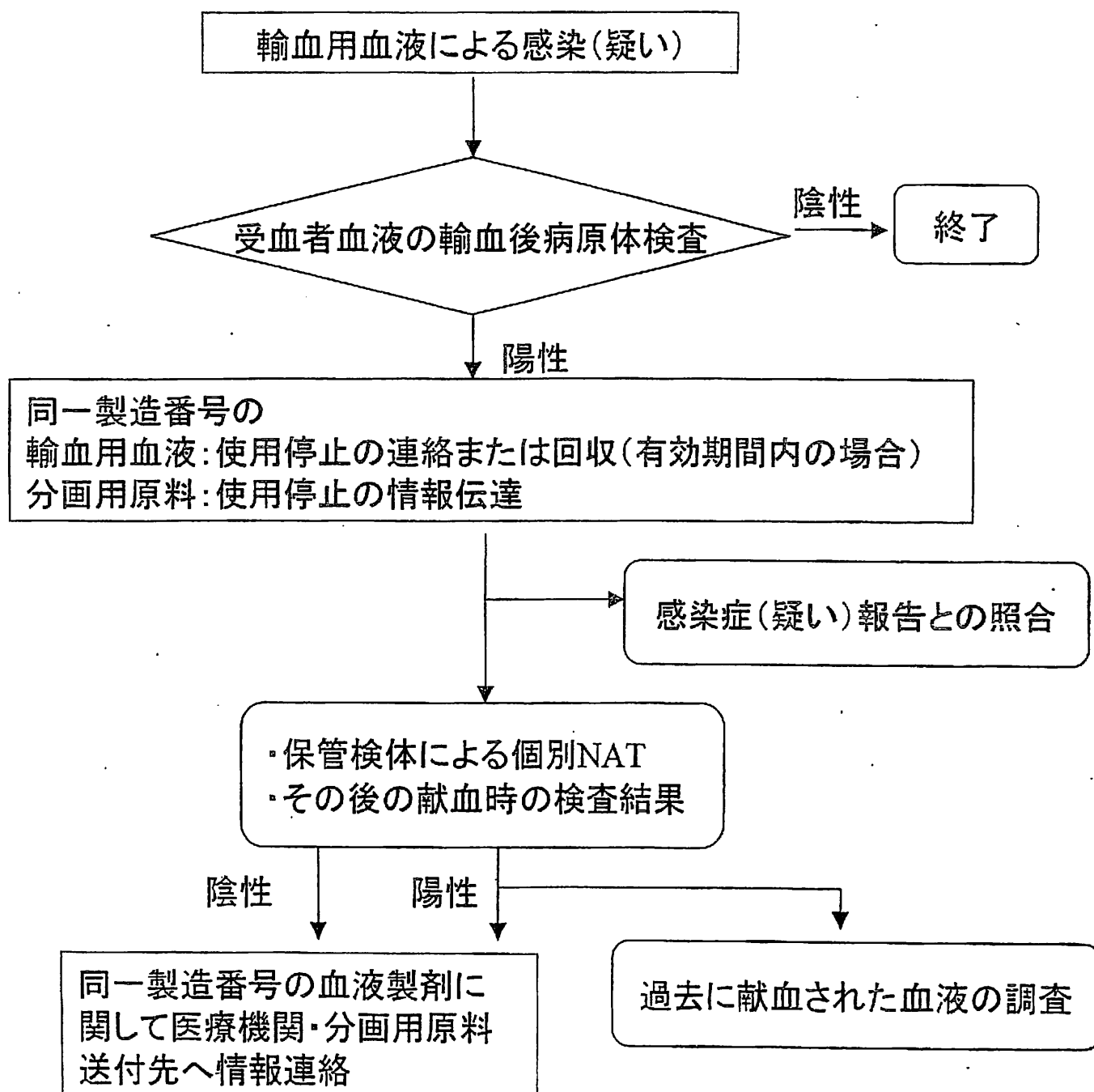
(献血者等から感染症情報が得られた場合)

○過去に献血された血液について調査する



医療機関からの感染情報(輸血用血液の使用)
に基づく遡及調査 (HBV・HCV・HIV)

○疑われた使用血液について調査する





薬食発第 0917005 号
平成 16 年 9 月 17 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長

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

血液事業の推進については、平素より格別の御高配を賜っているところである。

さて、これまで、血小板製剤の使用については、「血小板製剤の使用適正化の推進について」(平成 6 年 7 月 11 日付け薬発第 638 号貴職あて厚生省薬務局長通知。以下「第 638 号通知」という。)により、血小板製剤の適正使用について御配慮をお願いしており、また、輸血療法の適正化については、「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」(平成 11 年 6 月 10 日付け医薬発第 715 号貴職あて厚生省医薬安全局長通知。以下「第 715 号通知」という。)において、同通知別添 2「輸血療法の実施に関する指針」の周知徹底をお願いしてきたところである。

