



(2)初めての献血のきっかけ「1位~3位累計」(Q22)

【初めての献血のきっかけ(累計)は「自分の血液を役立てたい」が6割弱】

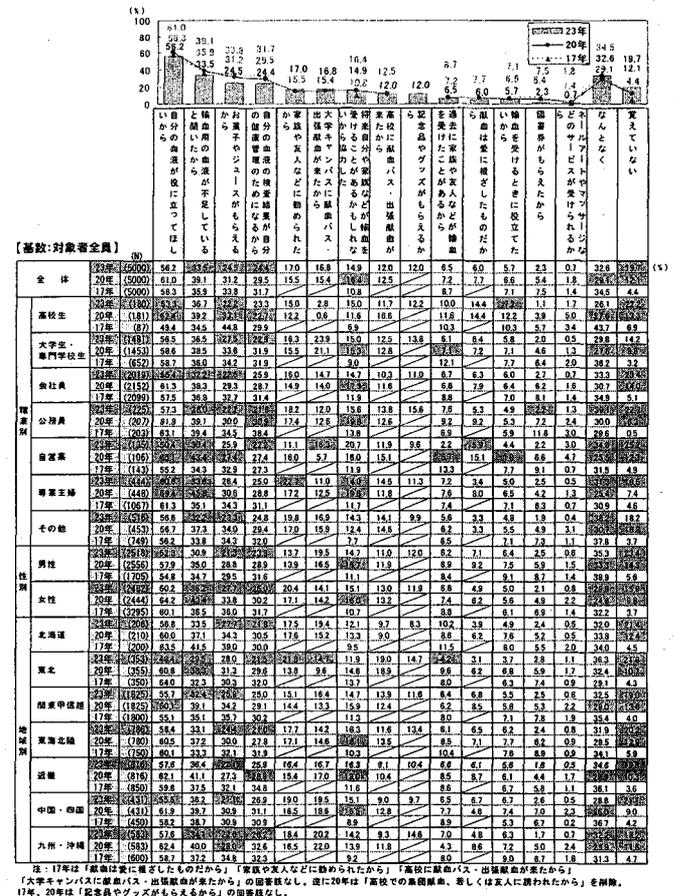
- 初めての献血のきっかけとなったものを1~3位の累計で見ると、「自分の血液が役に立ってほしいから」が圧倒的に高く56.2%。次いで、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(33.5%)、「お菓子やジュースがもらえるから」(24.5%)、「自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから」(24.4%)が続く。
●職業別では、各層で「自分の血液が役に立ってほしいから」がトップの理由となっている。高校生では「献血は愛に根ざしたものだから」(14.4%)が他の層と比べて高い。また、専業主婦で「家族や友人などに勧められたから」が22.7%で他の層と比べて高い。
●性別では、男性に比べて女性で「自分の血液が役に立ってほしいから」(60.2%)、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(36.2%)、「お菓子やジュースがもらえるから」(27.7%)、「家族や友人などに勧められたから」(20.4%)が高く、対して男性は女性に比べて「なんとなく」(35.3%)献血している人が多い。
●地域別では、「高校に献血バス・出張献血が来たから」が東北(19.0%)で他の地域と比べて高い。

- 20年度調査と比べると、全体では「輸血用の血液が不足している」と聞いたから、「お菓子やジュースがもらえるから」「自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから」といった上位2~4位のきっかけが低下している。
➢職業別では、20年度調査と比べると「自分の血液が役に立ってほしいから」「輸血用の血液が不足している」と聞いたから「お菓子やジュースがもらえるから」といった上位1~3位の意見が総じて各層で低下している。一方、公務員、自営業、専業主婦では「なんとなく」が上昇している。
➢性別・地域別では、各層で総じて上位1~4位のきっかけが20年度調査と比べて低下している。東北では「家族や友人などに勧められたから」や「大学キャンパスに献血バス・出張献血が来たから」といった外的要因がきっかけになった割合が20年度調査と比べて上昇している。



(2)初めての献血のきっかけ「1位~3位累計」(Q22)

Q22. 初めての献血のきっかけになったのは、次のうちどれですか。
きっかけの大きい順に3つまでお選びください。(それぞれひとつずつ)



注：17年は「献血は愛に根ざしたものだから」の回答数なし。17年、20年は「家族や友人などに勧められたから」を別層。17年、20年は「お菓子やジュースがもらえるから」の回答数なし。



(3)現在献血するきっかけ「1位<最も大きな要因>」(Q23)

【現在献血するきっかけの1位は「自分の血液を役立てたい」が4割強】

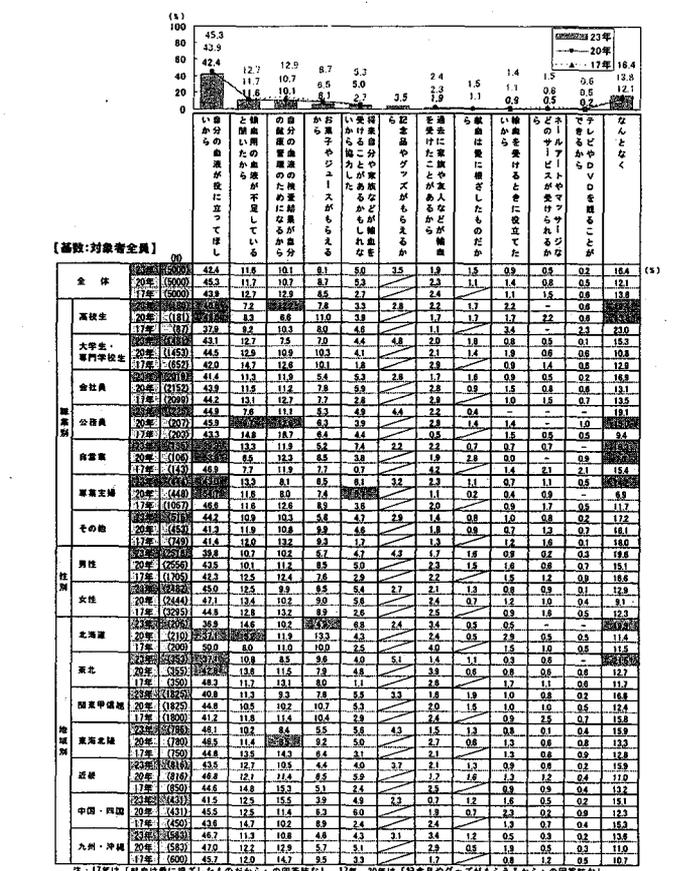
- 現在献血するきっかけを大きい順に3つまで選んでもらったところ、初めての献血のきっかけと同様で、第1位のきっかけでは「自分の血液が役に立ってほしいから」が42.4%で他の項目と比べて圧倒的に高い。その他の項目は1割程度以下で、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(11.6%)、「自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから」(10.1%)が続く。
●職業別では、大きな差はみられない。
●性別では、男性に比べて女性で「自分の血液が役に立ってほしいから」(45.0%)が高く、対して男性では「なんとなく」(19.8%)が高い。
●地域別では、「自分の血液が役に立ってほしいから」が北海道(36.9%)と東北(37.1%)で他の地域と比べて低い。

