厚生労働科学研究費補助金
（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）

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

（３年計画の３年目）

平 成 １ ５ 年 度　総 括 研 究 報 告 書
分 担 研 究 報 告 書

主任研究者　　吉澤　浩司

平成16（2004）年　3月

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
平成15年度　班構成

主任研究者

吉澤　浩司	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	教授

分担研究者

山口　照英	国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子細胞医薬部	部長
中澤　裕之	星薬科大学　分析化学教室	教授
山中　烈次	日本赤十字社　血液事業部	次長
宮﨑　豊	愛知県衛生研究所	所長
竹森　利忠	国立感染症研究所　免疫部	部長
今井　光信	神奈川県衛生研究所　微生物部	部長

班長研究協力者

玉造　滋	（株）ロシュ・ダイアグノスティックス　遺伝子診断技術開発部	リーダー
矢萩　則夫	（株）オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス 開発室	室長
皆川　英孝	（株）富士レビオ　商品開発グループ	グループ長
山田　徹	（株）ダイナボット　総合研究所　学術部	シニア・クリニカルサイエンティスト
柚木　久雄	日赤中央血液センター　NAT部	部長
飯田　俊二	日本赤十字社　血液事業部	課長
松倉　晴道	大阪赤十字血液センター　試薬製造部	課長
水井　正明	広島赤十字血液センター　技術部	副部長
田中　純子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	講師
片山　惠子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	助手
熊谷　純子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	助手
小宮　裕	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	
水落　利明	国立感染症研究所細菌	室長
近藤　真規子	神奈川県衛生研究所　ウイルス部	研究員
嶋　貴子	神奈川県衛生研究所　ウイルス部	研究員
岩田　明子	国立医薬品食品衛生研究所	研究員
井之上浩一	星薬科大学	助教授
吉村　吉博	星薬科大学	講師
猪飼　誉友	愛知県衛生研究所	
近藤　文雄	愛知県衛生研究所	
伊藤　裕子	愛知県衛生研究所	
後藤　智美	愛知県衛生研究所	
岡　尚男	愛知県衛生研究所	
松本　浩	愛知県衛生研究所	

目　次

Ⅰ. 総括研究報告

吉澤　浩司　・**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** ………… 1

Ⅱ. 分担研究報告

吉澤　浩司　・核酸増幅検査（NAT）の技術の標準化のために資する標準パネル血漿（HCV、HIV）の作製 ………… 11

玉造　滋　・HCV定性NAT検査のサーベイについて ………… 25

今井　光信　・血液製剤の安全性確保のための品質管理技術の開発に関する研究　–HIV陽性献血血液のウイルス量およびHIVのタイプ、サブタイプに関する研究– ………… 30

竹森　利忠　・B型肝炎ウイルス抗原新規WHO国際標準品の制定および国内標準感度パネル整備の必要性について ………… 40

山口　照英　・血液製剤の精度管理法の開発に関する研究 ………… 42

中澤　裕之　・血液保存バッグから溶出する可塑剤フタル酸ジ(2–エチルヘキシル)のリスクアセスメント ………… 56

宮崎　豊　・採血基準に関するスクリーニング開発 –成分献血キットから溶出する化学物質の調査及び供血者（ドナー）の暴露量評価– ………… 63

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ………… 75

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ………… 79

Ⅰ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
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

平成15年度　総括研究報告書

主任研究者　吉澤　浩司　広島大学大学院　疫学・疾病制御学

研究要旨

3年計画の3年目にあたる平成15年度は、1．HCV、HIVの標準パネル血漿の作製、2．NAT標準化のための多施設間でのコントロールサーベイの試行、3. 血液バッグに残存する化学物質の同定法の確立と溶出量の測定、4．本研究班の目的に関連する個別研究　の4項目を柱とする研究を実施した。

1．HCV、HIVの標準パネル血漿の作製

1）HCVの標準パネル血漿

HCV感染の早期（HCV抗体が出現する前のウインドウ期）、キャリア期、感染既往期および陰性対照血漿から成る計100本の標準パネル血漿を完成した。なお、HCVの遺伝子型（ジエノタイプ）については、現在の日本の献血者から見出されるすべてを取りそろえた。

2) HIV標準パネル血漿

HIV感染の早期（HIV抗体が出現する前のウインドウ期）、キャリア期、および陰性対照血漿から成る計100本の標準候補血漿を取りそろえた。HIVの標準血漿については、ウインドウ期の血漿は1本入手できたにすぎず、HIV陽性血漿のほとんどはキャリア期の血漿から成ること、国内で使用可能な全ての測定系による最終測定については、現在も作業を継続中であること、HIVのサブタイプは国内の献血者由来のものに限られたこと、など必ずしも万全ではない。

2．NAT標準化のための多施設間でのコントロールサーベイの試行

核酸増幅検査（NAT）による、HCV RNA検査を日常検査として実施している計124施設の参加を得てHCV標準パネル血漿の中から陽性血漿3検体、陰性対照血漿1検体の計4検体を選択し、コントロールサーベイを実施した。

その結果、124施設中、内部標準（インターナルコントロール：IC）は104施設で実施されていた。配布した標準血漿、HCVのジエノタイプ1a、2a, 2b、および陰性対照検体の正答率は、それぞれ、97.6%、93.5%、97.6%、100%であった。第1回目のサーベイで問題点が見出された15施設中11施設について問題点の洗い出しと改善のためのアドバイス（介入）を行なった後に、同一の検体を配布して再度サーベイを実施し

たところ、全ての施設から正答が得られ、かつ第1回目のサーベイの全施設平均を上回るシグナル強度（正しい測定値）が得られるなど、大幅な改善がみられた。

3．血液バッグに残存する化学物質の同定法の確立と溶出量の測定

血液製剤の保存や輸血時に利用されているポリ塩化ビニル製の血液バッグ等に残留、溶出する化学物質の測定法を構築し、溶出挙動の解明を行った。また、成分採血キット6種類を対象として、溶出する化学物質の種類の同定、溶出量の測定を行った。その結果、フタル酸ジエノチルヘキシル、ノニフェノール、BHT、２－エチルヘキサノール等が同定確認された。

