

令和7年度第1回安全技術調査会の概要について

- ・令和7年度第1回安全技術調査会の審議結果について（概要） 1

【安全技術調査会 当日資料】

- ・資料1 感染症安全対策体制整備事業（令和6年度）実績報告 3
- ・資料2 NAT コントロールサーベイ事業 2024年度 実績報告 11
- ・資料3 日本赤十字社におけるヘモビジランス 2024 20

令和7年度第1回安全技術調査会の審議結果について（概要）

1 開催日時・場所

令和7年9月30日（火）17:00～19:00

AP虎ノ門 会議室A

（東京都港区西新橋1-6-15 NS虎ノ門ビル11階）（Web併用）

2 出席者 ※敬称略

○安全技術調査会委員（10名）※五十音順

朝比奈 靖浩、天野 景裕、池田 和彦、石井 明子、大隈 和、瀬尾 幸子、玉井 佳子、水上 拓郎（欠席 荒戸 照世、脇田 隆字）

○日本赤十字社（2名）

谷 慶彦、後藤 直子

○参考人（2名）

関 洋平（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第1室長）

手塚 健太（国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 第2室長）

3 議事概要

○議題1 座長の選出及び座長代理の指名について

座長に大隈委員が選出され、座長代理に水上委員が指名された。

○議題2 感染症安全対策体制整備事業について

関参考人より、以下のとおり報告があった。

- ・ デングウイルス1～4型に対する核酸検査の精度管理に資する国内参考品を整備し、多施設共同測定を実施した。これにより、国内外のキットを用いて施設間で検出感度を比較できる体制が整備された。
- ・ 新たな取組として、献血血液の血清学的背景を把握するためのサーベイランス体制を構築するとともに、献血検体でエムポックスウイルス陽性疑いが発生した場合の検査体制も構築した。
- ・ これらの取組については、令和7年度以降も継続する予定である。

○議題3 NATコントロールサーベイ事業について

手塚参考人より、以下のとおり報告があった。

- ・ 血漿分画製剤の原料血漿プールNATを実施する施設を対象に、パルボウイルスB19（PVB19）NATの検出感度及び特異性の実情把握を目的としたコントロールサーベイを実施した。

- ・ その結果、配付した PVB19 陽性検体は全て検出され、各施設で適切に精度管理が実施されていることが確認された。

○議題4 令和6年度の血液製剤安全性確保の取組

日本赤十字社より、2024年度に医療機関から報告された輸血感染症、遡及調査、輸血副作用等について、以下の報告があった。

- ・ **輸血感染症**

個別 NAT 導入後、医療機関からの輸血後感染疑い報告は年間 100 件未満で推移しており、減少傾向が続いている。2024 年は 49 件の報告があった。加えて、安全対策として、血小板製剤について、細菌スクリーニングを導入した製剤の供給が開始された旨の報告があった。

- ・ **輸血副作用**

報告件数は約 3,100 件であり、その大半は非溶血性副作用であった。非溶血性副作用の約 4 分の 1 が重篤であり、重症アレルギー反応や呼吸困難が多くを占めた。呼吸器系の重篤な副作用である TRALI（輸血関連急性肺障害）及び TACO（輸血関連循環過負荷）については、TRALI 確定例 11 例、TACO と評価された症例 80 例であった。一方で、溶血性副作用は 26 例（即時性 11 例、遅発性 15 例）であり、重篤症例は 19 例であった。

以上

感染症安全対策体制整備事業（令和6年度）実績報告

事業代表者：水上 拓郎 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター センター長

報告者：関 洋平 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター第一室 室長

1. 事業概要

輸血用血液製剤を含む血液製剤は、ヒトの血液を原料とするためウイルス等の病原体混入のリスクが存在する。病原体スクリーニング検査の精度向上等により既存の感染症のリスクは低下したが、海外で発生する新興・再興感染症については日本国内に移入され、病原体が血液に混入することが想定されるため、新たなリスクが生じた場合の迅速かつ的確な対応ができる体制について検討し続ける必要がある。そのため、我々は平成25年度より厚生労働省血液対策課および日本赤十字社と連携し新たな病原体の移入に備えるべく「感染症安全対策体制整備事業」を継続して実施している。本事業は将来的な血液の安全性対策に資することを目的としており、これまで精度の高いスクリーニング手法の確立を目指し、高感度の核酸検査法の開発や試験精度管理のための標準品・参照品の整備を進めてきた（図A、表A）。令和6年度は、2023年から現在にかけて世界的に激増しているデング熱の原因ウイルスであるデングウイルス1, 2, 3, 4型に対する核酸検査の精度管理のための国内参考品を整備し、多施設共同測定により値付けを行なった。さらに、新たな取り組みとして、血液製剤の血清学的背景を明らかにすることを目的とした献血血液を用いたサーベイランス体制の構築や献血検体においてBSL3病原体が陽性となった際の検査体制の構築を推進した。

2. 実施内容

2-1. デングウイルス1, 2, 3, 4型に対する高感度核酸検査法の精度管理のための国内参考品の整備

現在、COVID-19パンデミックにより一時抑制されていた人流が回復し、訪日外国人数も増加している。これにより、世界の一部地域で限局的に発生していた感染症が旅行者や帰国者から持ち込まれるリスクが増加すると考えられる。デング熱は2023年以降急速に増加しており、2024年には感染率が過去最高となり、112か国・地域で発生が確認され、1,430万件を超える症例と1万576人の死亡例がWHOより報告された。特にアジアにおいて感染が拡大しており、ラテンアメリカやアフリカにも感染が広がっている。また、2025年上半期においても、94か国・地域から360万件の症例と1,900人以上のデング熱関連死亡例がECDCより報告されている。本邦では2020年以降国内感染例は確認されていないが、輸入症例数は2021年8例、2022年99例、2023年175例、2024年232例と増加傾向にある。デング熱は、ネッタイシマカ等の蚊によって媒介されるデングウイルスの感染症であるが、約80%は不顕性感染であるため、無症候感染者が献血ドナーとなる可能性は否定できず、血液の安全性確保のためには検出感度の向上や検査精度の管理が求められる。我々は、本事業においてこれまでにデングウイルスに対するマルチプレックス核酸検査法の開発を行なっていることから、令和6年度は核酸検査法の精度管理に用いる国内参考品を整備した。

研究方法および結果

デングウイルス国内参考品の作製

デングウイルス(DENV)は、フラビウイルス科に属するウイルスで4つの血清型(DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4)に分類される。国内参考品作製に使用したDENV4株(DENV-1 01-44株、DENV-2

01-46 株、DENV-3 00-40 株、DENV-4 08-11 株)は、国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所ウイルス第一部より分与を受けた。ウイルスは国際標準品の不活化法と同様の方法で、酸処理 15 分および 60°C 1 時間の加熱処理を組み合わせて不活化した(図 1、2)。不活化処理後にアミコン限外濾過による濃縮により酸処理に用いた酢酸と NaOH を取り除き、その後血漿由来ベースマトリックス(市販品)を用いて希釀し、それぞれ 400 本ずつ参考品を作製した。また、作製した参考品が本不活化処理により十分にした不活化されていることを確認するため、参考品を DENV 感受性細胞であるアフリカミドリザル腎臓由来細胞株 Vero9013 に添加し、3 繼代(13 日間)培養し細胞変性効果(CPE)が認められないとおよび核酸レベルでのウイルス増殖も認められないことを確認した。さらに、これらの酸処理、加熱処理、アミコンでの濃縮操作、ベースマトリックスによる希釀操作後の各ステップにおいて検体を採取し、ウイルス核酸量を比較した結果、これらの操作は核酸量に大きな影響を及ぼさないことを確認した。

共同測定および値付け値の算出

日本赤十字社および国立感染症研究所を含む 7 施設(栄研化学株式会社、タカラバイオ株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、日本ロシュ株式会社、グリフォルス株式会社)において、定性法(7 施設)および定量法(1 施設)による核酸量の値付けを実施した。国立感染症研究所は国立感染症研究所病原体検出マニュアルに従って測定を実施した。各参加施設においては、自社製品または in-house 法にて測定が行われた。

定性法では、はじめに予備試験を実施した。各参考品をベースマトリックスで 10^{-1} から 10^{-7} まで 10 倍段階希釀し、各希釀液からウイルス RNA を抽出後、リアルタイム RT-PCR 法による検出を行い、結果が陽性となる最大希釀倍率(エンドポイント)を定めた。本試験では、エンドポイントの両側にハーフログで少なくとも 2 希釀分を追加し、合計 5 点以上で独立して 3 回測定を行った。測定結果として、各施設から各希釀濃度の陽性/陰性の結果および Ct 値を収集した。核酸量の絶対値は、プロビット法を用いた最尤推定法により 63% が陽性となる時の希釀倍率を算出し、測定に用いた検体量、抽出容量、PCR 反応に用いた容量を考慮し NAT detectable units/mL (U/mL) として算出した。定量法では、さらに高濃度側にハーフログで 2 希釀分を追加し、核酸量既知のスタンダード RNA(国立感染症研究所ウイルス第一部より分与)を用いて定量した。また、同時に DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4 の国際標準品を測定し、定性法では希釀倍率と Ct 値を、定量法では希釀倍率とコピー数を用いた平行線定量法によって、国際標準品に対する国内参考品の相対値を算出し、International unit/mL (IU/mL) を付与した(表 1)。DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4 の国内参考品の値付け値は、それぞれ、6.92 Log10 IU/mL、6.99 Log10 IU/mL、7.23 Log10 IU/mL、および 6.63 Log10 IU/mL であった。

国内参考品を用いた相対評価による施設間差の改善

共同測定に参加した各施設における DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4 の国内参考品の核酸量の絶対値を図 3 左側のヒストグラムに示し、国際標準品の核酸量の絶対値を図 3 中央のヒストグラムに示した(数値は施設番号を示す)。さらに、国際標準品の値をもとに相対的に算出した国内参考品の核酸量を図 3 右側のヒストグラムに示した。グレー塗りの施設のデータは相対力値を算出できなかつたため棄却した。すべての国内参考品(DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4)において相対評価によりヒストグラムの横幅が縮小し、施設間差の改善が認められ、参考品整備の有用性が示された。

