

薬食発 0730 第 5 号
平成 26 年 7 月 30 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公 印 省 略)

「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

日頃より、血液行政の推進に御協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、「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 24 年 3 月 6 日付薬食発第 0306 第 1 号厚生労働省医薬食品局長通知）の別添「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」により示してきたところです。

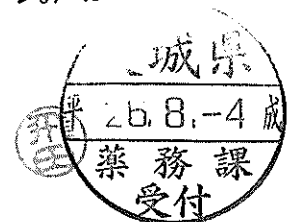
今般、NAT システムの変更等に伴い、ガイドラインの一部を改正し、本日、別紙 1 のとおり日本赤十字社血液事業本部長あて、別紙 2 のとおり公益社団法人日本医師会会長、公益社団法人日本歯科医師会会長、公益社団法人日本薬剤師会会長、公益社団法人日本看護協会会長、公益社団法人全日本病院協会会長、公益社団法人全国自治体病院協議会会長、一般社団法人日本病院会会長、一般社団法人日本血液製剤協会理事長及び一般社団法人日本衛生検査所協会会長あてに通知いたしました。

ついては、下記について御了知の上、貴管内関係機関に対する周知等、特段の御配慮をお願いいたします。

記

1. 改正の趣旨

日本赤十字社において、個別 NAT システムが導入されること及び「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）が



公布されたことに伴い、今般、ガイドラインについて見直しを行い、所要の改正を行うものである。

2. 主な改正内容

(1) 「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) イ 因果関係の確認 (ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT」について

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後供(献)血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供(献)血スクリーニング結果をもって評価することができることとしたこと。

(2) 「6 日本赤十字社の対応 (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) ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施」について

当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合について、日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施することとしたこと。

(3) 改正法第1条による改正後の「医薬品、医療製品等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が公布されたことに伴い、必要な記載整備を行ったこと。

3. 施行日

本通知は、(1) 及び (2) については、平成 26 年 8 月 1 日から、(3) については改正法の施行日から適用する。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン

平成17年3月

(平成26年7月一部改正)

厚生労働省医薬食品局血液対策課

目次

- 1 基本的考え方
 - 2 遡及調査の定義
 - 3 調査対象範囲
 - (1) 病原体
 - (2) 血液製剤等
 - 4 遡及調査の発端となる情報
 - (1) 供(献)血者からの情報
 - (2) 医療機関からの情報
 - 5 医療機関の対応
- 【対応の前提】**

 - 1 医療関係者の責務
 - 2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)
 - (1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 副作用感染症報告(速報)の届け出
 - イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー
 - (2) 製造業者等から情報提供があった場合
ー情報提供のケースー

- ア 対象製剤が未使用の場合
- イ 対象製剤が使用されていた場合

6 日本赤十字社の対応

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

[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

- (1) 衛生検査所の対応
- (2) 国の対応
 - ア 副作用感染症報告に対する対応の検討
 - イ コントロールサーベイの実施
- (3) 供（献）血者の対応

9 その他

- (1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

- ア ウイルス等
- イ 細菌

<血漿分画製剤>

1 基本的考え方

平成16年8月15日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾（以下「ガイドライン（日赤作成）」という。）は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については同ガイドラインに係る通知（「血液製剤の遡及調査について」）¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

この度、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造業者等での遡及調査に係る対応を明らかにするガイドラインの作成が急務となっている。

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

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供（献）血者の過去の供（献）血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供（献）血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

(1) 病原体

HBV、HCV 及び HIV とする。

なお、梅毒については、(1)世界的にも30～40年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲から除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿（以下「輸血用血液製剤等」という。）並びに血漿分画製剤（遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。）とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供（献）血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合（以下「供血者発」という。）

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者（患者）の病原体感染が疑われた場合（以下「医療機関発」という。）