- 過去2回調査と比べると、全体の傾向に大きな変化はみられない。
➢職業別では、「自分の血液が役に立ってほしいから」が20年度調査と比べて高校生と自営業、専業主婦で低下している。
➢性別では、過去2回調査と比べて大きな変化はみられない。
➢地域別では、20年度調査と比べると、東北で「自分の血液が役に立ってほしいから」、北海道では「お菓子やジュースがもらえるから」が低下している。



(3)現在献血するきっかけ「1位<最も大きな要因>」(Q23)

Q23. 現在献血するきっかけになっているのは、次のうちどれですか。
きっかけの大きい順に3つまでお選びください。(それぞれひとつずつ)



注：17年は「献血は愛に根ざしたものだから」の回答数なし。17年、20年は「家族や友人などに勧められたから」を別層。17年、20年は「お菓子やジュースがもらえるから」の回答数なし。



(4)現在献血するきっかけ「1位~3位累計」(Q23)

【現在献血するきっかけ(累計)は「自分の血液を役立てたい」が7割弱】

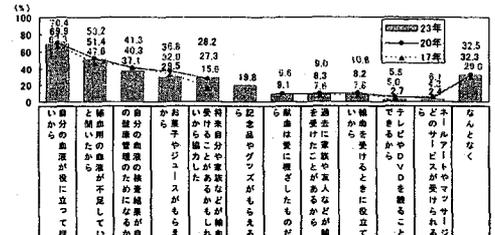
- 現在献血するきっかけを1~3位の累計で見ると、「自分の血液が役に立ってほしいから」が69.9%と7割弱にのぼりトップ。初めての献血のきっかけと同様、最も強いきっかけになっている。次いで、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(51.4%)、「自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから」(37.1%)が続く。
- 職業別では、高校生で「献血は愛に根ざしたものだから」(20.0%)や「過去に家族や友人などが輸血を受けたことがあるから」(15.0%)が他の層と比べて高い。また専業主婦では「自分の血液が役に立ってほしいから」(77.0%)、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(56.5%)が他の層と比べて高く、役立つことができればといった意識が高い。
- 性別では、男性に比べて女性で「自分の血液が役に立ってほしいから」(73.0%)、「輸血用の血液が不足している」と聞いたから(54.1%)が高い。対して女性に比べて男性で「記念品やグッズがもらえるから」(22.0%)や「なんとなく」(35.5%)といったきっかけが高い。
- 地域別では、東北で「記念品やグッズがもらえるから」(26.9%)、「お菓子やジュースがもらえるから」(35.7%)が他の地域と比べて高い。

- 17年度調査と20年度調査を比べると、全体では「輸血用の血液が不足している」と聞いたから「将来自分や家族などが輸血を受けることがあるかもしれないから協力した」が上昇した。20年度調査と23年度調査を比べると「お菓子やジュースがもらえるから」が低下している。
- 職業別では、20年度調査と比べると、自営業で「自分の血液が役に立ってほしいから」が大きく低下しており、一方で「将来自分や家族などが輸血を受けることがあるかもしれないから協力した」が上昇している。
- 性別・地域別の各層で、「お菓子やジュースがもらえるから」が20年度調査と比べて低下している。
- 地域別では、東北で「自分の血液が役に立ってほしいから」、「将来自分や家族などが輸血を受けることがあるかもしれないから協力した」が20年度調査と比べて低下した。また「自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから」が東海北陸と九州・沖縄で17年度調査から低下傾向にある。



(4)現在献血するきっかけ「1位~3位累計」(Q23)

Q23. 現在献血するきっかけになっているのは、次のうちどれですか、きっかけの大きい順に3つまでお選びください。(それぞれひとつずつ)



【業種・対象者全員】

業種	20年	17年	23年
高校生	20.0	15.0	20.0
大学生・専門学校生	15.0	15.0	15.0
会社員	15.0	15.0	15.0
公務員	15.0	15.0	15.0
自営業	15.0	15.0	15.0
専業主婦	77.0	56.5	77.0
その他	15.0	15.0	15.0
性別			
男性	73.0	54.1	73.0
女性	73.0	54.1	73.0
地域別			
北海道	26.9	35.7	26.9
東北	26.9	35.7	26.9
関東甲信越	26.9	35.7	26.9
東海北陸	26.9	35.7	26.9
近畿	26.9	35.7	26.9
中国・四国	26.9	35.7	26.9
九州・沖縄	26.9	35.7	26.9

注：17年は「献血は愛に根ざしたものだから」の回答数なし。17年、20年は「記念品やグッズがもらえるから」の回答数なし。

10. 献血する動機付けについて



(1)家族の献血の有無 (Q24)

【家族が献血している姿を見た経験がある人は2割強】

- 家族が献血している姿を見たことが「ある」という人は24.3%で4人中1人の割合。
- 職業別では、専業主婦で見たことが「ある」人は32.0%と3割を超え、他の層と比べて高い。また高校生でも「ある」の割合が28.9%にのぼり、やや高い。
- 性別では、女性で見たことが「ある」人(29.0%)は男性(19.7%)に比べて9ポイント高い。
- 地域別による大きな差はみられない。

- 20年度調査と比べると、全体での大きな変化はみられない。
- 職業別では、高校生で20年度調査と比べて見たことが「ある」人の割合が上昇している。
- 性別では、大きな変化はみられない。
- 地域別では、北海道で20年度調査と比べて見たことが「ある」人の割合が上昇している。

10. 献血する動機付けについて



(1)家族の献血の有無 (Q24)

Q24. ご家族が献血している姿を見たことがありますか。

【業種・対象者全員】	ある	おぼえていない
全体	24.3	8.7
20年 (5000)	21.6	7.6
高校生	28.9	10.6
20年 (181)	23.2	11.6
大学生・専門学校生	24.2	8.6
20年 (1453)	20.0	8.1
会社員	22.8	9.0
20年 (2152)	20.9	7.8
公務員	20.9	7.6
20年 (70)	18.8	6.8
自営業	23.0	11.1
20年 (195)	22.6	6.8
専業主婦	32.0	7.0
20年 (448)	32.4	13.0
その他	24.0	8.3
20年 (453)	21.6	8.6
性別		
男性	19.7	10.6
20年 (2556)	16.8	9.5
女性	29.0	6.8
20年 (2444)	27.0	5.6
地域別		
北海道	27.2	6.3
20年 (210)	21.0	7.6
東北	22.7	7.4
20年 (355)	23.9	5.1
関東甲信越	21.6	8.9
20年 (1825)	20.7	7.5
東海北陸	26.1	8.1
20年 (780)	22.2	7.8
近畿	25.0	9.8
20年 (816)	23.2	8.8
中国・四国	26.7	9.5
20年 (431)	23.7	8.6
九州・沖縄	27.6	8.2
20年 (583)	20.2	7.4