4．本研究班の目的に関連する個別研究

1）献血を契機発見されたHIV陽性の血液の特性をウイルス・血清学的手法により解析した。

2）NATの検出感度向上をめざした、ウイルス濃縮法の基礎的検討を行なった。

分担研究者

山口　照英	国立医薬品食品衛生研究所　遺伝子細胞医薬部	部長
中澤　裕之	星薬科大学　分析化学教室	教授
山中　烈次	日本赤十字社　血液事業部	次長
宮崎　　豊	愛知県衛生研究所	所長
竹森　利忠	国立感染症研究所　免疫部	部長
今井　光信	神奈川県衛生研究所　微生物部	部長

班長研究協力者（班友）

玉造　滋	（株）ロシュ・ダイアグノスティックス　遺伝子診断技術開発部	リーダー
矢萩　則夫	（株）オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス　開発室	室長
皆川　英孝	（株）富士レビオ　商品開発グループ	グループ長
山田　徹	（株）ダイナボット　総合研究所 学術部	シニア・クリニカルサイエンティスト
柚木　久雄	日赤中央血液センター　NAT部	部長
飯田　俊二	日本赤十字社　血液事業部	課長
松倉　晴道	大阪赤十字血液センター　試薬製造部	課長
水井　正明	広島赤十字血液センター　技術部	副部長
田中　純子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	講師
片山　恵子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	助手

熊谷　純子	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	助手
小宮　裕	広島大学大学院　疫学・疾病制御学	
水落　利明	国立感染症研究所細菌	室長
近藤　真規子	神奈川県衛生研究所　ウイルス部	研究員
嶋　貴子	神奈川県衛生研究所　ウイルス部	研究員
岩田　明子	国立医薬品食品衛生研究所	研究員
井之上浩一	星薬科大学	助教授
吉村　吉博	星薬科大学	講師
猪飼　誉友	愛知県衛生研究所	
近藤　文雄	愛知県衛生研究所	
伊藤　裕子	愛知県衛生研究所	
後藤　智美	愛知県衛生研究所	
岡　尚男	愛知県衛生研究所	
松本　浩	愛知県衛生研究所	

A. 研究目的

1. HCV、HIVの標準パネル血漿の作製

1）HCVの標準パネル血漿

HCV感染のウインドウ期、キャリア期、感染既往期および陰性対照血漿から成る、計100本の標準パネル血漿を作成する。

2）HIVの標準パネル血漿

HIV感染のウインドウ期、キャリア期、感染既往期および陰性対照血漿から成る、計100本の標準パネル血漿を作成する。

2. NAT標準化のための多施設間でのコントロールサーベイの試行

作製したHCVの標準パネル血漿を用いて、NATによるHCV RNA検査を日常検査として実施している施設の参加を得て、コントロールサーベイを試行する。

3. 血液バッグに残存する化学物質の同定法の確立と溶出量の測定

血液製剤の保存や輸血時に使われているポリ塩化ビニル製の血液バッグ等に残留、溶出する化学物質の測定法を構築する。

4. 本研究班の目的に関連する個別研究

献血を契機に発見されたHIV陽性の血液の特性をウイルス・血清学的手法により、解析する。

NATの検出感度向上をめざした、ウイルス濃縮法の基礎的検討を実施する。

B. 研究方法

3年計画の3年目にあたる平成15年度は、分担研究者、班長協力者と協力して、研究目的に掲げた研究を実施した。また、これらと関連する分担研究者らによる個別研究を総括した。

1. HCV、HIVの標準パネル血漿の作製

1）HCVの標準パネル血漿

献血された新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma:FFP）の中から、（1）ウインドウ期の血漿、（2）HCVキャリア期の血漿、（3）HCVの感染既往期の血漿、および（4）陰性対照血漿、を選択、分注

し、国内において使用可能な全ての血清学的測定系によるHCV関連抗原・抗体の検出・測定、およびHCV RNAの定量を、主として班長研究協力者（班友）らが分担して行い、その結果を集積、解析して標準パネル血漿を作成した。なお、標準パネル血漿の作製にあたっては、国内で見出される全てのHCVの遺伝子型（ジエノタイプ）を網羅すること、HCV RNA量が極小～極大にまで分布すること、に留意した。

2）HIVの標準パネル血漿

献血されたFFPの中から、（1）ウインドウ期の血漿、（2）HIVキャリア期の血漿、および（3）陰性対照血漿を選択、分注し、HCVと同様の手順により標準パネル血漿を作製する途上にある。

2. NAT標準化のための多施設間でのコントロールサーベイの試行

国内の124施設の参加を得て、HCV RNA検査に関するコントロールサーベイを実施した。

第1回のサーベイで「正答」が得られなかった施設については問題点を洗い出し、実習を含めたアドバイスを行ない、同一のサンプルを用いて第2次のコントロールサーベイを実施し、その結果を検証した。

3．血液バッグに残存する化学物質の同定法の確立と溶出量の測定

1）血液製剤の保存や輸血時に利用されているポリ塩化ビニル製の血液バッグへの使用頻度が高く、残留量も多いフタル酸ジ（2－エチルヘキシル）（DEHP）の新規分析法を構築し、DEHPの溶出挙動の解明を試みた。

2）製分献血時に使用されている6種類の採血キットから溶出する化学物質の量を調査した。

4．本研究班の目的に関連する個別研究

1）献血時の検査でHIV陽性と判定された血液のHIV抗体価、HIV RNA量の測定、およびHIVのサブタイピングを行なった。

2）血液の安全性向上に資することを目的として、ウイルス濃縮によるNATの高感度化のための基礎的検討を行なった。

C. 結果と考察

1．HCV、HIVの標準パネル血漿の作製

1）HCVの標準パネル血漿

完成したHCVの標準パネル血漿の構成は下記の通りである。

（1）HCV感染のphase:ウインドウ期、キャリア期、感染既往期、陰性対照血漿を網羅する計100本より成る。

（2）HCVのジエノタイプ：1a、1b、2a、2bの4種類を網羅した。

（3）HCV RNA量：最少10^2コピー/ml未満から10^7コピー/mlまでの範囲をカバーした。

（4）核酸増幅検査（NAT）によるHCV RNAの定性、定量値、および血清学的測定系によるHCV関連の抗原、抗体の定性、および定量値を記載した。

（5）NIBSCから分与を受けたWHOの標準品（HCV RNA1.0×10^5IU/ml）を陰性血漿により10^N倍づつ段階移釈し、パネル血漿の最終測定時にNATにより同時測定し、両者の測定値を対比、換算することが可能となるようにした。