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第8条³⁾に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第9条に基づく「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」第六及び第七³⁾に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第68条の21⁴⁾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。
- 医薬品医療機器等法第68条の22第3項及び第4項⁴⁾に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存（20

年)することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)

医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)⁵⁾(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}。

輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液(血漿又は血清として約2mL確保できる量)を-20℃以下で可能な限り(2年間を目安に)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。(ただし、新生児や乳幼児においては約2mL保管することは事実上困難なこともあることから、可能な量を保管することで差し支えない。)

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。

また、検体の保管は、未開封の分離剤入りの採血管に入れ遠心した後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に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)約2mLを保存しても良い。ただし、検査が適切に行えない可能性があるため、保管検体には抗凝固剤としてヘパリンを用いないこと。

なお、当該指針に従って輸血前後の検査を行っている場合であっても、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、

(1)輸血前1週間程度の間受血者(患者)血漿(清)

及び

(2)輸血後3か月程度の血漿(清)

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

この際の保管方法は、上記と同様に取り扱う。特に、輸血前検体保管については、輸血による感染か否かを確認する上で非常に重要になるため、輸血前に感染症検査が実施された場合であっても必ず保管すること。やむを得ず、輸血前の検体保管ができない場合には、当該指針(VIIIの1.2)(2)ii及びiii)に従って検査を行う。

(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、医薬品医療機器等法第68条の2⁴⁾に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註3}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 68 条の 10 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こと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⁴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」⁶⁾ 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5}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5}。

また、日本赤十字社等の製造販売業者等に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するほか、製造販売業者等の情報収集に協力するとともに、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認める場合は、厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告を行わなければならない。

その後、当該患者に病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供し、調査に協力することが望まれる。

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

(イ) 輸血前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合（血漿分画製剤の投与前後に、指針に対応するような感染症検査を特段実施していない場合を含む）

受血者（患者）に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価（別紙2）の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者（患者）の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明すること。この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記（ア）に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを

配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供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4}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6}。

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7}。

(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4}の血液を供給した全ての医療機関等に提供する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告（続報）を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約 2mL）の検査を実施するよう依頼することとする。

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

（ア） 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT

日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体について個別 NAT を行う。

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に関（献）血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の関（献）血スクリーニング結果をもって評価することができる。

（イ） 塩基配列の確認

上記（ア）が陽性であって、医療機関から入手した受血者（患者）の輸血後 3 か月程度の保管血液が個別 NAT 陽性の場合、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 関（献）血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の関（献）血者（再度関（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5}を行うよう協力を依頼する。

関（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 HBV 又は HCV 感染例の場合。

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9}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」⁷⁾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、当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は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^{※10}。

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」⁸⁾（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11}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等で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※註7}（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の因果関係が否定できない場合^{※註12}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13}。

(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 コア抗原検査にあつては、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 感染症例が報告されている。HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例 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 ヶ月間）を考慮して、遡及期間は 6 ヶ月間とする。

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三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三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。

「輸血療法の実施に関する指針」の VIII の 1. 2) (3) 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 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	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 か月後に実施)
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 か月後に実施)

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。特に供血者がウィ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 か月以降に抗体検査を行う必要がある。

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 NAT 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

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

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 ウィンドウ期に関する情報
各病原微生物検査のウィ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	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>(1)HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>(2)HBc 抗体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 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>(1)HBs 抗原 (HBc 抗体との重複陽性例含む) 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 日以内の全ての輸血用血液、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</p> <p>(2)HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。</p>
HCV	<p>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 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>今回及び前回の個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近（前回）及び前回から過去 50 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HIV	<p>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。</p>	<p>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 日以内の全ての輸血用血液、</p>

	原料血漿を遡及する。
--	------------

※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。

※スクリーニング NAT 及び血清学的検査の重複陽転事例の場合は、血清学的検査陽転時の遡及調査期間とする。

※医療機関からの感染症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扱う。

脚柱の説明

※註1 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2 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3 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※註4 同時採血分に限る。