(2)友人の献血の有無 (Q25)

【献血経験のある友人がいる人は6割】

- 友人に献血をしている人がいるかをたずねたところ、6割(59.8%)が献血をしている友人が「いる」と回答した。
- 職業別では、「いる」の割合が特に高いのは大学生・専門学校生(67.9%)と公務員(70.2%)で、7割にのぼる。一方、高校生(53.3%)、自営業(47.4%)、専業主婦(53.8%)では半数前後にとどまり、他の層に比べると低い。
- 性別・地域別で、大きな差はみられない。

- 20年度調査と比べると、全体での大きな変化はみられない。
- 職業別・性別では、20年度調査と比べて大きな変化はみられない。
- 地域別では、東北で「いる」の割合が20年度調査と比べて6ポイント低下している。



(2)友人の献血の有無 (Q25)

Q25. あなたの友達に献血をしている人はいますか。

【基礎:対象者全員】	(N)	Q25		
		いる	いない	わからない
全体	23年 (5000)	59.8	38.4	25.8
	20年 (5000)	59.7	38.4	25.0
高校生	23年 (180)	53.3	43.4	27.2
	20年 (181)	56.9	38.2	24.9
大学生・専門学校生	23年 (1481)	67.9	28.7	21.3
	20年 (1453)	65.3	31.2	21.3
会社員	23年 (2019)	58.2	36.8	28.5
	20年 (2152)	58.5	36.8	25.3
公務員	23年 (225)	70.2	25.8	18.7
	20年 (207)	69.6	28.1	16.9
自営業	23年 (135)	47.4	48.1	33.3
	20年 (106)	47.2	48.3	34.0
専業主婦	23年 (444)	53.8	43.0	30.0
	20年 (448)	54.5	41.3	31.5
その他	23年 (515)	48.6	45.4	32.6
	20年 (453)	48.3	45.9	30.2
男性	23年 (2316)	57.7	37.1	27.2
	20年 (2556)	56.0	38.7	27.0
女性	23年 (2482)	61.9	34.3	24.3
	20年 (2444)	63.5	33.1	22.8
北海道	23年 (204)	63.1	33.4	26.7
	20年 (210)	60.5	35.7	25.7
東北	23年 (553)	63.5	33.1	22.4
	20年 (355)	63.9	32.9	19.3
関東甲信越	23年 (1825)	58.2	36.8	26.5
	20年 (1825)	57.1	37.2	25.3
地域別	23年 (786)	62.6	32.4	22.8
	20年 (780)	60.0	35.1	28.1
近畿	23年 (916)	56.9	38.1	28.2
	20年 (916)	56.7	38.3	24.3
中国・四国	23年 (431)	59.6	36.1	26.7
	20年 (431)	61.3	34.3	25.3
九州・沖縄	23年 (583)	61.9	34.3	25.0
	20年 (583)	60.9	35.3	24.4



(3)高校での集団献血がその後の献血への動機付けとなるか (Q26)

【高校での集団献血がその後の動機づけに有効という意見は8割強】

- 高校での集団献血の経験がその後の献血する動機付けになると思うかたずねたところ、「非常に有効」が36.6%で、「どちらかと言えば有効」が47.5%。両者を合わせた有効層は84.1%にのぼる。
- 職業別では、自営業での有効層が77.8%にとどまり、他の層と比べて低い。
- 性別では、女性の有効層(86.8%)が男性(81.3%)と比べて高い。
- 地域別では、大きな差はみられない。

●高校での集団献血がその後の献血への動機付けとなるかを、初めて献血した場所で分析した。
※下図参照
高校で初めて献血した人では有効層が91.4%にのぼり高い。またその中でも「非常に有効」と考える割合が高く、全体の半数(49.9%)を占める。高校での集団献血の経験がその後の献血の動機付けに大きな役割を果たす可能性が示唆される。

- 17年度調査と20年度調査を比べると、全体での有効層は19ポイント上昇し大幅に上昇した。23年度調査は20年度調査の結果と大きく変わらない。性別・地域別でみても、各層で同様の傾向となった。
- 職業別では、17年度調査と20年度調査を比べると、各層とも大幅に有効層の割合が上昇している。20年度調査と23年度調査を比べると、自営業で「非常に有効」と考える割合が低下し、「どちらかと言えば有効」と考える層が上昇しており、評価が下がっている。

＜関連質問の回答別＞

【基礎:対象者全員】	(N)	Q26			有効層(%)	知らない(%)	
		非常に有効	どちらかと言えば有効	全く関係ない			
全体	20年 (5000)	36.6	47.5	12.1	3.6	84.1	15.9
	17年 (5000)	36.4	47.7	11.7	3.9	84.1	15.4
高校	20年 (902)	49.9	41.5	7.1	1.5	91.4	8.6
	17年 (902)	44.9	43.9	6.9	4.3	88.6	11.4
大学キャンパス又は専門学校・各種学校	20年 (1058)	37.7	47.1	12.1	3.0	83.9	16.1
	20年 (1082)	35.8	47.2	11.2	5.6	85.6	14.4
職場	20年 (272)	35.9	46.0	11.1	3.3	85.9	14.2
	20年 (240)	41.7	42.9	12.9	2.5	84.2	15.8
献血バス(上記以外)	20年 (1018)	35.7	46.3	12.0	2.4	83.8	16.2
	20年 (1048)	32.4	47.6	11.5	3.7	84.9	15.2
献血ルーム(献血センター)	20年 (169)	31.2	51.0	14.1	3.6	82.2	17.7
	20年 (164)	35.0	49.3	13.7	3.6	82.6	17.4
覚えていない	20年 (107)	23.0	40.3	20.7	16.3	71.0	29.0



(3)高校での集団献血がその後の献血への動機付けとなるか (Q26)