2）HIVの標準パネル血漿

作製途上にある標準パネル血漿の構成は下記の通りである。

（1）HIV 感染の phase:HIV 感染のウインドウ期（1検体のみ）、キャリア期、および陰性対照血漿、計100本より成る。

（2）HIV のサブタイプ：A、B、Eの3種類。

（3）HIV RNA 量：最少 10^2コピー/ml未満から 10^6コピー/mlまでの範囲をカバー。

最終測定値を得る際には、国際標準品との同時測定を行ない、標準パネル血漿の HIV RNA の測定値（コピー/ml）と国際標準品の測定値（IU/ml）との対比、換算が可能となるようにする予定である。

2．NAT標準化のための多施設間でのコントロールサーベイの試行

核酸増幅検査（NAT）による HCV RNA 検査を日常検査に取り入れている計124施設の参加を得て、コントロールサーベイを実施した。

コントロールサーベイには、作製した HCV の標準パネル血漿の中から、ジエノタイプ 1a、1b、2b の3種、および陰性対照血漿を選び、参加施設に配布、測定結果を収集解析した後、問題点が見出された施設については、操作上の問題点の洗い出しと、改善のための介入による効果を評価した。なお、配布した HCV RNA 陽性の3検体は、いずれも 10^2コピー/ml～10^3コピー/mlとなるように調整した。

コントロールサーベイに参加した124施設のうち104施設では内部標準（インターナルコントロール：IC）を用いていた。

配布したコントロールサーベイ用の血漿、HCV のジエノタイプ 1a、2a、2b、での正答率はそれぞれ 97.6%、93.5%、97.6%であり計14件、3.8%に見落しが認められた。陰性対照血漿についての正答率は100%であり、偽陽性の答はゼロであった。

第1回目のサーベイで偽陰性の結果、もしくは定性的検査結果では正答であったものの極度に低い測定値の報告があった15施設中11施設のルチン検査に立ち合い、操作上の問題点等を抽出、整理して作成したチェックシートに従って問題点の改善のためのアドバイスを行った後に、第1回目と同一のコントロールサーベイ用血漿4検体を用いてフォローアップサーベイを実施した。その結果、全ての施設から正答を得、また第1回目のサーベイの全施設平均を上回るシグナル強度が得られ、検査実施者の作業手技が改善されたことを確認した。

3．血液バッグに残存する化学物質の同定法の確立と溶出量の測定

1）ポリ塩化ビニル製の血液バッグに残留する DEHP の分析法の確立と溶出量の測定

血液製剤の保存や輸血時に使用されているポリ塩化ビニル製の血液バッグに残留する化学物質のうち、最も使用頻度が高く、残留量も多いフタル酸ジ（2-エチルヘキシル）（DEHP）の新規分析法を構築し、溶出挙動の解明を行った。新規に構築した分析法では、DEHP、及びその代謝物である MEHP の同時分析が可能であることから、現在使用されている血液製剤78検体からの可塑剤の測定を行ない、残留量と暴露量の調査を行った、その結果、以下の事

項が明らかとなった。すなわち、(1) 血液製剤内でのDEHPからMEHPへの代謝率は20%以下であり、血液製剤を投与した場合、そのほとんどがDEHPとして体内に取り込まれる。(2) DEHPの溶出量は、ヒト全血で最も多く、次いで赤血球MAP、及び血小板の順であった。(3) DEHPの溶出量は血液製剤の保存期間によって経時的に増加する傾向が見られた。(4) 最も高濃度に検出された検体(DEHP：83.2 μg/ml)をもとに、400ml採血由来のヒト全血約456ml(抗凝固剤添加量を考慮)全量を投与したと仮定すると、1回の投与で厚生労働省「医薬品・医療器具安全情報No182 (2002)」で取り上げているTDI：40〜140 μg/kg weight/dayに達することが明らかとなった。このことは、今後血液製剤を利用するにあたり、リスクとベネフィトを十分に考慮する必要があることを示していると言える。

2）成分採血用キットから溶出する化学物質の種類と溶出量の測定

成分献血時に使用される成分採血キット6種類を用いて、溶出する化学物質の種類、溶出量を測定した。その結果、(1) 溶出する主な化学物質は、DEHP、2-EH、シクロヘキサノン、酢酸エチル、THF、MEKであり、これらの溶出濃度は、両腕法キットの方が片腕法キットより高い傾向を示すこと、(2) ヒト血液を用いた溶出実験から、成分献血時のドナーへの暴露量はDEHPが81〜2,190 μg、2-EHが15〜620 μg、シクロヘキサノンが198〜9,780 μgにのぼること、(3) これらの暴露量は、輸血を受ける患者の1/3以下であり、DEHPに関してはFDAの示したTI値(体重60kg)の1/16以下であること、が明らかとなった。

4．分担研究者による本研究班の目的に関連する研究

1）HIV陽性献血血液中のウイルス量およびHIVのサブタイプについて解析した結果、以下のことが明らかとなった。

(1) HIV抗体陽性の50検体は全例HIV-1抗体が陽性であり、HIV-2抗体は陰性である。

(2) HIV陽性の52検体のウイルス量は10^4コピー/ml以上の比較的ウイルス量の多い検体が33例(66%)と多く占め、10^5コピー/ml以上のウイルス量を示すものも5例(10%)認められた。

(3) HIVのサブタイプについてはサブタイプBが94%と大部分を占める一方、日本でも異性間性行為による感染例に多くみられるサブタイプA/Eが2%に、また、アフリカなどで流行しているサブタイプAとCが各1例に見出された。

なお、医療機関からの検査依頼検体の中から少数ではあるもののサブタイプD、F、G、A/Cも見出されており、今後、血液製剤の安全性確保をして行く上で、HIV-2とともに、これからの多様なサブタイプが存在することにも留意しておくことが重要であると考えられた。