※註5 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 NAT あるいは個別 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、当該ミニプールあるいは個別 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 6 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 7 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 8 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 9 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⁹⁾。
- ※註 10 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 11 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 12 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 13 医薬品医療機器等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) 「血液製剤の適及調査について」（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) 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0917005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) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第68条の22第3項及び第4項並びに第68条の2及び第68条の10
- 5) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について（平成24年3月6日付け薬食発0306第4号）
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 生物由来製品感染等被害救済制度

「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(新旧対照表)

項目	新	旧
5 医療機関の対応	<p>[対応の前提]</p> <p>1 医療関係者の責務</p> <p>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。</p> <p>また、「医療関係者」は、</p> <p>○ 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。</p> <p>○ <u>医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。)</u>第68条の21⁴⁾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。</p> <p>○ <u>医薬品医療機器等法第68条の22第3項及び4項⁴⁾</u>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。</p> <p>(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)</p> <p>ア 副作用感染症報告(速報)の届け出</p> <p>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、<u>医薬品医療機器等法第68条の2⁴⁾</u>に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註3)}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。</p> <p>また、当該感染症等に関する情報が保健</p>	<p>[対応の前提]</p> <p>1 医療関係者の責務</p> <p>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。</p> <p>また、「医療関係者」は、</p> <p>○ 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。</p> <p>○ <u>薬事法(昭和35年法律第145号)第68条の7⁴⁾</u>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。</p> <p>○ <u>薬事法第68条の9第3項及び第4項⁴⁾</u>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。</p> <p>(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)</p> <p>ア 副作用感染症報告(速報)の届け出</p> <p>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、<u>薬事法第77条の3⁴⁾</u>に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註3)}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。</p> <p>また、当該感染症等に関する情報が保健</p>

項目	新	旧
	<p>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、<u>同法第68条の10の第2項⁴⁾</u>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。</p>	<p>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、<u>同法第77条の4の2第2項⁴⁾</u>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。</p>
<p>6 日本赤十字社の対応</p>	<p>（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） イ 因果関係の確認 （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。 <u>感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に供（献）血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供（献）血スクリーニング結果をもって評価することができる。</u></p> <p>（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」⁷⁾ 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、<u>当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合は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。</u></p>	<p>（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） イ 因果関係の確認 （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。</p> <p>（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」⁷⁾ 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、<u>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。</u> なお、遡及調査期間は別紙 4 のとおり</p>

項目	新	旧
	<p>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）。</p>	（ガイドライン（日赤作成）参照）。
7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応	<p>（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）</p> <p>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11}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等で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※註7}（4課長通知参照）。</p> <p>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。</p>	<p>（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）</p> <p>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11}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7}（4課長通知参照）。</p> <p>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。</p>
9 その他	<p>（1）本ガイドライン対象以外の病原体の取り扱い</p> <p><輸血用血液製剤></p> <p>ア ウイルス等</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○ HEVへの対応</p> <p>血液を介したHEV感染症例が報告されている。HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例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カ月間）を考慮して、遡及期間は6カ月間とする。</p>	<p>（1）本ガイドライン対象以外の病原体の取り扱い</p> <p><輸血用血液製剤></p> <p>ア ウイルス等</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>○ HEVへの対応</p> <p>血液を介したHEV感染症例は平成23年末現在で8例報告されている。HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例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カ月間）を考慮して、遡及期間は6カ月間とする。</p>
別紙1 （別表） B型肝炎 献血前検査	HBs 抗原 HBs 抗体 HBc 抗体	HBs 抗原 HBc 抗体 HBc 抗体
別紙2 リスク評価	<p>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。</p> <p>○ ウイルス等混入血液由来</p> <p>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輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。</p>	<p>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。</p> <p>○ ウイルス等混入血液由来</p> <p>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。</p>

