

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20-21年度

総合研究報告書

研究代表者 水澤 左衛子

平成22(2010)年5月

目 次

I. 総合研究報告

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1) 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	18
(資料2) 第2回HBV-NAT genotype パネルの測定の手順書	21
(資料3) 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	30
(資料4) 第3回HBV-NAT genotype パネルの測定の手順書	33
(資料5) 第4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)	39
(資料6) 連邦官報第103号 12269頁、2003年5月6日、パウル・エーリッヒ研究所、医薬 品の認可・登録に関する通告、一核酸増幅法によるHIV-1-RNA定量検査に関する命 令－(邦訳)	42
(資料7) 連邦官報第103号 12269頁、2003年5月6日、パウル・エーリッヒ研究所、医薬 品の認可・登録に関する通告、一核酸増幅法によるHIV-1-RNA定量検査に関する命 令－(原文)	49

II. 研究成果の刊行に関する一覧表	53
--------------------	-------	----

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
総合研究報告書

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

NATガイドラインに基づいて血漿分画製剤製造販売業者等において実施されているB型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)及びヒト免疫不全ウイルス(HIV)の3つのウイルスの核酸増幅検査(NAT)の検出感度の目標は4課長通知によって100IU/mLとされている。一方、衛生検査所においては遡及調査のガイドラインに基づいて輸血後検査としてHBV-NATを実施している。薬品・食品衛生審議会血液事業部会の指示に基づいて、各施設が実施しているNATの精度管理の実情を明らかにすることを目的として、第三者機関である国立感染症研究所が参画して各ウイルスの感度パネルを用いて第一回及び第二回のコントロールサーベイを実施し、各施設が実施しているHBVとHCVのNATの感度が適切に精度管理されていることを既に報告した。

本研究においては(1) HIV-NATの感度の精度管理の実情を把握し、さらに、(2) NATの特異性を把握する必要があることからウイルスの genotype 等の違いを考慮に入れた検出法の性能の検討を行うことを目的とした。

(1) 初年度(平成20年度)は前年度に実施したHIV-NATコントロールサーベイの結果を解析した。合計11機関14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した延べ15セットの測定において、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44/45(98%)であった。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。衛生検査所では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%)検出することができた。施設間差はなかった。平成20年に献血血液のNATスクリーニング検査に九州血液センターが加わり、且つ、新しい検査試薬が導入された。そこで、新しい体制におけるNATを対象とした第四回コントロールサーベイの実施に向けて平成21年度に実施要綱を作成した。

(2) 最終年度(平成21年度)には、現に実施しているHBV-NATによって日本で見られるA-Dの4つの genotype のHBV DNAを検出できているかを確認することを目的として、第三回コントロールサーベイを実施した。HBV genotype A, B, C, D(約100IU/mL, 300IU/mL)からなるHBV genotype パネルを検体として用いた。対象施設である全12機関16施設が参加し、全施設が結果を提出した。実施された21組の測定すべてにおいて genotype による相違なくHBV DNAを検出あるいは定量できることが確認された。

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）が発表され、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事業部会の指示に基づいて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血液事業部会安全技術調査会（以下、調査会とする）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がNATガイドライン及び4課長通知（平成15年11月「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」）で目標とする感度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3つのウイルスの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、3つのウイルスの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必要

がある。

本研究においては（1）HIV-NATの感度の精度管理の実情を把握し、さらに、（2）NATの特異性を把握する必要があることからウイルスの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た。HBVには全世界でA-Hの8つの遺伝子型（genotype）があることが知られており、その分布は地域ごとに異なる。日本で見られる主なgenotypeはCとBであるが、最近では若年層の献血者において欧米で主流のgenotypeAが増加傾向にあり、稀にgenotypeDも検出される。そこで、日本で見られるA-Dの4つのgenotypeのHBVDNAをgenotypeにかかわらず現に実施しているHBV-NATによって検出できているかを確認することを目的に第三回コントロールサーベイを実施した。また、平成20年に献血血液のNATスクリーニング検査に九州血液センターが加わり、且つ、新しい検査試薬が導入された。そこで、新しい体制におけるNATを対象とした第四回コントロールサーベイの実施に向けて平成21年度に実施要綱を作成した。

