

200838059A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等

レギュラトリーサイエンス総合研究事業

血液製剤の安全性向上のために実施される  
肝炎ウイルス等検査法の精度管理評価に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 水澤 左衛子

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等

レギュラトリーサイエンス総合研究事業

血液製剤の安全性向上のために実施される  
肝炎ウイルス等検査法の精度管理評価に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 水澤 左衛子

平成21（2009）年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
血液製剤の安全性向上のために実施される肝炎ウイルス等検査法の 精度管理評価法に関する研究 研究代表者：水澤 左衛子	1
(資料)第2回HBV-NAT等感染症検査に係るコントロールサーベイ実施要綱 (資料)第3回HBV-NAT等感染症検査に係るコントロールサーベイ実施要綱(案)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	19

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
血液製剤の安全性向上のために実施される肝炎ウイルス等検査法の精度管理評価に関する研究  
総括研究報告書

研究代表者：水澤左衛子 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 主任研究官  
協力研究者：山口 照英 国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 部長  
水落 利明 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長  
岡田 義昭 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長  
第二回 NAT コントロールサーベイ打ち合わせ会

血液製剤を介した肝炎等ウイルス感染にかかわる安全性確保対策は社会的に重要な課題である。現在、NAT ガイドラインと遡及調査ガイドラインに基づいて血液製剤製造販売業者等や民間の衛生検査所でウイルスの核酸増幅試験(NAT)を実施しているが、NAT の精度管理は当事者にゆだねられてきた。そこで、本研究において第三者機関として国立感染症研究所が参画してコントロールサーベイを実施し、参加施設が性状の明らかな同一の試料を測定することにより、科学的なデータに基づいた NAT の精度管理の実情を把握することを目的とする。平成17 - 19年度に国内標準品を用いて B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) とエイズウイルス (HIV) の NAT の感度に関するコントロールサーベイを実施した。さらに、NAT の特異性を把握する必要があることから、本研究においてはウイルスの genotype や subtype の違いを考慮に入れた検出性能の検討を行うことを目的として HBV 及び HCV の genotype パネル並びに HIV subtype パネルを用いたコントロールサーベイを実施する。

本年度は昨年度に実施した HIV-NAT コントロールサーベイの結果の解析を行った。HIV-NAT サーベイには合計 11 機関 15 施設が参加し、延べ 20 セットの測定が実施され、全施設が結果を提出した。陽性コントロール (10,000IU/mL) と陰性コントロール (陰性血漿) を全て正しく判定できた。製造販売業者等が実施する HIV-NAT の精度管理は概ね良好であった。NAT ガイドラインでは 95%検出感度の 3 倍量のウイルスを含む陽性コントロールを用いることを推奨している。目標とする感度 100IU/mL の 3 倍に相当する 300IU/mL の検体の検出率は延べ 15 施設全体で 44/45 (98%) であった。一施設において 300IU/mL の検体の検出率が 2/3 であったが、100IU/mL の検体の検出率が 2/3 であることから当該施設においても 100IU/mL の検体の検出は可能であることが示された。よって、全施設において目標とする 100IU/mL を 95%検出すべく NAT の精度管理が実施されていることが確認できた。100IU/mL の検体を 3/3 検出した施設は 10 施設 (67%)、2/3 以上検出した施設は 13 施設 (87%) であった。衛生試験所の 3 社 3 施設と試薬メーカーが定量診断薬キット HIV モニターの標準法または高感度で測定した。3000IU/mL の検体の検出率は標準法で 5/6 (83%)、高感度法で 9/9 (100%) だった。高感度法では 1000IU/mL の検体の検出率も 9/9 (100%) であった。HBV genotype NAT コントロールサーベイについては実施要綱 (案) とパネル構成 (案) を作製し、希釈用血漿の譲渡をうけて、実施の準備を整えた。

## A. 研究目的

「血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査（NAT）の実施に関するガイドライン」（平成16年7月、NATガイドライン）及び「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」（平成17年3月、遡及調査ガイドライン）が発せられ、当該施設でのNATのバリディションと精度管理が求められるようになった。また、国際標準品に基づいたHCV、HBV及びHIVの3つのウイルスの国内標準品が作製され、ウイルスパネルの作製も進んでいることから、性状の明らかな同一の試料を使用したコントロールサーベイの実施が可能になった。薬事・食品衛生審議会血液特別事業部会安全技術調査会（以後、調査会とよぶ）の指示に基づいてHBV、HCV及びHIV検出のためのNATについてコントロールサーベイの実施が調査会の山口照英委員（国立医薬品食品衛生研究所部長）に付託され、国立感染症研究所が検体の作製と配布及び結果の解析を担当することになった。