今般、これらの内容を見直し、血小板製剤の使用については、白血球除去に関する取扱いを下記のとおりとするとともに、輸血療法の適正化については、「輸血療法の実施に関する指針」の一部を改正することとしたので、改正の趣旨等について御理解の上、貴管下医療機関等に対し周知徹底願いたい。

記

第一 血小板製剤の白血球除去について

1 趣旨

日本赤十字社では、かねてより輸血副作用の予防の一環として保存前白血球除去の取組を進めてきたところであるが、今般、成分採血由来の血小板製剤については、採血時に白血球除去を行うことが可能な成分採血装置への切替えが完了する見通しとなった。これを踏まえ、第 638 号通知別添「血小板製剤の適正使用について」において推奨してきた白血球除去フィ

ルターの使用について、取扱いの見直しを行ったものである。

2 新たな取扱いの内容

平成 16 年 12 月 1 日以降、血小板製剤の使用に当たっては、第 638 号通知別添「血小板製剤の適正使用について」4 の 2) の d の(2)の記載にかかわらず、白血球除去フィルターの使用は推奨しないこととする。

第二 「輸血療法の実施に関する指針」について

1 趣旨

厚生労働省では、平成 16 年 7 月、より安全・安心な輸血医療が行われることを目指し「輸血医療の安全性確保のための総合対策」を取りまとめた。同対策では、輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について検討を行うこととしているが、今般、当該検討の結果がまとまったことから「輸血療法の実施に関する指針」を見直し、所要の改正を行ったものである（別添参照）。

2 改正の内容

「輸血療法の実施に関する指針」(第 715 号通知別添 2)の一部を次のように改正する。

の 4 及び 5 を次のように改める。

4 . 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後 2 ～ 3 か月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるい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ことが診断される場合がある。特に供血者がウィンドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るとともに、早期治療を図るため、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、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカー検査等を行う必要がある。

(別表)

	輸血前検査	輸血後検査
B 型肝炎	H B s 抗原 H B s 抗体 H B c 抗体	核酸増幅検査 (N A T) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 か月後に実施)
C 型肝炎	H C V 抗体 H C V コア抗原	H C V コア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の 1 ～ 3 か月後に実施。)

5 . ヒト免疫不全ウイルス感染

後天性免疫不全症候群 (エイズ) の起因ウイルス (H I V) 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。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者（患者）の感染の有無を確認するために、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、輸血前にH I V抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後2～3か月以降に抗体検査を行う必要がある。

薬食発第 0917007 号

平成 16 年 9 月 17 日

(社) 日本衛生検査所協会会長 殿

厚生労働省医薬食品局長

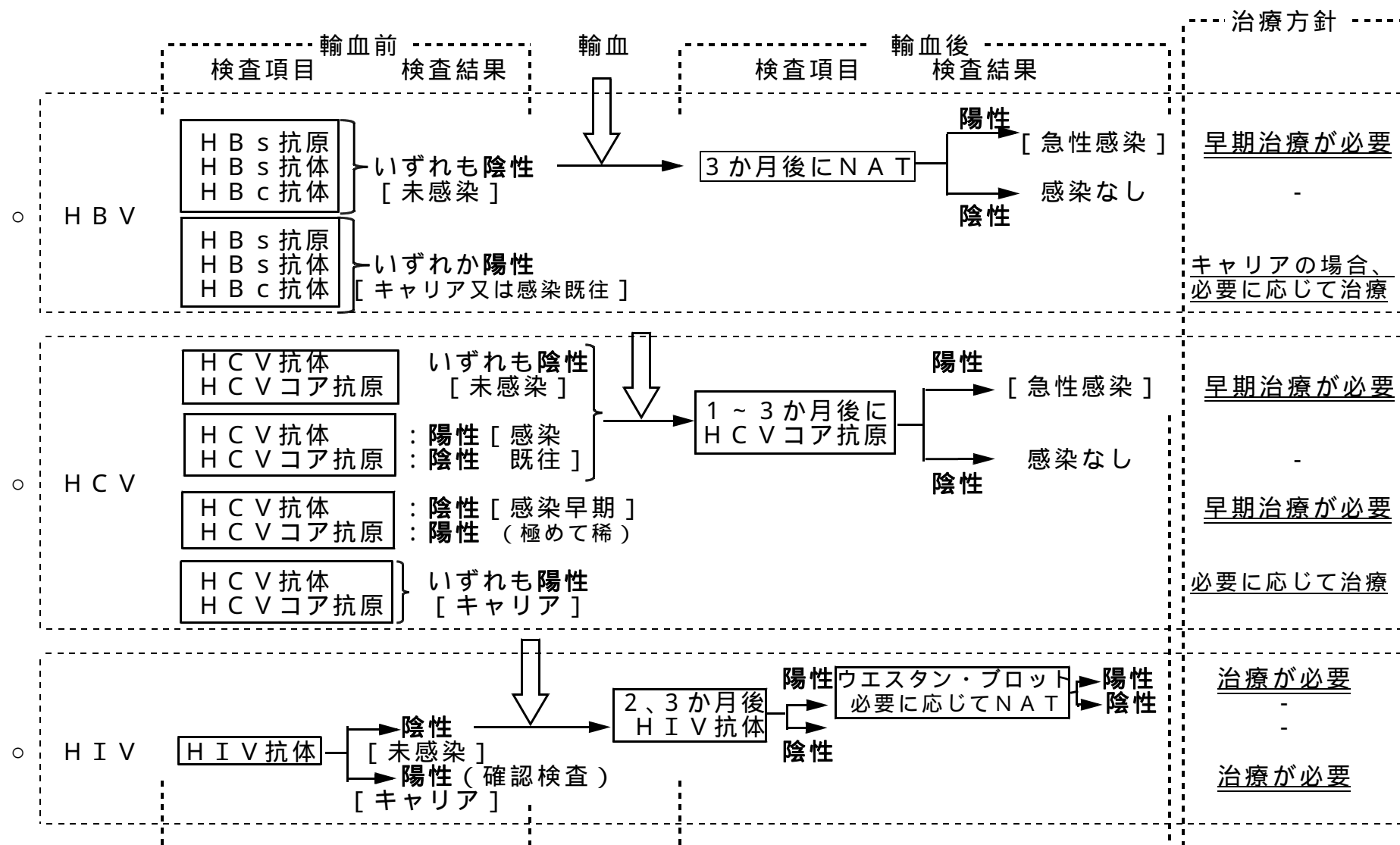
血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について