項目	新	旧
別紙 4 病原体HBV	<p>スクリーニング NAT 陽転時 (1) HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、<u>保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</u> 血清学的検査陽転時 (2) HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、<u>保管検体等の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</u> ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。</p> <p><u>※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。</u> <u>※スクリーニング NAT 及び血清学的検査の重複陽転事例の場合は、血清学的検査陽転時の遡及調査期間とする。</u> <u>※医療機関からの感染症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扱う。</u></p>	<p>スクリーニング NAT 陽転時 (1) HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、<u>保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</u> 血清学的検査陽転時 (2) HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、<u>保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</u> ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。</p> <p>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扱う。</p>
脚註の説明 註 5	<p><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<u>ミニプール NAT あるいは個別 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 あるいは個別 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。</u></p>	<p><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<u>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。</u></p>
脚註の説明 註 7	<p>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<u>使用しないこととする。</u>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。</p>	<p>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<u>使用しないこととする。</u>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。</p>
脚註の説明 註 13	<p><u>医薬品医療機器等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。</u></p>	<p><u>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。</u></p>
参考資料	<p>4) <u>医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 22 第 3 項及び第 4 項並びに第 68 条の 2 及び第 68 条の 10</u></p>	<p>4) <u>薬事法第 77 条の 3 及び 4 の 2</u></p>

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン
Q&A
(改正版)

「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、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、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(临床上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1ml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きます。

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1ml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 (エンベロップ) 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 をご覧下さい)。

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 HBc 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 抗体が陽性の人には、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 (21.5 コピー/ml、; 4.3IU/ml 程度まで) の HBV を検出することができるようになりました。我が国では従来 20 人分の血清をプールして 1 検体とした NAT にかえて、平成 26 年 8 月からは 1 人分の血清ごとの NAT による HBV DNA 検出を実施しています。この方法は 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ができます。このように輸血用血液製剤の安全性をさらに向上させる努力が続けられています。

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 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 1ml 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、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 21.5 コピー/ml; 4.3IU/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。さらに、平成 26 年 8 月からは 1 人分の血清ごとの NAT による HBV DNA 検出を実施しています。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 21.5 コピー/ml; 4.3IU/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、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、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) があつた場合には、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抗体のウインドウ期)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。(Katayama K 他、Intervirolgy. 2004)

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) はほとんどないと言ってよいでしょう。

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 抗体のウィンドウ期：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 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。（Katayama K 他、Intervirolology, 2004）

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。(Tanaka J 他、Intervirology. 2005)

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（又は血漿）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（又は血漿）の量は約 2ml、-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、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しますので、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)

	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	
HBV	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	いずれも陰性 [未感染]	↓	3ヶ月後にNAT	陽性 → [急性感染]	早期治療が必要
	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	いずれかが陽性 [キャリア又は 感染既往]			陰性 → 感染なし	キャリアの場合、必 要に応じて治療

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

- 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）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まれます（約 3 か月間）。
- 輸血後 3 か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 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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3 か月+1 か月^(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 か月+3 か月+1 か月^(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 -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。

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	HCV抗体 HCVコア抗原	いずれも陰性 【未感染】	↓	1～3ヶ月後に 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 陰性 【感染既往】			→ 感染なし	---
	HCV抗体 HCVコア抗原	陰性 陽性 【感染初期】				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：