NATコントロールサーベイを実施する目的はこれら3つのウイルスのNATの感度が4課長通知で目標とする100IU/mLを達成するように当該施設において適切に精度管理されているかその実情を把握することにある。

平成17-19年度に国内標準品を用いてHBV、HCV及びHIVのNATの感度に関するコントロールサーベイを実施した（厚生労働科学研究費助成金「輸血用血液製剤の安全性向上に関する研究」研究班）。その結果、全ての参加施設においてHBV-NATとHCV-NATで感度100IU/mLを達成していることを確認した。さらに、NATの特異性を把握する必要があることから、本研究においてはウイルスのgenotypeやsubtypeの違いを考慮に入れた検

出性能の検討を行うことを目的としてHBVとHCVのgenotypeパネル並びにHIV subtypeパネルを用いたコントロールサーベイを順次実施する。

今年度は、昨年度に実施したHIVの感度パネルを用いたNATコントロールサーベイの結果を解析するとともに、HBV genotypeパネルを用いた第三回NATコントロールサーベイを推進することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1. HIV-NAT コントロールサーベイ

#### （1）実施組織

調査会の山口照英委員を座長とし、厚生労働省血液対策課が事務局を担当、国立感染症研究所が検体の作製と配布及び結果の解析を担当した。学識経験者、日本赤十字社血液事業本部、サーベイ参加機関、試薬メーカーを加えた打ち合わせ会において実施要綱の検討と結果の確認を行った。結果は調査会に報告される。

#### （2）参加施設

血漿分画製剤の国内製造業者4社及び輸入販売業者2社の製造元。衛生検査所は自由参加、試薬メーカーはオブザーバー参加とした。

#### （3）対象とする検査

HIV-NATを対象とした。

#### （4）材料と方法

検体：国立感染症研究所がHIV-RNA国内標準品(HIV-1 Subtype B)を血漿で希釈して、次の通り濃度の異なる7検体と陰性血漿1本の8検体からなる希釈系列パネルを作製し、参加施設に分注量1mLのブラインド化したパネル検体3組を送付した。一回の測定に必要な検体の容量を事前に調査し、1mLよりも多量の検体が必要な場合には必要量を送付した。

検体番号	濃度(IU/mL)
28	10000
24	3000
21	1000
27	300
23	100
26	30
25	10
22	0

#### (5) 試験法と測定

製造販売業者等においては NAT ガイドラインに基づいてバリデートされ現に実施している試験法を対象とした。衛生検査所では HIV-NAT 体外診断薬の定量試験法を対象とした。日をかえて3回測定し、測定日ごとに新しい検体を融解して用いた。同じ検体の測定は1回限りとし、原則として再測定及び多重測定は行わないこととした。

#### (6) 結果の記載方法と提出

定性試験では陽性/陰性を記載した。定量試験では測定値を記載した。参加機関は試料を受け取り後50日以内に測定結果を厚生労働省医薬食品局血液対策課に提出することとした。

#### (7) 結果の解析

国立感染症研究所において解析した。

#### (8) 病原体の取扱い

検体の配布は国立感染症研究所病原体等安全管理規程に従った。

### 2. HBV genotype NAT コントロールサーベイ

血液のウイルス安全性に関する専門家と相談してパネル構成案を作成した。過去に実施した NAT コントロールサーベイの実施要綱に準じて実施要綱(案)を作成した。

(倫理面の問題) 本研究においては国内標準品と日本赤十字社血液センターより承認

を受けて譲渡された血漿とを用いるために倫理面の問題はない。

### C. 結果

#### 1. HIV-NAT コントロールサーベイ

##### (1) 参加施設 (表1)

製造販売業者等6社、民間の衛生検査所3社、公的機関1機関、試薬メーカー1社の合計11機関14施設が参加した。一つの機関が複数の施設で測定を実施した内訳は次の通りである。国内製造販売業者等4社のうち1社では NAT を実施している全3施設が参加した。海外の製造販売業者等2社においてはそれぞれのヨーロッパの1施設と米国内で NAT を実施している共通の1施設が参加した。検体を送付したすべての施設が15セットの測定結果を提出した。