2）核酸増幅検査(NAT)の検出感度向上のための基礎的検討

ポリエチレンイミン(PEI)磁気ビーズ、及びスルホン酸磁気ビーズを用いてウイルス濃縮に関する基礎的検討を行った。その結果、PEI磁気ビーズは主としてエンベロープ型ウイル

スに対して優れた濃縮効果を発揮すること、また、スルホン酸磁気ビーズはPEI磁気ビーズでは濃縮できなかった非エンベロープ型ウイルスにも濃縮効果を発揮することが明らかとなった。

これらの方法は、遠心操作が不要で、短時間のうちにウイルスを濃縮することができること、簡便性、迅速性にも優れていることから、100 μl～200 μlを出発検体とする従来のNATに比して、10倍量以上の出発検体に、ウイルス濃縮の過程を加えてNATを実施することにより実質的な検出感度の向上を図ることができる可能性を示すものであると言える。

D. 結論

安全な血液製剤を確保するための技術の標準化、および血液製剤の精度管理に関する研究、およびこれと関連する個別研究を行ない、以下の結果を得た。

1. HCVの標準管理血清を完成させた。
2. HIVの標準管理血清については完成の目処が立った。
3. 血液製剤の保存、輸血時、献血者からの採血時に使用されるポリ塩化ビニル製のバッグ等から溶出する化学物質の同定法の確立、種類の同定および溶出量の測定を行ない、それぞれの意義について考察した。
4. HIV陽性の献血血液をウイルス・血清学的手法により解析し、その特性について考察を加えた。
5. NATの検出感度向上のための基礎としてのウイルス濃縮法の基礎を確立した。

E. 知的財産権の出願・登録

なし

F. 研究発表、文献

（今井光信）

1) Fuat Kurbanov, Makiko Konndo, Yasuhiro Tanaka, Mariam Zalalieva, Masashi Mizokami, Mitsunobu Imai: Human Immunodeficiency Virus in Uzbekistan: Epidemiological and Genetic Analyses. AIDS Res and Hum Retroviruses ;19: 731 - 738 (2003)
2) 市川正孝、三田村敬子、山崎雅彦、川上千春、清水英明、渡邉寿美、今井光信、他：イムノクロマトグラフィー法と酵素免疫法を組み合わせた原理による新しいインフルエンザ迅速診断キット（エスプライン）の検討. 医学と薬学、49, 467-478 (2003)

（山口照英）

3) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Uchida E, Hayakawa T: The role of c-Myc on granulocyte colon-stimulating factor-dependent neutrophilic proliferation and differentiation of HL-60 cells. Biochem. Pharmacol. 66:133-140, 2003
4) Iwata,A., Satoh,K.,Murata,M., Hikata,M., Hayakawa,T., Yamaguchi,T.; Virus concentration using sulfonated magnetic beads to improve sensitivity in nucleic acid amplification tests. Biol. Pharm. Bull. 26, 1065-1069 (2003)
9) Kanayasu-Toyoda T, Yamaguchi T, Oshizawa T, Hayakawa T: CD31 (PECAM-1)-bright cells derived from AC133-positive cells in human peripheral blood as endothelial-precursor cells. J Cell. Physiol. 195:119-129, 2003.
10) Niimi, S., Oshizawa, T., Yamaguchi, T., Harashima, M., Seki, T., Ariga, T.,

Kawanishi, T., Hayakawa, T.:
Specific expression of annexin III in rat-small-hepatocytes.
Biochem. Biophy. Res. Commm., 300, 770-774 (2003)

11) Iwata,A., Satoh,K., Yamaguchi,T., Tomoda, A.;
Antiviral activity of 2-amino-4, 4a-dihydro-4a-7-dimethyl-3H-phenoxazine-3-one on polyiovirus.
Tohoku J. Exp. Med. 200, 161-165, 2003

12) Oshizawa,T., Yamaguchi1,T., Suzuki,K., Yamamoto,Y., Hayakawa;T.;
Possible Involvement of Optimally Phosphorylated L-plastin in Activation of Superoxide Generating NADPH Oxidase.
J. Biochem., in press

13) Sakurai F., Mizuguchi H., Yamaguchi T., Hayakawa T.;
Characterization of in vitro and in vivo gene transfer properties of adenovirus serotype 35 vector.
Mol. Ther., in press.

14) Koizumi,N., Mizuguchi,H., Sakurai,F., Yamaguchi,T., Watanabe,Y., Hayakawa,T.;
Reduction of natural adenovirus tropism to mice liver by fiber-shaft exchange in combination with both CAR- and v integrin-binding ablation.
J Virol. in press

15) Satoh,K., Iwata,A., Murata,M., Hikata,M., Hayakawa,T., Yamaguchi,T.;
Virus Concentration Using Polyethyleneimine-conjugated Magnetic Beads for Improvement of Sensitivity in Nucleic Acid Amplification Tests.
J Virol, Methods, 114, 11-19, 2003

16) Ishii-Watabe1,A., Uchida,E., Iwata,A., Nagata,R., Satoh,K., Fan,K., Murata,M., Mizuguchi,H., Kawasaki,N., Kawanishi,T., Yamaguchi,T., Hayakawa,T.;
Detection of Replication-Competent Adeno - viruses Spiked into Recombinant Adeno-virus Vector Products by Infectivity- PCR Combined with Glass Beads-Based DNA Extraction.
Mol. Therapy, 8, 1009-1016 (2003)

17) Tomofumi Fujino, Yoji Sato, Mizuho Une, Toshie Kanayasu-Toyoda, Teruhide Yamaguchi, Koichi Shudo, Kazuhide Inoue, and Tomoko Nishimaki-Mogami;
In vitro farnesoid X receptor ligand sensor assay using surface plasmon resonance and based on ligand-induced coactivator association.
J Steroid. Biochem. Molec. Biol. In press

（竹森利忠）

23) Inouye, K., Ito, T., Fujimaki, H., Takahahsi, Y., Takemori, T., Pan, X., Tohyama, C. and Nohara, K.;
Suppressive effects of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the high-affinity antibody response in C57BL/6 mice.
Toxicological Sci. 74: 315-324, 2003

