

5 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

日本赤十字社は、医療機関から情報提供（報告）があった場合、厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※註⁵}する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造業者への供給前であれば早急に供給を停止する^{※註⁷}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、別紙3に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別NAT陰性の場合にも、医療機関への情報提供は書面で行うこととし、その対象は平成16年4月以降に日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別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返送又は廃棄を依頼する^{※註⁸}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、医療機関から当該受血者（患者）の輸血前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローア

ップを依頼する。また、陽転の場合であって、医療機関において受血者（患者）の輸血後血液の個別NATを行っていない場合は当面日本赤十字社で実施し、同社保管の同製剤についても個別NAT陽性となった場合は、後述「イ（イ）塩基配列の確認」を行う。

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

ただし、※註1に該当する場合は、指針に従った検査を行うよう依頼する。

イ 因果関係の確認

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

なお、医療機関が指針に従って輸血前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約1 ml）の検査を実施するよう依頼することとする。

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

（ア）輸血用血液製剤に係る保管検体の個別NAT

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

（イ）塩基配列の確認

上記（ア）が陽性であって、医療機関から入手した受血者（患者）の輸血後3か月程度の保管血液が個別NAT陽性の場合は、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者（患者）保管血液（輸血後）の塩基配列を確認する。

ウ 供（献）血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供（献）血者（再度供（献）血に来た者は除く）に対して、該当する病原体について受血者（患者）の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査^{※註⁹}を行うよう協力を依頼する。

供（献）血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたとき及びその後当該供血者が献血に訪れ検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の続報として、速やかに厚生労働省（独立行政法人 医薬品・医療機器総合機構）に報告する。

（ア） 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、当面は受血者（患者）が重篤の HBV 又は HCV 感染例（劇症又は死亡を含む）の場合に限る。

なお、HIV の取扱については、現在、日本赤十字社が供（献）血者に検査結果の通知を行っていないこと、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことなどから、今後、検査結果の通知の在り方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。

（イ） 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に関わらず、遡って依頼する。

（ウ） 供（献）血者に対する事前周知

供（献）血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておくこと。

（エ） 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性（当該供（献）血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※註 10}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等）を十分説明するとともに検査の実施は供血者の同意を前提とする。

また、供（献）血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。

なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供（献）血者が未成年者の場合、保護者の同意（又は配慮）を必要とする（当該者に対する協力依頼は極力、他の供（献）血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。）。
- ② 供（献）血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行うが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する（本人の意思を尊重する。）。

エ ガイドライン（日赤作成）の適用

当該輸血用血液製剤等の供（献）血者の個別NAT陽性の場合には、ガイドライン（日赤作成）を適用する。

（２）供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする（「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁶⁾（以下、「日赤宛て3課長通知」という。）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業者へ供給前であれば5（1）アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供した医療機関又は血漿分画製剤の製造業者に対して、別紙3に示す情報提供を行う^{※註11}。

なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については、それぞれ5（1）ア（ア）及び（イ）と同様にする。

6 血漿分画製剤の製造業者等の対応

[対応の前提]

1 検体の保管

遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤（ロット）を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管すること。

原料血漿を国内で使用し、製剤を製造する場合は、上記に準じて保管すること。

なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV及びHIVに係るNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと（なお、当該製造業者等以外の機関で実施していても構わないこと）。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理・保存しておくこと。

また、特にウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図ること。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mlの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合（医療機関発）

製造業者等は、医療機関から情報提供があった場合、厚生労働省（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告（速報）を届け出るとともに、速やかに以下の対応を行

う（「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁷⁾（以下、「4課長通知」という。）参照）。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体のNAT等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造業者等が保管している当該製剤に係る保管検体（上記前提に記載）について、該当する病原体の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入手できるよう依頼し、製造業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は独立行政法人医薬品・医療機器総合機構から、①患者の健康情報の収集、②同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、③医療機関及び製造業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）に報告することとする。

（2）供（献）血者の検査結果から病原体の感染が判明し（疑いを含む）、供（献）血歴がある場合（供血者発）

製造業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※註12}から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に返送又は廃棄する^{※註8}（4課長通知参照）。

なお、以下の場合には、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}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、早急に当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙３に示す情報提供を行う。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

医療機関で使用前であれば早急に回収を行う^{※註¹⁴}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに厚生労働省（独立行政法人 医薬品・医療機器総合機構）及び同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関に提供する。

7 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る、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のあることを連絡し、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。

8 その他

(1) 当該ガイドライン対象以外の病原体の取扱

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

現在、供（献）血者発の遡及調査は実施されていないが、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、別紙5のような考え方があるので引き続き検討するが、HEVについては、以下の対策が必要と考える。

○ HEV への対応

我が国における感染実態、体内動態は未だ解明されていない状況である一方、血液を介した感染症例は2例であり、重篤例が報告されていないことなどから、研究的・試行的な取組として、まずは感染率の高い北海道に限定して問診を強化するとともに、問診の結果、感染の可能性がある場合は全例NATを行うことにより、NAT陽性の者の血液を除外することとする。その上で供（献）血者発の遡及調査を試行的に実施する。

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

イ 細菌

(ア) 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

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

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

② 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）血液による血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者（患者）に病状の変化等があったことを知った場合は、製造業者等に情報提供するよう努める必要がある。

（イ）日本赤十字社の対応

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

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

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

＜「使用済みバッグ」の提供を受けた場合＞

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第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、両検体から同一の細菌が検出された場合は、遺伝子解析により、菌型の同定を行う。

なお、供（献）血者発の遡及調査は実施されていない。

＜血漿分画製剤＞

供（献）血者発及び医療機関発のいずれの場合も、遡及調査の実施は製造業者等により対応が異なるが、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。

なお、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ヒトパルボウイルスB 19については、①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、②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。

今後、早急に完全な不活化処理技術の開発が求められる。

（２）実施時期

（３）経過措置