##### (2) 試験法 (表2)

製造販売業者等は各社で採用している HIV-NAT で、衛生検査所では HIV-NAT 体外診断薬の定量試験法で測定した。

製造販売業者等においては7種類の定性試験法が用いられ、その内訳は次の通りであった。延べ6施設(試薬メーカー1、公的機関1を含む)がスクリーニング試薬であるコバアンプリスクリーン HIV テスト v1.5 (アンプリスクリーン HIV) で測定した。1施設が cobas s201; TaqScreen MPX

(TaqScreen MPX)、1施設が Procleix Ultrio ABD キット (TMA 法)、延べ6施設と試薬メーカー1社が自家法で測定した。自家法は合計4種類であった。

衛生検査所においては定量法の体外診断薬アンプリコア HIV-1 モニター v1.5w (HIV モニター) が用いられた。1社が標準法で、2社が高感度で測定し、試薬メーカーは標準法と高感度法の両方で測定した。

(3) 製造販売業者等が実施している試験法の感度 (表3)

6社9施設がそれぞれ原料プールにおいて実施している HIV・NAT 法で測定した。用いた測定法はアンプリスクリーン HIV、

TaqScreen MPX、TMA 法及び4種類の自家法の合計7種類であった。アンプリスクリーン HIV と自家法 A は試薬メーカーも測定した。NAT ガイドラインでは95%検出感度の3倍量のウイルスを含む陽性コントロールを用いることを推奨している。目標とする感度100IU/mLの3倍に相当する300IU/mLの検体の検出率は延べ15施設全体で44/45

(98%)であった(表3)。施設ごとの300IU/mLの検体の検出率は1施設(自家法D)を除いた全施設で3/3であった。300IU/mLを1回検出できなかった施設は100IU/mLの検体を2/3検出できた。施設ごとの100IU/mLの検体の検出率は3/3検出した施設が10施設(67%)、2/3以上検出した施設が13(施設(87%)だった(図1)。

全体として陽性コントロール

(10,000IU/mL)と陰性コントロール(陰性血漿)を正しく判定できた。陽性コントロールの検出率は45/45(100%)であった。陰性コントロールは44/45(98%)が陰性と判定され、1回は内部コントロール陰性のため試験不成立であった。同様の理由で陽性検体の測定不成立が1回あったので、試験不成立の頻度は2/360(0.6%)であった(表3)。

(4) 衛生試験所が実施している試験法の感度 (表4)

3社3施設と試薬メーカーが定量診断薬キット HIV モニターの標準法または高感度法で測定した。陽性コントロール(10,000IU/mL)と陰性コントロール(陰性血漿)を全て正しく判定できた。不成立となった測定は無かった。

3000IU/mLの検体の検出率は標準法で5/6(83%)、高感度法で9/9(100%)あった。高感度法では1000IU/mLの検体の検出率も9/9(100%)であった。

## 2. HBV genotype NAT コントロールサーベイ

### (1) 実施要綱(案)の作製

過去に実施した NAT コントロールサーベイを参考にして実施要綱(案)を作製した。(資料参照)

### (2) Genotype パネルの作製

研究協力者をはじめとする血液のウイルス安全性の専門家の意見を参考にしてパネルの構成(案)を作製した。(資料:第3回 HBV・NAT 等感染症に係るコントロールサーベイ実施要綱(案)を参照)。パネルの原料には可能な限り日本の献血者に多く見られる型を反映し、HCV と HIV については血清学的陰性で且つ NAT 陰性のもの血漿を選択する。著しい乳びや溶血の認められる物は可能な限り使用しない。Genotype A と Genotype B は各2種類、Genotype C は国際標準品のほかに1種類と、Genotype D の陽性血漿は希少なため1種類とした。既に PCR 法によって原料血漿の濃度は決定されているので、それに基づいて適宜希釈してパネル検体を調整する。パネルの濃度は HBV・NAT の感度の目標である100IU/mLとその3倍濃度の300IU/mLの2種類とする。これに陰性血漿2本を加えて、分注量1mL、構成検体数16本のパネルを作製することにする。このパネルを3セットの総容量は48mLとなり、病原体輸送容器に丁度収納できる量(50mL以下)になる。原料血漿の濃度は既に決定された表示を使用するが、一応 PCR 定量法と TMA 定量法を用いて測定して2つの測定方法による差の有無について把握する予定である。また、今後実施する3つのウイルスのパネル希釈用

