

「輸血療法の実施に関する指針」のⅧの4及び5の規定

4. 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後2～3か月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくとも、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)

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、個別核酸増幅検査で不適となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウインドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期の可能性がある血液由来
遡及調査の対象となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。

- 3 医療機関は製造業者等が提供する以下に示す「病原微生物検査に関連する技術的基礎情報」を踏まえてリスク評価の結果を確認する。
 - (1) 病原微生物検査の内容に関する情報
各病原微生物検査の内容（検査法の名称、原理等）に関する情報。
 - (2) ウインドウ期に関する情報
各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。
 - (3) 病原微生物検査の精度に関する情報

各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。

ア 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

イ 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報

(ア) 検出限界

(イ) 核酸増幅検査については、使用しているプローブの種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先、ジェノタイプへの対応等

(ウ) 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類（キットの試薬の場合はキット名）、入手先等

ウ 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

(ア) 標準品における再現試験結果等

(4) 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

「製造業者等が医療機関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。

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

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

なお、医療機関からの感染情報に基づく保管検体の調査で、個別NAT陽性となった場合は、50プールNAT陽転時の前回血液と同様に取扱う。

輸血用血液製剤に係る当該ガイドライン対象外の ウイルス等の取扱に関する考察について

病原体により①血液を介した感染力、②健康への影響の有無・程度、③検査体制の整備状況、④検出頻度が異なり、一律の対応は馴染まないものと考えられる。

以下、病原体ごとに上記①～④について考察するとともに、必要に応じて関係者の対応を提示する。

1 HTLV-1、梅毒

現在、問診票の質問項目として取り上げるとともに、血液製剤の製造過程で病原体検査が行われている。

検査体制を整備してからこれまで、血液を介して感染したとの報告はないが、いずれの検査でも検出限界が存在することから、血液を介して伝播する危険性は否定できない。

しかし、HTLV-1については、たとえ輸血により感染しても白血病等生命の危険に繋がるような疾患を発症又は増悪することはないと言われていること（なお、HAMが発症することは指摘されており、日常生活に支障を来す可能性は否定できない）、また、梅毒では輸血を介して感染しても抗生物質の投与による治療が可能であることのほか、血液製剤の種類により以下の推測がなされることから、いずれも現時点では、供（献）血者発の遡及調査を実施する必要はないと考える。

<赤血球濃厚液>

スピロヘータは96時間の低温（4℃）保存で死滅する⁹⁾ことから、医療機関への供給が通常、採血日から4日以降であることを踏まえると、感染リスクはないと考えられる。なお、緊急時はこの限りではないので、4日保管ができなかった血液製剤を使用した受（供）血者については、日本赤十字社から当該情報の提供を行うとともに、医療機関においては慎重にフォローアップを行う必要がある。

<血小板製剤>

ITP等の疾患や病態によっては、抗生物質の投与なく受血者（患者）に提供されることもあることから、そのような場合は、医療機関において慎重にフォローアップを行う必要がある。

<新鮮凍結血漿>

適応である血漿交換、凝固異常、熱傷等については抗生物質を使用する場合も多く、死滅すると考えられるが、抗生物質の投与なく受血者（患者）に提供した場合は、医療機関において慎重にフォローアップを行う必要がある。

2 ヒトパルボウイルス B 19 (PV)、サイトメガロウイルス (CMV)

当該ウイルスが溶血性貧血、新生児、妊婦及び免疫力の低下している者において赤芽球又はリンパ球に作用し、各々貧血の亢進又は各種感染症状を経て、場合によっては流産等生命の危険につながるかねないものの、①通常は不顕性感染で症状は現れないことやたとえ症状が発現しても重篤になることは極めて稀であること（PVの感染では輸血以外の感染経路の方が多い）、②我が国においては成人で約50%に感染歴があり、抗体を持っていることから、血液製剤の安定供給に鑑み、当該血液を使用しないことは難しいことのほか、③ヒトパルボウイルス B 19については、現在、血液製剤の製造過程で感染症検査が行われており、ウイルス量の多い場合は提供しないこととしており、また、④サイトメガロウイルスについては現在順次行われている保存前白血球除去によってリンパ球とともに除去されると言われていること¹⁰⁾等から、いずれも現時点では、供（献）血者発の遡及調査を実施する必要はないと考える。