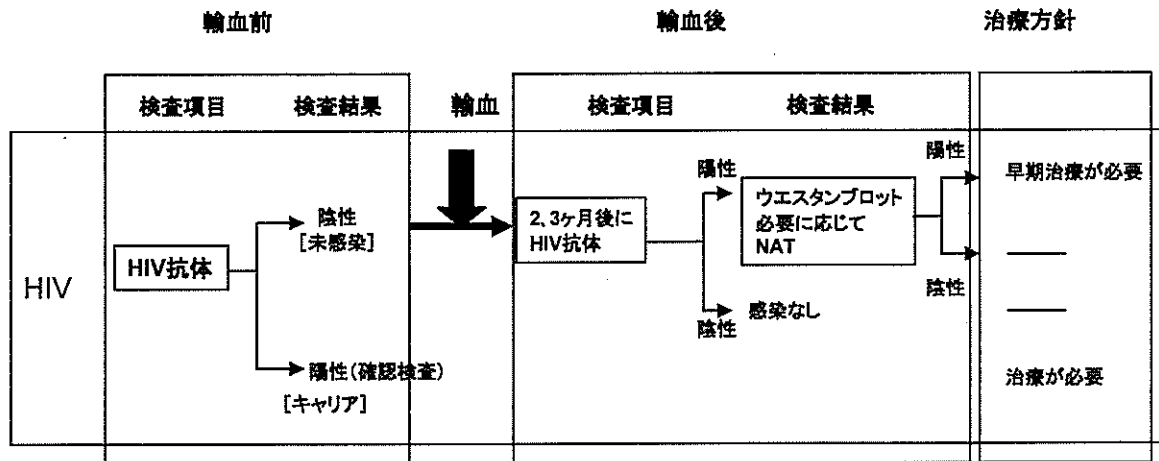
- ① 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陽性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - HCV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
 - 輸血後の検査の対象にはなりません。
- ② 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陰性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）を -20°C の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
 - 輸血後 1~3 か月を目安に HCV コア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCV コア抗原陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は 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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 +3 か月 +1 か月^(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 か月 +3 か月 +1 か月^(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 -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。

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 か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」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：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3か月+1か月^(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か月+3か月+1か月^(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。

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 か月目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 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。

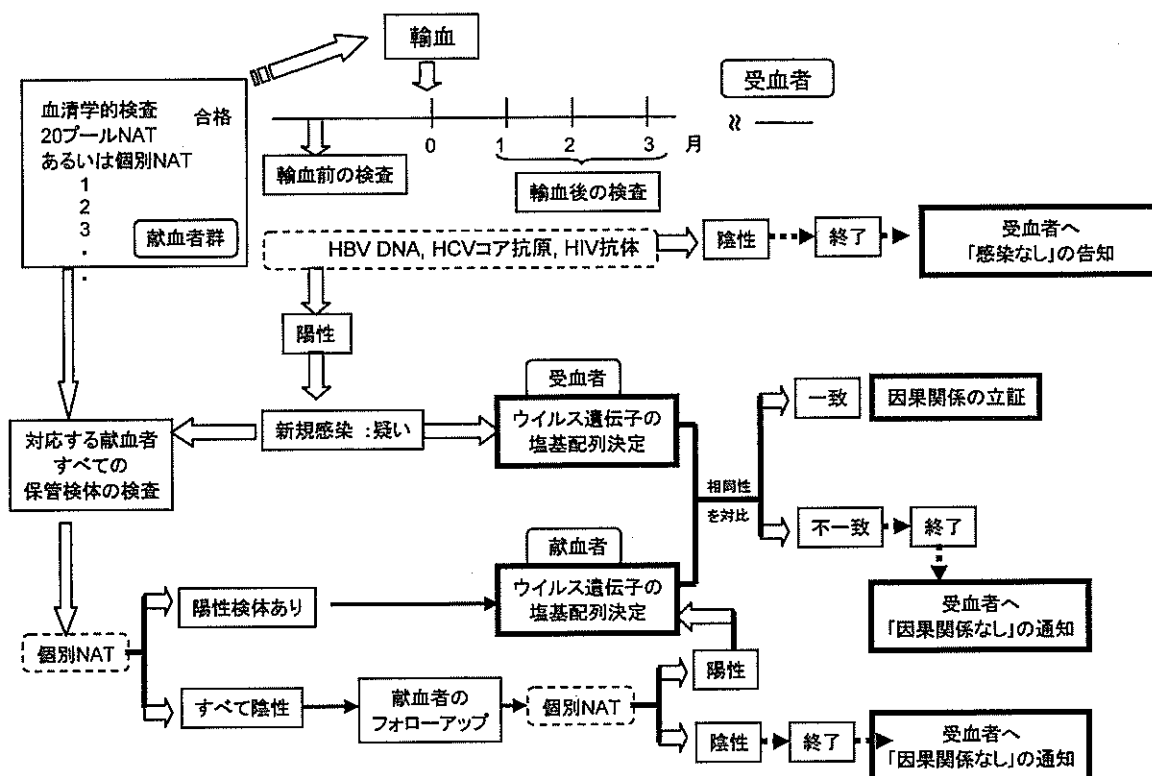
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