24) Yoshizawa, I., Mizuochi, T., Ogata, A., Murakami, M., Yagita, H., Takahashi, Y., Mizuochi, T., Takemori, T. and Tsunetsugu - Yokota, Y;
Studies on the generation and maintenance of mucosal Cytotoxic T Lymphocytes against human immunodeficiency virus type-1 Gag in mice.
Aids Res. Hum. Retro. 19: 469-479, 2003

25) Fukuda, K., Yoshida, H., Sato, T., Furumoto, T., Mizutani-Koseki, Y., Suzuki, Y., Saito, Y., Takemori, T., Kimura, M., Sato, H., Taniguchi, M., Nishikawa, S., Nakayama, T. and Koseki, H.;
Mesenchymal expression of Foxll, a winged helix transcriptional factor, regulates generation and maintenance of gut-associated lymphoid organs.
Dev. Biol. 255: 278-289, 2003

26) Kondo, E., Wakao, H., Koseki, H., Takemori, T., Kojo, S., Harada, M., Takahashi, M., Sakata, S., Shimizu, C., Ito,

T., Nakayama, T. Taniguchi, M.;
Expression of recombination-activating gene in mature peripheral T cells in Peyer's patch.
Int. Immunol., 15: 393-402, 2003

27) Tamura, Y., Kawaguchi, J., Serizwa, N., Hirahara, K., Shiraishi, A., Nigi, H., Taniguchi, Y., Toda, M., Inouye, S., Takemori, T. and Sakaguchi, M.;
Analysis of sequential immunoglobulin E-binding epitope of Japanese cedar pollen allergen (Cry j 2) in human, monkeys and mice.
Clin. Exp. All y erg33: 211-217, 2003

(中澤裕之)

38) K. Kato, S. Shoda, M. Takahashi, N. Doi, Y. Yoshimura and H. Nakazawa:
Determination of three phthalate metabolites in human urine using on-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry.
J. Chromatogr. B, 788, 407-411 (2003)

39) K. Inoue, M. Kawaguchi, F. Okada, Y. Yoshimura and H. Nakazawa:
Column-switching high-performance liquid chromatography ≷ electrospray mass spectrometry coupled with on-line of extraction for the determination of mono- and di-(2-ethylhexyl) phthalate in blood samples.
Anal. Bioanal. Chem. 375, 527-533 (2003)

40) K. Kato, T. Yamauchi, K. Higashiyama and H. Nakazawa:
High throughtput analysis of di-(2-ethylhexyl) phthalate metabolites in urine for exposure assessment.
J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 26, 2151-2160 (2003)

41) K. Inoue, T. Higuchi, F. Okada, H. Iguchi, Y. Yoshimura, A. Sato and H. Nakazawa:
The validation of column-switching LC/MS as a high-throughput approach for direct analysis of di(2-ethylhexyl) phthalate released from PVC medical devices in intravenous solution.
J. Pharm. Biomed. Anal. 31, 1145-1152 (2003)

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業）
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
分担研究報告書

核酸増幅検査（NAT）の技術の標準化のために資する標準パネル血漿（HCV、HIV）の作製

分担研究者　吉澤　浩司　広島大学大学院　疫学・疾病制御学

研究協力者（班友：作業部会メンバー）

玉造　滋	（株）ロシュ・ダイアグノスティックス	遺伝子診断開発グループ
山田　徹	（株）ダイナボット総合研究所	学術部
矢萩　則夫	（株）オーソ・クリニカル・ダイアグノスティックス	開発部
皆川　英孝	（株）富士レビオ	商品開発支援グループ
柚木　久雄	日本赤十字社	中央血液センター　NAT部
山中　烈次	日本赤十字社	血液事業部
飯田　俊二	日本赤十字社	血液事業部
松倉　晴道	大阪府赤十字血液センター	試薬製造部
水井　正明	広島県赤十字血液センター	技術部
今井　光信	神奈川県衛生研究所	ウイルス部
田中　純子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
片山　恵子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
熊谷　純子	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
小宮　裕	広島大学大学院	疫学・疾病制御学
山口　照英	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部
竹森　利忠	国立感染症研究所	免疫部

研究要旨

３年計画の３年目にあたる本年度は、１年目、２年目に引き続き核酸増幅検査（NAT）の標準化に資することを目的とした標準パネル血漿作製のための作業を行なった。

B型肝炎ウイルス（HBV）検査の標準化に資するパネル血漿は昨年度に完成をみたことから、本年度はC型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査の標準化に資するパネル血漿作製の作業を行なった。

1．HCVについては、1）HCV感染のウインドウ期、2）キャリア期、3）感染既往期、および（4）陰性対照血漿から成る計100本の標準パネル血漿を完成した。また、WHOの標準品（HCV RNA 1.0×10^5IU／㎖）と完成した標準化パネル血漿に表示したHCV RNA量（コピー／㎖）との換算を可能にする表を添付した。

2．HIVについては、1）HIV感染のウインドウ期、2）キャリア期、3）陰性対照血漿から成る計100本の標準パネル候補血漿を収集し、最終測定、

WHOの標準品との換算表を作製する途上にあり、完成の目処が立った状態にある。

A. 研究目的

核酸増幅検査（NAT）の技術標準化のために用いる標準パネル血漿を作製することを目的とする。

HBVについては、すでに完成したことから、今年度はHCVとHIVを対象ウイルスとする。また、HBV、HCV、HIVの3種類のウイルスに関連する全てのマーカーが陰性である陰性対照および稀釈用血漿を確保することを目的とする。

標準パネル血漿が完成した段階で、NIBSCより分与を受けたWHOの標準品と同時測定を行ない、それぞれのウイルスの測定値と世界標準品に表示されている測定値との整合（calibration）を可能にするための同時測定により得られた測定値を付した換算表を添付した。