血漿として、輸血用血液として規格外の新鮮凍結血漿のなかからスクリーニングテストのウイルスマーカーが陰性で個別 NAT で陰性が確認されたものを日本赤十字社より譲渡を受けた。

#### D. 考察

今まで機関・施設ごとに実施してきた HIV-NAT の精度管理の全体の実情を把握することを本コントロールサーベイの目標としている。パネル作製に使用した国内標準品が国際標準品の 2 次標準品であること、パネル作製の過程での希釈誤差や融解・再凍結によるウイルス分子の分散の不均一性の増大等の可能性を考慮すると、パネル検体の濃度として国内標準品の力価と希釈率に基づいた計算値を表示したが、表示濃度は必ずしも厳密な濃度を意味しない（材料と方法）。また、3 回の測定結果から個々の NAT の検出感度を決定するのは適当でない。しかし、第三者機関が作製した共通のパネルを参加施設が測定することによって、機関・施設間の NAT の性能を相互に比較することが可能となる。よって、今まで機関・施設ごとに実施してきた HIV-NAT の精度管理の全体の実情を把握する上で上述の感度パネルは有用である。

製造販売業者等が実施する HIV-NAT の検出感度は概ね良好であった。まず、陽性コントロールと陰性コントロールを全て正しく判定できた。目標とする感度 100IU/mL の 3 倍に相当する 300IU/mL の検体の検出率は延べ 15 施設全体で 44/45 (98%) であった。一施設において 300IU/mL の検体の検出率が 2/3 であったが、100IU/mL の検体の検出率が 2/3 であることから当該施設においても 100IU/mL の検体の検出は可能であることが示された。よって、全施設において目標とする 100IU/mL を 95% 検出すべく NAT の精度管理が実施されている

ことが確認できた。しかし、HBV-NAT では 15 施設全てが、HCV-NAT では 1 施設を除いた 14 施設全てが 100IU/mL の検体を 3/3 検出したが、HIV-NAT の 3/3 検出施設数 10 (67%)、2/3 以上検出施設数 13 (87%) という結果から HCV-NAT や HBV-NAT と比較して全体的に HIV-NAT の感度が低いことが示唆された。国際単位を用いて検出感度を表示すると HCV 及び HBV と比較して HIV の検出感度が低いことは一般に知られていることである。市販のスクリーニング試薬であるアンプリスクリーン HIV を用いて測定した製造販売業者の感度は試薬メーカーと同等またはそれ以上であった。自家法 A を用いた 4 施設間では感度に差があるようであった。よって、NAT の精度管理の更なる向上を図るためには今後も継続的にコントロールサーベイを実施することが必要である

衛生検査所で実施されている HIV-NAT 定量体外診断薬キットの測定範囲の下限值とされている 400 copy/mL の 3 倍濃度である 1200 copy/mL (約 1920IU/mL に相当) に最も近い 3000IU/mL の検体の検出率は標準法で 5/6 (83%)、高感度法で 9/9 (100%) であった。施設間差はなかった。よって、衛生検査所において実施する HIV-NAT 定量体外診断薬キットの測定範囲の下限値は概ね良好に精度管理されていた。添付文書に高感度法の下限は 50 copy/mL と記載してあるものの、その 3 倍濃度である 150 copy/mL (約 240IU/mL に相当) に最も近い 300IU/mL の検体の検出率は 2/9 (22%) だったことから、高感度法によって感度は 3 倍程度向上するが添付文書に記載してあるほどではないと考えられた。データとして示してないが、定量性については施設ごとにばらつきがあった。これは本サーベイにおいて定性試験法の感度を評価することを目的とし



た低濃度の検体を中心としたパネルを用いたためと考えられる。

#### E. 結論

(1) 血漿分画製剤の製造販売業者等の全施設において、目的とする 100IU/mL を 95% 検出すべく HIV-NAT の精度管理が実施されていることが確認できた。