考察

DENV の核酸検査のための国内参考品の整備

本事業において、2023 年から現在にかけて世界的に流行しているデング熱の原因ウイルスである DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4 の国内参考品を整備し 国際単位(IU/mL)での核酸量を付与した。DENV 感染者では無症候でのウイルス血症があり、血中濃度も高く、輸血での感染事例が海外において報告されている。本邦でも 2014 年に海外から国内に持ち込まれたウイルスがヒト→蚊→ヒト感染により広がり、多くの国内感染例が報告されたことから、無症候感染者が献血するリスクを否定することは出来ない。そのため、大規模なアウトブレイク発生に備え、検査体制の構築や試験精度管理に使用可能な不活化ウイルス由来の参考品を整備しておくことは血液の安全性確保において重要である。

DENV-1～4 の国際標準品は FDA により作製され、2016 年に WHO の Expert committee on Biological Standardization (ECBS)により報告されたものの、購入先に関する情報がなく、配布体制が整っていなかった。そのため、今回の共同測定に用いた国際標準品は FDA の Center for Biologics Evaluation and Research (CEBR)に直接依頼し、分与していただいた(DENV-1: Hawaii 株, GenBank# KM204119, 13,500 IU/mL), DENV-2: New Guinea C 株, GenBank # KM204118, 69,200 IU/mL, DENV-3: H87 株, GenBank# KU050695, 23,400IU/mL, DENV-4: H241 株, GenBank# KR011349, 33,900 IU/mL)。しかし、国際標準品の測定を行ったところ、表示力価と感染研法での定量値に乖離が見られたことに加え、今回共同測定に参加頂いた施設においても、国際標準品を增幅できないまたは濃度依存的な增幅が認められない事例が見られ、該当する測定結果については国際標準品に対する相対値を算出することができないため、解析から除外した。

図 3 に示すように、国内参考品 4 株と国際標準品 4 株の各施設における測定値(絶対値)には 2～4 乗の差が認められたが、国際標準品に対する相対的値の算出により、補正後の国内参考品の施設間のばらつきは、ハーフログから 1.5 ログ程度にまで縮小されることが分かった。このことから、共通の指標として参考品を整備しておくことの有用性が示唆され、血液の安全性の確保や公衆衛生の維持に有用であると考えられた。値付けのため共同測定は感度評価を目的とはしていないが、濃度依存的な增幅が認められない等の事例が見られた施設については、その旨をお伝えした。

今回整備した DENV-1、DENV-2、DENV-3、DENV-4 の国内参考品は国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所より送付負担にて分与する予定である。

2-2. プール血漿、人免疫グロブリン製剤などを用いた血清疫学の評価に向けた体制整備

血液製剤の製造に用いられるプール血漿は数千から数万人の血漿を混合したものであり、人免疫グロブリン製剤は複数のプール血漿から人免疫グロブリン IgG を精製したものである。SARS-CoV-2 の流行に伴い、プール血漿中の抗 SARS-CoV-2 抗体価を評価したところ、プール血漿は採血時期の血清疫学的状況を反映していることが明らかになった (Yunoki M. et al., *J Infect Dis.* 2023)。そのため、献血血液を対象としたサーベイランスとして、プール血漿や人免疫グロブリン製剤を用いて様々な病原体に対する抗体価を継続的に評価することにより、採血地域や時期の違いによる血清疫学的状況を把握し、グロブリン製剤の質的違いの評価や感染症の流行予測につなげることができると期待される。そこで、令和 6 年度は血清疫学の評価に向けた体制構築に向け、一般社団法人日本血液製剤機構(JB)およびデンカ株式会社(Denka)と協議を行い、JB よりプール血漿および外観検査不合格となった製剤の代表ロットを継続的にご提供頂き、感染研において分注保管することで、プール血漿および人免疫グロブリン製剤のバンク構築を目指すと共に、体制が整えば Denka の協力を得て、バンク検体を用いた様々な血清疫

学調査を実施することで合意し、共同研究契約を取り交わした。2025年3月末時点において、COVID-19発生前からの期間を含む2018年～2025年初頭までに製造されたプール血漿282バッチおよび製剤5ロット受領し、分注保管を行った。今後、収集したプール血漿検体の中から採血期間情報をもとに各月を代表するロットを選定し、種々の病原体に対する抗体調査を進める予定である。

2-3. BSL3病原体が陽性となった際の検査体制を構築

2022年5月以降、欧米を中心に男性間の性交渉を行う者の間でエムポックス(Mpox)が流行し、これまでウイルスが確認されていなかった国々にも急速に広がったことから、WHOは2022年7月に「国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態」(PHEIC)を宣言した。このPHEICは、症例数が世界的に減少した後の2023年5月に一旦は終息が宣言されたものの、2024年に入りコンゴ民主共和国およびアフリカ諸国で感染者が急増し2024年8月に再びPHEICが宣言された。しかしながら、その後も状況の改善は見られずPHEICは2025年8月時点でも維持されている。本邦では、2022年7月25日に国内1例目の患者が報告されて以降、2025年8月15日時点までに254例の症例が確認されており、現在も散発的な患者の発生が報告されている。現時点では輸血による感染事例は報告されていないが、今後無症候感染者が献血ドナーとなる可能性は否定できない。そのため、献血血液がエムポックスウイルス(MPXV)陽性となった際に迅速に対応できるように、日本赤十字社との協力体制の構築を進めた。両者での協議により、陽性疑い検体が発生した際には検体を感染研に輸送し検査できる体制を整えることになった。そこで、より高感度に検出できる体制を整えるため、令和5年度の本事業において整備したMPXV核酸検査用の国内参考品を用いて、NIID法「国立感染症研究所病原体検出マニュアル エムポックスウイルス 第4版 令和5年6月」およびCDC法「Test Procedure: Monkeypox virus Generic Real-Time PCR Test, Doc. No. CDC-007-00217」の2法による検出感度評価を実施した。また、検出感度を高めるため、核酸抽出にはQIAAsymphony (QIAGEN)を用い、試料1mLを投入し、60μLで溶出する系を用いた。上述の参考品値付け時(項目2-1)と同様の測定方法を用いて最尤推定法により63%が陽性となる時の希釈倍率を算出したところ、NIID法は33.2 U/mL、CDC法は8.23 U/mLの感度で検出できることが示された。いずれの検査方法も高感度に検出できているものの、CDC法の方がより高感度であったことから、CDC法を採用することとし、検査体制を整えた。今後も、リスクとなる新たな病原体が出現した際には、同様に日本赤十字社と協力し検査体制を整備していきたいと考えている。

3. 海外における血液安全に関する情報の収集および交換

WHOの血液製剤に関する各種会合に定期的に参加すると共に、ポールエリッヒ研究所が主催するIPFA (international plasma fractionation association) (血液を介する病原体のサーベイランスおよびスクリーニングに関する国際会議)に参加し、感染症リスクの早期察知および評価に基づく安全対策の検討を行った。また、国立感染症研究所の病原体関連部署と連携し、情報の収集や交換を行った。

4. 結論

本事業では、血液を介して感染し得る病原体に関する情報を継続して収集し、日本にリスクのある病原体については必要に応じて核酸検査のための国内参考品を整備し、我が国での新興・再興感染症の流行やアウトブレイクに備えた体制整備に貢献する。令和6年度は、DENV-1, -2, -3, -4の国内参考品を整備し、共同測定により核酸量(IU/mL)を付与した。いずれの施設で実施する核酸検査であっても国内外のキットを用いて検出感度を比較できる体制が整った。今後も血液を介して感染する新たな病原体等について

常に注視して情報収集し、血液の安全性確保のために適宜対応していくことが必要である。また、新たな取組として 2 つの新規テーマに取り組み、血液製剤の血清学的背景を明らかにすることを目的とした献血血液を用いたサーベイランス体制を構築すると共に、献血検体において BSL3 病原体である MPXV 陽性疑い検体が発生した際の検査体制を構築することができた。これらについては令和7年度以降も継続して取り組んでいく予定である。

5. 令和 7 年度の実施予定内容

【精度の高い診断方法・スクリーニング手法の確立】

① 新興・再興感染症の病原体ウイルスに対する高感度核酸検査法の精度管理のための国内標準品の整備（ウエストナイルウイルス等）

【献血血液を用いたサーベイランス、および臨床血液検体を用いた協力依頼検査】

② プール血漿、人免疫グロブリン製剤などを用いた血清疫学の評価に向けた体制整備

③ BSL3 病原体が陽性となった際の検査体制を構築

④ 血液製剤の安全性確保のための緊急検査

⑤ 血液製剤における不活化技術の導入における調査・情報整理

【海外血液行政関係者との情報交換】

⑥ 海外における血液安全に関する情報の収集および交換

図 A. 感染症安全対策体制整備事業の概要

感染症安全対策体制整備事業

目的

血液製剤の安全性に新たな脅威となり得る感染症について、献血血液を用いた核酸検査等を行うことにより、わが国の血液製剤の潜在的リスクを評価し、新たな安全対策への迅速な対応を可能にする。

対象疾患・病原体

- ① 現在日本では感染が生じていないが、
 - ・今後、日本への侵入が強く懸念されている新興・再興感染症の病原体
 - ・海外で感染した無症状の病原体保有者の献血により感染を拡大させる恐れがある病原体
- ② 現在日本で感染が生じている緊急時の上記の病原体
- ③ これまで国内に存在していたが、検査法が未確立等によって診断されておらず、近年検査法などが確立したことにより診断することが可能となり、輸血による感染が危惧される病原体

具体的な内容

【精度の高い診断方法・スクリーニング手法の確立】
上記対象病原体について、より精度の高い核酸検査法の確立や試験精度管理のための標準品・参照品パネルの整備を行い、輸血による感染リスクを評価すると共に、必要に応じて献血時のスクリーニング手法を確立する。

【献血血液を用いたサーベイランス、及び臨床血液検体を用いた協力依頼検査】

- ・ プール血漿、人免疫グロブリン製剤などを用いた血清疫学の評価に向けた体制整備
- ・ BSL3病原体が陽性となった際の検査体制構築
- ・ 血液製剤の安全性確保のための緊急検査
- ・ 血液製剤における不活化技術の導入における調査・情報整理

【海外血液行政関係者との情報交換】
WHOやCDC、ECDCなどの情報を評価すると共に、WHOの血液安全に関するカンファレンス等に定期的に参加し、感染症リスクの早期察知および評価に基づく安全対策の検討・助言を行う。