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. 第三回 NAT コントロールサーベイ

(1) 実施組織は 1. (1) に準じた。

(2) 参加施設

血漿分画製剤の国内製造業者 4 社 8 施設、及び輸入販売業者 2 社 3 施設の製造元並びに HBV-NAT を実施している衛生検査所 6 社。公的機関 1 機関、試薬メーカー 1 社 (オブザーバー参加)、その他 1 施設。

(3) 対象とする検査

HBV-NAT を対象とした。

(4) 検体

国内の HBV ウィンドウ期血漿を集めて作製した「HBV 用の標準パネル血漿」(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)の中から高タイターの Genotype A, B, C, D の血漿を選択した。わが国で使用可能な 2 種類の体外診断薬のうち普遍的に使用されている COBAS TaqMan HBV 「オート」v2 で測定し、WHO 国際標準品に基づいて HVB-DNA 濃度を再評価した。陽性血漿、WHO 標準品及び国内標準品を陰性血漿を用いて 100IU/mL, 300IU/mL に希釈し、陰性血漿を含む 14 本からなるブラインド化したパネルを作成した (表 1A)。参加施設に分注量 1 mL のパネル検体 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。

(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 HBV-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、(7) 結果の解析、(8) 病原体の取扱いについては、提出先を本研究班研究代表者とした点を除いて1. に準じた。

3. 新体制における献血血液の NAT スクリーニング検査を対象としたコントロールサーベイ

対象とする施設、ウイルス、参加施設に配布するパネル構成について検討し、第四回 NAT コントロールサーベイの実施要綱を作成した。

(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結果を提出し、測定結果は全部で 15 セットであった。

(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ス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. 第3回 NAT コントロールサーベイ

(1) 血漿分画製剤の製造販売業者等 (表 2A)

①6社7施設 (国内製造業者4社4施設、及び輸入販売業者2社3施設) とオブザーバーとして試薬メーカー1社、公的機関1機関が参加し、全施設が結果を提出した。

②4種類の測定法 (AmpliScreen HBV*, TaqScreen MPX*, 自家法2種類) が用いられ、7組の測定が実施された。

③全施設のすべての測定において genotype A, B, C, D の陽性検体を全て検出できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

(2) 献血血液のスクリーニングを実施している施設 (表 3A)

①1機関4施設を対象とした。(1施設は血漿分画製剤製造販売業者等の試験施設を兼ねている)

②2種類の測定法 (TaqScreen MPX*,

TaqScreen HBV*) が用いられ、8組の測定が実施された。

③全施設のすべての測定において genotype A, B, C, D の陽性検体を全て検出できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

(3) 衛生検査所 (図 1 A)

①HBV-NAT を実施している民間の衛生検査所6社が参加し、全施設が結果を報告した。

②定量体外診断薬1種類 (COBAS TaqMan HBV「オート」v2*) が用いられ、6組の測定が実施された。

③オブザーバー参加した試薬メーカーも含めた全施設において genotype A, B, C, D の陽性検体(約 100IU/mL, 300IU/mL)を施設間差なく定量できた。陰性対照は全て陰性と判定された。

3. 第四回 NAT コントロールサーベイ

献血血液の NAT スクリーニング検査を実施している1機関4施設の HIV-NAT を対象とし、検体として国内標準品 (300IU/mL, 100IU/mL) と国際標準品 (300IU/mL, 100IU/mL) 及び陰性血漿の5本からなる感度パネルを使用することとして実施要綱を作成した。なお、HBV-NAT について相当する施設と感度パネルは今年度実施した第3回 NAT コントロールサーベイに、HCV-NAT についても来年度に予定されている genotype パネルを用いたコントロールサーベイに含まれることから、今回の対象としない。