(2) 検査所では HIV-1 モニターを用いて測定し、標準法では 3000IU/mL を 5/6(83%)、高感度法では 1000IU/mL の検体を 9/9(100%)測定することができた。施設間差はなかった。

(3) HBV genotype NAT コントロールサーベイの実施要綱(案)とパネル構成(案)を製作した。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### H. 謝辞

パネル調製に用いる希釈血漿の原料として日本赤十字社から輸血用製剤として規格外の新鮮凍結血漿の譲渡をうけた。本研究報告書は第二回 NAT コントロールサーベイ打合会で確認された実施要綱等に基づいている。

第二回 NAT コントロールサーベイ打合せ会メンバー

山口 照英	国立医薬品食品衛生研究所	生物薬品部	部長
吉澤 浩司	広島大学大学院	医歯薬学総合研究科	教授
柚木 久雄	日本赤十字社血液事業本部	中央血液研究所	
山口 一成	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	部長
水落 利明	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
岡田 義昭	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	室長
水澤左衛子	国立感染症研究所	血液・安全性研究部	主任研究官

財団法人 化学及血清療法研究所

日本製薬株式会社

株式会社 ベネシス 京都工場

日本赤十字社血漿分画センター

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

日本赤十字社血液管理センター

バクスター株式会社

CSL ベーリング株式会社

National Genetics Institute (USA)

株式会社 エスアールエル

株式会社 江東微生物研究所

株式会社 苫小牧臨床検査センター

株式会社 ビー・エム・エル

ファルコバイオシステムズ総合研究所

株式会社 保健科学研究所

三菱化学メディエンス株式会社

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

表1. 第2回コントロールサーバイ参加施設

	機 関	HCV-NAT		HIV-NAT	
		機関	施設	機関	施設
	国内	4	6	4	6
製造販売業者等	海外	2	3	2	3
衛生検査所	国内	7	7	3	3
試薬メーカー	国内	1	1	1	1
公的機関	国内	1	1	1	1
合 計		15	18	11	14

表2. 参加施設が実施したHIV-NAT試験法

試験法	参加機関				Total
	分画製剤 製造所	公的機関	衛生検査所	診断薬 メーカー	
定性法					
AmpliScreen	4	1		1	6
TaqScreen	1				1
TMA	1				1
In-house (4種類)	6			1	7
小計	12	1		2	15
定量法					
Monitor 高感度法			2	1	3
Monitor 標準法			1	1	2
小計			3	2	5
合計	12	1	3	4	20

表3. 製造販売業者等において実施した  
7種類のHIV-NAT定性試験法の結果(まとめ)