表 A. 感染症安全対策体制整備事業で実施・対応した課題

西暦	和暦	事業内容
2013年	H25	事業開始：日本赤十字社・血漿分画メーカーとの協力体制構築
		事業開始：プール血漿の分与準備。メーカーの血漿プール(10,000人以上プール)を年間155-200ロット収集予定
2014年	H26	検出系開発：DENV高感度検出法の開発(DENV-1~4のマルチブレックス)
		検証事業：ALT高値による検査落ち検体(20人プールX80)においてDENV-RNA陰性を確認。
2015年	H27	検出系開発：CHIKV高感度検出法の開発
		検証事業：検査落ち検体2,000検体(20人プール×100)を用いてDENV-RNA陰性を確認
2016年	H28	検出系開発：ZIKV高感度検出法の開発
		検証事業：検査落ち検体2,000検体(20人プール×100)を用いてCHIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2017年	H29	検出系開発：ZIKVとCHIKVの高感度マルチブレックス検出法の開発
		検証事業：検査落ち検体2,000検体(20人プール×100)を用いてCHIKV, ZIKV, DENV-RNA陰性を確認。
2018年	H30	検出系開発：YFVの高感度マルチブレックス検出法の開発
		検証事業：検査落ち検体2,000検体(20人プール×100)のCHIKV/ZIKV(マルチブレックス)、DENV-RNA、YFVの陰性を確認
2019年	R元	検出系開発：CHIKV, ZIKV, YFV高感度マルチブレックス検出法の開発
		検証事業：検査落ち検体2,000検体(20人プール×100)のCHIKV/ZIKV/YFV(マルチブレックス)、DENV陰性を確認
2020年	R2	検出系開発：SARS-CoV-2高感度検出法の開発
		検証事業：NCGM回復期血漿210検体、血漿採取時の安全性確認検体69検体のSARS-CoV-2陰性確認。
		参照品制定：SARS-CoV-2国内参照品制定
2021年	R3	参照品制定：SARS-CoV-2変異株ハネル制定
2022年	R4	参照品制定：CHIKV・ZIKV国内標準品制定
2023年	R5	参照品制定：MPXV国内参照品制定
2024年	R6	参照品制定：DENV国内標準品制定
		血清疫学評価：(一社)日本血液製剤機構およびデンカ(株)と共同研究体制を構築
		検体体制構築：MPXV検査体制の構築
備考		DENV: デングウイルス, CHIKV: チクングニヤウイルス, ZIKV: ジカウイルス, YFV: 黄熱ウイルス, SARS-CoV-2: 新型コロナウイルス, MPXV: エムポックスウイルス, NCGM: 国立国際医療センター

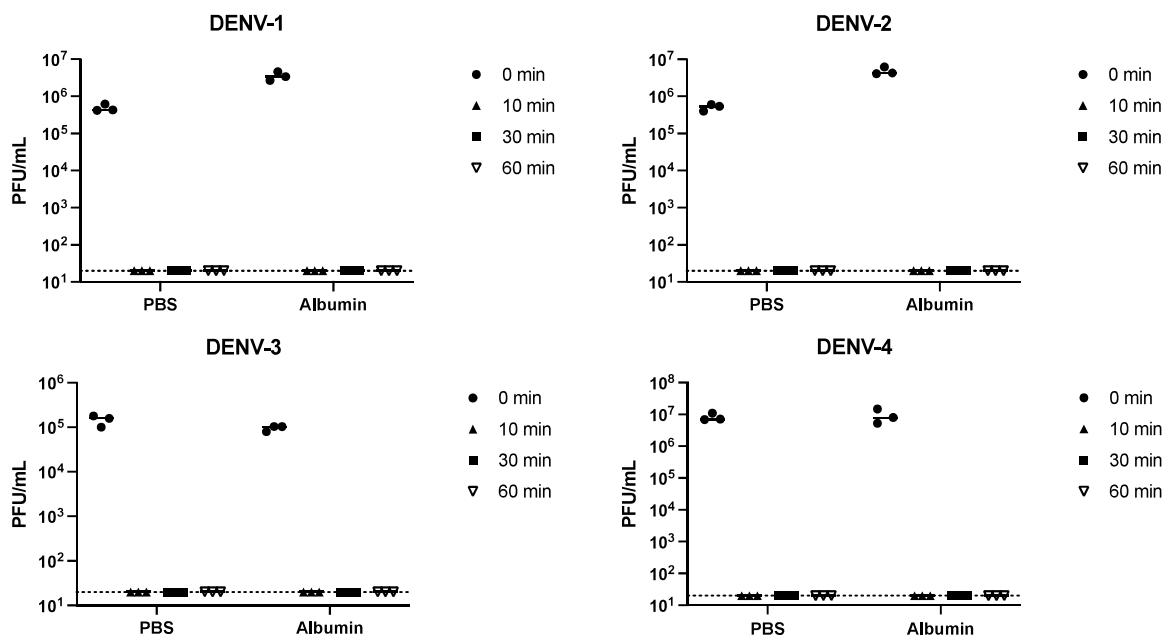


図 1. 60°C 加熱処理による DENV の不活化

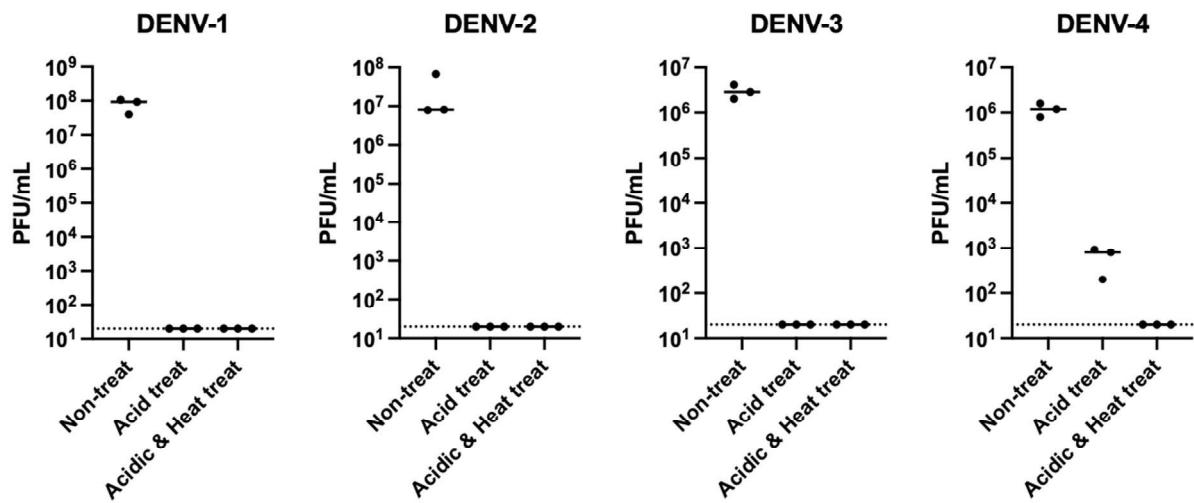


図 2. 参照品作製における酸処理および加熱処理による不活化処理

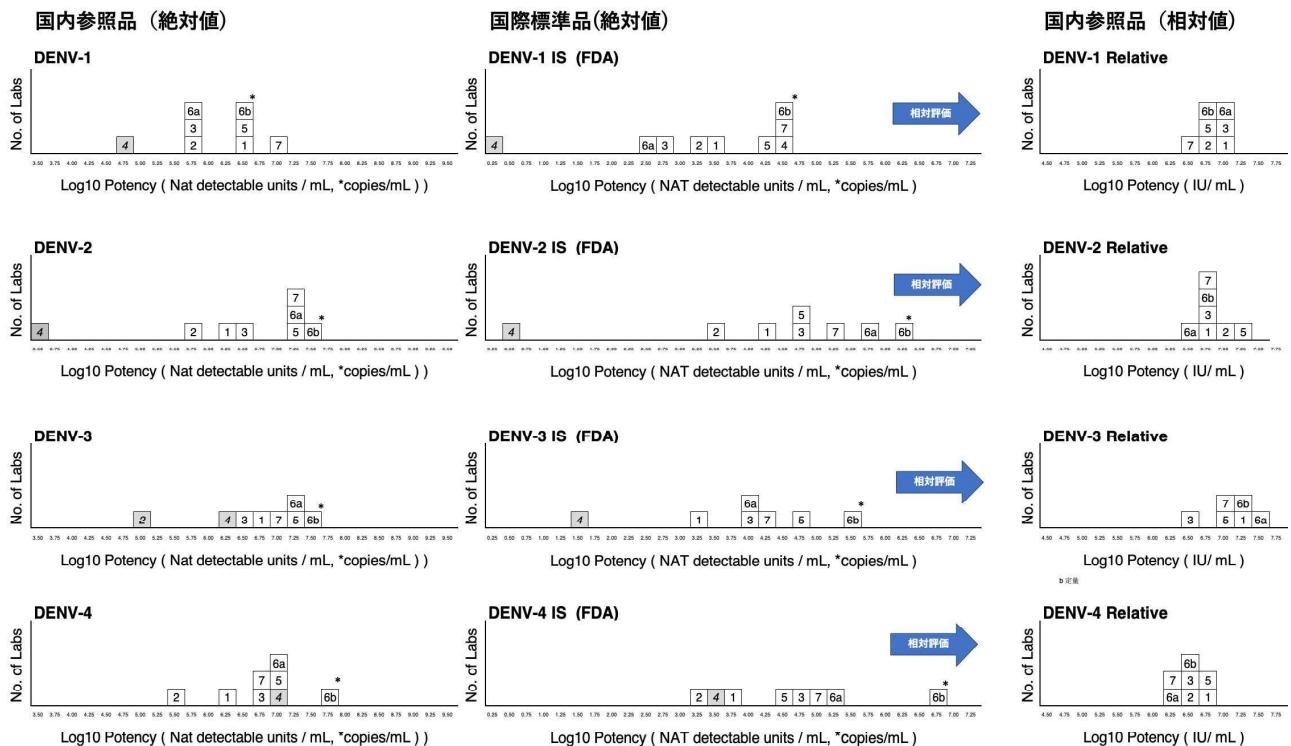


図3. 国内参考品 (IU/mL) の整備による施設間差の縮小

表1. 国内参考品の核酸量 (Log10 IU/mL)

	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
平行線定量法 (Ct値 ^{*1} , Copies ^{*2})	6.881	7.108	7.151	6.581
プロビット法 ^{*3} (最尤推定法)	6.952	6.866	7.308	6.671
Combined	6.92	6.99	7.23	6.63

*1 定性法, *2 定量法, *3 定性法

以上

NATコントロールサーバイ事業 2024年度 実績報告

NATコントロールサーバイ事業代表者
国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所
次世代生物学的製剤研究センター
センター長 水上 拓郎