D. 考察

(1) NAT ガイドラインに基づく NAT の検出感度は、血漿分画製剤製造販売業者等が原料血漿プールで実施する3ウイルスの NAT についてはその目標を 100IU/mL としている (4課長通知)。輸血用血液のスクリーニング検査の NAT の検出感度について、HCV については個別の血漿で 5000IU/mL と定められたが、

HBV と HIV については別途定めることとされ、HCV-NAT の感度を準用してきた。EU と日本において HCV-NAT の感度を個別の陽性血漿 5000IU/mL としたのは、NAT 導入当時において 50 人ミニプールを検出感度 100IU/ml の試験法で検査するのが現実的な方法との国際的な認識に基づいている。HBV-NAT は日本においては NAT ガイドラインと遡及調査ガイドラインに基づいて実施されているが、諸外国においては事業者の自主的な実施に委ねられている。

輸血用血液の HIV-NAT スクリーニング検査の感度についてドイツ PEI と米国 FDA の関係者から資料を入手して比較検討した。ドイツでは 2003 年の通告「核酸増幅法による HIV-1-RNA 定量検査に関する命令」(資料 6, 7 「連邦官報第 103 号 12269 頁」)において「使用する検査方法は個別の供血について HIV-1-RNA 量 10,000IU/mL 以上を確実に判定できるものでなければならない」と定め、自社の試験の適格性を実証するために PEI が年一回実施するラウンドロビン試験に参加することを義務付けている。FDA は公式の文書はないものの、FDA が個別の供血の検査のために作製した HIV-1-RNA 標準品は 10,000IU/mL である(第 17 回 SoGAT 会議、2004 年パリ、発表資料)。英国においては HCV-NAT のみ実施が定められている。(Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK, Section 10.3, 2005)。

ところで、現在、わが国の献血血液のための NAT スクリーニングは 20 人ミニプールで行われているので使用する試の感度は 250IU/mL で良いことになる。しかし、実施を計画中の第四回コントロールサーベイは新しい試験法の HIV-NAT を対象としており、感度の向上が期待できることから、検体として従来どおり 100IU/mL を感度の目標としたパネルを用

いることとして実施要綱を作った。

(2) 本研究においては、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目標とした。第二回コントロールサーベイの結果、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% 検出するべく NAT の精度管理が実施されていることが確認できた。施設間差については、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が、自家法 A を用いた 4 施設間では感度に差があることがうかがえた。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。HCV-NAT 及び HBV-NAT と比較して HIV-NAT の感度は全体として低いことが示唆された。HBV-NAT では 15 施設全てが、HCV-NAT では 15 施設中 14 施設で 100IU/mL の検体を 3/3 検出したのに対し、HIV-NAT の 3/3 検出施設数 10 (67%)、2/3 以上検出施設数 13 (87%) であった。

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値とされている 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推察された。データとして示していないが、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より高濃度の臨床検体の検査を目的とした体外診断薬の定量性を評価するには適していないためと考えられる。

(2) 今回のサーベイ実施直後に WHO HBV パネルが ECBS で承認されて入手可能になった。WHO が実施する国際共同研究に世界各国の実績ある 19 の研究室が参加して様々な試験法を用いて世界中の主たる 7 つの genotype A-G の検体を評価した非常に高品質のパネルである。WHO は HCV、HIV 等のパネルを順次整備する計画であり、これらを今後のコントロールサーベイで利用すれば、結果を海外のサーベイと相互に比較することが可能になる。しかし、WHO パネルの交付開始時期を予想することは困難である。第 3 回 NAT コントロールサーベイの結果を平成 21 年度第 4 回血液事業部会運営委員会 (平成 22 年 3 月 2 日) に報告し、今後もコントロールサーベイを継続的に実施する必要があるという意見が出された。この期待に応えるためにも、必要に応じて世界標準のパネルを利用できるようにコントロールサーベイを弾力的に実施することが望ましい。

