

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン (改定版)

- ・ 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン
- ・ 参考資料
- ・ Q&A

厚生労働省医薬食品局血液対策課

平成17年 3 月

(平成20年12月一部改正)

日本赤十字社

は じ め に

血液製剤に関する遡及調査については、薬事法第77条の4の2に規定する副作用報告に際して、受血者からの情報に基づいて開始する遡及調査が行なわれています。また、日本赤十字社では、薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえ、主として献血者からの情報に基づいて判明した感染事例に関する遡及調査手順について「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」を作成し、平成16年8月15日以降、医療機関の皆様のご協力により、遡及調査を行なってまいりました。

その後、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日付薬食発第0917005号医薬食品局長通知）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、厚生労働省は「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（平成17年3月10日付薬食発第0310012号医薬食品局長通知）を通知し、平成17年4月1日以降、遡及調査は当該ガイドラインに基づいて行なうこととされました。

厚生労働省は、日本赤十字社が血液製剤の安全性の向上を目的として、抗原抗体検査の方法等を変更したことに伴い、『「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について』（平成20年12月26日付薬食発第1226011号医薬食品局長通知）を通知しました。

今般、日本赤十字社では、医療機関の皆様が当該ガイドラインに基づく遡及調査を行なう際にお役立ていただくため、本冊子を作成いたしました。ご活用いただければ幸いに存じます。

適正な輸血療法を推進し、血液製剤の安全性をより一層向上させるため、遡及調査にご協力くださいますようお願い申し上げます。

平成21年6月

日本赤十字社 血液事業本部

目 次

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（改定版）	1
1 基本的考え方	1
2 遡及調査の定義	1
3 調査対象範囲	1
(1) 病原体	
(2) 血液製剤等	
4 遡及調査の発端となる情報	2
(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	2
[対応の前提]	
1 医療関係者の責務	
2 輸血前後の感染症検査の実施（輸血用血液製剤について）	
(1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）	
ア 副作用感染症報告（速報）の届け出	
イ 感染症が疑われた受血者（患者）等のフォロー	
(2) 製造販売業者等から情報提供があった場合	
―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	4
(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）	
ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供	
イ 因果関係の確認	
ウ 供（献）血者への事後検査依頼	
エ 個別NAT陽性の場合の対応	
(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）	
[対応の前提]	
供血血液等の保管	
ア 過去の供血血液に係る個別NATの実施	
イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供	

7	血漿分画製剤の製造販売業者等の対応	7
	〔対応の前提〕	
	1 検体の保管	
	2 血漿分画製剤の製造前検査	
	3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善	
	4 原料プールを製造した際の検査	
	(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）	
	ア 血漿分画製剤等に係る保管検体のNAT等の実施	
	(2) 供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供（献）血歴がある場合（供血者発）	
	(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合（医療機関発及び供血者発）	
	ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供	
8	その他関係者の対応	8
	(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	9
	(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〉	
	脚 註	15
	参考資料	17
	Q & A	47

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

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」参考1別添(P20)（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」）参考1(P18)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」の一部改正に係る通知参考2(P29)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条参考3（P32）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」第六及び第七参考3（P32）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7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）参考2（P29）（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（P15）。

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ヵ月程度の血漿（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ヵ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3参考4（P35）に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等※註4（P15）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項参考4（P35）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（P15）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」参考5（P36）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（P15）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ヵ月間、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（P15）。

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イ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するよう努めるものとする。

6 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

日本赤十字社は、医療機関から情報提供（報告）があった場合、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（P15）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 (P15)。

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 (P15)。

(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 (P15) 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2 mL）の検査を実施するよう依頼することとする。

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

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別NAT

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ヵ月程度の保管血液が個別NAT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）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 (P15) 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（P16）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 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」参考6（P39）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(P16)。

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」参考7(P41)（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（P16）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（P15）（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（P16）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（P16）。

(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NAT及びHCVコア抗原検査にあっては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

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性があり、各衛生検査所はこれらの取組みに協力すること。

(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あるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

〈輸血用血液製剤〉

ア ウイルス等

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

供（献）血者発については、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

血液を介したHEV感染症例が平成20年8月現在で5例報告されており、HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組みとして全例NATを実施し、NAT陽性供（献）血者の血液を除外している。その上で供（献）血者発の遡及調査を試行的に実施する。通常、E型肝炎は慢性化しないことやHEV-RNA持続陽性期間（約3ヵ月間）を考慮して、遡及期間は6ヵ月間とする。

イ 細菌

(ア) 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

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

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

② 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）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、日本赤十字社の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、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、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

③ 臨床菌株等の保管及び調査協力

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

(イ) 日本赤十字社の対応

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

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

〈「使用済みバッグ」の提供を受けた場合〉

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第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等を用い、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、受血者及び供（献）血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

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販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEVのような被膜（エンベロープ）のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、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 1. 2) (2) ii 及び iii の規定

ii. 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後 2～3 ヶ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の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	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	核酸増幅検査 (NAT) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 ヶ月後に実施)
C型肝炎	HCV抗体 HCVコア抗原	HCV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 ヶ月後に実施)

iii. 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 HIV 抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後 2～3 ヶ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。

別紙 3

「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NAT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。

遡 及 調 査 期 間

病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウィンドウ期間、検査法によって陽性になる期間がそれぞれ異なる。

したがって、病原体の種類及び検査法による陽性時期等に基づいて遡及調査期間を設定した。

病原体	スクリーニングNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	①HBc抗体（CLEIA法）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（CLEIA法）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。	①HBs抗原（HBc抗体との重複陽性例含む）が陽転した場合 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日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験 ②HBc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。
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。	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。	ウエスタンブロット法及び個別NATのうち、いずれか陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去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、スクリーニングNAT陽転時の前回血液と同様に取扱う。

‡ 2004年（平成16年）8月から核酸増幅検査（NAT）検体のプールサイズを50プールから20プールに変更しているが、遡及期間については変更していない。

脚 註

- ※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 2 mL）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 ヶ月に 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HBVの感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血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参考8 (P44)。
- ※註11 原料血漿に係る個別NATの結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。
- ※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(参考1))18
 † 本通知は平成17年3月10日付け薬食発第0310009号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。通知により示されている「血液製剤に係る遡及調査ガイドライン」については平成20年12月26日付け薬食発第1226008号厚生労働省医薬食品局長通知「『血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン』の一部改正について」により一部改正されている。
- 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」(参考2))30
 平成11年6月10日付け医薬発第715号。
 † 本通知は平成17年9月6日付け薬食発第0906002号厚生労働省医薬食品局長通知「『輸血療法の実施に関する指針』及び『血液製剤の使用指針』の改定について」により廃止されている。
- 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条並びに基本指針第6項及び第7項(参考3))32
- 4) 薬事法(昭和35年法律第145号) 第77条の3及び4の2(参考4))35
- 5) 平成15年7月30日付け薬食安発第0730005号、薬食監麻発第0730002号、薬食血発第0730002号通知(参考5))36
 † 本通知は平成17年3月10日付け薬食発第0310010号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。
- 6) 平成15年7月30日付け薬食安発第0730004号、薬食監麻発第0730001号、薬食血発第0730001号通知(参考6))39
 † 本通知は平成17年3月10日付け薬食発第0310009号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。
- 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(参考7))41
- 8) 生物由来製品感染等被害救済制度(参考8))44
- 9) Bull Johns Hopk Hosp, 68, 269-79, 1941, Duration of infectivity of *Treponema pallidum* in deitrated blood stored under conditions obtaining in blood banks (添付なし)
- 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(添付なし)

血液製剤の遡及調査について

平成16年 7 月30日

薬 食 安 発 第0730006号

薬 食 監 麻 発 第0730001号

薬 食 血 発 第0730001号

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

から 日本赤十字社社長 あて

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下記のとおりとし、同日付け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。

† 本通知は平成17年 3 月10日付け薬食発第0310009号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。通知により示されている「血液製剤に係る遡及調査ガイドライン」については平成20年12月26日付け薬食発第1226008号厚生労働省医薬食品局長通知「『血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン』の一部改正について」により一部改正されている。

参考 1

血液製剤の遡及調査について

平成16年 7 月30日

薬食安発第0730007号
薬食監麻発第0730002号
薬食血発第0730002号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

から

(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

あて

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1mLを、血球と分離して、-20℃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。

† 本通知は平成17年3月10日付け薬食発第0310010号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。通知により示されている「血液製剤に係る遡及調査ガイドライン」については平成20年12月26日付け薬食発第1226009号厚生労働省医薬食品局長通知「『血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン』の一部改正について」により一部改正されている。

(別 添)

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、輸血用血液製剤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製剤及び原料血漿（製造プール前）について、献血後及び輸血用血液製剤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り、献血時の感染症検査陽転化による遡及調査等を対象とする。