Q26. 高校での集団献血があれば、その経験がその後に献血する動機付けになると思いますか。

【基礎:対象者全員】	(N)	Q26				有効層(%)	知らない(%)
		非常に有効	どちらかと言えば有効	あまり関係ない	全く関係ない		
全体	23年 (5000)	36.6	47.5	12.1	3.6	84.1	15.9
	20年 (5000)	36.4	47.7	11.7	3.9	84.1	15.4
高校生	23年 (180)	38.3	43.4	13.3	2.9	82.7	17.2
	20年 (181)	35.9	43.6	13.6	6.1	84.1	15.9
	17年 (87)	20.7	28.7	14.9	3.7	56.3	43.7
大学生・専門学校生	23年 (1481)	35.7	45.7	12.4	3.5	84.1	15.9
	20年 (1453)	35.1	45.9	12.0	3.9	83.4	16.6
	17年 (652)	18.1	23.9	12.7	3.2	63.3	36.7
会社員	23年 (2019)	37.4	42.2	11.4	3.4	83.4	16.6
	20年 (2152)	36.5	41.9	11.9	3.8	83.4	16.6
	17年 (2098)	21.0	23.2	11.5	3.3	65.4	34.6
公務員	23年 (225)	38.7	43.3	11.3	3.3	84.3	15.7
	20年 (207)	38.2	43.0	11.6	3.6	84.3	15.7
	17年 (203)	23.6	18.2	7.4	3.4	74.4	25.6
自営業	23年 (135)	28.9	47.8	14.5	3.3	77.8	22.2
	20年 (106)	41.5	44.3	11.4	3.6	86.8	13.2
	17年 (143)	21.0	21.9	11.2	3.9	67.8	32.2
専業主婦	23年 (444)	41.7	42.8	12.8	3.9	84.5	15.5
	20年 (448)	41.5	42.8	12.8	3.9	84.5	15.5
	17年 (1067)	21.0	15.5	11.5	3.9	71.8	28.2
その他	23年 (515)	32.0	43.9	11.4	3.6	85.7	14.4
	20年 (453)	33.6	43.3	11.0	3.6	85.7	14.4
	17年 (749)	17.5	25.3	11.8	3.6	59.8	40.2
男性	23年 (2316)	34.4	43.6	11.4	3.8	81.3	18.7
	20年 (2556)	34.9	43.0	12.0	3.9	81.3	18.7
	17年 (1705)	19.4	26.7	12.6	3.9	60.7	39.3
女性	23年 (2482)	38.7	43.3	10.8	3.6	86.8	13.1
	20年 (2444)	38.0	43.0	10.8	3.6	86.8	13.1
	17年 (3295)	21.0	20.2	11.2	3.9	68.6	31.4
	20年 (210)	33.5	43.0	12.0	3.9	83.0	17.0
北海道	23年 (210)	35.7	43.6	12.0	3.8	84.1	15.9
	20年 (200)	36.0	43.5	11.8	3.9	84.1	15.9
	17年 (200)	16.0	25.5	12.3	3.9	65.0	35.0
東北	23年 (553)	36.0	43.3	11.8	3.1	85.3	14.7
	20年 (355)	40.0	43.9	10.4	3.9	84.3	15.7
	17年 (350)	24.0	28.7	11.4	3.6	72.0	28.0
関東甲信越	23年 (1825)	37.2	43.9	11.3	3.4	82.2	17.7
	20年 (1825)	33.4	43.9	11.9	3.2	82.2	17.7
	17年 (1800)	19.9	22.5	11.3	3.3	64.2	35.8
地域別	23年 (786)	39.2	43.7	10.8	3.6	86.4	13.6
	20年 (780)	37.5	43.7	10.8	3.7	86.4	13.6
	17年 (750)	20.9	21.8	11.1	3.7	67.1	32.9
近畿	23年 (916)	34.1	43.3	10.8	3.0	85.2	14.8
	20年 (916)	33.3	43.2	10.7	3.3	85.2	14.8
	17年 (850)	18.4	24.2	10.6	3.6	64.8	35.2
中国・四国	23年 (431)	36.8	43.5	12.4	3.9	83.3	16.7
	20年 (431)	37.2	43.5	10.7	3.6	83.6	16.4
	17年 (450)	17.1	23.5	10.7	3.6	63.6	36.4
九州・沖縄	23年 (583)	37.2	43.4	12.2	3.6	85.2	14.8
	20年 (583)	42.8	43.3	10.1	3.6	85.2	14.8
	17年 (600)	24.7	25.0	19.7	3.0	69.7	30.3



(1) 献血の必要性への理解の深まり (Q27-1)

【資料を読んで献血の必要性への理解が深まった人は9割】

- 献血に関する資料の閲覧後に、献血の必要性への理解が深まったかをたずねたところ、「はい(深まった)」が32.6%で「どちらかというはい(どちらかというと深まった)」が57.7%。両者を合わせると、理解が深まった層は90.3%にのぼる。
- 職業別では、各層とも理解が深まった層が9割前後を占めて高い。特に高校生では「はい(深まった)」と回答した人の割合が43.9%にのぼり、他の層と比べて評価が高い。
- 性別・地域別での大きな差はみられない。

- 17年度調査と20年度調査を比べると、全体の「はい(深まった)」と回答した人の割合が17ポイント上昇し大幅に上昇した。20年度調査と23年度調査では大きな変化はみられない。
- 職業別では、過去2回調査と比べると、高校生で「どちらかというはい(どちらかというと深まった)」の意見が低下傾向で、かわりに「はい(深まった)」が上昇傾向にある。より理解の深まりがみられた。
- その他職業別・性別・地域別では、各層で20年度調査と大きな変化はみられない。



(1) 献血の必要性への理解の深まり (Q27-1)

Q27. 献血に関する資料を読まれた後で次の質問にお答え下さい。
1) 献血の必要性への理解は今までと比べ深まりましたか。

【高数:対象者全員】	(N)	はい		どちらかというはい		いいえ		はい (%)	いいえ (%)
		20年	17年	20年	17年	20年	17年		
全体	5000	32.6	32.6	57.7	57.7	6.5	6.5	90.3	9.7
高校生	181	43.9	43.9	56.1	56.1	5.1	5.1	86.2	13.8
大学生・専門学校生	1453	32.0	32.0	57.9	57.9	5.3	5.3	90.4	9.6
会社員	2152	31.6	31.6	58.4	58.4	5.8	5.8	86.2	13.8
公務員	207	32.4	32.4	57.6	57.6	6.4	6.4	90.3	9.7
自営業	1106	34.0	34.0	56.0	56.0	6.4	6.4	89.7	10.2
専業主婦	448	38.2	38.2	51.8	51.8	6.3	6.3	87.4	12.6
その他	453	33.1	33.1	56.9	56.9	6.9	6.9	89.7	10.2
性別									
男性	2556	31.2	31.2	58.8	58.8	6.3	6.3	87.4	12.6
女性	2444	33.5	33.5	54.5	54.5	6.2	6.2	87.7	12.3
地域別									
北海道	210	31.1	31.1	58.9	58.9	5.8	5.8	88.8	11.2
東北	355	32.1	32.1	57.3	57.3	6.3	6.3	89.3	10.7
関東甲信越	1825	32.4	32.4	57.0	57.0	7.0	7.0	89.7	10.2
東海北陸	780	33.6	33.6	56.4	56.4	6.4	6.4	90.5	9.5
近畿	818	32.2	32.2	57.8	57.8	6.3	6.3	86.0	14.0
中国・四国	431	36.0	36.0	54.4	54.4	6.4	6.4	91.1	8.9
九州・沖縄	583	34.3	34.3	55.7	55.7	7.3	7.3	89.6	10.4