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。薬事・食品衛生審議会平成 21 年度第 1 回血液事業部会運営委員会 (平成 21 年 5 月 14 日) に報告した。
- (2) 衛生検査所では 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。検出に施設間差はなかった。
- (3) NAT ガイドライン並びに遡及調査のガイドラインに基づいて現に実施している HBV-NAT によって、日本で見られる A-D の 4 つの遺伝子型の B 型肝炎ウイルス DNA を遺伝子型による相違なく検出あるいは定量できていることが確認された。結果を薬事・食品衛生審議会平成 21 年度第 4 回血液事業部会運営委員会 (平成 22 年 3 月 2 日) に報告した。

- (2) 献血血液のスクリーニング検査を実施する施設の HIV-NAT を対象とする第 4 回コントロールサーベイの実施要綱を作製した。

F. 研究発表

Saeko Mizusawa and Yoshiaki Okada NAT proficiency program in Japan. SoGAT-Blood Virology XXI in Brussels Belgium, May 2009. (SoGAT: International Scientific Working Group on the Standardization of Genomic Amplification Techniques for the Safety Testing of Blood, Tissues and Organs for Blood Borne Pathogens)

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

(2007年現在)

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

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ベイ参加施設

	HCV-NAT		HIV-NAT		
機 関	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
	分面製剤 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 (μ 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)
300	18/18(100)	3/3(100)	3/3(100)	12/12(100)	3/3(100)	3/3(100)	2/3(67)	44/45(98)
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)
no. of positive/no. of tested (%)								

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 (%)

Panel		Plasma source		
検体番号	HBV DNA IU/mL	HBV Genotype	Origin	Plasma
34	100	A	JRC blood center	P1-057*
42	300			
39	100	A	WHO国際標準品	WHO-IS
44	300			
40	100	B	JRC blood center	P1-002*
35	300			
31	100	C	国内標準品	JBV-C129
41	300			
37	100	C	JRC blood center	P1-003*
32	300			
33	100	D	JRC blood center	P1-018*
43	10	D	USA	YO-8
38	30			
36	0	-	陰性血漿	NC

表 1A 第3回NATコントロールサーベイで使用したHBV genotype パネル

*: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」班が作製した「HBV用の標準パネル血漿」の中から高タイトーの血漿を選択して使用した。

Genotype	Plasma	Assay methods		COBAS AmpliScreen HBV	TaqScreen MPX	In-house*	Total
		No. of Labs	Sample vol /assay (μL)				
		4			1	2	7
		250-500			1000	200-1333	200-1333
		Positive/tested			Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested
		12/12			3/3	6/6	21/21
A	P1-057	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		300		12/12	3/3	6/6	21/21
A	WHO-IS	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		300		12/12	3/3	6/6	21/21
B	P1-002	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		300		12/12	3/3	6/6	21/21
C	JBV-C129	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		300		12/12	3/3	6/6	21/21
C	P1-003	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		300		12/12	3/3	6/6	21/21
D	P1-018	100		12/12	3/3	6/6	21/21
		10		12/12	3/3	6/6	21/21
		30		12/12	3/3	6/6	21/21
NC	NC	0		0/12	0/3	0/6	0/21

2010.2.15

表 2 A. 血漿分画製剤製造販売業者等において原料血漿プールの検査として実施しているHBV-NAT法による測定結果（ま
とめ）。但し、公的機関と試薬メーカーの結果は含まない。

*:2種類の異なる自家試験法

Genotype	Plasma	Assay methods		TaqScreen MPX	TaqScreen HBV	Total
		No. of Labs				
		Sample vol / assay (μL)				
		HBV DNA IU/mL	Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested	Positive/tested
A	P1-057	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	12/12	24/24
A	WHO-IS	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	12/12	24/24
B	P1-002	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	12/12	24/24
C	JBV-C129	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	12/12	24/24
C	P1-003	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		300	12/12	12/12	12/12	24/24
D	P1-018	100	12/12	12/12	12/12	24/24
		10	12/12	12/12	12/12	24/24
D	YO-8	30	12/12	12/12	12/12	24/24
		0	0/12	0/12	0/12	0/24
NC	NC					

2010.2.15

表3A. 献血血液のスクリーニング検査として実施しているHBV-NAT法による測定結果(まとめ)。但し、試薬メーカー及びその他の施設の結果は含まない。

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。