具体的には、輸血用血液製剤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、以後の輸血用血液製剤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情報提供を行い、医療機関において当該輸血用血液製剤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、輸血用血液製剤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製剤、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製剤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、当該輸血用血液製剤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、輸血用血液製剤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、輸血用血液製剤のさらなる安全性確保・向上が果たされる。これらは、国として遡及調査をより円滑に実施するために作成された「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に基づく関係者の積極的な取組により実現できるものである。

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製剤及び原料血漿に適用する。なお、遡及調査対象とする病原体は、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」により対象とされているものとする。

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	スクリーニングNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	①HBc抗体（CLEIA法）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。	①HBs抗原（HBc抗体との重複陽性例含む）が陽転した場合 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日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 *中和試験 HBs抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験

	②HBc抗体が（CLEIA法）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。	②HBc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。
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。	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。	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日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。

*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、スクリーニング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、必要時に見直し、審議会に諮ることとする。

(2) 遡及対象製剤を輸血された患者の感染状況調査

遡及対象製剤を輸血された受血者の情報を医療機関から収集し、感染の有無を確認する。

個別NATが陽性となった遡及対象製剤（リスク1）が輸血に使用された場合は、特に輸血用血液製剤の安全対策を評価するために重要となるので、医療機関での調査に加え、日本赤十字社においても所要の検査を実施することとし、医療機関に協力を求める。

なお、輸血による感染が疑われる受血者情報を医療機関から得た場合には、医薬品医療機器総合機構に副作用・感染症報告を行う。

(3) 検体及び記録の保管

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」に基づき実施するものとする。

(4) 感染・伝播拡大防止のための情報提供

本ガイドラインの基準に基づき、当該輸血用血液製剤の供給を中止するなど、当該輸血用血液製剤の使用による感染・伝播の拡大防止に努めることとする。

また、遡及調査対象となった輸血用血液製剤が供給されている関連医療機関には、当該基準に基づき速やかに情報提供を行う。さらに、当該輸血用血液製剤の保管検体で個別NAT陽性であった場合は、原料血漿が供給されている分画製剤製造販売業者に対して情報提供を行う。

(5) 保管検体を使用した感染に係る検査及びその評価は、その時期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。

(6) プライバシーの保護

遡及調査を行うにあたり、献血者、輸血用血液製剤を投与した受血者（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。

(7) 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。

（日本赤十字社作成）

資料 1 - 1

感染症検査陽転化による遡及調査期間

1. 血清学的検査が陽性時は、確認試験等の追加試験を実施し、陽性と判定された場合に遡及調査を実施する。
2. 遡及調査を実施するための、追加試験については、資料 1 - 2 「遡及調査に係る追加試験」による。
3. 遡及調査期間については、安全性を考慮し当面の間、50プール検査時に作成した期間で実施する。

病原体	スクリーニングNAT陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	①HBc抗体（CLEIA法）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（CLEIA法）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。	①HBs抗原（HBc抗体との重複陽性例含む）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。 ②HBc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。
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。

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、そのウィンドウ期間（HBV：68日、HCV：46日、HIV：52日）まで遡る。

† 2004年（平成16年）8 月から核酸増幅検査（NAT）検体のプールサイズを50プールから20プールに変更しているが、遡及期間については変更していない。

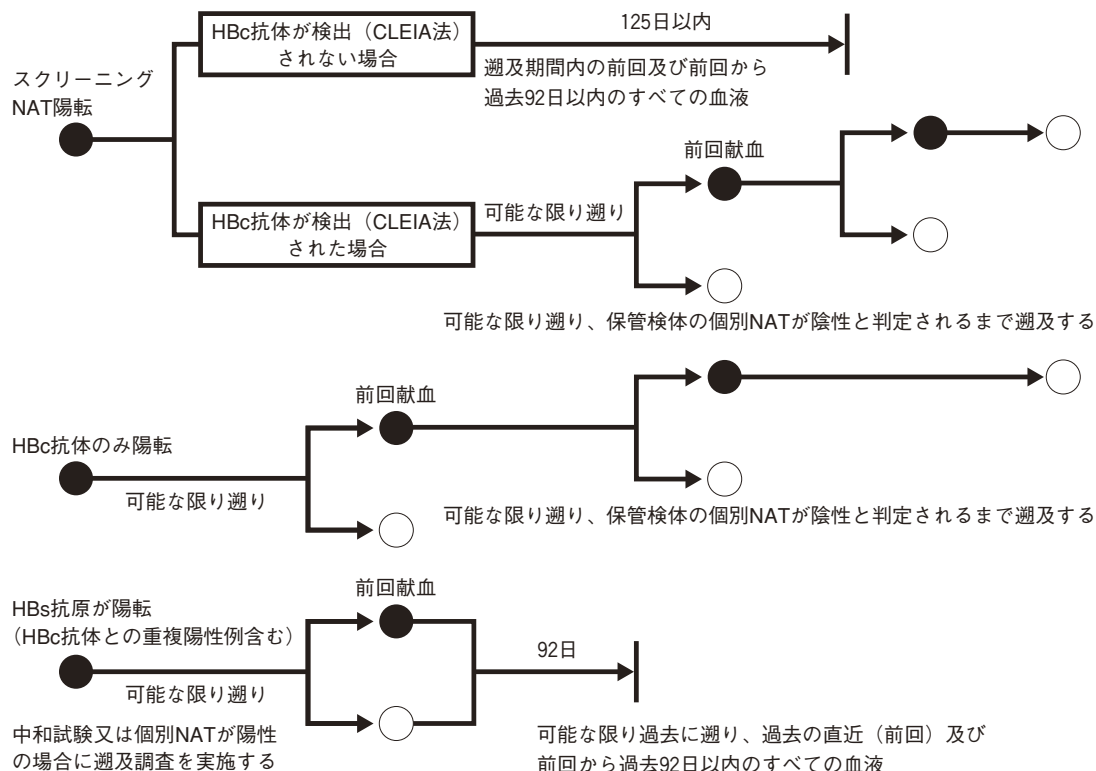
資料 1 - 2

遡及調査にかかる追加試験

	HBs抗原	HCV抗体	HIV抗体
追加試験	今回陽性の検体 ①中和試験 ②個別NAT	今回陽性の検体及び前回の検体 ①個別NAT	今回陽性の検体 ①WB法 ②個別NAT