1. 事業の目的

「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8月3日付け薬食発第0803002号、平成26年7月30日付け薬食発0730第1号にて一部改正）（以下、NATガイドライン）に基づき、血漿分画製剤製造販売業者等（製造所）と献血血液のスクリーニング実施施設は、主として、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、C型肝炎ウイルス（HCV）及びB型肝炎ウイルス（HBV）の3ウイルスを、その他のウイルスについても適用可能としてNATを実施してきた。当該施設において実施するNATのバリデーションと精度管理がNATガイドラインによって求められていることから、平成16年度第1回薬事・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き、2006年以来NATの精度管理の実情を把握するためにコントロールサーバイを継続的に実施している。なお、2010年に発出されたWHOガイドラインにより、献血血液のスクリーニング実施施設において外部品質検査の実施が求められている。

2020年8月より採血事業者である日本赤十字社は、輸血用血液製剤の安全性向上のため、新たに個別検体によるE型肝炎ウイルス（HEV）に係るHEV-NATを導入したスクリーニングを開始した。新検査法ではマルチプレックスNATシステムを用い、HBV、HCV、HIVと同時にHEVを検出する新しい4価NATが導入された。そこで2021年度は新試験法でのウイルス検出能についてNATコントロールサーバイを実施した。さらに2022年度および2023年度のNATコントロールサーバイではHBV、HCV、HIV-1、およびHEV NATの感度と特異性の実情把握を目的として、複数のウイルスが混在するパネルを用いたサーバイを実施してきた。

2024年度は血漿分画製剤の原料血漿プールのNATを実施する施設を対象に、パルボウイルスB19（PVB19）NATの検出感度と特異性の実情把握を目的として、国内標準品を用いたサーバイを実施した。

2. 実施内容

2-1) 参加施設（表1）

血漿分画製剤の原料血漿プールのNAT実施施設5施設
オブザーバーとして、試薬メーカー1施設

2-2) パネルの調製（表2）

材料として、HBV, HCV, HIV-1, HEV, 及び PVB19 NAT 国内標準品を用いて評価用のパネルを作製した。国内標準品の希釈には、陰性血漿 (HCV 抗体、HBs 抗原、HIV-1/2 抗体、及び HBV、HCV、HIV-1/2、HEV の NAT 全てが陰性)、あるいは 4 ウィルスの何れかが高濃度 ($>3 \times 10^3$ IU /mL) に含まれる陽性血漿を用いた。PVB19 の低濃度陽性検体として、輸血用血液のスクリーニング NAT 検査で必要とされる検出限界値 (HBV: 100 IU/mL, HCV: 100 IU/mL, HIV-1: 200 IU/mL, HEV: 未定) の 1.5 倍あるいは 3 倍濃度にあたる 300 IU/mL に検体を希釈調製した。さらに PVB19 の高濃度陽性検体として、3000 IU/mL に検体を希釈調製した。陰性対照検体も含めた計 11 検体をブランク化したパネルを参加施設に送付した。

2-3) 測定

血漿分画製剤の原料血漿プールの NAT 実施施設と試薬メーカーは、コバス TaqScreen DPX Test (ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) を用いて測定した。この試験法は PVB19 および A 型肝炎ウィルスの 2 ウィルスを検出すると同時に種類を同定する。参加施設は上記の 11 検体についてそれぞれ目を変えて 3 回測定した。

2-4) 結果

(A) 血漿分画製剤製造所の原料血漿プールの NAT (表3)

血漿分画製剤の原料血漿プール NAT 実施施設全 5 施設において改正後の NAT ガイドラインに基づいて実施している NAT 試験は、PVB19 に関する精度管理が適切に実施されていた。全施設において PVB19 の高濃度 (3000 IU/mL) および低濃度 (300 IU/mL) に希釈された検体、かつ高濃度の他のウィルスが混在した検体 ($>3 \times 10^3$ IU/mL) でも標的のウィルスが特異的に検出・同定できることが確認された。陰性対照は全て陰性と判定された。

なお、参加 1 施設の 2 回目の測定機会において、機器トラブルによって測定結果が得られない事態が発生したが、その後解消し、本サーベイ期間内に 3 回目の測定結果を得た。当該施設の 1 回目と 3 回目の測定結果はほぼ同値であった。また、同時期に実施された当該施設における独自の試験法バリデーションデータを確認し、試験精度管理に問題が無いことを確認した。

(B) 研試薬メーカーにおける NAT

オブザーバーとして参加した研究施設にて実施されている NAT 試験は、PVB19 の高濃度 (3000 IU/mL) および低濃度 (300 IU/mL) に希釈された検体、かつ高濃度の他のウィルスが混在した検体 ($>3 \times 10^3$ IU/mL) でも標的のウィルスが特異的に検出・同定できることが確認された。陰性対照は全て陰性と判定された。

3. 考察

本邦の生物由来原料基準において、PVB19 は血漿分画製剤の原料血漿プールに対して NAT 試験によるスクリーニングが必須ではないものの、各製造所において米国 FDA NAT ガイドラインを準用した規格で管理されている (PVB19 DNA <10⁴ IU/mL)。また欧米では COVID-19 パンデミック後に献血血液における PVB19 陽性率の顕著な増加が報告されており、各製造所における当該ウイルスに対する試験精度管理は重要性を増している。

2024 年度に実施した PVB19 のウイルスパネルを用いた第 15 回 NAT コントロールサーベイにて、血漿分画製剤製造所の原料血漿プールに対する NAT 試験において、PVB19 の陽性検体を全て検出できたことから、試験の精度管理が適切に実施されていることが確認された。全施設において PVB19 の高濃度および低濃度に希釈された検体、かつ高濃度の他のウイルスが混在した検体でも標的のウイルスが特異的に検出・同定されたことから、検出感度および検出特異性は高い水準で維持されていると考えられる。

4. 2025 年度の実施計画（表 4）

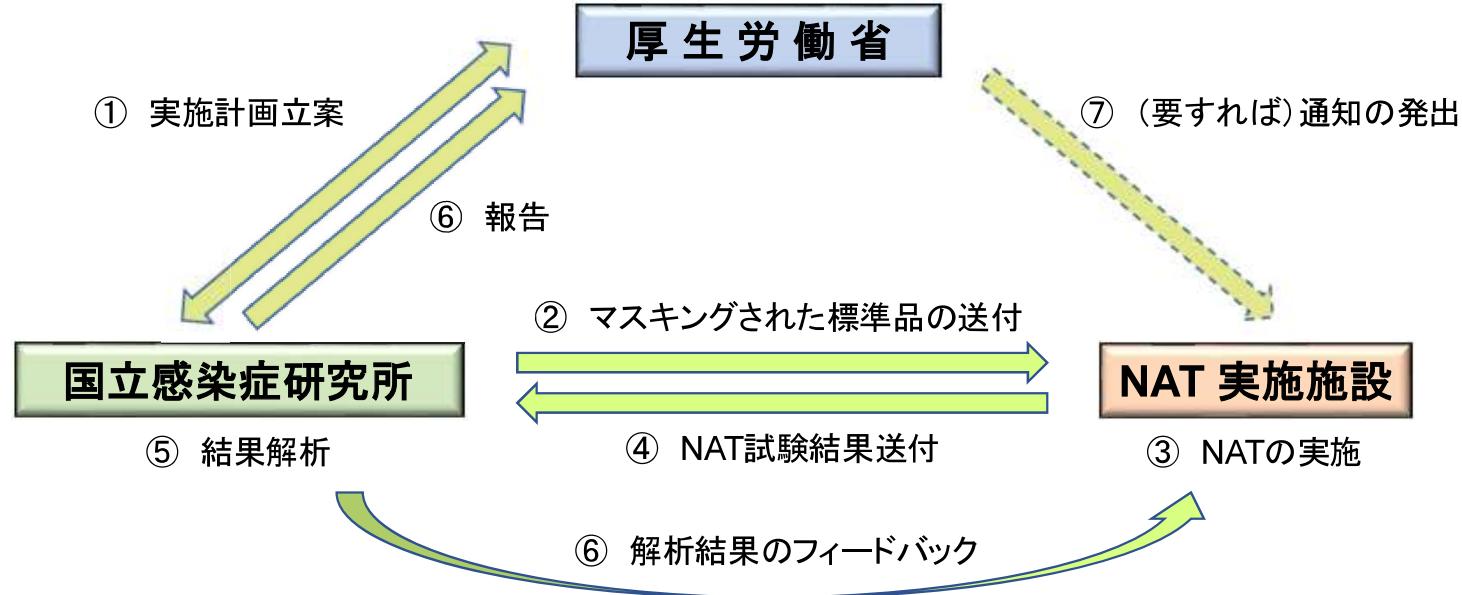
輸血用血液の NAT スクリーニング試験法が 2020 年 8 月より HEV の検出を加えたマルチプレックス法に更新された。2025 年度は、輸血用血液の NAT 実施施設を対象に、NAT 試験評価用 HEV 国内参照パネルを活用し、新しい試験法における様々な HEV 株の検出感度と特異性の実情把握を目的とした第 16 回 NAT コントロールサーベイの実施を計画している。

NATコントロールサーベイ事業の概要

事業目的・実施内容

- 血液製剤の安全性確保のために、メーカー等のNAT実施施設において適切な精度管理が実施されていることを確認するもの
- 血液事業部会運営委員会において、メーカー等のNAT実施施設に対し、定期的にコントロールサーベイを実施することが求められている
- 平成22年に出されたWHOガイドラインにより、献血血液のスクリーニング実施施設において外部品質検査の実施が求められている
- 日本国内におけるNAT実施施設それぞれにおいて、マスキングされた標準の検体を測定することで、各施設におけるNATの感度や精度を相互に比較することが可能になるため、公的な第3者機関である国立感染症研究所で標準検体を作製しコントロールサーベイを実施する必要がある

実施主体	： 国立感染症研究所
対象(NAT実施施設)	： 献血スクリーニング施設、血漿分画製剤製造所、民間の衛生検査所、その他



- ① 厚生労働省と感染研で、対象となるウイルス等を決定し、NATコントロールサーベイの実施計画を立案。
- ② 実施計画に基づき、コントロールサーベイの対象となるNAT実施施設にマスキングされた標準品を送付。(必要に応じ感染研で標準品を入手又は作成する。)
- ③ 標準品に対し、NATを実施する。
- ④ NATの結果を感染研に送付する。
- ⑤ 各施設から送付されてきた結果を解析し、とりまとめる。
- ⑥ とりまとめた結果を、厚生労働省に報告するとともに、各解析対象の施設にフィードバックする。
- ⑦ 感染研からの報告、是正等の措置が必要となった場合、必要に応じて通知を発出する等により対処する。