- (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 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。

VII 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5ml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(検査採血の依頼に当たっては、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。

Ⅹ 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も言えます。

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、下記の特徴があります。

(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。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。

実施に当たっては、プロトコールの作成、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。



別紙1

薬食発 0730 第 3 号
平成 26 年 7 月 30 日

日本赤十字社血液事業本部長 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公 印 省 略)

「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

血液製剤に関する遡及調査については、「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 24 年 3 月 6 日付薬食発第 0306 第 1 号厚生労働省医薬食品局長通知）の別添「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」により示してきたところです。

今般、下記のとおりガイドラインの一部を改正することとしたので、貴管下採血所、製造所及び販売所に対する周知等、特段の配慮をお願いします。

記

1. 改正の趣旨

貴社において、個別 NAT システムが導入されること及び「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）が公布されたことに伴い、今般、ガイドラインについて見直しを行い、所要の改正を行うものである。

2. 主な改正内容

- (1) 「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) イ 因果関係の確認 (ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT」について

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に供（献）血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供（献）血スクリーニング結果をもって評価することができることとしたこと。

(2) 「6 日本赤十字社の対応 (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）ア過去の供血血液に係る個別 NAT の実施」について

当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合について、日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施することとしたこと。

(3) 改正法第 1 条による改正後の「医薬品、医療製品等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が施行されることに伴い、必要な記載の整備を行ったこと。

3. 施行日

本通知は、(1) 及び (2) については、平成 26 年 8 月 1 日から、(3) については改正法の施行日から適用する。



別紙 2

薬食発 0730 第 4 号
平成 26 年 7 月 30 日

公益社団法人 日本医師会長 殿

厚生労働省医薬食品局長
(公 印 省 略)

「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

日頃より、血液行政の推進に御協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、「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 24 年 3 月 6 日付薬食発第 0306 第 1 号厚生労働省医薬食品局長通知）の別添「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」により示してきたところです。

今般、下記のとおり NAT ガイドラインの一部を改正することとしたので、貴職におかれても御了知の上、貴会会員に対し周知徹底をお願いします。

記

1. 改正の趣旨

日本赤十字社において、個別 NAT システムが導入されること及び「薬事法等の一部を改正する法律」（平成 25 年法律第 84 号。以下「改正法」という。）が公布されたことに伴い、今般、ガイドラインについて見直しを行い、所要の改正を行うものである。

2. 主な改正内容

(1) 「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) イ 因果関係の確認 (ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT」について

感染源として疑われる当該輸血用血液製剤が個別 NAT でスクリーニングされ、当該献血者がその後に供 (献) 血している場合、当該輸血用血液製剤の保管検体の個別 NAT 結果の代わりに、その後の供 (献) 血スクリーニング結果をもって評価することができることとしたこと。

(2) 「6 日本赤十字社の対応 (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) ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施」について

当該血液のスクリーニングがプール NAT の場合について、日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施することとしたこと。

(3) 改正法第 1 条による改正後の「医薬品、医療製品等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」が公布されたことに伴い、必要な記載の整備を行ったこと。

3. 施行日

本通知は、(1) 及び (2) については、平成 26 年 8 月 1 日から、(3) については改正法の施行日から適用する。