資料 1 - 3

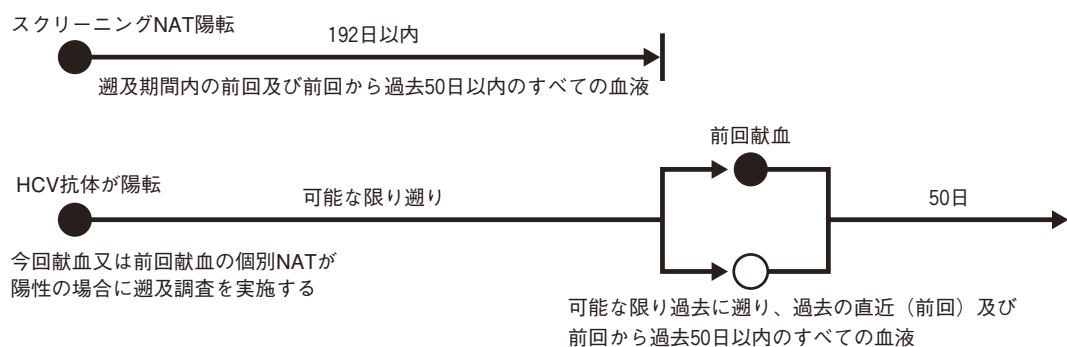
HBV検査陽転時の遡及調査



参
考
資
料

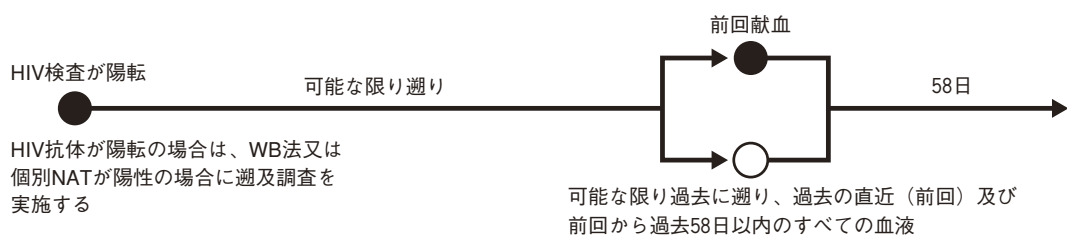
資料 1 - 4

HCV検査陽転時の遡及調査

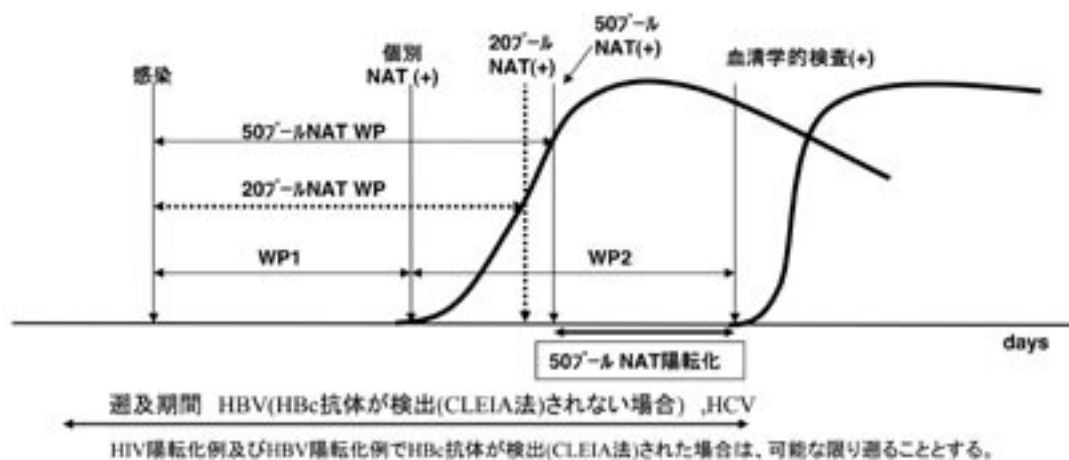


資料 1 - 5

HIV検査 (スクリーニング NAT陽転時、血清学的検査陽転時) の遡及調査



50プール NAT陽転化例の遡及期間



①遡及期間は50プール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プール NAT陽転時でHBc抗体（CLEIA法）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。

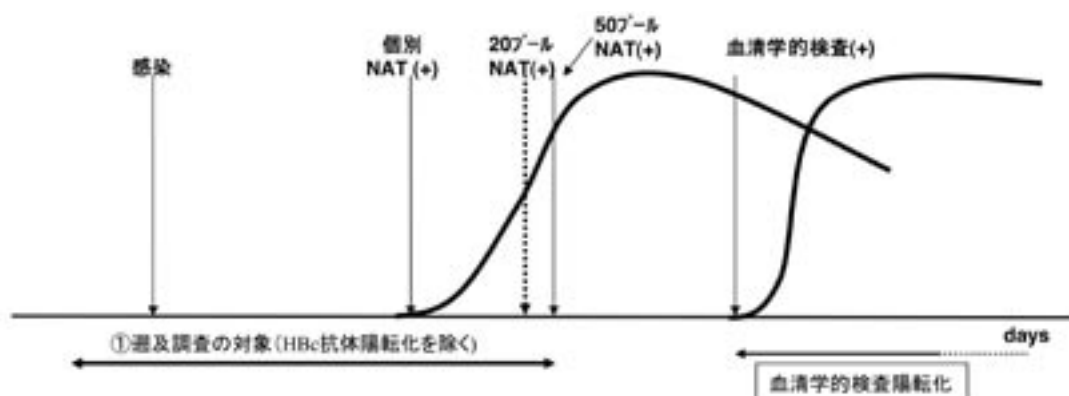
[50プール NAT陽転化例（急性感染）の感染時期は、血清学的検査のウィンドウ期間内（WP1+WP2）に存在する]
※遡及調査期間については、安全性を考慮し当面の間、50プール検査時に作成した期間で実施する。

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プール NAT陰性であれば、感染時期は50プール 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。

血清学的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（スクリーニング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。（直近前回がスクリーニングNAT未実施例の場合は、さらに過去に遡り、スクリーニングNAT陰性献血を前回と判断する）

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。

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

*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。

資料 4

感染症検査の推定ウィンドウ期間及び遡及期間

	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* ¹	68日	46日(44日)	92日	59(37～87)日* ¹	125日* ²
HCV	23日* ¹	46日	24.8(24.5)日	50日	82(54～192)日* ¹	192日
HIV	11日* ¹	52日* ³	14日(13.5日)	58日* ³	22(6～38)日* ¹	68日* ³

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。

※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。

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

*² 50プールNAT陽性者の追跡調査結果に基づくRPHAのウィンドウ期の上限日数

*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.

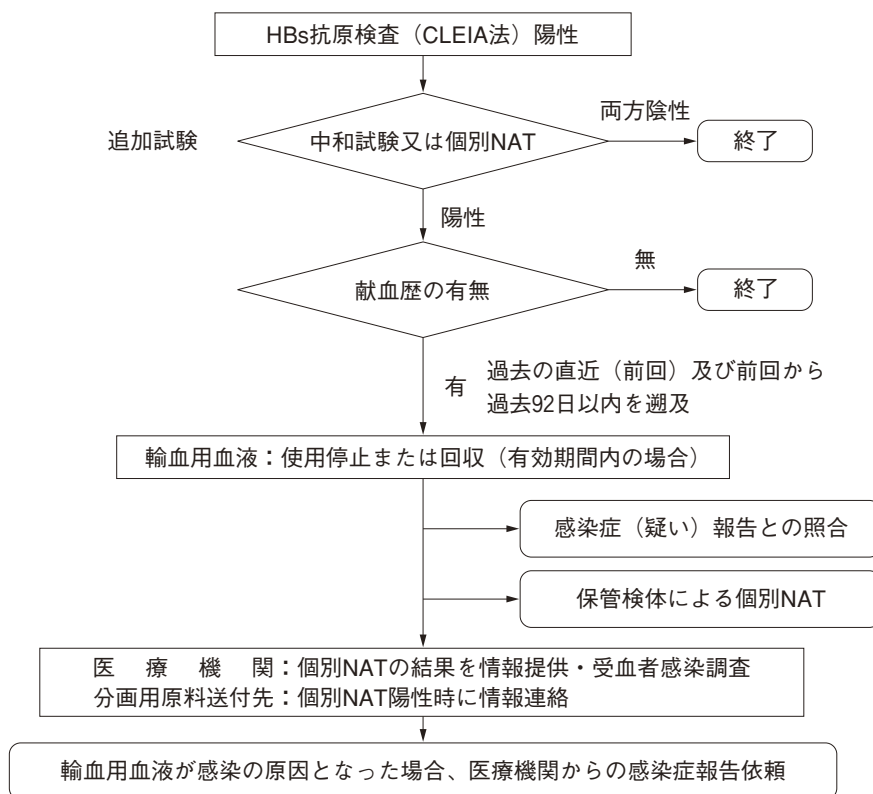
資料 5

感染症検査の推定ウィンドウ期間及び遡及期間

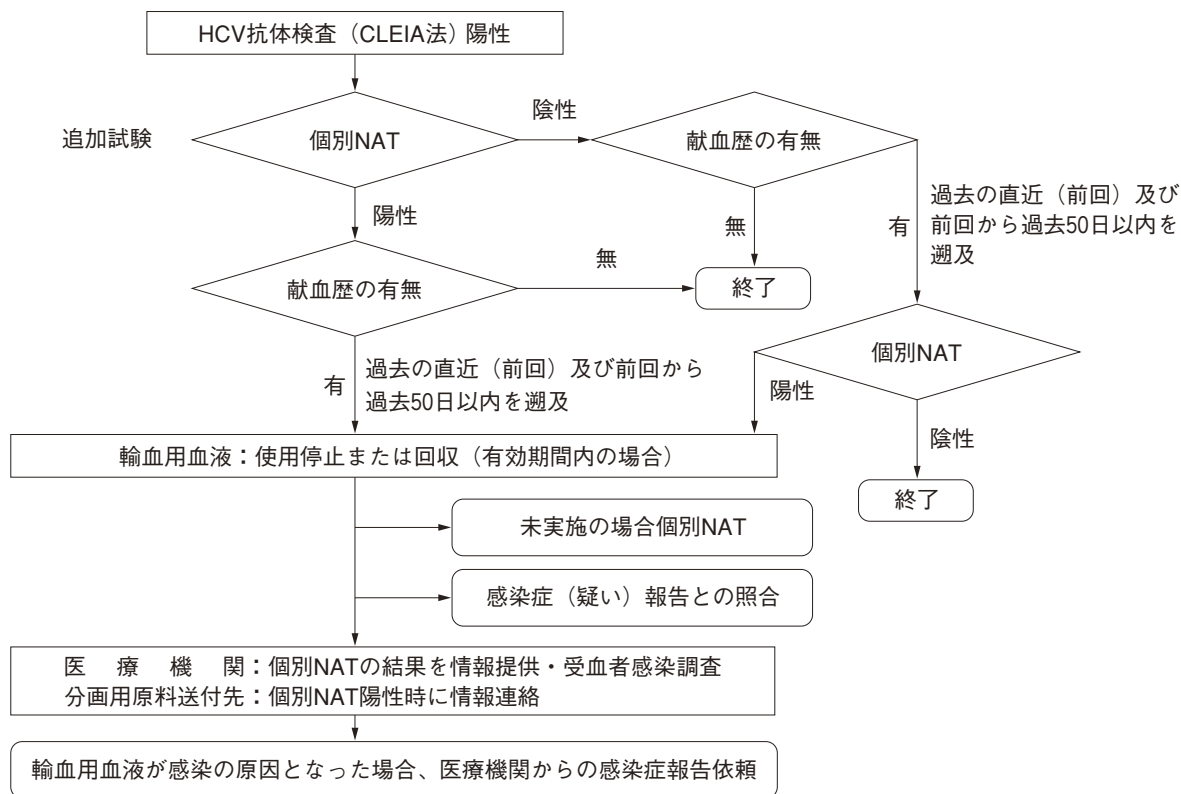
病原体	倍加時間	50(20)倍 増殖時間	個別NAT(+)	50(20)プール NAT WP
HBV	2.0日	12(10)日	34日	46(44)日
HCV	0.3日	1.8(1.5)日	23日	24.8(24.5)日
HIV-1	0.5日	3(2.5)日	11日	14(13.5)日