(2) 献血に協力する意識の高まり (Q27-2)

【献血に協力する意識が高まった人は9割弱】

- 献血に関する資料の閲覧後に、献血に協力する意識が高まったかをたずねたところ、「はい(高まった)」(32.5%)と「どちらかというはい(どちらかというが高まった)」(54.4%)を合わせた高まった層は9割弱(86.9%)にのぼり、資料閲覧による献血協力意向の高まりがみられた。
- 職業別では、意識が高まった層の割合は高校生(90.0%)で最も高かった。また高校生では「はい(高まった)」(40.6%)と回答している人の割合が他の層と比べて高い。資料の閲覧が高校生に対する献血意向促進に効果的であったことがわかる。
- 性別では、女性の高まった層の割合(89.8%)が男性の高まった層の割合(84.3%)と比べて高い。
- 地域別では、大きな差はみられない。

- 過去2回調査と比べると、全体での意識が高まった層の割合に変化はみられない。ただし17年度調査と20年度調査を比べると「はい(高まった)」の割合が上昇しており、評価が高くなっている。職業別・性別・地域別でも、各層とも概ね同様の傾向である。



(2) 献血に協力する意識の高まり (Q27-2)

Q27. 献血に関する資料を読まれた後で次の質問にお答え下さい。
2) 資料を読んで献血に協力する気持ちは高まりましたか。

【高数:対象者全員】	(N)	はい		どちらかというはい		いいえ		はい (%)	いいえ (%)
		20年	17年	20年	17年	20年	17年		
全体	5000	32.5	32.5	54.4	54.4	6.4	6.4	86.9	13.0
高校生	181	40.6	40.6	49.4	49.4	6.1	6.1	90.0	10.0
大学生・専門学校生	1453	31.9	31.9	56.5	56.5	6.3	6.3	85.1	14.9
会社員	2152	29.9	29.9	57.2	57.2	6.3	6.3	80.5	19.5
公務員	207	30.0	30.0	57.5	57.5	6.3	6.3	87.4	12.6
自営業	1106	25.8	25.8	56.6	56.6	6.3	6.3	80.5	19.5
専業主婦	448	37.7	37.7	52.2	52.2	7.3	7.3	86.6	13.5
その他	453	30.7	30.7	53.7	53.7	6.3	6.3	87.7	12.3
性別									
男性	2556	27.0	27.0	53.7	53.7	6.3	6.3	84.3	15.7
女性	2444	36.1	36.1	53.7	53.7	7.3	7.3	89.8	10.2
地域別									
北海道	210	32.0	32.0	53.8	53.8	6.3	6.3	84.9	15.1
東北	355	33.4	33.4	53.8	53.8	6.3	6.3	84.9	15.1
関東甲信越	1825	33.0	33.0	53.0	53.0	6.3	6.3	84.9	15.1
東海北陸	780	31.2	31.2	53.7	53.7	6.3	6.3	84.9	15.1
近畿	818	28.1	28.1	53.7	53.7	6.3	6.3	84.9	15.1
中国・四国	431	32.0	32.0	53.7	53.7	6.3	6.3	84.9	15.1
九州・沖縄	583	33.4	33.4	53.7	53.7	6.3	6.3	84.9	15.1



(3) 献血回数が増加意向喚起 (Q27-3)

【今後の献血意向が増加した人は8割強】

- 献血に関する資料の閱讀後に、献血に行く回数を増やそうと思ったかたずねたところ、「はい(増やそうと思う)」の28.9%と、「どちらかというとはい(どちらかというと増やそうと思う)」(53.8%)を合わせた意向が喚起された層は82.7%を占める。資料を閱讀することによって、献血回数増加の意向を喚起できることがわかる。
- 職業別では、高校生で意向が喚起された層の割合が89.5%にのぼり9割弱を占めて、他の層と比べて高い。
- 性別では、女性で意向が喚起された割合(86.0%)が男性(79.3%)に比べて高い。
- 地域別では、大きな差はみられない。

- 過去2回調査と比べると、全体での意向が喚起された層の割合に変化はみられない。ただし17年度調査と20年度調査を比べると「はい(増やそうと思う)」の割合が上昇しており、より意向が喚起されている。
- 職業別では、20年度調査と比べて、意向が高まった層の割合が高校生で上昇し、専業主婦では低下した。
- 性別・地域別では、20年度調査と比べて概ね大きな変化はみられない。



(3) 献血回数が増加意向喚起 (Q27-3)