NATコントロールサーベイ事業の履歴一覧

回	年度	対象ウイルス・備考	予算
第1回	2006	HBV NAT	厚生労働科学研究費 補助金
－	2007		
第2回	2008	HCV/ HIV-1 NAT	
第3回	2009	HBV genotype NAT	
第4回	2010	HIV-1 NAT for Blood Screening	
第5回	2011	HCV genotype NAT	
第6回	2012	HBV genotype NAT for IVD	
	2013-2014	血漿分画製剤の原料プールと輸血用血液のNATスクリーニングの試験法が新しいマルチプレックス法に更新	
－	2013	cobas s201 設置・評価	
－	2014	HCV/ HIV-1国内標準品への微量HBV混入調査	
第7回	2015	Multiplex NAT for Source Plasma and Blood Screening (HBV/ HCV/ HIV)	厚生労働省 NATコントロール サーベイ事業
第8回	2016	HBV genotype NAT for Source Plasma and Blood Screening	
第9回	2017	HIV subtype NAT for Blood Screening	
	2018	HIV subtype NAT for Source Plasma	
第10回	2019	HCV genotype NAT for Source Plasma and Blood Screening	
第11回	2020	HIV-1 CRF NAT for Source Plasma and Blood Screening	
	2020	輸血用血液のNATスクリーニング試験法がHEVの検出を加えたマルチプレックス法に更新	
第12回	2021	HBV/ HCV/ HIV-1/ HEV NAT for Blood Screening	
第13回	2022	Multiplex NAT for Source Plasma (HBV/ HCV/ HIV-1)	
第14回	2023	Multiplex NAT for Blood Screening (HBV/ HCV/ HIV-1/ HEV)	
第15回	2024	Multiplex NAT for Source Plasma (Parvovirus B19)	
第16回	2025	Multiplex NAT for Blood Screening (HEV genotype panel)	

今後の検討課題	PVB19	HAV	HEV genotype panel
HBV/ HCV/ HIV 国内標準品の更新			

表1. 参加施設一覧

血漿分画製剤製造所
一般社団法人 日本血液製剤機構
KMバイオロジクス株式会社
武田薬品工業株式会社 (成田工場)
武田薬品工業株式会社 (Vienna)
CSLベーリング株式会社
以上5施設

オブザーバー参加施設
ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

表2. 国内標準品を用いたパルボウイルスB19パネル

番号	検体	濃度 (IU/mL)	希釈血漿
01~11 ブラインド化して測定	高濃度PVB19陽性検体	PVB19 3000	HBV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HCV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			陰性血漿
	低濃度PVB19陽性検体	PVB19 300	HBV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HCV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HIV-1陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			HEV陽性血漿 ($>3 \times 10^3$ IU/mL)
			陰性血漿
	陰性検体	—	陰性血漿

日を変えて3回ずつ測定
17

表3. 血漿分画製剤製造所5施設のパルボウイルスB19検出・同定結果

検体番号	Day1	Day2	Day3	Total
	PVB19	PVB19	PVB19	
01	5/5	4/4	5/5	14/14
02	5/5	4/4	5/5	14/14
03	5/5	4/4	5/5	14/14
04	5/5	4/4	5/5	14/14
05	5/5	4/4	5/5	14/14
06	5/5	4/4	5/5	14/14
07	5/5	4/4	5/5	14/14
08	5/5	4/4	5/5	14/14
09	5/5	4/4	5/5	14/14
10	5/5	4/4	5/5	14/14
11	0/5	0/4	0/5	0/14

表4. HEV国内参考品を用いたウイルスパネル (案)

番号	検体	濃度 (IU/mL)	Genotype	Cluster
01~11 プラインド化して測定	高濃度HEV陽性検体	HEV 3000	G3	G3JP
				G3SP
				G3SP
				G3US
	低濃度HEV陽性検体	HEV 300	G3	G4JP
				G3JP
				G3SP
				G3SP
				G3US
				G4JP
	陰性検体	—	—	—

日を変えて3回ずつ測定
19

日本赤十字社における ヘモビジランス2024



令和7年9月30日(火)
薬事審議会血液事業部会
安全技術調査会

本日のお話

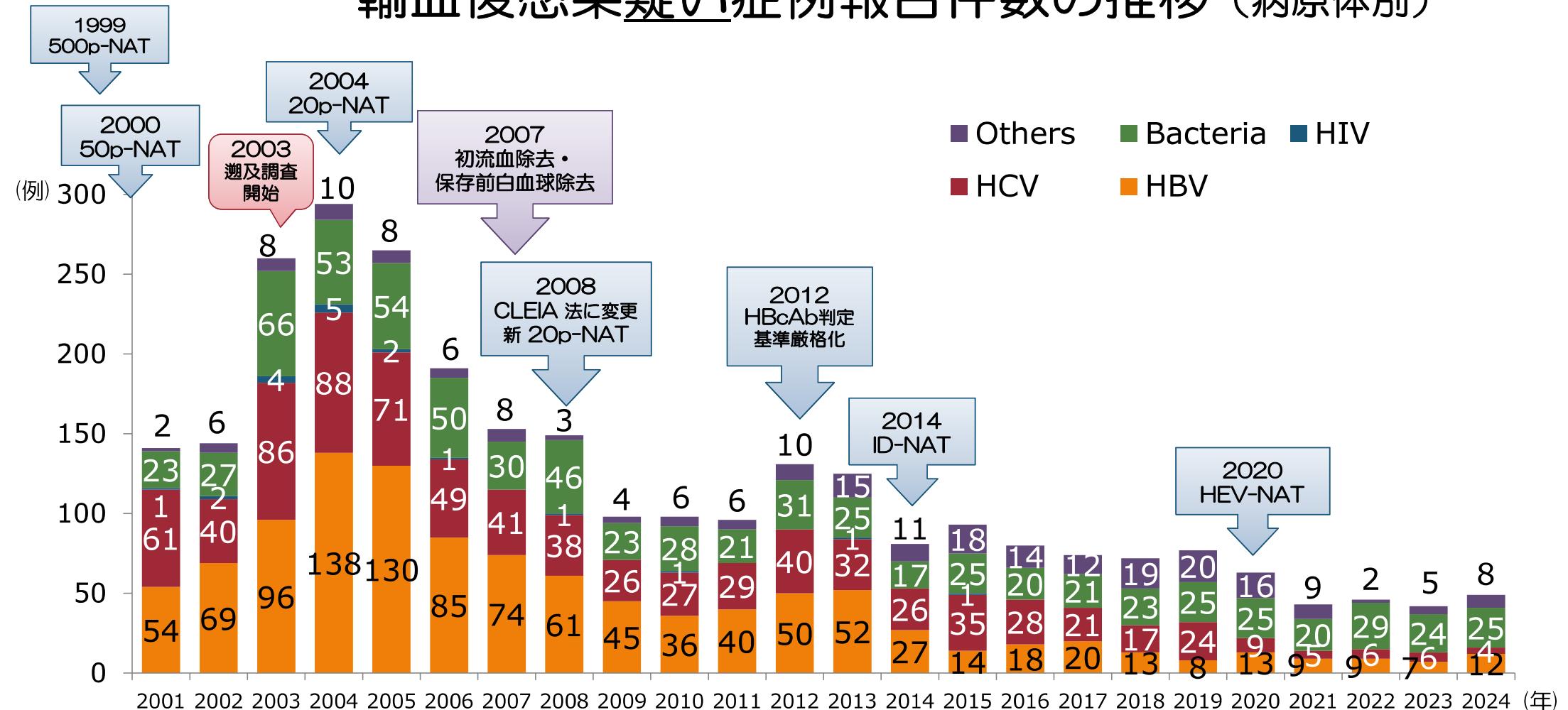
■輸血感染症

- 病原体別報告件数の推移
- 輸血後ウイルス感染症
- 輸血後細菌感染症

■輸血副作用

- 非溶血性副作用（TRALI・TACO含む）
- 溶血性副作用

輸血後感染疑い症例報告件数の推移 (病原体別)



病原体別解析結果（2024年）

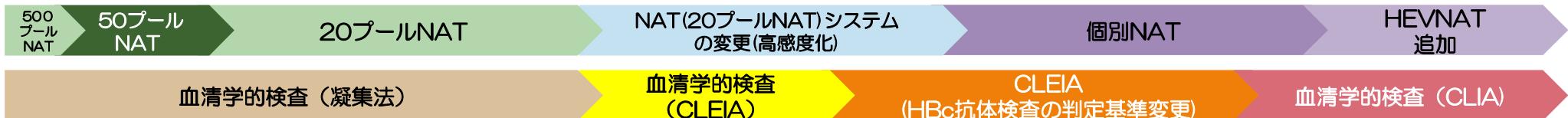
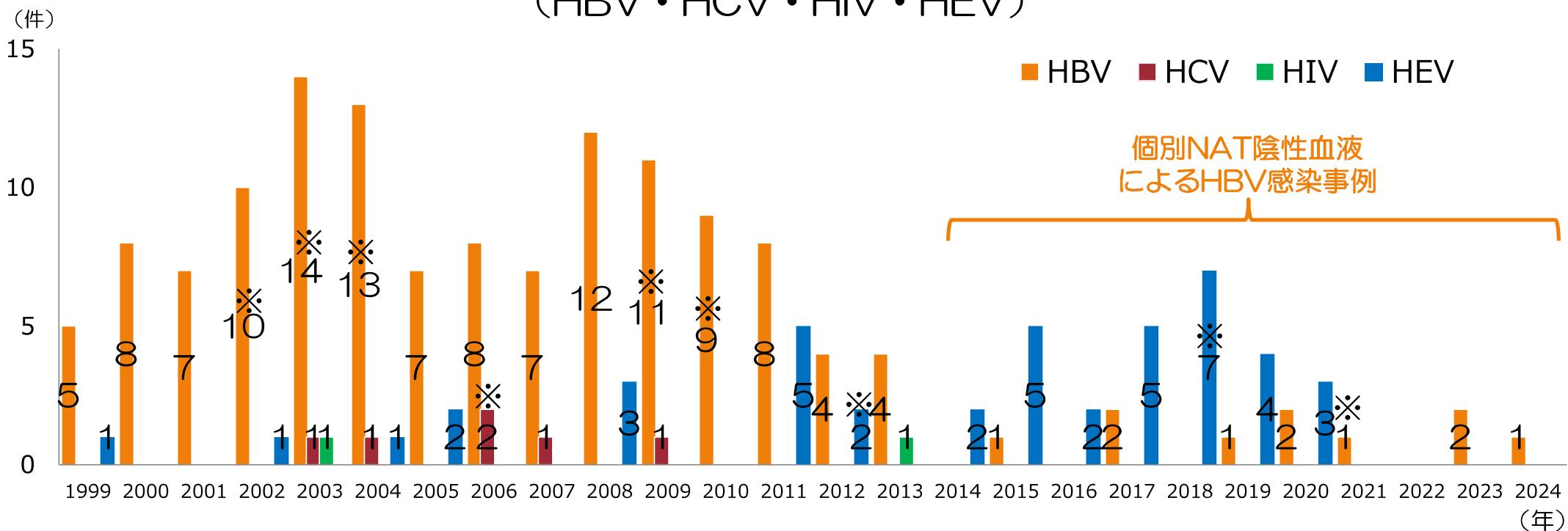
病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	12	1	2	2
HCV	4	0	0	2
HEV	2	0	0	1
CMV	6	0	0	0
細菌	25	2	—	—
計	49	3	2	5