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プールNATの検出時期に相当する。その期間未満が50プールNAT WPと推定される。

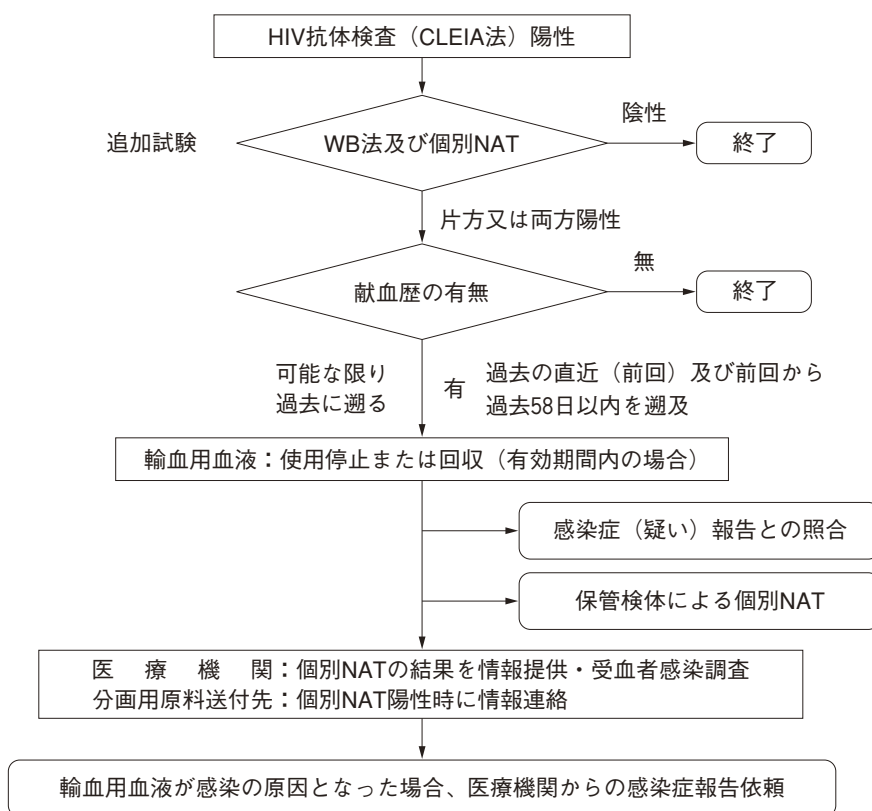
献血者から始まる遡及調査（HBs抗原陽性〔HBc抗体との重複陽性例を含む〕）



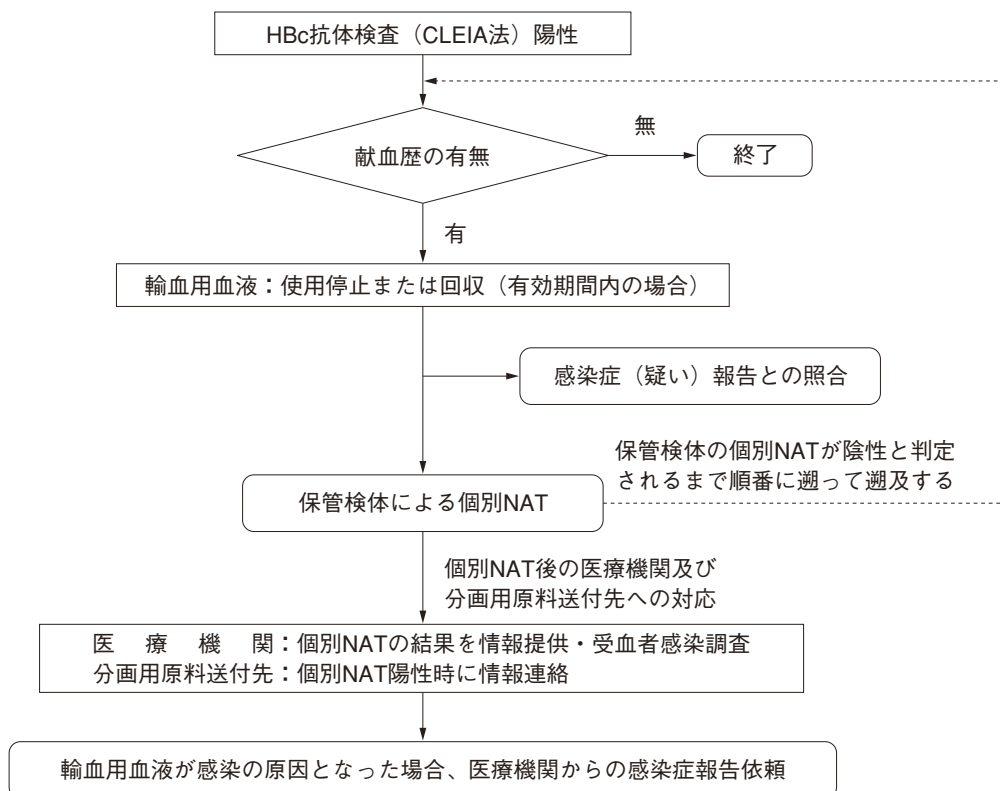
献血者から始まる遡及調査（HCV抗体陽性）



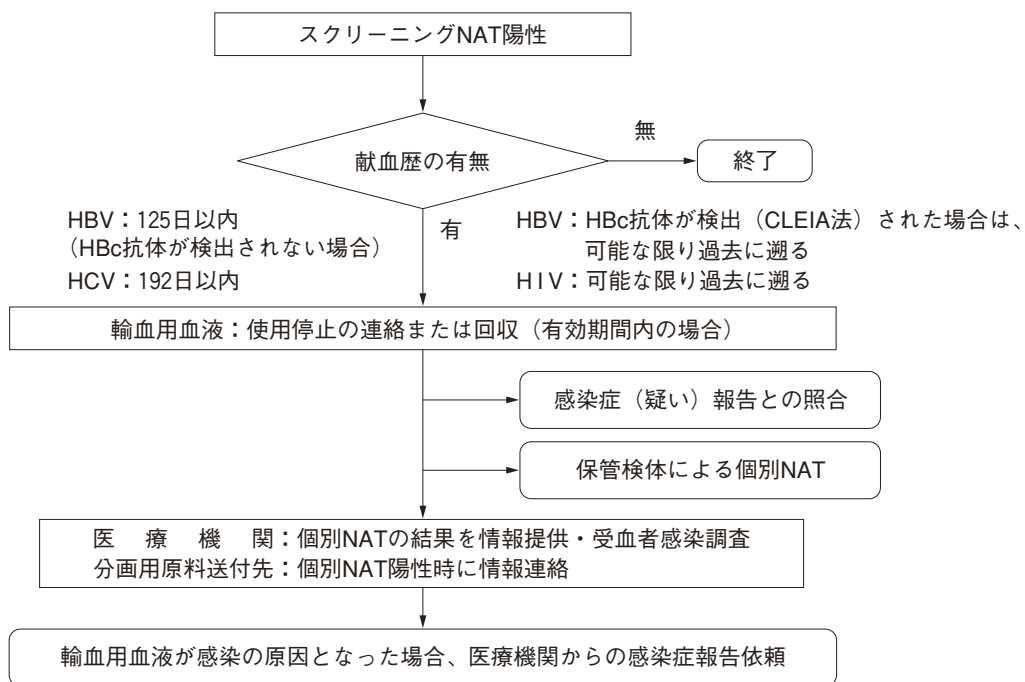
献血者から始まる遡及調査（HIV抗体検査陽性）



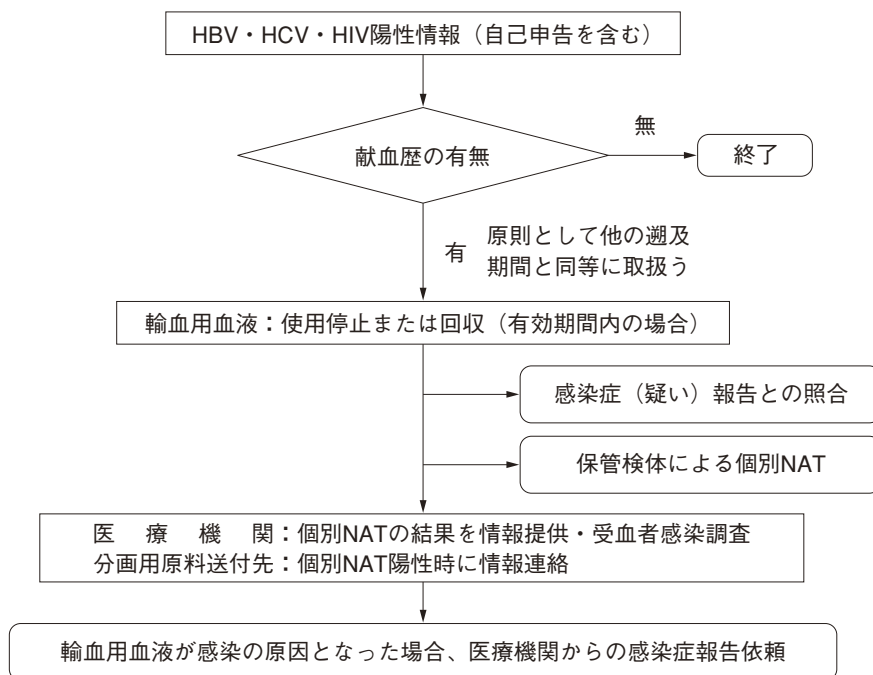
献血者から始まる遡及調査（HBc抗体検査陽性）



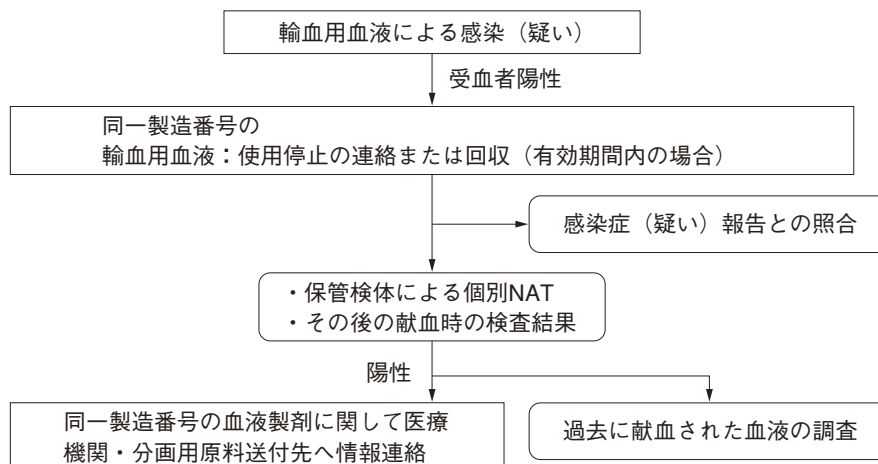
献血者から始まる遡及調査（スクリーニングNAT陽性）



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）



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）



参考2

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

〔平成16年9月17日 薬食発第0917005号
厚生労働省医薬食品局長 から 各都道府県知事 あて〕

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。

Ⅷ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 ヶ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	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	核酸増幅検査（NAT） （輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の 3 ヶ月後に実施）
C 型肝炎	HCV抗体 HCVコア抗原	HCV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 ヶ月後に実施。）

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（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 HIV 抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後 2 ～ 3 ヶ月以降に抗体検査を行う必要がある。

† 本通知は平成17年 9 月 6 日付け薬食発第0906002号厚生労働省医薬食品局長通知『「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の改定について』により廃止されている。

参考 2

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

〔平成16年 9 月17日 薬食発第0917007号
厚生労働省医薬食品局長 から (社)日本衛生検査所協会会長 あて〕

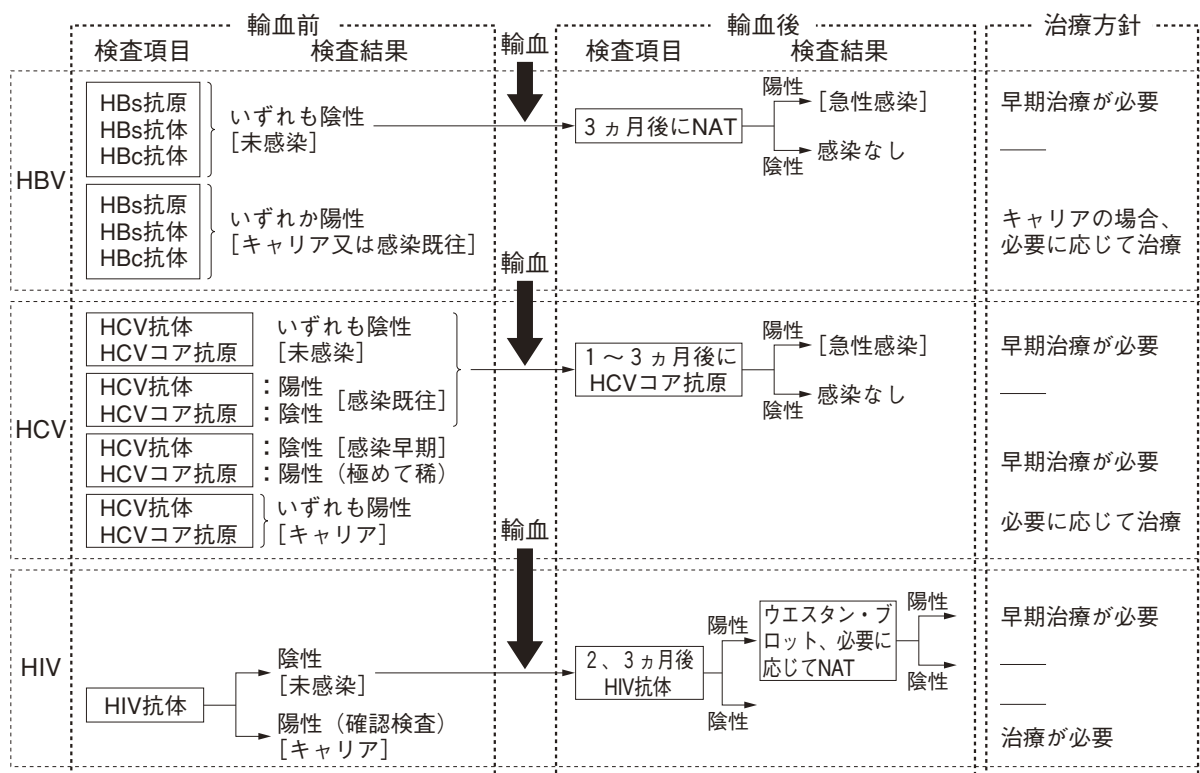
今般、血小板製剤の使用の適正化及び「輸血療法の実施に関する指針」（平成11年 6 月10日付け医薬発第715号都道府県知事あて厚生省医薬安全局長通知別添 2）の一部改正について、都道府県知事及び関係病院団体の長に対し、別添のとおり通知いたしました。

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。

(別 添)