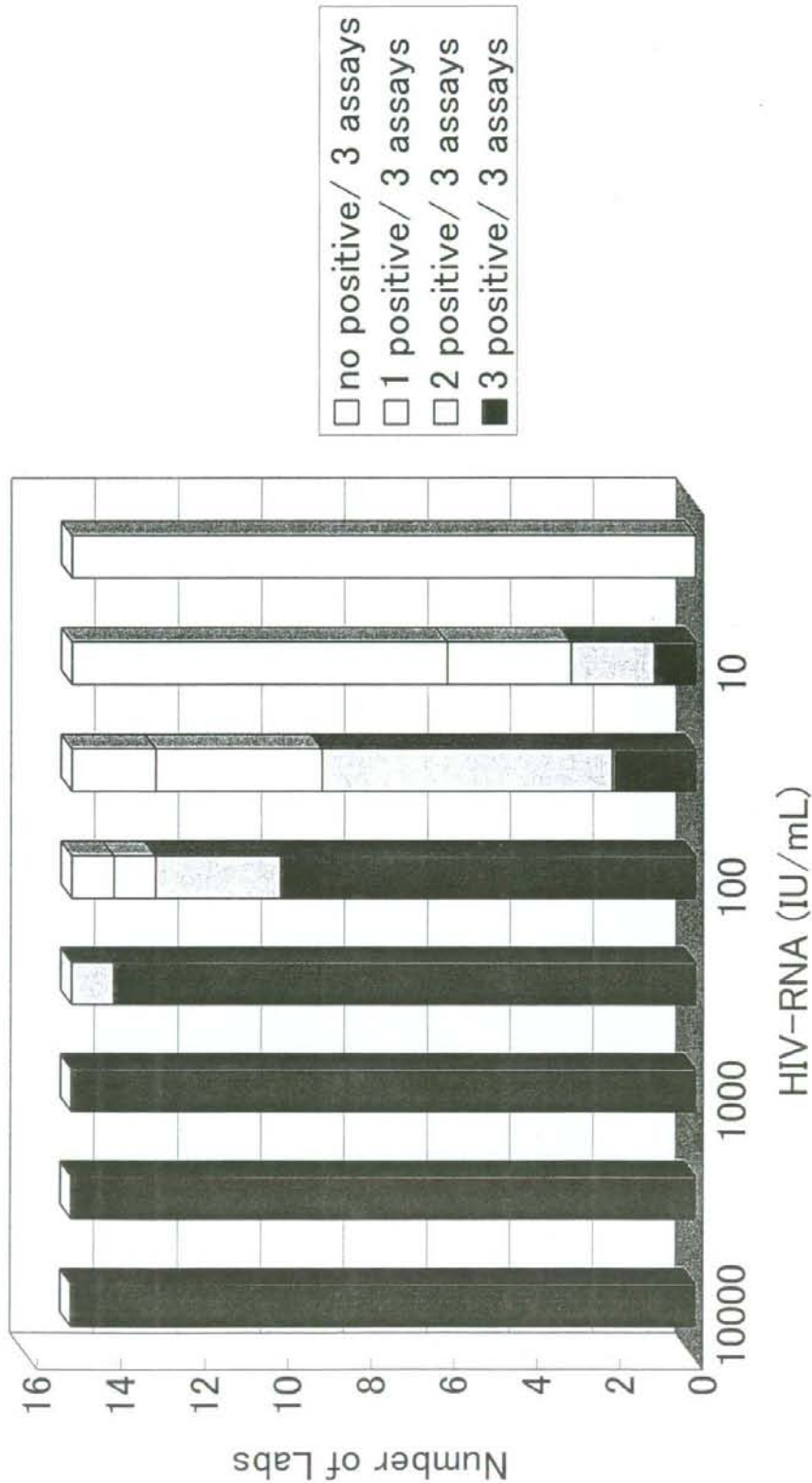
Assay methods	AmpliScreen	TaqScreen MPX	TMA	In house A	In house B	In house C	In house D	Overall
No. of assay sets	6	1	1	4	1	1	1	15
Vol. of samples ( $\mu$ L)	250-500	1000	500	200	100	83	270	83-1000
HIV-1 RNA (IU/mL) 0	0*/17( 0)	0/3( 0)	0/3( 0)	0/12( 0)	0/3( 0)	0/3( 0)	0/3( 0)	0*/44( 0)
10	7/18( 39)	0/3( 0)	1/3( 33)	2/12( 17)	0/3( 0)	0/3( 0)	0/3( 0)	10/45(22)
30	11/18( 61)	1*/2(50)	2/3( 67)	4/12( 33)	2/3( 67)	3/3(100)	1/3( 33)	24/44(55)
100	18/18(100)	3/3(100)	3/3(100)	7/12( 58)	1/3( 33)	3/3(100)	2/3( 67)	37/45(82)
<b>300</b>	<b>18/18(100)</b>	<b>3/3(100)</b>	<b>3/3(100)</b>	<b>12/12(100)</b>	<b>3/3(100)</b>	<b>3/3(100)</b>	<b>2/3( 67)</b>	<b>44/45(98)</b>
1000	18/18(100)	3/3(100)	3/3(100)	12/12(100)	3/3(100)	3/3(100)	3/3(100)	45/45(100)
3000	18/18(100)	3/3(100)	3/3(100)	12/12(100)	3/3(100)	3/3(100)	3/3(100)	45/45(100)
10000	18/18(100)	3/3(100)	3/3(100)	12/12(100)	3/3(100)	3/3(100)	3/3(100)	45/45(100)
<b>no. of positive/no. of tested (%)</b>								

表4. 衛生検査所において実施した  
2種類のHIV-NAT定量試験法の結果(まとめ)