Q27. 献血に関する資料を讀まれた後で次の質問にお答え下さい。

3) アンケートへの記載及び資料を読んで献血に行く回数を増やそうと思いましたが、

【高数:対象者全員】	(n)	Q27.3				はい(計)	いいえ(計)
		はい	どちらかというとはい	どちらかというといいえ	いいえ		
全体	23年 (5000)	28.9	53.8	12.3	5.1	82.7	17.4
	20年 (5000)	28.5	54.4	12.0	5.1	83.0	17.0
	17年 (5000)	19.7	62.4	14.3	3.2	82.5	17.5
高校生	23年 (180)	33.9	55.6	11.1	8.3	89.5	10.5
	20年 (181)	35.4	44.8	13.8	6.0	80.1	19.9
	17年 (87)	20.7	60.7	14.9	9.4	81.6	18.4
大学生・専門学校生	23年 (1481)	32.4	51.0	12.6	5.1	83.4	16.7
	20年 (1453)	29.4	54.0	12.3	5.3	83.4	16.6
	17年 (652)	20.9	60.0	14.1	5.1	80.8	19.2
会社員	23年 (2019)	27.8	54.3	12.8	5.1	82.1	17.9
	20年 (2152)	26.3	56.0	13.4	5.3	82.9	17.1
	17年 (2099)	19.3	62.8	15.1	3.0	81.9	18.1
職業別	23年 (2259)	28.0	54.2	14.2	5.6	82.2	17.8
	20年 (207)	28.5	50.2	17.4	5.9	82.9	17.1
	17年 (203)	23.8	62.1	13.8	5.3	84.2	15.8
自営業	23年 (135)	25.9	55.9	14.1	4.1	77.8	22.2
	20年 (106)	35.5	46.0	16.0	5.5	77.4	22.6
	17年 (143)	15.4	66.2	16.1	5.3	79.3	20.7
専業主婦	23年 (444)	28.8	52.7	9.2	7.3	80.2	19.8
	20年 (449)	23.7	56.8	12.9	7.6	80.2	19.8
	17年 (1067)	20.5	63.8	15.5	5.2	86.4	13.6
その他	23年 (151)	22.1	59.0	12.6	7.7	80.2	19.8
	20年 (453)	28.5	52.8	14.6	7.2	79.2	20.8
	17年 (749)	17.0	62.4	15.5	5.1	80.1	19.9
性別	23年 (2518)	25.3	54.2	14.2	6.0	79.3	20.8
	20年 (2558)	24.6	52.2	16.0	3.2	78.8	21.2
	17年 (1705)	16.4	62.4	17.2	4.3	78.5	21.5
女性	23年 (1320)	32.5	50.4	10.4	7.0	86.0	14.0
	20年 (2444)	32.6	49.8	9.8	7.8	87.3	12.7
	17年 (3295)	21.3	62.4	12.8	3.5	84.6	15.4
北海道	23年 (210)	30.6	52.2	10.2	7.0	85.9	14.1
	20年 (210)	35.2	47.2	12.6	5.0	82.6	17.4
	17年 (200)	23.5	61.5	18.5	6.5	79.0	21.0
東北	23年 (350)	27.2	53.7	13.0	5.7	83.3	16.7
	20年 (355)	28.2	52.7	13.8	5.3	83.4	16.6
	17年 (350)	23.4	61.1	11.9	3.7	84.6	15.4
関東甲信越	23年 (1829)	28.7	52.4	12.2	6.7	81.7	18.3
	20年 (1825)	28.4	52.4	14.5	4.7	80.8	19.2
	17年 (1800)	17.2	62.7	17.3	2.8	79.2	20.8
東海北陸	23年 (385)	30.8	52.2	11.3	5.7	84.0	16.0
	20年 (1780)	30.0	52.2	12.1	5.7	83.5	16.5
	17年 (1750)	19.2	62.5	12.9	5.4	84.8	15.2
近畿	23年 (818)	27.7	54.2	12.3	5.8	82.5	17.5
	20年 (818)	27.5	52.8	12.5	7.2	83.3	16.7
	17年 (850)	18.5	62.8	13.4	5.3	82.6	17.4
中国・四国	23年 (433)	27.1	53.8	10.8	8.3	82.6	17.4
	20年 (431)	32.3	49.9	13.1	4.7	86.1	13.9
	17年 (450)	22.9	62.0	13.9	1.2	84.2	15.8
九州・沖縄	23年 (583)	30.7	51.8	11.3	6.2	84.2	15.8
	20年 (583)	29.8	52.0	11.3	6.9	84.6	15.4
	17年 (600)	21.9	61.0	10.5	6.6	86.5	13.5

12. 若年層の献血協力意向を高めるアイデア



(1) 若年層の献血協力意向を高めるアイデア (Q28)

【献血意向を高めるには「処遇品・記念品」、「人気タレント起用」、「身近な献血場所」等】

- 若年層の献血協力意向を高めるアイデアを自由記述形式でたずねたところ、「処遇品、記念品をよくする／特典をつける」や「報酬をお金にする」といった、献血者に直接メリットがある内容。「人気タレントを使う」や「学校、テレビ、インターネットでのPR」など、より興味を引き、アクセスしやすいPR方法を考える必要があるといった内容。また献血が出来る施設に関しては、「高校や学校、人通りの多い、駅前、繁華街、何かのついでで待ち時間にできる」場所で献血が出来る施設を設ける必要があるといった内容が多くあげられた。

12. 若年層の献血協力意向を高めるアイデア



(1) 若年層の献血協力意向を高めるアイデア (Q28)

Q28. 若い方の献血に協力する気持ちを高めるためには、どのようなことをすればよいと思いますか。広報の方法やキャンペーン、イベント、献血場所などについて具体的なアイデアやイメージなどがあれば自由に記入してください。

【対象者全員】

若年層の献血協力意向を高めるアイデア (記載が多かったもの)
処遇品、記念品をよくする／特典をつける
人気タレントを使う
高校、学校に献血バスがくる
学校の授業で取り入れる／学校でのPR
人通りの多い場所で行う／駅前、繁華街で行う／行きやすい場所で献血できる／何かのついでで待ち時間できる
献血の重要性、必要性をアピール
気軽にに行けるような雰囲気作り／入りやすい雰囲気作り／明るい雰囲気作り／楽しみを持てるようにする／楽しいイメージにする
テレビでのPR
献血イベントの実施／イベント会場に出張／学園祭に出張
有名人が実際に献血している様子を見せる／同年代の人がやっている姿を見せる／経験談等を広める
献血についての詳しい説明、周知
インターネットでの呼びかけ／インターネット広告／SNSでの呼びかけ／メルマガ
献血することによるメリットを伝える
献血によってどれだけ人が救われるかを示せばいい／献血が患者さんの役に立っている画像または感謝の声を添す
安全性をアピール／恐怖感、抵抗感の払しょく
若者が集まる場所に献血コーナーを設ける／若者が集まる場所でキャンペーンをする
献血ルーム、献血バス自体を増やす
大学キャンパスなどへの出張を増やす／大学でキャンペーンをする
献血できる時間をのばす／休日に行う
友達と一緒にできればいい／集団献血
献血にかかる時間を短縮
献血ルーム内でのサービスをよくする
ボランティアでは限界がある／義務化する
量を少なくする／200mL献血、成分献血でも受け付けてほしい
キャンペーンを増やす／もっとよいキャンペーンを行う
報酬をお金にする
現場に献血バスがくる
献血に関する資料をわかりやすくしたほうがよい
もっと宣伝する

若年層献血意識調査

スクリーニング用

SC1 現在お住まいの地域は、以下のうちどちらになりますか。
1. 北海道 2. 東北 3. 関東甲信越 4. 東海北陸 5. 近畿
6. 中国・四国 7. 九州・沖縄

SC2 現在おいくつですか。
1. 15歳以下 ⇒ 対象外
2. 16~17歳
3. 18~19歳
4. 20~24歳
5. 25~29歳
6. 30歳以上 ⇒ 対象外

SC3 あなたの性別を教えてください。
1. 男性 2. 女性

SC4 現在のご職業を教えてください。
1. 高校生 2. 大学生・専門学校生 3. 会社員 4. 公務員 5. 自営業
6. 専業主婦 7. その他()