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20年厚生労働省告示第326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

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。これらを柱として、血液製剤の一層の安全性の確保を図ることとする。

- 1 原材料採取の方法等について保健衛生上の観点から定める品質等の付加的な基準
- 2 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
- 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、製造販売業者等及び医療関係者は必要な事項について記録を作成し、保存すること。

製造販売業者及び外国特例承認取得者は、薬事法第六十八条の八に定める感染症定期報告を行うことが必要であり、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、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。

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。

医療関係者は、血液製剤の免疫学的副作用の発生にも留意する必要がある。

なお、血液製剤代替医薬品についても、安全性の確保を図ることが重要である。

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、製造販売業者等及び医療関係者は、感染症等、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とともに、遡及調査を速やかに実施できる体制を整えることが必要である。

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公開し、提供するものとする。

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ずることとする。また、患者又はその家族に対する不利益や偏見、差別に配慮しつつ、患者又はその家族を始めとする国民や医療機関等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

製造販売業者等は、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 自己血輸血等の取扱い

輸血により、感染症、免疫学的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及びその実施に関する指針に沿って適切に行う必要がある。

また、自己血輸血を除き、院内血輸血は、安全性の問題及び患者又は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。

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、研修等、様々な機会を通じて働きかけていくことが重要である。

国は、血液製剤の適正使用、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、定期的に評価し、必要に応じて当該指針を見直す等、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及び輸血部門の設置並びに責任医師の任命を働きかけるものとする。

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て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、血液製剤に関して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。