輸血後感染症

輸血後ウイルス感染症

輸血後ウイルス感染症原因血液の採血年別件数と安全対策の効果

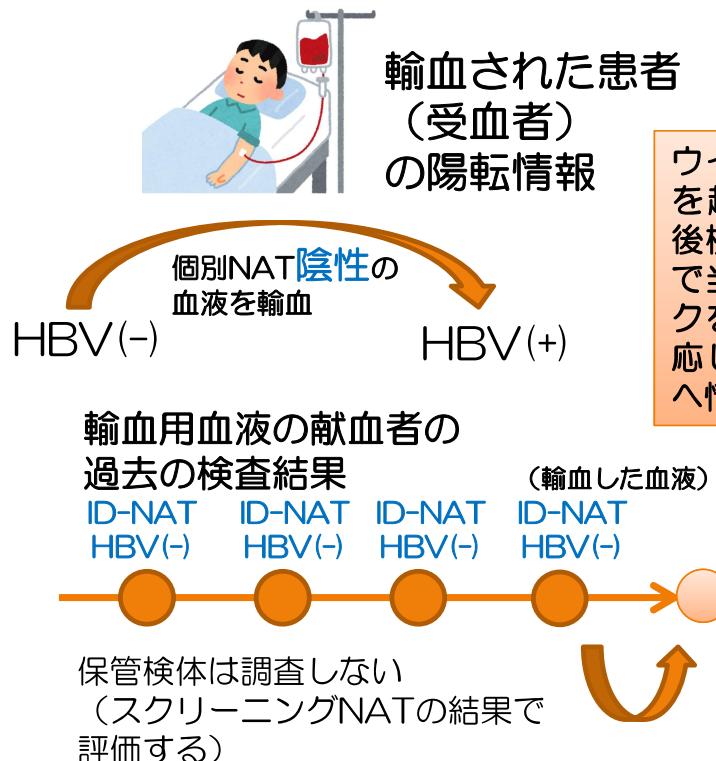
(HBV・HCV・HIV・HEV)



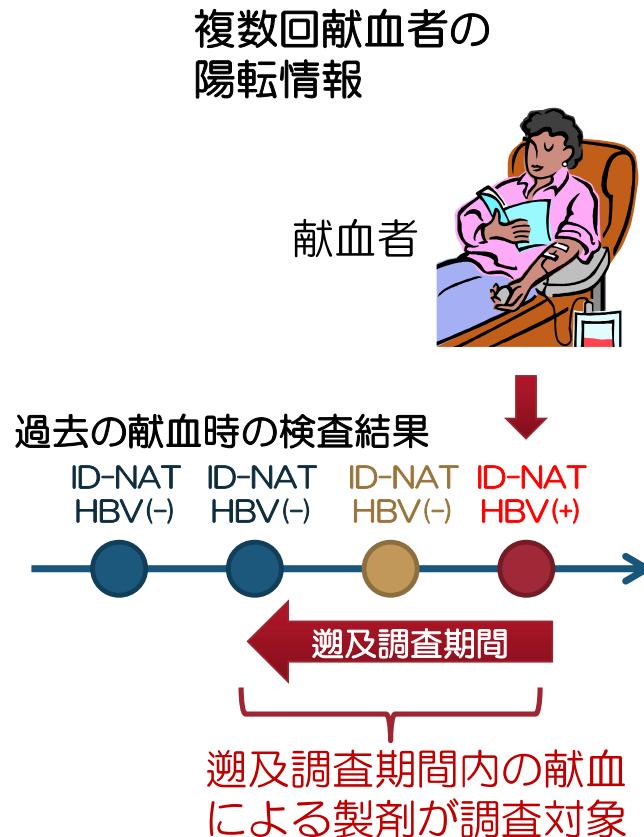
※同一採血由来の製剤2本により2名感染

遡及調査（個別NAT時代）

医療機関発



供血者発



陽転したマーカーの種類に応じて感染リスクを判断し、遡及調査期間内の献血について遡及調査を実施する

輸血後HBV感染症

陽転献血				受血者							
	献血者 年代性別	ウイルス	陽転まで の日数	遡及対象 製剤	年代 性別	原疾患	陽転まで の日数	陽転 マーカー	ウイルス	治療	転帰
1	50歳代 男性	HBV Genotype : C Subtype : adr VL : <1.0log IU/mL	142日	RBC	70歳代 男性	大動脈弁 狭窄症	89日	HBV DNA(+) HBsAg(+) HBcAb(+) HBsAb(-)	HBV Genotype : C Subtype : adr 塩基配列一致	エンテカビル、 強力ネオミノ ファーゲン シー投与	軽快

輸血後感染症

輸血後細菌感染症

輸血後細菌感染症

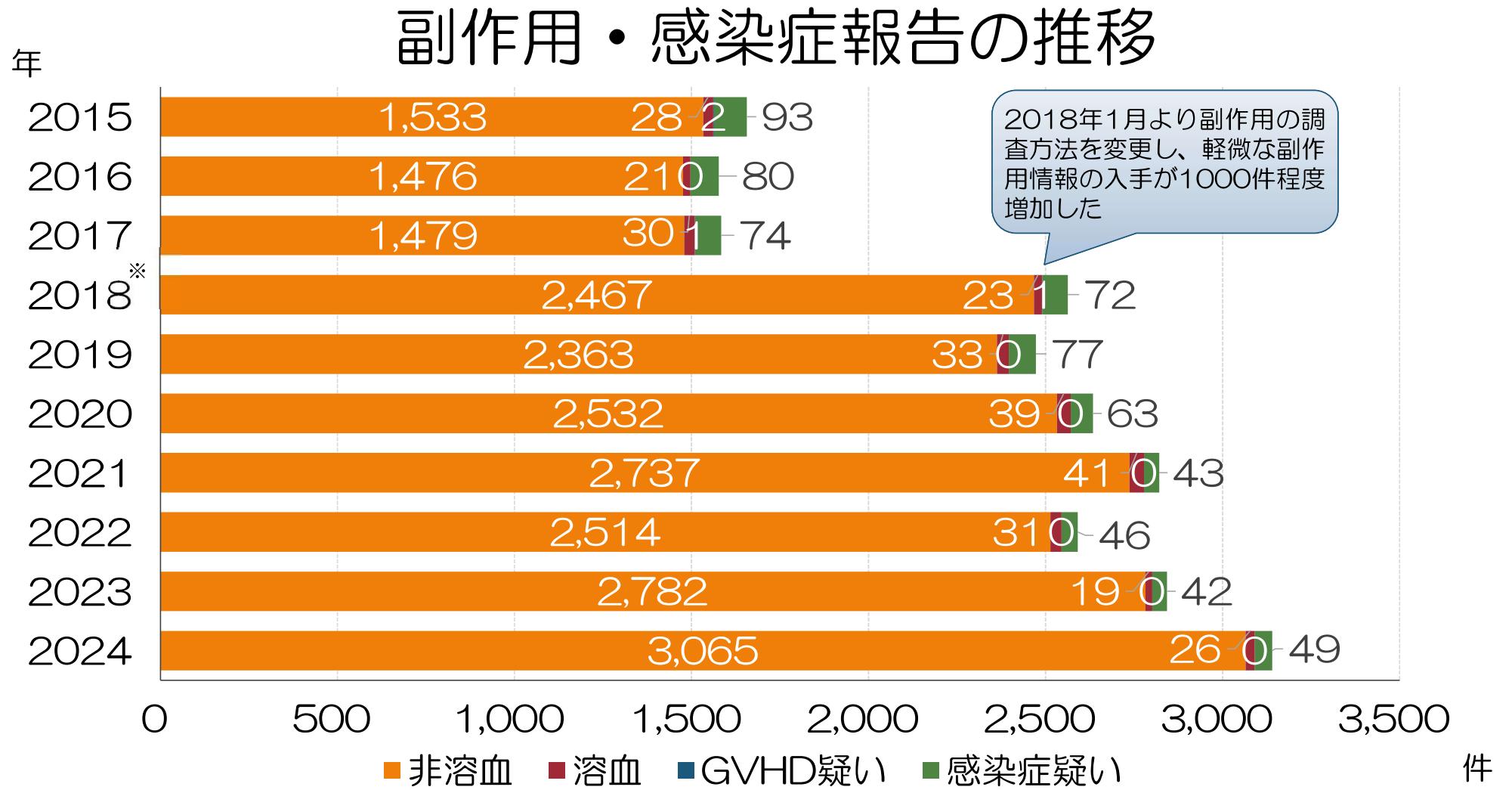
献血血液			受血者					調査結果	
献血者 年代性別	菌種名	事後調査	対象製剤	年代性別	原疾患	血液培養	転帰	製剤	患者菌株 との比較
1 50歳代 男性	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	2週間後 (血培陰性)	PC (院内 洗浄) (4日目) 輸血中止	30歳代 女性	ITP	輸血当日陽性、 <i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> 検出	回復	PC残余： <i>S.dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> 原料血漿：陰性	wgMLSTで 2180遺伝子全て 一致、ANI解析で 99.986%一致
2 50歳代 男性	<i>Serratia marcescens</i>	3週間後 (血培陰性)	PC1 (3日目) 輸血中止	70歳代 女性	DLBCL	輸血当日陽性、 <i>S.marcescens</i> 検出	軽快	PC1残余： <i>S.marcescens</i> エンドトキシン試験 2000 pg/mL以上 原料血漿：陰性	wgMLSTで 4777遺伝子中 4774遺伝子一致、 ANI解析で 99.972%一致
			PC2 (3日目) 全量投与	50歳代 男性	悪性腫瘍	実施なし (副作用 症状なし)	—	—	—