SC5 あなたは学業及び職業で、医療関係に携わっていますか。
1. はい 2. いいえ

SC6 あなたは、今までに「献血」をされたことがありますか。
1 ある ⇒ 献血経験者用調査票へ
2 ない ⇒ 献血未経験者用調査票へ

若年層献血意識調査

献血未経験者用

- 問1 献血について知っていますか。
1. よく知っている 2. ある程度知っている 3. まったく知らない
- 問2 献血の種類(※)を知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※ 献血の種類には、すべての血液の成分を採血する全血献血(200mLまたは400mL)と、必要な血液の成分だけを採血する成分献血(血漿成分献血または血小板成分献血)があります。
- 問3 献血がどこでできるか知っていますか。(※)
1. 知っている 2. ある程度知っている 3. 知らない
※ 献血は、①献血ルーム ②献血バス ③血液センター ④会社や団体での出張献血ですることができます。
- 問4 献血について関心がありますか。
1. 非常に関心がある 2. 関心がある 3. 特に関心がない 4. 全く関心がない
- 問5 献血は患者さんに対する輸血だけでなく、献血を原料とした血液製剤として、さまざまな病気の治療に役立っていることを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
- 問6 献血された輸血用血液製剤の有効期間は短く、絶えず献血が必要であることを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※ 血液製剤の有効期間は一番短い血小板製剤で採血後4日間、赤血球製剤は21日間です。
- 問7 献血された輸血用血液製剤の使い道は、交通事故などの大量出血時よりもがんなどの病気の治療に使われることが圧倒的に多いことを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※ 約8割が病氣(うちがんの治療3割)に使われ、交通事故などによる輸血は約1割程度。
- 問8 輸血の医療を受けた多くの患者さんは、献血をしてくれた方に感謝(献血してくれてありがとう)の気持ちを持っています。そのような声を目や耳にしたことはありますか。
1. ある 2. ない
- 問9 献血へ協力して下さる若い方の数が、近年大幅に減っています(※)。知っていましたか。
1. 知っている 2. 知らない
※ 最近5年間で、20代の献血者数は140万人から108万人(23%減)に、10代の献血者数は48万人から29万人(40%減)も減少しています。
- 問10 献血に関して、どのような広報媒体を見たこと(聞いたこと)がありますか(複数回答可)。
1. テレビ 2. FM放送 3. その他のラジオ放送 4. 新聞
5. 街頭での呼びかけ 6. 献血ルーム前の看板・表示 7. チラシの配布
8. ポスターの掲示 9. 献血関係のイベント 10. 自治体の広報誌 11. 雑誌等
12. インターネット 13. 献血バス
14. その他()
15. 何かで見て(聞いた)が、何の媒体か覚えていない
16. 見たこと(聞いたこと)がない
- 問11 献血のキャンペーンを行う際の効果的な媒体は何だと思いますか(複数回答可)。
1. テレビ 2. FM放送 3. その他のラジオ放送 4. 新聞 5. 雑誌
6. 自治体の広報誌 7. インターネット 8. 携帯電話 9. ポスター
10. その他()
- 問12 厚生労働省では献血推進のためのキャラクターとして「けんけつちゃん」を作成していますが、知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない

- 問13 問12で「けんけつちゃん」を知っていると答えた方へお聞きします。
献血推進のキャラクターとして「けんけつちゃん」の印象を教えてください。
1. よい 2. わるい 3. どちらともいえない

- 問14 献血に関するキャンペーンを知っていますか。(複数回答可)
1. 愛の血液助け合い運動(毎年7月) 2. 「はたちの献血」キャンペーン(毎年1~2月)
3. LOVE in Actionキャンペーン(通年) 4. その他()
5. 知らない

献血に関するキャンペーンで、印象に残ったキャッチフレーズやメッセージがあれば、ご記入下さい。

- 問15 平成2年から、全国の高校3年生を対象に、献血に関する普及啓発資料「HOP STEP JUMP」を配布していますが、学校で配られた記憶はありますか。
1. 保健体育の授業で使用した 2. 他の授業で使用した 3. 配布されたが
4. 知らない

※参考(平成23年版 高校生副読本「HOP STEP JUMP」→
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsusoku/23/index.html>をご覧ください)

- 問16 献血でエイズ、肝炎その他の感染症に感染することはありませんが、そのことを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない

- 問17 血液製剤(※)は未だ海外の血液に依存していることを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※ 重症熱傷に用いるアルブミン製剤では、国内自給率は未だ58%台である。

- 問18 献血ルームのイメージを教えてください。
1. 明るい 2. ふうふう 3. 暗い 4. わからない

- 問19 献血したことがないのはどのような理由からですか。
理由の大きい順に3つまで、その番号をお選びください。
1. 献血を申し込んだが、基準に適合せず断られた
2. 献血している所に入りづらかったから
3. 呼び込みが強引で嫌だったから
4. 献血場所が遠いので面倒だから
5. 近くに献血する場所や機会がなかったから
6. どこで献血ができるか分からない
7. 時間がかかりそうだから
8. 忙しくて献血する時間がなかったから
9. 自分が献血しなくても誰かがやると思ったから
10. 自分の血液が役に立たないと思ったから
11. 血液が無駄にされていると聞いたから
12. 針を刺すのが痛くて嫌だから
13. なんとなく不安だから
14. 健康上出来ないと考えたから
15. 病気がうつると思ったから
16. 献血すると罰金や、友人や家族からとめられた
17. 血を採られるという感じが嫌だ
18. 恐怖心
19. 職員の様子が悪いので献血したくない
20. 献血する意志がない
21. 海外渡航歴等による献血制限で献血したくてもできない
22. 薬を服用しているので献血ができない
23. その他
24. わからない

1番目 2番目 3番目

23.その他を選んだ場合の具体的な理由

- 問20 あなたが献血するきっかけとなり得る項目を選択してください。
きっかけの大きい順に3つまで、その番号をお選びください。
なお、13、14番を選択した方は、具体例を教えてください。
1. 家族や友人などから勧められた
2. 献血しているところが入りやすい雰囲気になった
3. 近くに献血する場所ができた(献血ルーム)
4. 近くに献血する場所ができた(献血バスまたは出張献血)
5. キャンペーンやイベント等により献血が身近に感じられるようになった
6. 好きなブランドがキャンペーンに起用されていた
7. 献血の重要性が明確になった
8. 血液が無駄になっていないことが分かった
9. 針が細くなった
10. 針を刺すときに痛みを和らげる処置が実施された(麻酔など)
11. 献血で病気がうつることはないことが分かった
12. 献血ルームの受付時間が長くなった
13. 献血したときの処遇品(記念品)が良くなった
14. 献血ルームのサービスが良くなった
15. 献血が自分の健康管理の役に立つようになった
16. 職員の態度が良くなった
17. 海外渡航歴等の献血制限が解除された
18. 献血が健康にほとんど害がないということが分かった
19. 献血できる場所が分かった
20. 献血は絶対しない

1番目 2番目 3番目

13. 献血したときの処遇品(記念品)が良くなったを選んだ場合の具体例

14. 献血ルームのサービスが良くなったを選んだ場合の具体例

20. 献血は絶対しないを選んだ場合の理由

- 問21 血液の有効かつ安全な活用のため、現在では400mLを推奨していますが、仮にあなたが初めて献血する場合、200mLではなく400mLの献血に抵抗を感じますか。
1. はい 2. どちらかというとい 3. どちらかというといえ 4. いいえ

- 問22 ご家族が献血している姿を見たことがありますか。
1. ある 2. ない 3. おぼえていない

- 問23 あなたのお友達に献血をしている人はいますか。
1. いる 2. いない 3. わからない

- 問24 献血に関する資料を読まれた後で次の質問にお答え下さい。
画像提示(資料)