参考 4

○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。

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

薬食安発 第0730005号
薬食監麻発 第0730002号
薬食血発 第0730002号

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

から

(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

あて

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Ⅷ. 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も、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。

† 本通知は平成17年3月10日付け薬食発第0310010号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。

(別紙1)

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

Ⅷ. 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があり、さらにそれぞれ発症の時期により即時型（あるいは急性型）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ためには、輸血後最低3ヵ月間、できれば6ヵ月間程度、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ヵ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ったときは、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った場合において、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。

参考 6

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	薬食安発 第0730004号 薬食監麻発 第0730001号 薬食血発 第0730001号
〔 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 〕	から 日本赤十字社社長 あて

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Ⅱ．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

† 本通知は平成17年 3 月10日付け薬食発第0310009号厚生労働省医薬食品局長通知「血液製剤の遡及調査について」により廃止されている。

(別紙 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。

参考7

血漿分画製剤のウイルス安全対策について

平成15年11月7日 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	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 から (社)日本血液製剤協会理事長 あて
---	---

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)⑤に関連して、添付文書の重要な基本的注意に、以下に掲げる趣旨の文言を記載すること。

- ・製剤の原材料である血液については、ミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことが確認されたものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在すること。

参考 7

血漿分画製剤のウイルス安全対策について（情報提供）

平成15年11月 7 日

事 務 連 絡

厚生労働省医薬食品局血液対策課 から

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 会
 (社) 日 本 歯 科 医 師 会 会
 (社) 日 本 薬 剤 師 会 会
 (社) 日 本 看 護 協 会 会
 (社) 日 本 病 院 会 会
 (社) 全 日 本 病 院 協 会 会
 (社) 全 国 自 治 体 病 院 協 議 会 会

あて

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。

① 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。

② 「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。

③ 「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。

④ 「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。

⑤ 「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

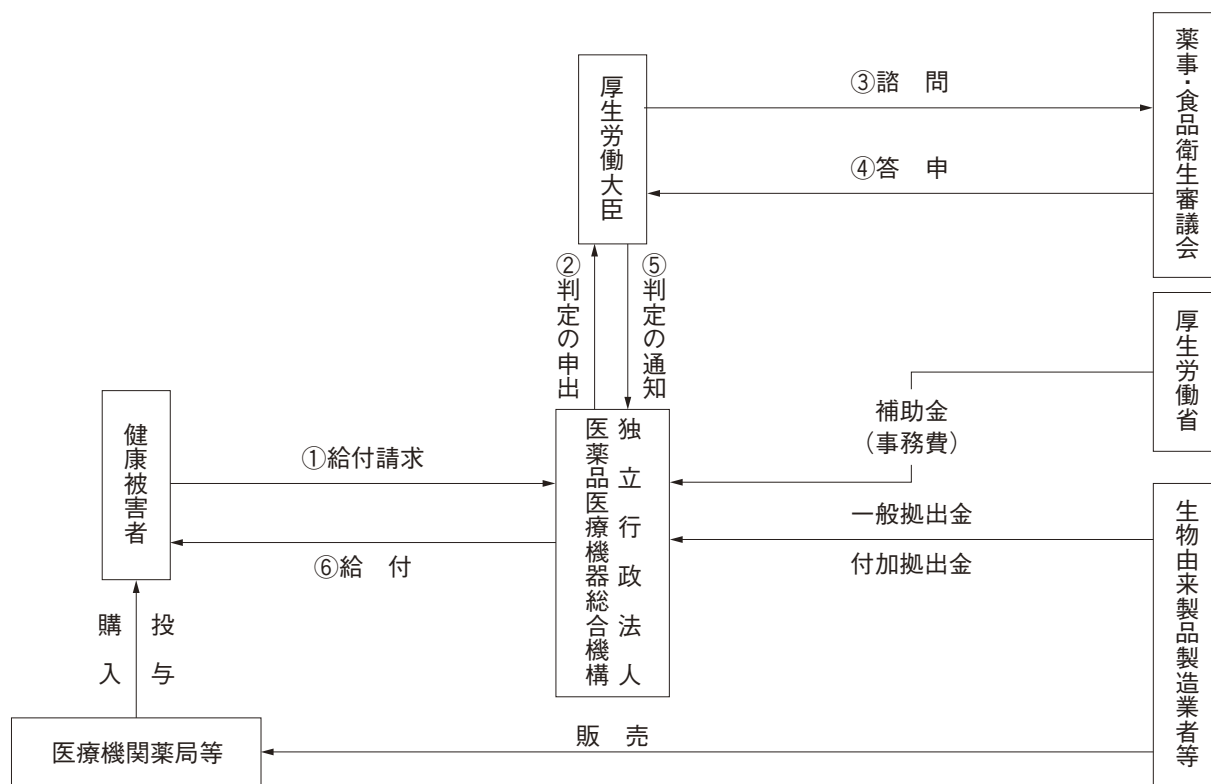
① 給付に要する費用は、生物由来製品の製造業者等からの拠出金による。

- 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

② 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20年4月1日現在)

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 35,800円 一月のうち3日未満 33,800円 入院の場合 一月のうち8日以上 35,800円 一月のうち8日未満 33,800円 入院と通院がある場合 35,800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18歳以上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2,720,400円 (月額226,700円) 2 級の場合 年額2,175,600円 (月額181,300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18歳未満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850,800円 (月額70,900円) 2 級の場合 年額680,400円 (月額56,700円)

遺 族 年 金	生計維持者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2,378,400円（月額198,200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	生計維持者以外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。	7,135,200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。	199,000円

（注 1） 医療費・医療手当の給付の対象となるのは、感染等による疾病が「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、感染等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。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン Q & A

予備知識49

- 1 抗原・抗体
- 2 急性感染・持続感染
- 3 急性B型肝炎の「臨床的治癒」と「ウイルス学的持続感染」
- 4 核酸増幅検査（NAT）によるウイルス濃度の表示
- 5 感染価

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51

- 1 B型肝炎ウイルス（HBV）粒子とHBs抗原、HBc抗原との関係は？51
- 2 「HBs抗原陽性」の意義は？ また、「HBs抗体陽性」の意義は？51
 - (1) HBs抗原陽性の意義は？
 - (2) HBs抗体陽性の意義は？
- 3 HBc抗原とは？ HBc抗体陽性の意義は？51
 - (1) HBc抗原とは？
 - (2) HBc抗体陽性の意義は？
- 4 核酸増幅検査（NAT）とは？52
- 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？52
- 6 感染してから核酸増幅検査（NAT）でHBV DNAが検出できるまでの期間は？53
- 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？53

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54

- 1 C型肝炎ウイルス（HCV）粒子とHCV抗体、HCV抗原との関係は？54
 - (1) 「HCV抗体検査」
 - (2) 「HCVコア抗原検査」
 - (3) 「核酸増幅検査」（Nucleic acid Amplification Test : NAT）
- 2 「HCV抗体」とは？ 「HCV抗体」は感染防御に役立つか？54
- 3 「HCV抗体陽性」の意義は？55
- 4 「HCV抗体陽性」の血液はすべて感染源となるか？55
- 5 「HCV抗体」検査での偽陽性反応は？55
- 6 「HCV抗体」検査での偽陰性反応は？56
- 7 HCVコア抗原の検査法は？ その意義は？56
- 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？56
- 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？56

「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58

- 1 輸血前後の検査は輸血予定患者及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？58

2 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でしょうか？	58
3 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？	58
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）	59
1 輸血前の検査	59
2 輸血後の検査	59
3 検体の保存期間、保存条件	59
(1) 輸血前（後）の検査を行った場合	
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合	
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）	60
1 輸血前の検査	60
2 輸血後の検査	60
3 検体の保存期間、保存条件	61
(1) 輸血前（後）の検査を行った場合	
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合	
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）	62
1 輸血前の検査	62
2 輸血後の検査	62
3 検体の保存期間、保存条件	62
(1) 輸血前（後）の検査を行った場合	
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合	
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	63
1 HBV	63
2 HCV	63
3 HIV	64
VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など	65
1 献血時の保管検体を対象とした検査	65
2 献血者のフォローアップ	65
3 結果の判定（診断）など	66
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	66
1 標準パネル血清	66
2 コントロールサーベイの対象施設	67
3 コントロールサーベイに用いる標準血清	67
4 配布する検体のウイルス濃度、抗原価、抗体価	67
5 検査項目	67
6 実施の実際	67

〈予備知識〉

1 抗原・抗体

生体には、ウイルスや細菌など、もともと生体の中にはなかったもの（「異物」）が侵入すると、これらの異物に対していろいろな反応を起こす「免疫」という仕組みがあります。生体の中に異物が侵入すると、その仕組みが働いて異物に反応する特殊なタンパク質（免疫グロブリン）が作り出されます。異物に反応する免疫グロブリンを「抗体」といい、生体に侵入した異物を「抗原」といいます。