輸血後感染症まとめ

- 2024年は、新規感染でID-NATウインドウピリオドの献血によるHBV感染症1症例、及び血小板製剤による*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis*、*Serratia marcescens*各1症例が輸血による感染と特定された
- HCV及びHIV、また、2020年8月5日採血分より個別NATを実施しているHEVの遡及調査において、輸血後感染症を発症した、または感染が特定された事例はなかった
- 輸血による細菌感染が特定された事例はすべて血小板製剤であった。さらなる安全対策として血小板製剤へ細菌スクリーニングを導入することとし、2025年7月30日より供給開始している。

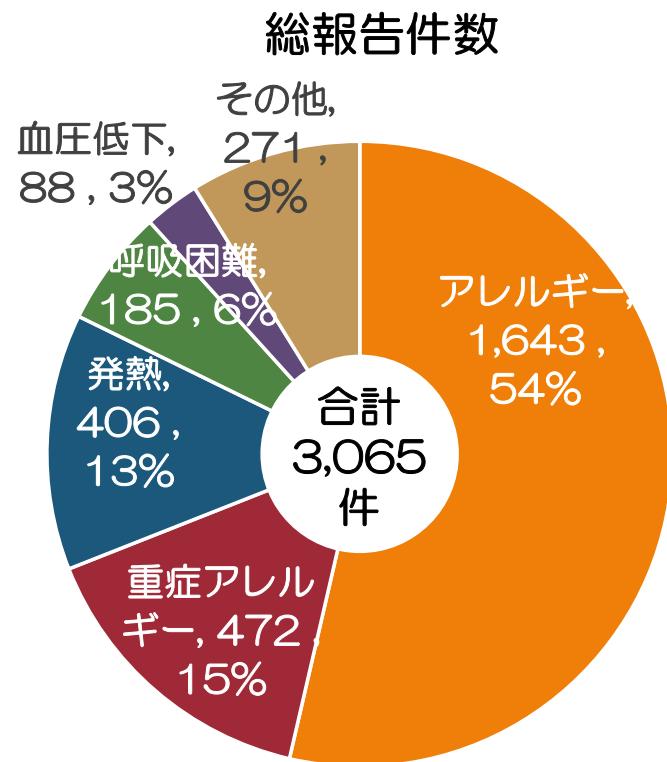
輸血副作用

非溶血性副作用

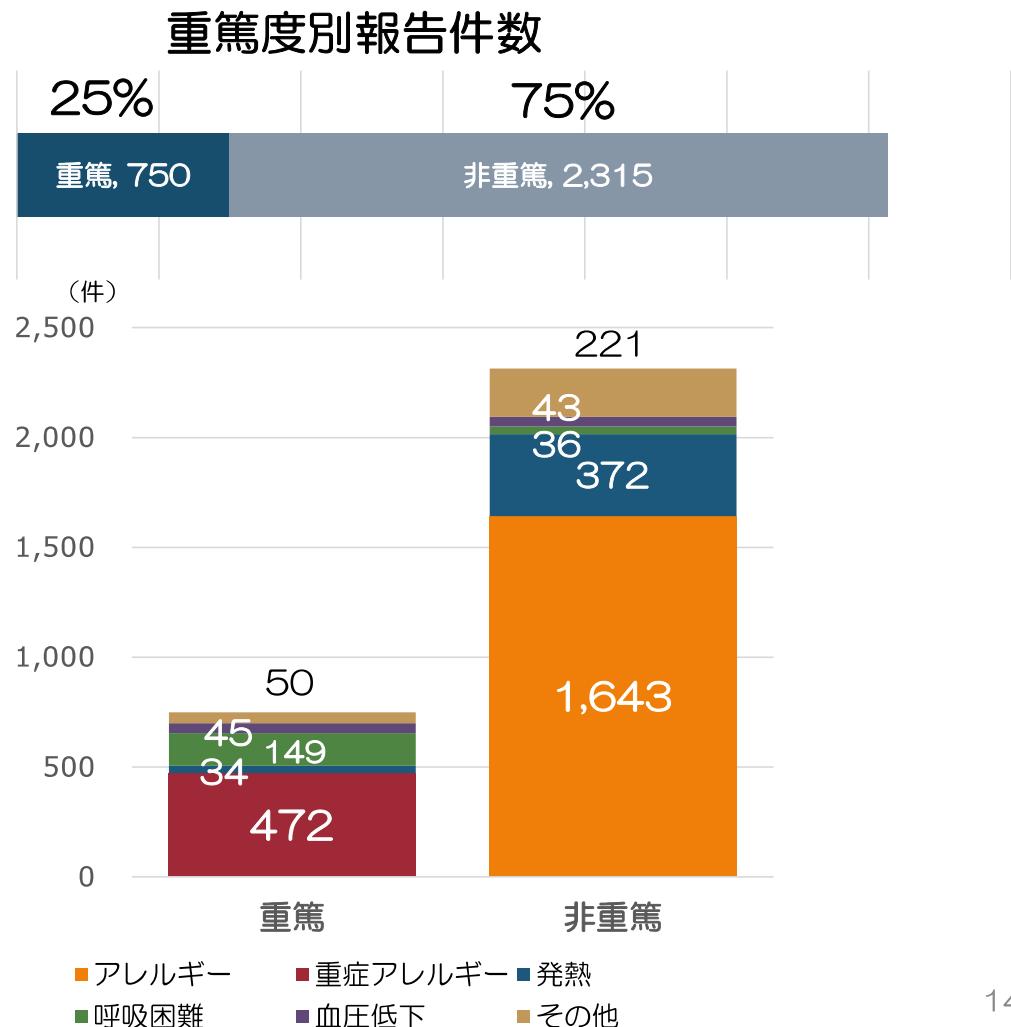


※2018年より調査方法を変更。

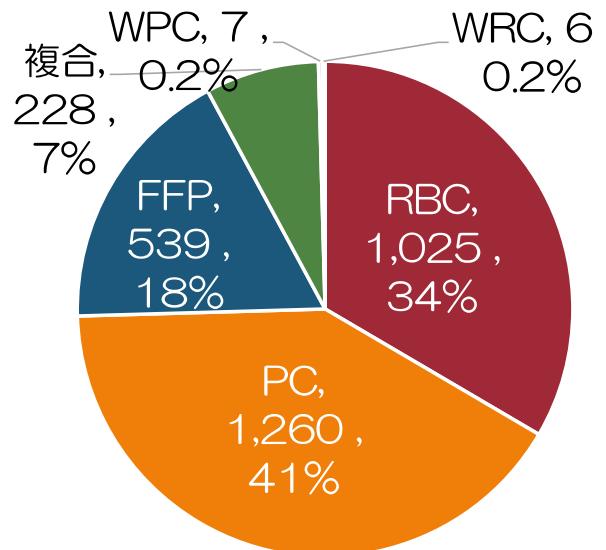
非溶血性副作用の分類別報告件数 (2024年)