今般、血小板製剤の使用の適正化及び「輸血療法の実施に関する指針」(平成 11 年 6 月 10 日付け医薬発第 715 号都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知別添 2) の一部改正について、都道府県知事及び関係病院団体の長に対し、別添のとおり通知いたしました。

ついては、貴協会におかれても、別添記の第二について、当該検査の実施が想定される貴会会員に対し、周知徹底していただくとともに、円滑に対応されるよう御配慮願います。

なお、上述の貴会会員におかれては、今後定期的に核酸増幅検査 (NAT) 等の品質管理に係るコントロールサーベイを実施する予定であり、当該サーベイの実施に当たっては協力方お願いいたします。

輸血前後の感染症マーカー検査の在り方について



- 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）【抄】

（医療関係者の責務）

第八条 医師その他の医療関係者は、基本理念にのっとり、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。

（基本方針）

第九条 厚生労働大臣は、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（以下「基本方針」という。）を定めるものとする。

2 基本方針は、次に掲げる事項について定めるものとする。

- 一 血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保に関する基本的な方向
- 二 血液製剤（用法、効能及び効果について血液製剤と代替性のある医薬品を含む。第八号において同じ。）についての中期的な需給の見通し
- 三 血液製剤に関し国内自給が確保されるための方策に関する事項
- 四 献血の推進に関する事項
- 五 血液製剤の製造及び供給に関する事項
- 六 血液製剤の安全性の向上に関する事項
- 七 血液製剤の適正な使用に関する事項
- 八 その他献血及び血液製剤に関する重要事項

3 厚生労働大臣は、少なくとも五年ごとに基本方針に再検討を加え、必要があると認めるときは、これを変更するものとする。

4 厚生労働大臣は、基本方針を定め、又はこれを変更しようとするときは、あらかじめ、薬事・食品衛生審議会の意見を聴くものとする。

5 厚生労働大臣は、基本方針を定め、又はこれを変更したときは、遅滞なく、これを公表するものとする。

- 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 15 年厚生労働省告示第 207 号）【抄】

第六 血液製剤の安全性の向上に関する事項

一 安全性の向上のための取組

改正薬事法に基づき、生物由来製品について、その感染のリスク等を踏まえ、原材料の採取及び製造から市販後に至る各段階において、一般の医薬品等における各種基準に加え、以下に掲げる基準等が定められた。これにより、血液製剤の一層の安全性の確保を図ることとする。

- 1 保健衛生上の観点から定める品質等基準において、原材料採取の方法等につき、付加的な基準を設けること。
- 2 製造段階においては、構造設備、製造管理及び品質管理の方法について、その特性に応じた付加的な基準を設けること。
- 3 直接の容器又は直接の被包等において、感染のリスク等を有することから適正に使用すべき医薬品等であることを明らかにするため、安全性の確保に関し必要な付加的な表示を行うこと。
- 4 病原体の混入が判明した場合に、遡及調査を速やかに講ずることを可能とするため、必要な事項について記録を作成し、保存すること。

製造業者及び輸入販売業者は、改正薬事法第六十八条の八に定める感染症定期報告制度により、原材料の感染症に係る情報収集、分析及び評価を行い、その結果を厚生労働大臣（独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成十四年法律第百九十二号）による改正後の薬事法第六十八条の十一第一項の規定により独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）に情報の整理を行わせるときは、機構）に報告することが必要である。また、製造業者は、特定生物由来製品について、遡及調査のために必要な量を適切に保存することが必要である。