B型肝炎ウイルス（HBV）について言えば、HBVを構成するタンパク質（HBs抗原、HBc抗原、HBe抗原）が異物、すなわち「抗原」で、HBVを構成するタンパク質と反応する免疫グロブリンが抗体（HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体）にあたります。

2 急性感染・持続感染

病原体が生体の中に侵入し、増殖を始めることを「感染」と呼びます。生体は感染した病原体に対して免疫反応を起こして、生体から駆逐し、一定期間の後に感染は終了します。このような感染の様式を一過性の感染（急性感染）と呼びます。急性感染のうち、症状が出現する（発病する）場合を「顕性感染」、全く気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」と呼びます。一方、感染した病原体が駆逐されずに長期間にわたって生体の中に存在し続ける感染様式があり、この状態を「持続感染」と呼び、持続感染状態に陥っている人を、その病原体の「持続感染者：キャリア」と呼びます。キャリアのうち、年余の長期症状が認められない場合を「無症候性キャリア」と呼んでいます。

HBVとHCVの感染には、急性感染と持続感染の2つの感染様式があります。

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って、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、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性のドナー（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ごく微量のHBVが持続感染しており、これが肝移植後の免疫抑制療法に伴って活性化し、レシピエントがB型肝炎を発症することがわかりました。

また、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の人の血中にはまれにごく微量のHBVが核酸増幅検査（NAT）により検出される場合があります。このような血液の輸血を受けるとHBVに感染すること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、本人の健康上何ら問題はない（臨床型肝炎は治癒している）ものの、肝臓内にはごく微量のHBVが感染し続けている（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IU/mL（国際単位）で表示するようになっています。

近い将来、日本でもコピー/mLからIU/mLの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があります。

しかし、これらはいずれもウイルス粒子の実数を数えているのではなく、検体 1 mL中のNATにより測定したウイルスの核酸の定量値を表示する「単位」として用いられているものです。

5 感染価

「感染力」を定量的に表す単位として用いられています。

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コピー相当の接種材料を経静脈的に投与するとHCVの感染は成立するのに対して、1コピー相当の接種材料を接種してもHCVの感染は成立しないことが明らかとなっています。

この結果からHCVのチンパンジーへの感染価（Chimpanzee Infectious Dose：CID）は、下記のように表示されることになります。

1 CID = 10コピー相当

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DNA型ウイルスです。

HBV粒子は、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）から成る（二重構造の）球形をしています。

HBVの外殻を構成するタンパク質が「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質が「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の外殻タンパク質（HBs抗原：小型球形粒子、桿状粒子）が過剰に作られて、多量に血液中に放出されます。これらが日常検査で検出されるHBs抗原です。一般にHBVに感染している人の血液中には、HBV粒子1個に対して、500～1,000個の小型球形粒子及び50～100個の桿状粒子が存在します。

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3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」タンパク質）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抗原タンパク質）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抗原タンパク質（HBVの外殻タンパク質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）の外殻タンパク質（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質と反応すると、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質です。

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

は検出できません。検体（血清）に特殊な処理を施して、HBVのコア粒子をタンパク質の最小単位（ペプチド）にまで分解してHBc抗原をコア粒子の内部に存在するHBe抗原とともに感度よく検出する試みが行われています。

(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った人では、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）が、極微量のHBVが血液中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、血液中にHBs抗原とともに高力価のHBc抗体が検出されます（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が存在し続け、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（NAT）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、最近では血液（検体）中のごく微量（18.6コピー/mL；3.2IU/mL程度まで）のHBVを検出できるようになりました。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プールNAT）を実施して、HBs抗原がまだ検出されないHBV感染のごく初期（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ことにより、輸血用血液製剤の安全性を向上させるために役立てられています。

しかし、特にHBV感染のごく初期（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7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（Schreiber 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1mL接種した場合、約1ヵ月後に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 ヶ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、ごく最近になって、チンパンジーにごく少量のHBV（感染成立に必要な最少ウイルス量：10コピー相当のジェノタイプCのHBV）を感染させた場合には、50～64日、増殖速度の遅いジェノタイプAのHBVを同様に感染させた場合でも、69～97日で血中のHBs抗原が検出できるようになることがわかりました。（Komiya Y 他、Transfusion. 2008）

6 感染してから核酸増幅検査（NAT）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HBV DNA検査でウイルスに感染したことがわかるとされています。（Schreiber 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、感染時に生体に侵入した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：HBV DNA量に換算した「絶対量」として10コピー相当のジェノタイプCのHBV）を感染させた場合には、35～50日、増殖速度が遅いジェノタイプAのHBVを同様に感染させた場合でも、55～76日で血中のHBV DNAが検出できるようになることがわかりました。（Komiya Y 他、Transfusion. 2008）

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の検出感度はごく最近では18.6コピー/mL；3.2IU/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400コピー/mL程度のHBVが含まれている血液が混在している場合にのみ、「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、感染ごく初期のHBV DNA陽性の血清を用いた場合、「絶対量」として10コピー相当の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、その約100倍のウイルスを接種することにより、ようやく感染が成立することがわかっています。

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18.6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）があった場合には、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RNA型のウイルスです。

HCV粒子は内部に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）から成る（二重構造の）球形をしています。

HCVのコア粒子の表面を構成するタンパク質が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質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のタンパク質（非構造タンパク質）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和としての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HCVの感染の有無をもれ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、HCVの感染の有無を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質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、非構造タンパク質に対する抗体（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、肝細胞内で増殖し、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ています（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が身体から完全に駆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、一般にHCV抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

しかし、HCVが身体から駆除されて間もない人（インターフェロン治療後など）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」（ $2^6 \sim 2^8$ 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、非特異的反応等により、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感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C型肝炎の診断、予防、治療を目的とする医療の立場からみて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る検査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キャリアであるにもかかわらずHCV抗体「陰性」と判定される場合）はほとんどないといつてよいでしょう。

ただし、HCV抗体のウインドウ期（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抗体は検出されないことがある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、感染ごく初期（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います。

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）をタンパク質の最小単位（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）、化学発光免疫測定法（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基を認識する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。

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ヵ月で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ヵ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倍に増えるために要する時間は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及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？

医師が感染リスクを考慮し、必要と認める場合に行います。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、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？

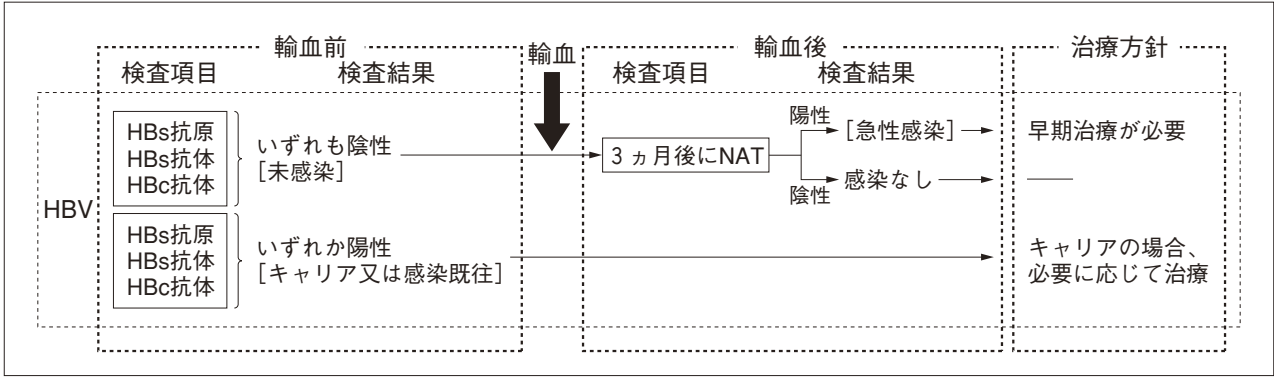
患者血清（または血漿）の量は約2 mL、-20℃以下で、2年間を目安に保管することが望まれます。この場合、輸血検査の残りの血清または血漿でよいので、他の患者や試薬の混入を避けるために、検体を分注する際には検体ごとにピペットを変える必要があります。

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して下さい。

3 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の不活化処理が行われていますので、輸血用血液製剤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。しかし、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してください。

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）（核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く）について輸血後3ヵ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
HBs抗体
HBc抗体

 の「いずれかが陽性」の場合：
 - 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
HBs抗体
HBc抗体

 の「3者がともに陰性」の場合：
 - 輸血直前の検体（血清又は血漿約2 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（約3ヵ月間）。
 - 輸血後3ヵ月を目安に核酸増幅検査（NAT）によりHBV DNAを測定します（核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く）。
- ③ 輸血後の検査で「HBV DNAが陰性」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。