Assays	Monitor 高感度法	Monitor 標準法	Overall
No. of assay sets	3	2	5
Vol. of samples (μL)	300-500	25	25-500
HIV-1 RNA (IU/mL)	0/9( 0 )	0/6( 0 )	0/15( 0 )
0			
10	0/9( 0 )	0/6( 0 )	0/15( 0 )
30	0/9( 0 )	0/6( 0 )	0/15( 0 )
100	2/9( 22)	0/6( 0 )	2/15( 0 )
300	2/9( 22)	0/6( 0 )	2/15( 13)
1000	9/9(100)	1/6( 17 )	10/15( 67)
3000	9/9(100)	5/6( 83 )	14/15( 93)
10000	9/9(100)	6/6( 100)	15/15( 100)

no. of positive/no. of tested (%)

(図1) 血漿分画製剤の製造販売業者等で実施した定性HIV-NAT



平成 19 年 1 月 9 日

## 第 2 回 HBV-NAT 等感染症検査に係るコントロールサーベイ実施要綱

### 1 目的

血漿分画製剤原料のプールにおける NAT を実施している国内製造業者及び輸入販売業者の製造元(以下、製造販売業者等という。)においては、HBV, HCV 並びに HIV の 3 つのウイルスの NAT の検出感度の目標を 4 課長通知に基づき 100IU/mL とし、各施設が実施している試験が目標を達成していることの確認と実状を明らかにすることを目的としている。

### 2 対象とする検査

HCV-NAT 並びに HIV-NAT

### 3 参加施設

血漿分画製剤の国内製造業者 4 社及び輸入販売業者 2 社の製造元。  
衛生検査所は一方のウイルスのみの参加も含めて、参加自由とする。  
試薬メーカーの参加はオブザーバーとする。  
参加・不参加については参加票を 1 月 19 日金曜日までに血液対策課に提出する。

### 4 検体

#### (1) 濃度

- ① HCV-RNA 国内標準品(Genotype 1b)を用いて作製した希釈系列パネルで、次の通り濃度の異なる 7 検体と陰性血漿 1 本の 8 検体からなる。  
10000、1000、300、100、30、10、3 (IU/mL) 及び陰性血漿
- ② HIV-RNA 国内標準品(HIV-1 genotype B)を用いて作製した希釈系列パネルで、次の通り濃度の異なる 7 検体と陰性血漿 1 本の 8 検体からなる。  
10000、3000、1000、300、100、30、10 (IU/mL) 及び陰性血漿

(2) 分注量: 各 1mL 以上

#### (3) 配布

国立感染症研究所から参加施設にブラインド化された検体 3 セットを送付する。  
一回の測定に必要な検体の容量を事前に調査し、1mL よりも多量の検体が必要な施設には対応する。



## 5 測定方法

### (1) 測定回数

日をかえて3回測定する。検体は測定日ごとに新しいセットを融解し、攪拌してそのまま測定に用いる。同じ検体の測定は1回限りとし、原則として再測定及び多重測定は行わない。

### (2) 試験法

製造販売業者等は、NATガイドラインに基づいてバリデートされ現に実施している試験法により測定する。

衛生検査所は、HCV-NATにおいては承認診断薬定性キットを、HIV-NATにおいては承認診断薬定量用キットを使用する。

### (3) 結果の記載方法

ア 試験法が定性試験の場合：陽性/陰性を記載する。

イ 試験法が定量試験の場合：ウイルス濃度を記載する。

## 6 結果の提出

各参加機関は、試料を受け取り後50日以内に測定結果を厚生労働省医薬食品局血液対策課に提出する。

※ 測定結果の送付先：〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2

厚生労働省医薬食品局血液対策課 課長補佐 武末 文男

## 7 結果の解析

国立感染症研究所において解析する。コントロールサーベイ参加施設のウイルス検出感度を推定することを目的としているので国内標準品作製と同様な統計処理をして各施設の感度を推定する。

## 8 コントロールサーベイ結果の報告

参加施設には各自のコード番号を通知するので、送付された結果報告書の内容を確認の上、意見を期日までに血液対策課に提出する。座長は、薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会に報告する。結果を公表する際にはキット名、抽出量、抽出の方法等は参加施設が特定されない範囲内で公開する。

## 9 費用負担

参加費用は徴収しないが、検査試薬等測定に係る費用は参加施設が各自負担する。分画製剤製造所への検体の国内搬送料は既存の研究費等で対応する。検査所への輸送容器が1個を超える場合は超えた容器の代金は自己負担とする。なお、海外施設への輸送費用は参加施設の負担とし、方法については別途相談して決定する。