医療関係者は、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。また、改正薬事法第六十八条の七に基づき、そ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、その理解と同意を得るよう努めるものとする。さらに、医療関係者は、改正薬事法第六十八条の九第三項及び第四項に基づき、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、保存することが必要である。

都道府県及び保健所を設置する市(特別区を含む。以下「都道府県等」という。)は、必要に応じ、医療関係者が安全対策を適切に実施するよう、指導に努めることが重要である。

採血事業者は、血液製剤を介して感染症等が発生するリスクをできる限り排除するために、献血時における問診の充実を図ることが必要である。また、国、地方公共団体及び採血事業者は、あらかじめ献血者に対し、検査を目的とした献血を行わないよう周知徹底する必要がある。

二 迅速かつ適切に安全対策を実施するための体制整備

国、採血事業者、製造業者等及び医療関係者は、血液製剤に係る安全性に関する情報を把握し、その情報を評価し、安全対策の実施を迅速かつ適切に行う体制を整えることが必要である。

感染症等、血液製剤の安全性に関する情報については、審議会において、専門家、患者等と遅滞なく情報を共有するとともに、国民に対し適時適切かつ迅速に情報を提供するものとする。

また、製造業者等及び医療機関における記録の保存については、遡及調査を速やかに実施できるような所要の措置を講ずる必要がある。

三 血液製剤の使用により感染症の発生等が判明した場合の対応

国は、血液製剤の使用により、感染症等の保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、遡及調査を速やかに実施し、ほかの患者等への健康被害が拡大しないよう、薬事法第六十九条の三に基づく製品の販売等の一時停止や同法第七十条第一項及び第二項に基づく回収等の措置を講じることとする。また、患者又はその家族や医療機関等をはじめとして、国民へ各種の手法により迅速に情報を提供するとともに、原因の究明、改善の指示等を行うものとする。

四 安全性の向上のための技術の開発促進及び早期導入

製造業者等は、病原体の不活化・除去技術の向上、より高感度かつ高精度の検査方法の開発等を通じ、より安全性の高い血液製剤の開発等に努めることが必要である。

また、国は、血液製剤の安全性の向上に係る技術に関する情報を収集し、技術開発を支援し、採血事業者及び製造業者がそれらの技術を早期導入するように指導するものとする。

五 自己血輸血、院内血輸血の取扱い

輸血により感染症や免疫性副作用等が発生するリスクは完全には否定できない可能性があることから、自己血輸血は推奨される手法である。自己血輸血を行う際は、法第二十四条第二項に基づき定める基準やその実施に関する指針に沿って適切に行う必要がある。

自己血輸血を除き、院内血輸血は、安全性の問題、患者やその家族に対する負担の問題があることから、原則として行うべきではない。しかしながら、院内血輸血を行わざるを得ない場合も想定されるため、国は院内血輸血の実態を踏まえ、必要な措置を講ずるものとする。

第七 血液製剤の適正な使用に関する事項

一 血液製剤の適正使用の推進

医療関係者は、血液製剤の特徴を十分に理解し、その適正な使用を一層推進する必要がある。また、医療関係者に対する教育や研修等、様々な機会を通じて働き掛けていくことが重要である。

国は、血液製剤の適正使用や輸血療法の実施等に関する指針を医療機関に示してきたところであるが、医療機関における血液製剤の使用状況等について報告を求め、定期的に評価を行うなど、適正使用の推進のためのより効果的な方法を検討するものとする。

二 院内体制の整備

医療機関においては、血液製剤を用いた医療が適正になされるよう、院内の血液製剤を管理し、使用するための体制を整備することが重要である。このため、国及び都道府県等は、そのような医療機関に対し、様々な機会を通じて院内における輸血療法委員会、責任医師の任命及び輸血部門の設置を働き掛けるものとする。

三 患者等に対する説明

医療関係者は、それぞれの患者に応じた血液製剤の適切な使用に努めることが重要であり、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解と同意を得るよう努めるものとする。

○ 薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）【抄】

（情報の提供等）

第七十七条の三 医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療機器の販売業者若しくは賃貸業者（薬局開設者、医療機器の製造販売業者、販売業者若しくは賃貸業者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を販売し、若しくは授与するもの又は薬局開設者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療機器を賃貸するものに限る。次項において「医療機器の卸売販売業者等」という。）又は外国特例承認取得者は、医薬品又は医療機器の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報（第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療機器の保守点検に関する情報を含む。次項において同じ。）を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者に対し、これを提供するように努めなければならない。