Q
&
A

④ 輸血後の検査で「HBV DNAが陽性」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。

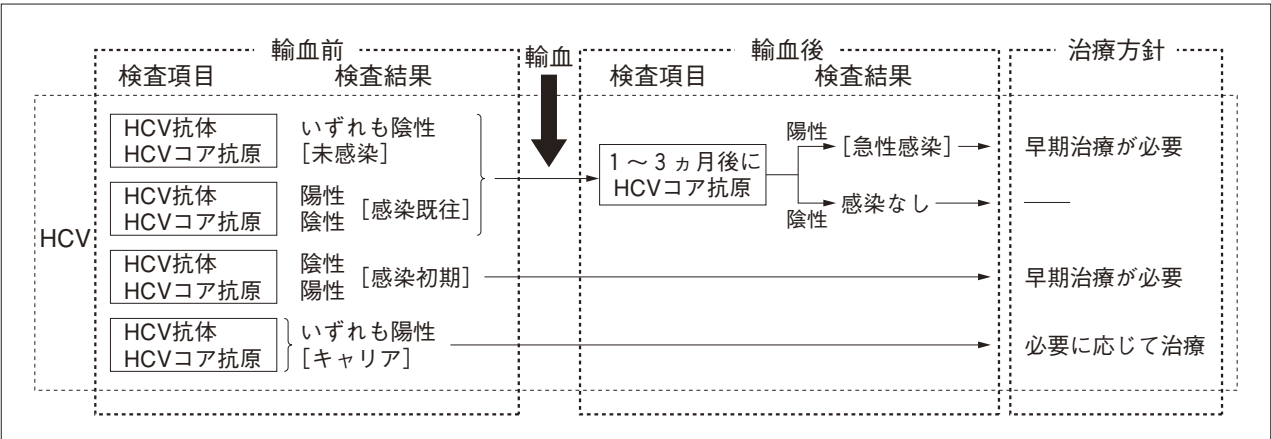
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

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ヵ月＋1ヵ月（注）の保存が望まれます。最長の場合、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12ヵ月＋3ヵ月＋1ヵ月（注）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℃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ヵ月は、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）



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、その目的が達成できます。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、その目的が達成できます。

- (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感染の初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ヵ月を目安に、輸血前検査に用いたものと同じ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2mL）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ヵ月間）。
 - 輸血後1～3ヵ月を目安にHCVコア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCVコア抗原が陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は3ヵ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コア抗原が陽性」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。

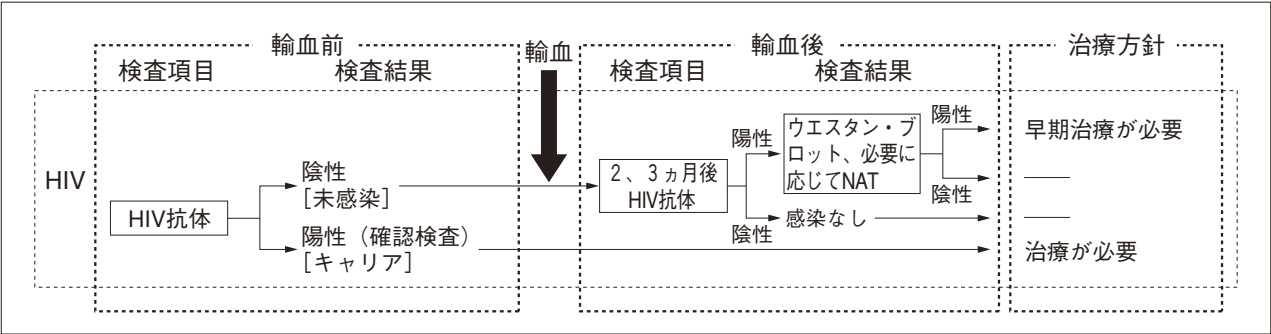
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

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ヵ月+1ヵ月^(注)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ヵ月+3ヵ月+1ヵ月^(注)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ヵ月は、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）



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、その目的が達成できます。

- (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ヵ月後を目安に行います。
「HIV抗体陽性」の場合は、ウエスタンブロット法、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」
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2 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ヵ月間）。
 - 輸血後2～3ヵ月を目安にHIV抗体の検査（「陽性」の時はウエスタンブロット法、必要に応じて核酸増幅検査（NAT）による確認検査）を実施します。
 - ③ 輸血後の検査で「HIV抗体が陰性」
又は
「HIV抗体が陽性」、「確認検査では陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は3ヵ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ヵ月＋1ヵ月（注）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ヵ月＋3ヵ月＋1ヵ月（注）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ヵ月は、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。

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3ヵ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ヵ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、現在は治った後の状態（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ヵ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ヵ月以内に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。

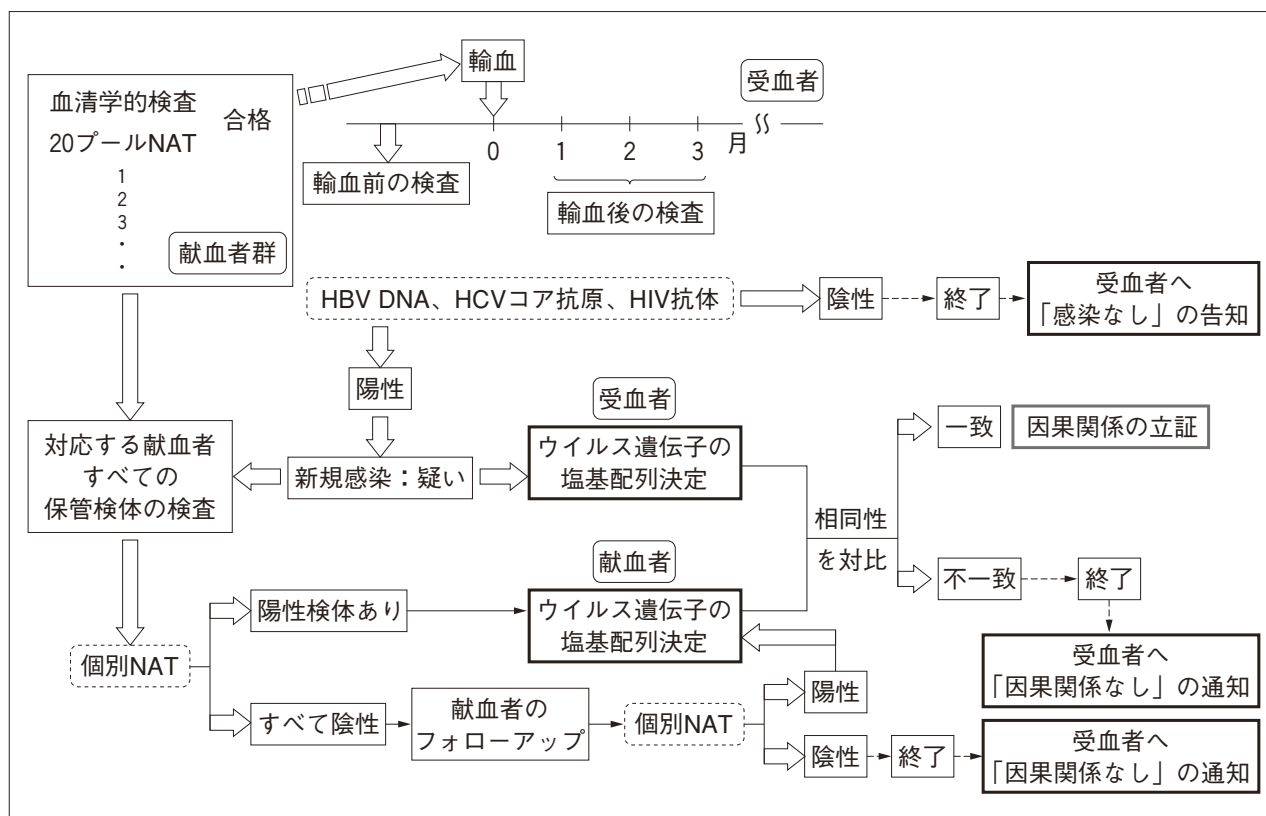
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後2～3ヵ月を目安に検査を行い、輸血に伴うHIVの感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (2) 「HIV抗体陽性」の場合、まずウエスタンブロットによる確認検査、必要に応じて核酸増幅検査（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ヵ月を目安に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



輸血後の検査で、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（対象者は本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、本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及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の感染初期（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の感染初期（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の感染初期（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と言えます。

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（検出限界の10倍～100倍の濃度、抗原価、抗体価を目安とするサンプル）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します。

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します。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。

実施にあたっては、プロトコルの作成、検体の配布、検査結果の評価等を行う委員会（専門家から成る第三者委員会）を組織することが必要になります。

2009. 6

日本赤十字社 血液事業本部 医薬情報課

〒105-8521

東京都港区芝大門一丁目 1 番 3 号

URL <http://www.jrc.or.jp/mr/top.html>

※お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター
医薬情報担当者へお願いいたします。