B. 研究方法

1．標準パネル候補血漿の第1次の選択

日本赤十字社血液事業部との協力の下に、新鮮凍結血漿（FFP、200 mℓ又は400 mℓ）を下記の要領で選択した。

1）HCV用標準パネル候補血漿

HCV感染のウインドウ期、キャリア期、感染既往期の血漿が適切な数ずつ含まれるように全体のバランスを考慮して（100＋α）本選択した。HCVのジェノタイプは国内に存在する代表的なもの（1b、2a、2bおよび1a）の計4種類を網羅するように、またHCV RNA量は最少10^2コピー／mℓから10^7コピー／mℓまでの範囲をカバーするように選択した。

2）HIV用標準パネル候補血漿

HIV感染のウインドウ期の血漿1本およびHIV感染のキャリア期の血漿99本、計100本を選択した。HIVのサブタイプは、これまでに国内の献血者から見出された全て（サブタイプA、B、E）を網羅するように選択した。

3）陰性対照及び稀釈用陰性血漿

S-ALT値がスクリーニングレベル（60IU／ℓ）を越えることからヒトに使用できなかった新鮮凍結血漿のうち、400 mℓ献血由来のもの、成分献血由来のもの（血漿量の多いもの）を優先して選択した。

2．標準パネル血漿の選別、作製手順

1）第1次の測定と候補血漿の第1次の選別

標記の研究協力者が、分担して測定した結果を収集、解析し、分担研究者全員の参加の下に、ウイルス感染の各期（ウインドウ期、キャリア期、感染既往期など）、ウイルスのジェノタイプ（サブタイプ）、ウイルス核酸量、血清学的マーカー等が全体の中でバランスよく分散することを考慮して候補血漿の第1次の選別を行なった。

2）標準パネル血漿選択のための第2次の測定

第1次の選別を終えた各候補血漿をそれぞれバッグから遠心管に移して、均質になるようによく撹拌後、遠心してフィブリンを除去。それぞれの血漿を1.2×100本ずつに分注、残余は「バルク」として－80℃のフリーザー中に保存した。

以上のようにフィブリンを除去、均質化した後に分注した血漿をセットとして（100本＋α／1セット）各分担測定者に送付し、最終測定を行なった。最終測定時にWHOの標準品を、HBV、HCV、HIVに関連する全てのマーカーが陰性の新鮮凍結血漿を用いて10^N倍段階稀釈して同時測定した。

3）標準パネル血漿の抽出とWHOの標準品の測定値との整合

最終測定の結果を収集、整理し、分担測定者全員の参加の下に、それぞれの測定系による測定値が可能な限り近似する検体を抽出して最終的な標準パネル血漿（陽性血漿）として選別し、これに陰性対照血漿を適宜追加して計100本の「標準パネル血漿」とした。また末尾に、WHOの標準品の測定値（IU／mℓ）と各分担測定者による同時測定値（コピー／mℓ）とを一覧として表示し、相互に対比して換算できるようにした。

C. 結果と考察

1．HCV用標準パネル血漿

完成したHCVの標準パネル血漿一覧を表1に示す。末尾には、WHOの標準品の同時測定値を添付した。

2．HIV用標準候補パネル血漿

完成途上にある（第1次の測定を終了した）HIV用標準候補パネル血漿一覧を表2に示す。WHOの標準品は、最終測定時に同時測定する予定である。

なお、完成した標準パネル血漿は、それぞれの検体ごとに各100本ずつ分注し（HIVについては量的に不足する検体も生ずる見込みである）残余の血漿は消費による不足分が生じた場合の補充用「バルク」として別途－80℃にて保存した。また、HBV、HCV、HIVに関連する全てのマーカーが陰性の新鮮凍結血漿も十分量確保した。

なお、本研究班が標準パネル血漿を作製するにあたって用いた新鮮凍結血漿は、元来、日本赤十字社においてヒトへの輸注用製剤として、献血された血液をもとに調製されたものであるが、HBV、HCV、HIVのいずれかのマーカーが陽性、あるいはS-ALT値がスクリーニングレベルを越えていたことからヒトへの使用ができなかったものである。