- 2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品若しくは医療機器の製造販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療機器の卸売販売業者等又は外国特例承認取得者が行う医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するように努めなければならない。
- 3 薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、医薬品及び医療機器の適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第一項の規定により提供される情報の活用（第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療機器の保守点検の適切な実施を含む。）その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。
- 4 薬局開設者、医薬品の販売業者又は医療機器の販売業者、賃貸業者若しくは修理業者は、医薬品又は医療機器を一般に購入し、又は使用する者に対し、医薬品又は医療機器の適正な使用のために必要な情報を提供するように努めなければならない。

（副作用等の報告）

第七十七条の四の二 医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業

者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人は、その製造し、若しくは輸入し、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具について、当該品目の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

- 2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療用具について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知つた場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。



薬食安発第 0730005 号
薬食監麻発第 0730002 号
薬食血発第 0730002 号
平成 15 年 7 月 30 日

(社) 日本医師会会長
(社) 日本歯科医師会会長
(社) 日本薬剤師会会長
(社) 日本看護協会会長
(社) 日本病院会会長
(社) 全日本病院協会会長
(社) 全国自治体病院協議会会長

殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

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

日頃より、血液行政の推進に御尽力いただき御礼申し上げます。

さて、輸血用血液製剤について、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」
(平成 15 年 6 月 12 日付け医薬血発第 0612001 号。以下「第 0612001 号通知」
という。)により日本赤十字社社長あて通知したところですが、本年 7 月 16 日
に開催された平成 15 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会血液事業部会における
審議の結果等を踏まえ、血清学的検査又は核酸増幅検査(以下「病原微生物検
査」という。)の陽性が判明した供血者について、供血歴が確認され、かつ直近

の採血から採取された血液が、輸血用血液製剤の原料として使用された場合、当該輸血用血液製剤（以下「対象製剤」という。）は、通常の輸血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、日本赤十字社は、第 0612001 号通知にのっとり、医療機関に情報提供するとともに、対象製剤が未使用の場合には回収することとされました。

つきましては、対象製剤に関する情報の提供を日本赤十字社より受けた場合の医療機関における対応手順、留意事項等を下記のとおり取りまとめましたので、貴職におかれても御了知の上、貴会会員への周知方よろしくお願いいたします。

さらに、本日施行された「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 条に医師等の医療関係者の責務として、血液製剤の適正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ことが規定されたことも踏まえ、特段の御配慮をお願いいたします。

なお、本通知の内容については、保険局医療課とも協議済みであることを申し添えます。

記

第 1 対応手順

1 購入した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の担当者に連絡し、回収させること。

2 購入した対象製剤が使用されていた場合

（1）輸血後検査を実施している場合

ア 受血者が非陽転の場合

対象製剤を投与された患者（以下「受血者」という。）に対し「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」（平成 11 年 6 月 10 日付け医薬発第 715 号）の「輸血療法の実施に関する指針」（別紙 1 参照。以下「実施指針」という。）の 4、5 及び 6 に規定する輸血後の感染症マーカー検査（以下「輸血後検査」という。）の結果及び対象製剤が投与された事実を通知すること。

イ 受血者が陽転の場合

受血者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価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こと。また、薬事法（昭和 35

年法律第 145 号)第 77 条の 3 に基づき日本赤十字社に情報の提供等を、又は同法第 77 条の 4 の 2 に基づき厚生労働大臣に副作用等の報告を行うこと(別紙 2 参照)。

(2) 輸血後検査を実施していない場合

受血者に対し、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の結果を説明するとともに、輸血後検査を速やかに実施し、その検査結果を説明すること。なお、検査後の対応は上記 2(1) に準じて行うこと。

第 2 受血者への対応に関する留意事項

- 1 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排除できないウイルス等の混入による感染のリスクを有すること。
- 2 受血者に対する輸血後検査については、実施指針に従い実施すること。なお、本検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施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。

第 3 その他

- 1 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排除できないウイルス等の混入による感染のリスクを有していることを認識し、実施指針の趣旨を踏まえ、より適正な使用を推進する必要があること。
- 2 院内採血による輸血を行った場合にあっては、供血後に供血者が感染症に罹患していたことが判明した場合は、同様の安全対策を講じられたいこと。

血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について(抄)
(平成11年6月10日付け医薬発第715号医薬安全局長通知)

輸血療法の実施に関する指針

・輸血に伴う副作用・合併症

輸血副作用・合併症には免疫学的機序によるもの、感染性のもの、及びその他の機序によるものとがあり、さらにそれぞれ発症の時期により即時型(あるは急性型)と遅発型とに分けられる。輸血開始時及び輸血中ばかりでなく輸血終了後にも、これらの副作用・合併症の発生の有無について必要な検査を行う等、経過を観察することが望ましい。

これらの副作用・合併症を認めた場合には、遅滞なく輸血部門あるいは輸血療法委員会に報告し、その原因を明らかにするように努め、類似の事態の再発を予防する対策を講じる。特に人為的過誤(患者の取り違い、転記ミス、検査ミス、検体採取ミスなど)による場合は、その発生原因及び講じられた予防対策を記録に残しておく。