ただし、溶血性貧血、新生児、妊婦及び免疫力の低下している者においては、医療機関において慎重にフォローアップを行う必要がある。

4 ウエストナイルウイルス、異常プリオン等の新興感染

新興感染症対策としては、まずは国内で使用される輸血用血液製剤がすべて国内献血でまかなわれていることより、輸血を介する感染リスクを最小限としていると考える。

○ウエストナイルウイルス

ウエストナイルウイルスについては、潜伏期間等を考慮し、海外渡航者が国内で採（献）血できない期間を4週間とするとともに、現在 FDA（米国食品医薬局）で行っている NAT の有効性について日本赤十字社において評価を行っているところである。

評価結果を踏まえて、今後、検査体制を整備していくこととなるが、当該ウイルスのように蚊等の媒介により人から人へ感染する事態が、現時点で何らかの経路を介して国内に発生した場合は、国や日本赤十字社が問診の強化や検査体制の整備等の措置を速やかに構築し実施するほか、感染経路や発生状況によっては、供

(献) 血者の理解のもとに当面は当該地区の供(献) 血血液を輸血用血液製剤として使用しないなどの対応策を講じる。

○異常プリオン

異常プリオンについては、供(献) 血のできない海外滞在期間を国により定めるとともに、問診票に該当する項目を列記することにより、国内での発生を防止する対策を講じている。

一方、血液を介して感染した疑いがあると報告されているのは世界でも2例(いずれも英国)であり、感染実態については十分に解明されていない。

CJDのように発症までに長期間を要し、発生が判明した場合は既に相当の期間を経過していると想定される感染症については、公衆衛生の原理に則り、国及び日本赤十字社は医療機関等の協力を得て、可能な限り感染のおそれがある因子を排除し、感染経路を遮断するとともに、感染実態にあわせた迅速かつ慎重な対応策を講じる。

脚註の説明

※註 1 医療機関が当該指針に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の受血者（患者）血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿（血球と分離）で約 1 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プレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

※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（6（1）及び（2）イ参照）。

※註 3 上記※1）に該当する場合はこの限りではない。

※註 4 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※註 5 同時採血分に限る。

※註 6 患者の対応においては以下のことに留意すること。

<輸血用血液製剤>

○ 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全には排除できないこと。同時に院内感染など輸血以外の原因もあり得ること。

○ 患者に対する輸血前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

<血漿分画製剤>

○ 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血液についてミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルス

が混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数 9 以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※註 7 原料血漿については保管検体の個別 N A T 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 10⁹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見なし、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 N A T 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 N A T の感度を評価すること。

※註 9 HBV関連検査：HBV-DNA、HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体検査
HCV関連検査：HCV-RNA、HCV抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※註 10 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全には否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成 16 年 4 月 1 日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う⁸⁾。

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

※註 12 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

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

※註 14 薬事法に基づく回収報告は当該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))
- 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)
平成 11 年 6 月 10 日付け医薬発第 7 1 5 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(参考 3)
- 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)
- 5) 平成 15 年 7 月 30 日薬食安発第 0730005 号、薬食監麻発第 0730002 号、薬食血発第 0730002 号通知(参考 5)
- 6) 平成 15 年 7 月 30 日薬食安発第 0730004 号、薬食監麻発第 0730001 号、薬食血発第 0730001 号通知(参考 6)
- 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)
- 8) 生物由来製品感染等被害救済制度(参考 8)
- 9) Bull Johns Hopk Hosp, 68, 269-79, 1941, Duration of infectivity of *Treponema pallidum* in dicitrated blood stored under conditions obtaining in boold banks
- 10) 白血球除去血液成分製剤の工程バリデーションと工程管理のための実務ガイドライン: 国際輸血学会(ISBT) Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) 作業部会報告

Q & A (後日作成)

- 1 医療機関が保存する期間等
保存条件・期間等医学的根拠も併せて記載
- 2 輸血用血液製剤が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理由を明確に記載
- 3 コントロールサーベイの実施方法等について記載
- 4 供(献)血者のフォローアップ
確認検査の必要性、採血量などについて記載
- 5 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定・評価法について記載
- 6 HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、NATとの関係・意義について記載
- 7 HCV抗体、HCVコア抗原、NATとの関係について記載