本研究班は、正規の手続を経た上で、日本赤十字社血液事業部から、これらの血漿の譲渡を受けて、標準パネル血漿を作製した。

D. 知的財産権の出願・登録

なし

E. 研究発表、文献

表 1

核酸増幅検査（NAT)標準化のための 標準パネル血漿（HCV用） - 1/6

パネル番号	HCV RNA			HCV Core Ag			HCV Ab			日赤	ロシュ			オーソ							富士レビオ						
	ロシュ	日赤		オーソ			富士レビオ	アボット			AMPLINAT HBV/HCV/HIV-1			HCV Antibody							HCVAb		HCV core Ab		HCV core Ag		HCV genotype
								AxSYM HCV II	HCV PHA					Ortho HCV Ab ELISA 3	Chiron RIBA HCV3.0 SIA						ルミパルス		ルミパルス		ルミパルス		
	IU/ml	copies/ml	Genotype	オーソ HCV抗原 ELISA テスト 44.4fM以上陽性	ルミパルス オーソ HCV抗原 50fM以上陽性	オーソ HCV抗原 IRMA テスト 20fM以上陽性	HCV PA(2")	S/CO(陽性≧1.0)	Titer (2") 陽性≧5	HCV PA (2")	dRn	IC-dRn	判定	(S/C) 陽性：S/C≧1.0	c100p (NS4)	c33c (NS3)	c22p (core)	NS5	SOD	判定	C.O.I.：1以上を陽性	判定	C.O.I.	判定	fmol/L	判定	SRL genotype
P2-001	4.2×10^4	5.6×10^4	II(1b)	80	81	60	陰性	0.42	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.2		0.1		67.8		not detected
P2-002	2.1×10^6	1.7×10^7	III(2a)	21038	6860	13254	陰性	0.29	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		3987.1		2a
P2-003	4.0×10^6	6.1×10^7	IV(2b)	51884	44001	41247	陰性	0.28	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		55854.5		2b
P2-004	4.9×10^6	8.5×10^7	IV(2b)	47246	49025	34391	陰性	0.64	<3		-	-	na	0.07	-	-	2+	-	-	保留	0.2		3.1	+	57472.5		2b
P2-005	2.9×10^6	5.8×10^7	III(2a)	37581	29663	17413	陰性	0.30	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		32006.3		2a
P2-006	2.9×10^6	3.6×10^7	III(2a)	25625	19597	15345	陰性	0.32	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		25699.2		2a
P2-007	3.5×10^6	7.4×10^6	IV(2b)	25590	22892	19202	陰性	0.28	<3		-	-	na	0.05	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		24216.0		2b
P2-008	3.2×10^6	1.6×10^6	IV(2b)	21658	23313	12821	陰性	0.33	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		39843.1		2b
P2-009	2.4×10^6	8.4×10^6	II(1b)	6192	4406	2585	陰性	0.32	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		5391.7		1b
P2-010	3.7×10^6	5.3×10^7	III(2a)	40465	23850	22443	陰性	0.27	<3		-	-	na	0.06	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		26557.8		not determined
P2-011	6.0×10^4	1.9×10^5	III(2a)	169	64	83	陰性	0.80	<3		-	-	na	0.06	-	-	-	-	-	陰性	0.2		0.1		77.4		2a
P2-012	1.3×10^7	6.7×10^7	III(2a)	49568	16536	21721	陰性	0.75	<3		-	-	na	0.05	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		20854.7		2a
P2-013	4.6×10^6	4.9×10^7	III(2a)	34542	12407	15229	陰性	0.66	<3		-	-	na	0.05	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		14301.2		2a
P2-014	7.2×10^4	5.1×10^5	II(1b)	362	178	225	陰性	0.30	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		170.8		1b
P2-015	1.4×10^5	4.8×10^5	IV(2b)	400	419	321	陰性	0.35	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		443.3		not detected
P2-016	1.9×10^5	8.9×10^5	II(1b)	1293	1122	896	陰性	0.31	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		1028.8		1b
P2-017	2.4×10^6	1.3×10^7	IV(2b)	10460	8524	6944	陰性	0.21	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		10346.2		2b
P2-018	8.1×10^4	1.8×10^5	II(1b)	198	185	125	陰性	0.28	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		216.8		1b
P2-019	3.6×10^3	4.5×10^3	II(1b)	11	5	4	7	62.97	4		-	-	na	4.46	-	±	-	-	-	陰性	13.9	+	0.1		11.2	−	not detected
P2-020	3.5×10^6	1.2×10^7	III(2a)	15154	8932	7967	陰性	23.74	6		-	-	na	6.29	-	±	4+	-	-	保留	2.5	+	51.7	+	10579.6		2a

厚生労働省　医薬安全総合研究事業
「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班
2003年11月

核酸増幅検査（NAT)標準化のための
標準パネル血漿（HCV用） - 2/6

	HCV RNA			HCV Core Ag			HCV Ab			日赤	ロシュ			オーソ							富士レビオ						
	ロシュ	日赤		オーソ			富士レビオ	アボット			AMPLINAT HBV/HCV/HIV-1			HCV Antibody							HCVAb		HCV core Ab		HCV core Ag		HCV genotype
								AxSYM HCV II	HCV PHA					Ortho HCV Ab ELISA 3	Chiron RIBA HCV3.0 SIA						ルミパルス		ルミパルス		ルミパルス		
パネル番号	IU/ml	copies/ml	Genotype	オーソ HCV抗原 ELISA テスト 44.4fM以上陽性	ルミパルス オーソ HCV抗原 50fM以上陽性	オーソ HCV抗原 IRMA テスト 20fM以上陽性	HCV PA(2^n)	S/CO(陽性≧1.0)	Titer (2^n) 陽性≧5	HCV PA (2^n)	dRn	IC-dRn	判定	(S/C) 陽性：S/C≧1.0	c100p (NS4)	c33c (NS3)	c22p (core)	NS5	SOD	判定	C.O.I.：1以上を陽性	判定	C.O.I.	判定	fmol/L	判定	SRL genotype
P2-021	6.5×10^{2}	8.3×10^{3}	II(1b)	14	5	9	陰性	0.22	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		15.1	−	not detected
P2-022	2.7×10^{6}	4.5×10^{7}	II(1b)+III(2a)	22755	24477	16006	陰性	0.22	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		30189.1		2a
P2-023	1.7×10^{6}	2.6×10^{7}	II(1b)	16007	11049	9134	陰性	9.43	<3		-	-	na	3.96	-	-	4+	-	-	保留	0.4		9.0	+	13089.5		1b
P2-024	6.1×10^{5}	9.0×10^{6}	II(1b)	4402	3728	2361	陰性	0.38	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		3673.7		1b
P2-025	4.7×10^{6}	5.2×10^{7}	III(2a)	34599	10368	16565	陰性	0.26	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		19533.1		2a
P2-026	5.7×10^{6}	6.9×10^{7}	IV(2b)	49444	37185	31858	陰性	0.43	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		147058.0		2b
P2-027	4.9×10^{6}	1.2×10^{8}	III(2a)	46799	21256	22265	陰性	0.30	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.3		18129.8		2a
P2-028	3.5×10^{6}	6.4×10^{7}	III(2a)	23189	21455	13408	陰性	0.36	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		17929.6		2a
P2-029	4.9×10^{6}	2.4×10^{6}	III(2a)	50423	42428	27736	陰性	0.29	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		66685.0		2a
P2-030	5.3×10^{6}	1.2×10^{8}	II(1b)	79057	52105	36173	陰性	0.36	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		79869.5		1b
P2-031	7.1×10^{2}	9.0×10^{2}	II(1b)	9	4	5	陰性	0.20	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		2.8	−	not detected
P2-032	7.7×10^{6}	6.9×10^{7}	II(1b)	63618	42915	34067	陰性	0.22	<3		-	-	na	0.04	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		82322.0		1b
P2-033	3.8×10^{6}	2.9×10^{7}	II(1b)	20813	20544	7771	陰性	0.32	<3		-	-	na	0.05	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		23451.5		1b
P2-034	4.1×10^{5}	9.0×10^{5}	IV(2b)	1075	1216	924	陰性	0.34	<3		-	-	na	0.05	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		1978.3		2b
P2-035	3.6×10^{5}	1.9×10^{6}	II(1b)	5953	5940	4508	陰性	0.22	<3		-	-	na	0.03	-	-	-	-	-	陰性	0.1		0.1		9339.4		1b
P2-036	検出せず			0	1	2	5	2.01	6	5	-171.8	2432.5	−	1.6	±	±	3+	−	−	保留	1.6	+	1.2	+	2		
P2-037	検出せず			7	3	1	5	2.23	6	5	-209.6	1965.6	−	2.2	−	1+	3+	−	−	陽性	1.8	+	2.5	+	4.4		
P2-038	検出せず			8	9	2	5	3.17	7	5	-194.3	1670.0	−	3.8	±	±	4+	−	−	保留	1.6	+	5.3	+	0		
P2-039	検出せず			4	1	3	5	2.06	5	5	-222.9	2084.4	−	1.4	±	±	2+	−	−	保留	1	+	0.6		12.3		
P2-040	検出せず			0	4	3	5	5.37	7	5.5	-221.3	1749.2	−	3.6	3+	1+	4+	−	−	陽性	3.2	+	4.9	+	7.5		