1.~3. (略)

4. 輸血後肝炎

本症は、早ければ輸血後2~3週間以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるい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。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るためには、輸血後最低3カ月間、できれば6カ月間程度、定期的に肝機能検査と肝炎ウイルス関連マーカーの検査を行う必要がある。

5. ヒト免疫不全ウイルス感染

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。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。感染の有無を確認するためには、輸血後2~3カ月以降に抗体検査等を行う必要がある。

6. その他

輸血によるヒトTリンパ球向性ウイルスI型(HTLV-I)などの感染の有無や免疫抗体産生の有無などについても、問診や必要に応じた検査により追跡することが望ましい。

(別紙 2)

薬事法 (昭和 3 5 年法律第 1 4 5 号)(抄)

(情報の提供等)

第七十七条の三 医薬品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者(薬局開設者、医療用具の製造業者、販売業者若しくは賃貸業者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療用具を販売し若しくは授与するもの又は薬局開設者若しくは病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者に対し、業として、医療用具を賃貸するものに限る。次項において「医療用具の卸売販売業者等」という。) 外国製造承認取得者又は国内管理人は、医薬品又は医療用具の有効性及び安全性に関する事項その他医薬品又は医療用具の適正な使用のために必要な情報(第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療用具の保守点検に関する情報を含む。次項において同じ。) を収集し、及び検討するとともに、薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者に対し、これを提供するように努めなければならない。

- 2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者、医薬品の販売業者、医療用具の販売業者若しくは賃貸業者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者、卸売一般販売業の許可を受けた者、医療用具の卸売販売業者等、外国製造承認取得者又は国内管理人が行う医薬品又は医療用具の適正な使用のために必要な情報の収集に協力するように努めなければならない。
- 3 薬局開設者、病院若しくは診療所の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師その他の医薬関係者は、医薬品及び医療用具の適正な使用を確保するため、相互の密接な連携の下に第一項の規定により提供される情報の活用(第六十三条の二第二号の規定による指定がされた医療用具の保守点検の適切な実施を含む。) その他必要な情報の収集、検討及び利用を行うことに努めなければならない。
- 4 薬局開設者又は医薬品の販売業者は、医薬品を一般に購入し、又は使用する者に対し、医薬品の適正な使用のために必要な情報を提供するように努めなければならない。

(副作用等の報告)

第七十七条の四の二 医薬品、医薬部外品、化粧品若しくは医療用具の製造業者若しくは輸入販売業者又は外国製造承認取得者若しくは国内管理人は、その製造し、若しくは輸入し、又は承認を受けた医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具について、当該品目の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療用具の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令で定めるものを知つたときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない。

- 2 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品又は医療用具について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知つた場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。



薬食安発第 0730004 号
薬食監麻発第 0730001 号
薬食血発第 0730001 号
平成 15 年 7 月 30 日

日本赤十字社社長 殿

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

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

輸血用血液製剤について、「供血者の供血歴の確認等の徹底について」（平成 15 年 6 月 12 日付け医薬血発第 0612001 号。以下「第 0612001 号通知」という。）により貴職あて通知したところであるが、本年 7 月 16 日に開催された平成 15 年度第 2 回薬事・食品衛生審議会血液事業部会における審議の結果等を踏まえ、血清学的検査又は核酸増幅検査（以下「病原微生物検査」という。）の陽性が判明した供血者について、供血歴が確認され、かつ直近の採血から採取された血液が輸血用血液製剤の原料として使用された場合、当該輸血用血液製剤（以下「対象製剤」という。）は通常の輸血用血液製剤と比較し感染リスクが高いと考えられることから、貴職におかれては、第 0612001 号通知にのっとり、下記の情報を医療機関に提供するとともに、対象製剤が未使用の場合には回収されたい。

なお、医療機関より対象製剤を回収した場合は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 77 条の 4 の 3 に基づく回収の報告を行われたい。また、医療機関から貴社の製造した輸血用血液製剤による感染症の発生（疑いも含む。）につ

いて報告を受けた場合は、同法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用等の報告を行うこととされているが、対象製剤について同報告を行う際は、過去に貴職から厚生労働大臣あてに提出した副作用等の報告に当該製剤が関連していないかを確認の上報告されたい。

さらに、本日施行された「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 7 条にのっとり、貴職におかれては、新鮮凍結血漿の貯留保管体制の確立、貴社が現在情報収集・評価を行っている輸血用血液製剤における病原体不活化技術の早期導入等について、至急検討を行い、一層の安全確保対策の充実を図られたい。

記

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

輸血用血液製剤の原料となる血液に対し実施した病原微生物検査により、第 0612001 号通知の . に掲げる病原微生物のいずれかについて陽性と判明した供血者について供血歴を確認（以下「遡及調査」という。）した結果、医療機関に納入された輸血用血液製剤が、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 対象となる輸血用血液製剤に関する情報