#### 10 病原体の取扱い

検体の配布は国立感染症研究所病原体等安全管理規程に従い、バイオセーフティーレベル2実験室又はそれに準じた施設での取扱いが求められる。検体送付に先立ち、参加施設は病原体移動に必要な書類を国立感染症研究所に提出する(問い合わせ先:国立感染症研究所 血液・安全性研究部 水沢左衛子、メールアドレス mizusawa@nih.go.jp, 電話 042-561-0771)。

#### 11 座長及び事務局

コントロールサーベイの実施は、NATガイドライン及び遡及調査ガイドラインに基づき、薬事・食品衛生審議会血液事業部会安全技術調査会の指示に基づくものであり、その実施が付託された同調査会委員である山口委員(国立医薬品食品衛生研究所部長)を座長とし、同調査会の事務局である厚生労働省血液対策課を引き続き事務局とする。

第3回 HBV-NAT等感染症検査に係るコントロールサーベイ実施要綱  
HBV genotype パネルを用いた NAT コントロールサーベイ

## 1 目的

血漿分画製剤原料のプールにおける NAT を実施している国内製造業者及び輸入販売業者の製造元（以下、製造販売業者等という。）においては、HBV, HCV 並びに HIV の3つのウイルスの NAT の検出感度の目標を4課長通知に基づき 100IU/mL としている。一方、国内の衛生検査所においては遡及調査のガイドラインに基づく輸血前後の肝炎等ウイルス検査の一つとして体外診断薬を用いた HBV-NAT を実施している。既に、平成 17-19 年度に国内標準品を用いて3つのウイルスの NAT の検出感度に関するコントロールサーベイを実施し、各施設が実施している試験の実情を確認した。

さらに、NAT の特異性を把握する必要があることから、ウイルスの各 genotype/subtype に対する検出能の実態を把握することを目的として、今年度から genotype/subtype パネルを用いたコントロールサーベイを順次実施する。第3回は HBV genotype パネルを用いて NAT コントロールサーベイを実施する。

## 2 対象とする検査

HBV-NAT

## 3 参加施設

血漿分画製剤の国内製造業者4社及び輸入販売業者2社の製造元。

HBV-NAT を実施している衛生検査所。

試薬メーカーの参加はオブザーバーとする。

参加・不参加については参加票を xx 月 xx 日金曜日までに血液対策課に提出する。

## 4 検体

(1) 表1のパネルを用いる

表1. HBV genotype パネルの構成

Genotype		濃度 (IU/mL)	本数
A	2 種類	300, 100	2 種類 x2 濃度=4 本
B	2 種類	300, 100	2 種類 x2 濃度=4 本
C	2 種類	300, 100	2 種類 x2 濃度=4 本
D	1 種類	300, 100	1 種類 x2 濃度=2 本
陰性血漿	1 種類	0	2 本

(2) 分注量： 各 1mL 以上

(3) 配布

国立感染症研究所から参加施設にブラインド化された検体 3 セットを送付する。

一回の測定に必要な検体の容量を事前に調査し、1mL よりも多量の検体が必要な施設には対応する。

## 5 測定方法

(1) 測定回数

日をかえて 3 回測定する。検体は測定日ごとに新しいセットを融解し、攪拌してそのまま測定に用いる。同じ検体の測定は 1 回限りとし、原則として再測定及び多重測定は行わない。

(2) 試験法

製造販売業者等は、NAT ガイドラインに基づいてバリデートされ現に実施している試験法により測定する。

衛生検査所は承認診断薬キットを使用する。

(3) 結果の記載方法

ア 試験法が定性試験の場合： 陽性/陰性を記載する。

イ 試験法が定量試験の場合： ウイルス濃度を記載する。

## 6 結果の提出

各参加機関は、試料を受け取り後 50 日以内に測定結果を厚生労働省医薬食品局血液対策課に提出する。

※ 測定結果の送付先：〒100-8916 東京都千代田区霞が関 1-2-2

厚生労働省医薬食品局血液対策課 課長補佐 秋野公造

## 7 結果の解析

国立感染症研究所において解析する。

## 8 結果の報告

参加施設には各自のコード番号を通知するので、送付された結果報告書の内容を確認の上、意見を期日までに血液対策課に提出する。座長は、薬事・食品衛生審議会血液事業部