厚生労働省　医薬安全総合研究事業
「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班
2003年11月

核酸増幅検査（NAT)標準化のための
標準パネル血漿（HCV用） - 3/6

	HCV RNA			HCV Core Ag			HCV Ab			日赤	ロシュ			オーソ							富士レビオ						
														HCV Antibody							HCVAb		HCV core Ab		HCV core Ag		HCV genotype
	ロシュ	日赤		オーソ			富士レビオ	アボット		HCV PA (2ⁿ)	AMPLINAT HBV/HCV/HIV-1			Ortho HCV Ab ELISA 3 (S/C) 陽性：S/C≧1.0	Chiron RIBA HCV3.0 SIA						ルミパルス		ルミパルス		ルミパルス		
パネル番号	IU/ml	copies/ml	Genotype	オーソ HCV抗原 ELISA テスト 44.4fM以上陽性	ルミパルス オーソ HCV抗原 50fM以上陽性	オーソ HCV抗原 IRMA テスト 20fM以上陽性	HCV PA(2ⁿ)	AxSYM HCV II S/CO(陽性≧1.0)	HCV PHA Titer (2ⁿ) 陽性≧5		dRn	IC-dRn	判定		c100p (NS4)	c33c (NS3)	c22p (core)	NS5	SOD	判定	C.O.I.：1以上を陽性	判定	C.O.I.	判定	fmol/L	判定	SRL genotype
P2-041	検出せず			1	1	4	5	3.85	7	5.5	-242.3	1378.6	-	4.1	±	±	4+	-	-	保留	1.9	+	6.5	+	0		
P2-042	検出せず			2	9	3	5	3.77	7	5.5	-220.1	1047.2	-	4.5	1+	±	4+	-	-	陽性	1.4	+	4.7	+	8.3		
P2-043	検出せず			5	5	4	6	2.23	6	5.5	-200.0	2084.3	-	1.2	±	±	1+	-	-	保留	1.3	+	0.9		8.3		
P2-044	検出せず			5	6	2	4	4.51	7	5.5	-228.7	2127.0	-	4.6	±	±	4+	-	-	保留	2.2	+	7.3	+	0		
P2-045	検出せず			6	1	1	5	2.68	6	5.5	-233.0	1830.1	-	1.8	±	±	4+	±	-	保留	1.4	+	2.7	+	2		
P2-046	検出せず			3	6	3	6	2.69	7	5.5	-238.8	2404.0	-	1.6	-	±	3+	±	-	保留	1.3	+	2.2	+	12.3		
P2-047	検出せず			4	12	3	6	6.27	8	6	-149.9	2081.3	-	4.6	1+	1+	4+	-	-	陽性	2.8	+	6.0	+	0		
P2-048	検出せず			0	8	1	5	5.55	7	6	-231.4	2250.2	-	4.3	-	1+	4+	2+	-	陽性	2.2	+	4.7	+	5.9		
P2-049	検出せず			0	9	1	5	3.25	7	6	-227.3	2783.7	-	2.3	±	1+	2+	-	-	陽性	1.5	+	0.9		1.2		
P2-050	検出せず			3	1	2	6	3.73	8	6	-216.8	2350.8	-	3.9	-	±	4+	-	-	保留	1.7	+	5.4	+	4.4		
P2-051	3.1×10^6	2.3×10^7	Ⅳ(2b)	14414	20082	12792	14	104.34	15	12↑	-	-	na	6.3	4+	4+	4+	4+	-	陽性	68.6	+	65.1	+	16471.4	+	2b
P2-052	検出せず			2	11	4	6	1.61	6	6.5	-150.8	788.8	-	1.2	±	1+	±	-	-	保留	1.1	+	0.1		9.1		
P2-053	検出せず			8	4	3	7	5.37	9	6.5	-280.1	2685.4	-	5.0	±	1+	4+	1+	-	陽性	2.9	+	9.0	+	8.3		
P2-054	検出せず			7	9	2	6	3.30	6	6.5	-153.4	2000.7	-	2.6	-	±	1+	-	-	保留	2	+	0.9		7.5		
P2-055	検出せず			2	4	2	6	3.98	7	6.5	-269.8	2537.4	-	3.0	-	±	4+	±	-	保留	1.5	+	2.8	+	0		
P2-056	検出せず			0	0	2	6	5.62	8	7	-157.8	1510.4	-	1.7	1+	1+	4+	-	-	陽性	2.1	+	4.6	+	0		
P2-057	検出せず			0	0	4	6	7.78	7	7	-228.4	2031.3	-	3.4	-	1+	3+	-	-	陽性	3.8	+	2.3	+	2.8		
P2-058	検出せず			2	4	4	7	10.86	9	7	-152.8	1410.0	-	6.0	-	1+	4+	1+	-	陽性	7.1	+	16.9	+	0		
P2-059	検出せず			10	0	4	6	3.79	7	7	-238.2	2731.8	-	1.4	1+	1+	3+	-	-	陽性	2	+	3.2	+	6.7		
P2-060	検出せず			4	5	2	7	20.87	12	7	-225.1	820.7	-	6.3	1+	1+	4+	-	-	陽性	8.4	+	67.8	+	2.8		

厚生労働省　医薬安全総合研究事業
「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化および血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班
2003年11月