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貴社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血した後に供血していた場合は、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、対象製剤について貴社がリスク評価 (別紙 1 参照) を行った結果。
- (2) 医療機関が貴社の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別紙 2 に規定する貴社における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 貴社担当者に関する情報

貴社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。

- ・ ウイルス等混入血液由来

遡及調査の結果、個別核酸増幅検査で不適となった血液から製造された輸血用血液製剤。

- ・ ウインドウ期血液由来

遡及調査の結果、ウイ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輸血用血液製剤。

- ・ ウイ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輸血用血液製剤のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。

(別紙 2)

供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。

ア 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

イ 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) 核酸増幅検査については、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

ウ 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、貴社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、貴社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。



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
平成 15 年 11 月 7 日

(社)日本血液製剤協会理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

厚生労働省医薬食品局安全対策課長

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長

厚生労働省医薬食品局血液対策課長

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

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、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($\log_{10}$ 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、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)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。

事 務 連 絡
平成15年11月7日

地方厚生局
都道府県薬務主管課
日本赤十字社事業局
(社)日本医師会
(社)日本歯科医師会
(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

御中

厚生労働省医薬食品局血液対策課

血漿分画製剤のウイルス安全対策について（情報提供）

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

生物由来製品感染等被害救済制度

(1) 趣旨

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を行うもの。全ての生物由来製品の製造業者等からの拠出金により、今後発生するかもしれない感染等の健康被害の救済給付を行っていくという一種の保険システム。

(2) 根拠法律

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法（平成 14 年法律第 192 号）

(3) 経緯

ヒトの細胞組織等に由来する医薬品・医療機器等（生物由来製品）については、感染因子を伝播するおそれがあることから、平成 14 年の薬事法改正において、その特質に応じた安全性確保のための措置を講じたところである。

しかしながら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は完全には否定できないものである。

このため、平成 14 年 3 月に取りまとめられた「ヒト細胞組織等に由来する医薬品等による健康被害の救済問題に関する研究会」の報告書を踏まえ、今後生じ得る生物由来製品による感染等の健康被害についての救済制度が平成 16 年 4 月 1 日より創設された。

(4) 実施主体

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

(5) 救済の対象

生物由来製品が平成 16 年 4 月 1 日以降に適正な目的で適正に使用されたにもかかわらず発生した感染等の健康被害を対象とする。

民事責任の追及が困難であることが前提

生物由来製品の製造業者、販売業者等、損害賠償の責任を有する者の存在が明らかな場合は、対象外。

「適正」に使用されたことが前提

本来の使用目的とは異なる「不適正目的」や使用上の注意事項に反する「不適正使用」の場合は、対象外。

「感染」に着目

生物由来製品に細菌やウイルス等が混入したことによる「感染」が対象であり、医薬品の薬理作用によって生じる有害反応である「副作用」は対象外。

「重い」感染等の被害が対象

感染等による健康被害の中でも「入院相当の治療が必要な被害」、「1・2 級程度の障害」、「死亡」の場合を対象としており、軽微な健康被害は対象外。

「受忍」が適当でない感染等による健康被害が対象

救命のためやむを得ず通常の使用量を超えて生物由来製品を使用したことによる感染等の健康被害など、本来の治療のため受忍することが適当と考えられる健康被害は対象外。

(6) 給付の種類

入院相当の治療に要する医療費（医療保険の自己負担分の補てん）及び医療手当、障害が残っている場合の障害年金及び障害児養育年金、死亡した場合の遺族年金、遺族一時金及び葬祭料の 7 種類。

