

## 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政策研究事業)

### 分担研究報告書

#### 新興感染症発生時の献血対応に関する研究

分担研究者 平 力造 (日本赤十字社 血液事業本部 技術部 安全管理課長)

#### 研究要旨

ジカウイルスの国内感染を想定して、輸血用血液製剤への安全対策としてスクリーニング検査試薬として販売されている Grifolis 社製ジカウイルス検出用スクリーニング用試薬 (Procleix Zika Virus Assay) の精度評価を実施した結果、ジカウイルス 3 株 (WHO 標準品 (PF13/251013-18 株)、Uganda 1947 (アフリカ株: MR766 株)、Polynesia 2013 (アジア株: PRVABC-59 株)) について良好な結果が得られ、アジア株、アフリカ株ともに検出することが確認された。特異性試験において、献血者検体が全て陰性と判定されたこと、及び日本脳炎ウイルスとの交差反応がなかったことから、試薬の特異度が高いことが確認された。また、同時再現性・日差再現性試験においても良好な結果が得られた。これらのことから、ジカウイルスの国内感染が発生した場合の、輸血用血液の安全性確保の観点から、一つの手段として使用可能であると考えられた。

ジカウイルス感染のリスクとなる、妊婦輸血 (出産時の輸血を除く。) の実態調査を行い、安全対策の基礎データとする。

#### A. 研究目的

スクリーニング検査試薬として販売されている Grifolis 社製ジカウイルス検出用スクリーニング用試薬 (Procleix Zika Virus Assay) の精度を評価し、ジカウイルスの国内感染発生時 (蔓延時) の輸血用血液製剤の安全性確保対策の一つの手段になり得るか検証し、ジカウイルス感染のリスクとなる、妊婦輸血 (出産時の輸血を除く。) の実態調査を行い、安全対策の基礎データとする。

ーニング用試薬 (Procleix Zika Virus Assay) の精度評価と検査手順の策定

(1) Procleix Zika Virus Assay の精度評価

ア. 感度試験

ジカウイルス 3 株 (WHO 標準品 (PF13/251013-18 株)、Uganda 1947 (アフリカ株: MR766 株)、Polynesia 2013 (アジア株: PRVABC-59 株)) について献血者陰性血漿を使用して、段階希釈法により 95% 検出限界を算出する。

なお、検出感度の算出は、JMP (ジャンプ) ver. 13 を使用したロジスティック回帰分析で行った。

イ. 特異性試験

ALT 検査不適献血者検体 500 本を使用し評価

#### B. 研究方法

1. Grifolis 社製ジカウイルス検出用スクリ

する。さらに、近縁の日本脳炎ウイルス (JEV) との交差性を評価するために、日本に侵淫している JEV 遺伝子 1 型 (Mie41 株) と遺伝子 3 型 (JaGar01 株) を各々  $4 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/mL (患者での高ウイルス血症の値を参考に設定した。)\*

\* Jau-Ling Huang et al., 2004

#### ウ．同時再現性・日差再現性試験

感度試験において 95% 検出限界以上の各濃度の S/Co を、同じ日にち内及び各日の同じ測定回ごとに比較し、変動係数 (CV) を算出し評価する。

#### (2) 検査手順の策定

国内感染事例の発症に備えて、同試薬による検査手順を策定する。

#### 2. 妊婦輸血の現状調査

妊婦のジカウイルス感染が母子感染による小頭症等の先天異常の原因になると結論付けられたことから、本邦における妊婦輸血 (出産時の輸血を除く。) に実施状況について、厚生労働省委託所業「平成 29 年度血液製剤使用実態調査 (輸血業務に関する総合的調査)」にて調査依頼を行った。

### C. 研究結果

#### 1. Grifolis 社製ジカウイルス検出用スクリーニング用試薬 (Procleix Zika Virus Assay) の精度評価と検査手順の策定

##### (1) Procleix Zika Virus Assay の精度評価

###### ア．感度試験

ジカウイルス 3 株 (WHO 標準品 PF13/25013-18 株)

95% 検出感度 : 14.98 IU/mL (95%CI 0.90 ~ 46.50 IU/mL)

・ Uganda 1947 (アフリカ株 : MR766 株)

95% 検出感度 : 12.10 IU/mL (95%CI 10.01 ~ IU/mL)

・ Polynesia 2013 (アジア株 : PRVABC-59 株)

95% 検出感度 : 77.34 IU/mL (95%CI 28.63 ~ 106.76 IU/mL)

なお、生ウイルスである、Uganda 1947 と Polynesia 2013 株については、培養細胞で産生させたウイルスを血漿へスパイクして評価を行った、また、同ウイルス濃度の決定については、WHO 標準品を STD とした qRT-PCR から決定した。

#### イ．特異性試験

・ ALT 検査不適献血者検体 500 本を使用した評価

全て陰性で、非特異的反応はなかった。

・ 近縁の日本脳炎ウイルス (JEV) との交差性  
日本に侵淫している JEV 遺伝子 1 型 (Mie41 株) と遺伝子 3 型 (JaGar01 株) の各々  $4 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/mL のサンプルを 8 重測定した結果、全て陰性で、交差反応は確認されなかった。

#### ウ．同時再現性・日差再現性試験

感度試験において 95% 検出限界以上の各濃度の S/Co を、同じ日にち内及び各日の同じ測定回ごとに評価し、変動係数を算出した結果、同時再現性では 1.98 ~ 3.52%、日差再現性試験では 0.24 ~ 4.78% であった。

#### (2) 検査手順の策定

「血液製剤及び献血血の安全性確保と安定供給の維持のための新興・再興感染症に関する総合的研究」にて、平成 28 年度の作成した WNV の検査手順を参考に作成した。

#### 2. 妊婦輸血の現状調査

平成 30 年中に、厚生労働省委託所業「平成

29年度血液製剤使用実態調査(輸血業務に関する総合的調査)」の調査結果が報告される予定となっている。

#### D. 考察

Grifolis社製ジカウイルス検出用スクリーニング用試薬(Procleix Zika Virus Assay)の精度評価を行った結果、ジカウイルス3株(WHO標準品(PF13/251013-18株)Uganda 1947(アフリカ株:MR766株)Polynesia 2013(アジア株:PRVABC-59株)について良好な結果が得られ、アジア株、アフリカ株ともに検出することが確認された。特異性試験において、献血者検体が全て陰性と判定されたこと、及び日本脳炎ウイルスとの交差反応がなかったことから、試薬の特異度が高いことが確認された。また、同時再現性・日差再現性試験においても良好な結果が得られた。これらのことから、ジカウイルスの国内感染が発生した場合の、輸血用血液の安全性確保の観点から、一つの手段として使用可能であると考えられた。

同試薬を使用する検査手順については、WNV試薬の手順と同様に作成しているが、日赤基幹システムとの連携はなく、GMPの観点からシステム連携の検討が必要である。

ジカウイルス感染によるリスクのある受血者は妊婦であるが、日本の医療においては、

妊婦への輸血は、可能な限り行わないこととされており、そのリスクを明確にするために現在妊婦輸血(出産時を除く。)の実態調査を依頼中であり、今後の安全対策の基礎データとなることを目的としている。待したい。

#### E. 結論

スクリーニング検査試薬として販売されているGrifolis社製ジカウイルス検出用スクリーニング用試薬(Procleix Zika Virus Assay)を評価した結果、検査精度は良好であることが確認された。

今後は、ジカウイルスの国内感染に備えた輸血用血液製剤の安全対策について、そのリスクを評価し、事前にシミュレーションすることが重要であると考えられた。

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