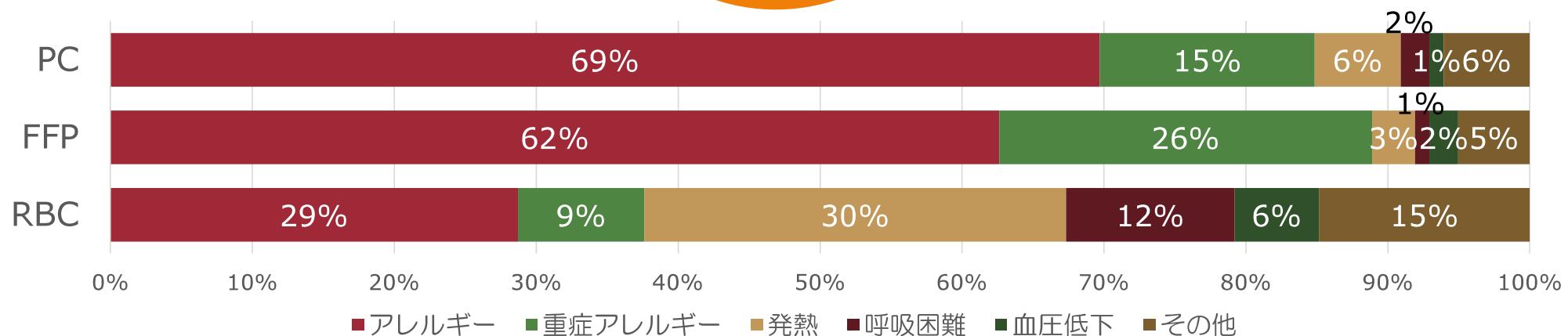
注) 呼吸困難にはTRALI、 TACOを含む



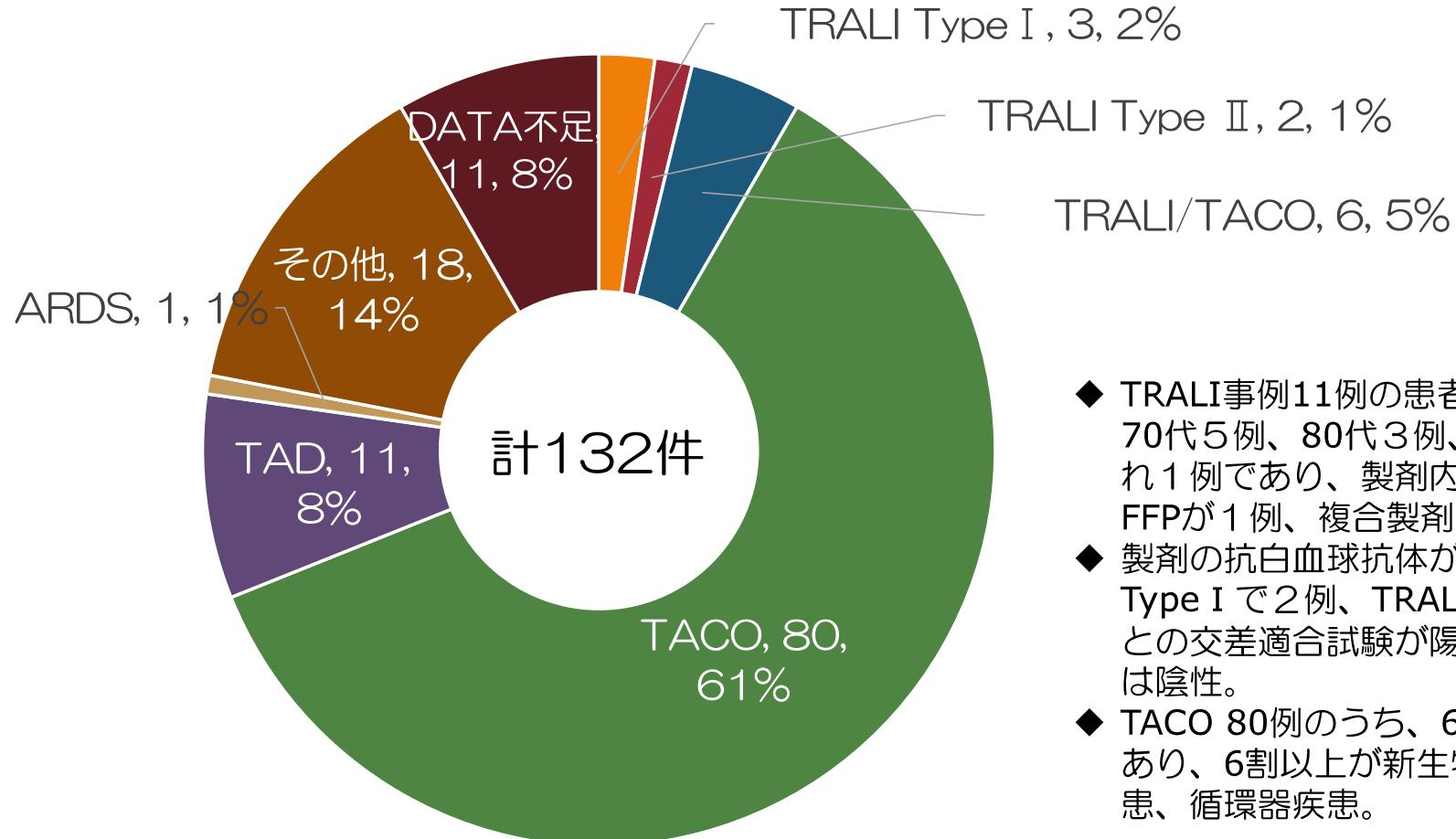
副作用の原因製剤と副作用の種類



2024年の供給本数
 赤血球製剤 3,343,792本
 血小板製剤 825,299本
 血漿製剤 894,101本

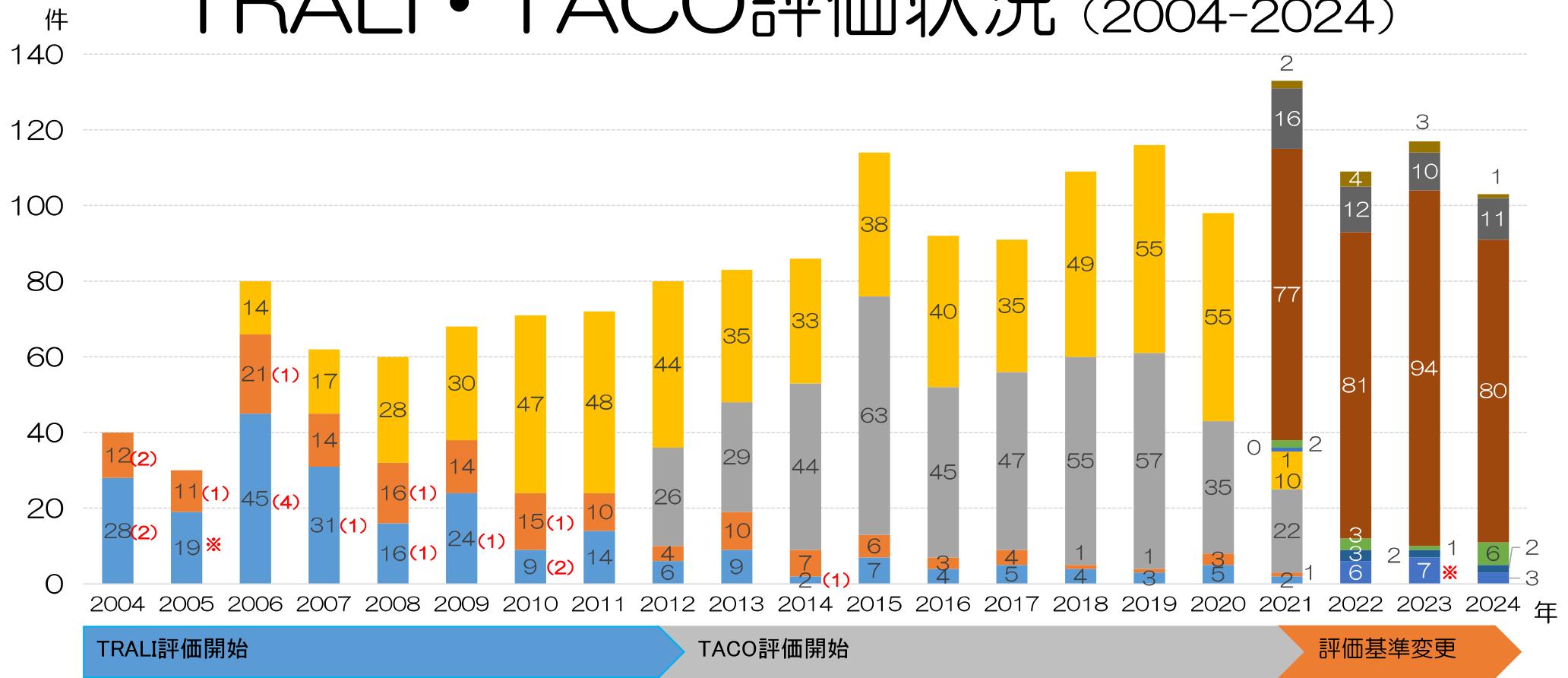


TRALI・TACO評価結果（2024年）



- ◆ TRALI事例11例の患者内訳は、男性3例、女性8例、70代5例、80代3例、20代、30代、40代がそれぞれ1例であり、製剤内訳はRBC、PCが2例ずつ、FFPが1例、複合製剤使用が6例。
- ◆ 製剤の抗白血球抗体が陽性であったのはTRALI Type Iで2例、TRALI Type IIで1例、患者リンパ球との交差適合試験が陽性だったのは2例であり、1例は陰性。
- ◆ TACO 80例のうち、66例（82.5%）が60代以上であり、6割以上が新生物（血液がん含む）、消化器疾患、循環器疾患。

TRALI・TACO評価状況 (2004-2024)



※ 一人の患者で2回発症
(2005年、2023年)
()は死亡例 (18例)

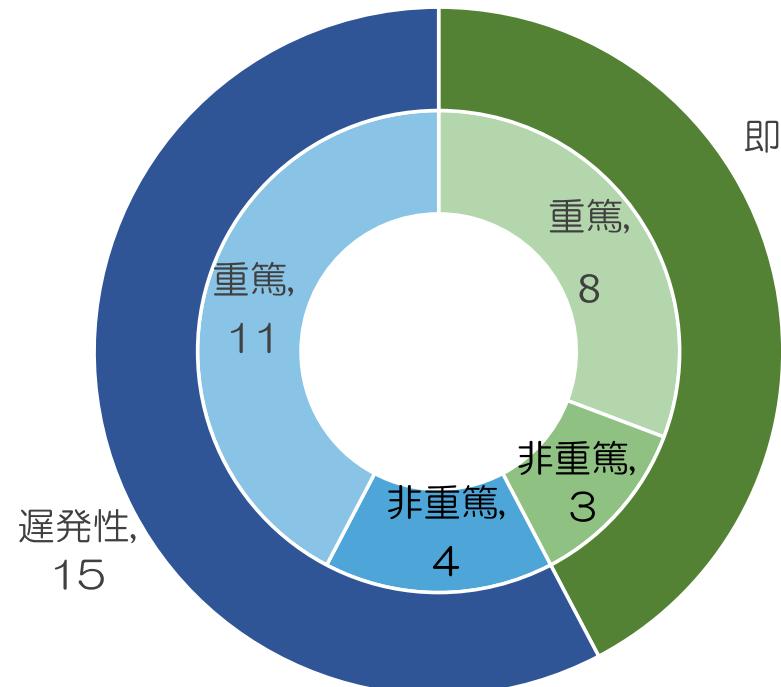
- | | | | |
|-------------------|-------------------|------------------|----------------|
| ■ TRALI (233) | ■ p-TRALI (153) | ■ TACO (423) | ■ 心原性肺水腫 (578) |
| ■ TRALI typeI(17) | ■ TRALI typeII(7) | ■ TRALI/TACO(12) | ■ TACO(332) |
| ■ TAD(49) | ■ ARDS(10) | 新基準分類項目 | |

輸血副作用

溶血性副作用

溶血性副作用報告件数 (2024)

重篤度



※ 被疑製剤はいずれも赤血球製剤

抗体検出の有無

即時性	重篤	検出	3
		未検出	5
		不明	3
遅発性	重篤	検出	6
		未検出	5
	非重篤	検出	3
	未検出	1	

不規則抗体陽性となった12例の検出された抗体

	重篤	非重篤
即時性	3 自己抗体（抗P）：1 冷式自己抗体（抗I）：2	
遅発性	6 抗C：1 自己抗体：1 抗E、抗M、抗Le ^a 、抗Jk ^a ：1 抗Er5：1 抗E：1 抗E、抗Fy ^a 、抗P1：1	3 自己抗体：1 抗Jk ^b ：1 抗Jr ^a ：1

青字は医療機関で実施した抗体同定検査結果
(日赤への依頼検査結果含む)

輸血副作用まとめ

- 2024年の非溶血性副作用報告は3,065症例で、昨年と比べ報告数は多かったが重篤と評価された症例数に変動はなく750例、25%であった。
- 2024年のTRALI確定例は11例で、TRALI Type I が3例、TRALI Type II が2例、TRALI/TACOが6例で評価数全体の約8%であった。昨年に比べ、TRALI/TACOの症例が多くなった。
- TRALI・TACO評価を実施した症例のうちTACOと評価した症例は80例であり、評価した症例の約6割を占めていた。
- 溶血性副作用は26例の報告があり、そのうち12件で患者に不規則抗体の存在が確認または報告されたが、その半数は自己抗体のみの報告であった。一方で、高頻度抗原に対する抗体の報告もあった。