(7) 財源

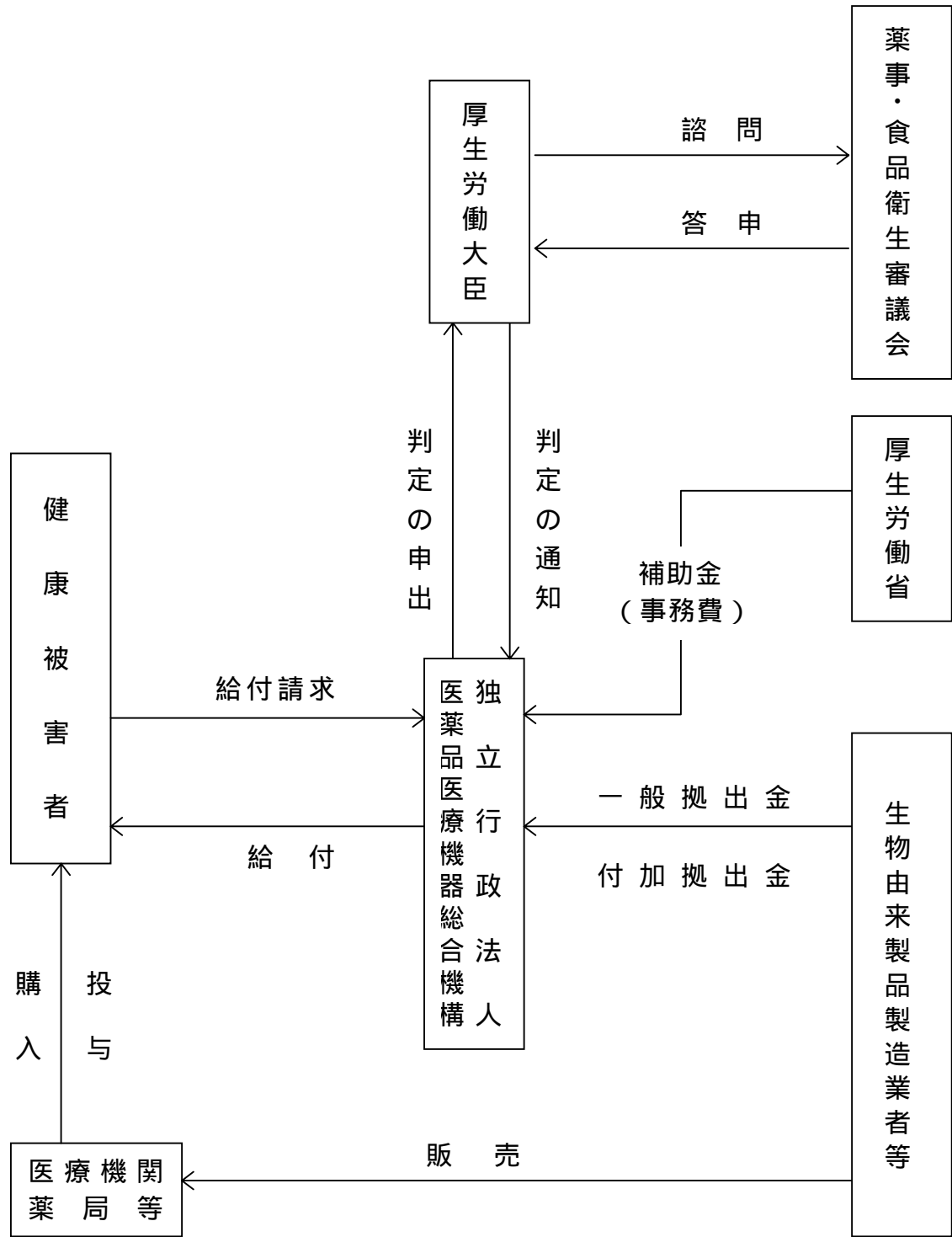
給付に要する費用は、生物由来製品の製造業者等からの拠出金による。

- 一般拠出金：生物由来製品の出荷額の一定割合（現行 1/1000）を徴収
- 付加拠出金：給付原因となった生物由来製品の製造業者等から給付原価の 1/3 を徴収

国は、事務費の 1/2 を補助。

(参考図)

生物由来製品感染等被害救済制度の仕組み



生物由来製品感染等被害救済制度の給付一覧

(平成16年4月1日～)

給付の種類	給 付 の 内 容	給 付 額
医 療 費	感染等による疾病の治療 ^(注1) に要した費用を実費補償するもの。	健康保険等による給付の額を除いた自己負担分
医 療 手 当	感染等による疾病の治療 ^(注1) に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付されるもの。	通院の場合 一月のうち3日以上 35,900円 一月のうち3日未満 33,900円 入院の場合 一月のうち8日以上 35,900円 一月のうち8日未満 33,900円 入院と通院がある場合 35,900円
障 害 年 金	感染等により一定程度の障害の状態 ^(注2) にある <u>18歳以上</u> の人の生活保障等を目的として給付されるもの。	1級の場合 年額2,728,800円(月額227,400円) 2級の場合 年額2,182,800円(月額181,900円)
障害児養育年金	感染等により一定程度の障害の状態 ^(注2) にある <u>18歳未満</u> の人を養育する人に対して給付されるもの。	1級の場合 年額 853,200円(月額 71,100円) 2級の場合 年額 682,800円(月額 56,900円)
遺 族 年 金	<u>生計維持者</u> が感染等により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直し等を目的として給付されるもの。	年額2,386,800円(月額198,900円)を10年間 但し、死亡した本人が障害年金を受けていた場合、その期間が7年に満たないときは10年からその期間を控除した期間、7年以上のときは3年間。
遺族一時金	<u>生計維持者以外</u> の者が感染等により死亡した場合に、その遺族に対する見舞いを目的として給付される。	7,160,400円 但し、遺族年金が支給されていた場合には、当該支給額を控除した額
葬 祭 料	感染等により死亡した者の葬祭に伴う出費に着目して給付されるもの。	193,000円

(注1) 医療費・医療手当の給付の対象となるのは、副作用による疾病が「入院治療を必要とする程度」の場合。

(注2) 障害年金・障害児養育年金の給付の対象となるのは、副作用による障害の状態の程度が国民年金の1級又は2級に相当する場合。