- 問24-1 献血の必要性への理解は良くなりましたか。
1. はい 2. どちらかというとい 3. どちらかというといえ 4. いいえ

- 問24-2 今は献血に協力する気持ちはありますか。
1. ある 2. どちらかというとい 3. どちらかというといえ 4. ない

- 問24-3 今後、実際に献血に行きますか。
1. はい 2. どちらかというとい 3. どちらかというといえ 4. いいえ

- 問25 若い方の献血に協力する気持ちを高めるためには、どのようなことをすればよいと思いますか。広報の方法やキャンペーン、イベント、献血場所などについて具体的なアイデアやイメージなどがあれば自由に記入してください。

以上で献血に関するアンケートは終了です。御協力ありがとうございました。

わが国は、輸血などの血液製剤を献血により安全に安定して国内自給することを目指している世界でも数少ない国です。

今後とも、献血への御理解と御協力をお願いいたします。

なお、最後に、献血推進キャラクター「けんけつちゃん」をどうぞよろしくお願いたします。

プロフィールはこちら → <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsusoku/li.html>

- 問1 献血は、患者さんに対する輸血だけでなく、献血を原料とした血液製剤として、さまざまな病気の治療に役立っていることを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
- 問2 献血された輸血用血液製剤の有効期間は短く、絶えず献血が必要なのを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※…血液製剤の有効期間は一番短い血小板製剤で採血後4日間、赤血球製剤は21日間です。
- 問3 献血された輸血用血液製剤の使い道は、交通事故などの大量出血時よりもがんなどの病気の治療に使われることが圧倒的に多いことを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※…約8割が病気の治療に使われ、交通事故などによる輸血は約1割程度。
- 問4 輸血の医療を受けた多くの患者さんは、献血をしてくれた方に感謝(献血してくれてありがとう)の気持ちを持っています。そのような声を目や耳にしたことはありますか。
1. ある 2. ない
- 問5 献血へ協力してくださる若い方の数が、近年大幅に減っています(※)。知っていましたか。
1. 知っている 2. 知らない
※…最近5年間で、20代の献血者数は140万人から108万人(23%減)に、10代の献血者数は48万人から29万人(40%減)も減少しています。

- 問6 献血に関して、どのような広報媒体を見たこと(聞いたこと)がありますか(複数回答可)。
1. テレビ 2. FM放送 3. その他のラジオ放送 4. 新聞
5. 街頭での呼びかけ 6. 献血ルーム前の看板・表示 7. テラシの配布
8. ポスターの掲示 9. 献血関係のイベント 10. 自治体の広報誌 11. 雑誌等
12. インターネット 13. 献血バス
14. その他()
15. 何かで見た(聞いた)が、何の媒体か覚えていない
16. 見たこと(聞いたこと)がない

- 問7 献血のキャンペーンを行う際の効果的な媒体は何だと思いますか(複数回答可)。
1. テレビ 2. FM放送 3. その他のラジオ放送 4. 新聞 5. 雑誌
6. 自治体の広報誌 7. インターネット 8. 携帯電話 9. ポスター
10. その他()

- 問8 厚生労働省では献血推進のためのキャラクターとして「けんけつちゃん」を作成していますが、知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない

- 問9 問8で「けんけつちゃん」を知っていると答えた方へお聞きします。
献血推進のキャラクターとして「けんけつちゃん」の印象を教えてください。
1. よい 2. わるい 3. どちらともいえない

- 問10 献血に関するキャンペーンを知っていますか。(複数回答可)
1. 愛の血液助け合い運動(毎年7月) 2. 「はたちの献血」キャンペーン(毎年1~2月)
3. LOVE in Actionキャンペーン(通年) 4. その他()
5. 知らない

献血に関するキャンペーンで、印象に残ったキャッチフレーズやメッセージがあれば、ご記入下さい。

- 問20 過去1年間に何回献血しましたか。

- (1) 200mL献血
1. 0回 2. 1回 3. 2回 4. 3回 5. 4回 6. 5回 7. 6回
- (2) 400mL献血
1. 0回 2. 1回 3. 2回 4. 3回
- (3) 成分献血
1. 0回 2. 1回 3. 2回 4. 3回 5. 4回 6. 5回 7. 6回 8. 7回以上

- 問21 今までの献血回数は合計で何回ですか。

1. 1回 2. 2回 3. 3~5回 4. 6~10回 5. 11~20回
6. 21~30回 7. それ以上

- 問22 初めての献血のきっかけになったのは、次のうちどれですか。

- きっかけの大きい順に3つまで、その番号をお選びください。
1. 自分の血液が役に立ってほしいから
2. 献血は愛に根ざしたものだから
3. 輸血用の血液が不足していると聞いたから
4. 自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから
5. 将来自分や家族などが輸血を受けることがあるかもしれないから協力したい
6. 過去に家族や友人などが輸血を受けたことがあるから
7. 記念品やグッズがもらえるから
8. お菓子やジュースがもらえるから
9. ネールアートやマッサージなどのサービスが受けられるから
10. 図書券がもらえるから
11. なんとなく
12. 輸血を受けるときに役立てたいから
13. 家族や友人などに勧められたから
14. 高校に献血バス・出張献血が来たから
15. 大学キャンパスに献血バス・出張献血が来たから
16. 覚えていない

- 1 番目 2 番目 3 番目

- 問23 現在献血するきっかけになっているのは、次のうちどれですか。

- きっかけの大きい順に3つまで、その番号をお選びください。
1. 自分の血液が役に立ってほしいから
2. 献血は愛に根ざしたものだから
3. 輸血用の血液が不足していると聞いたから
4. 自分の血液の検査結果が自分の健康管理のためになるから
5. 将来自分や家族などが輸血を受けることがあるかもしれないから協力したい
6. 過去に家族や友人などが輸血を受けたことがあるから
7. 記念品やグッズがもらえるから
8. お菓子やジュースがもらえるから
9. 輸血を受けるときに役立てたいから
10. テレビやDVDを観ることができるから
11. ネールアートやマッサージなどのサービスが受けられるから
12. なんとなく

- 1 番目 2 番目 3 番目

- 問11 平成2年から、全国の高校3年生を対象に、献血に関する普及啓発資料「HOP STEP JUMP」を配布していますが、学校で配られた記憶はありますか。
1. 保健体育の授業で使用した 2. 他の授業で使用した 3. 配布されただけ 4. 知らない

※参考(平成23年版 高校生副読本「HOP STEP JUMP」→
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/z3/index.html>をご覧ください)

- 問12 献血でエイズ、肝炎その他の感染症に感染することはありませんが、そのことを知っていますか。
1. 知っている 2. 知らない
※…重症熱傷に用いるアルブミン製剤では、国内自給率は未だ58%台である

- 問13 血液製剤(※)は未だ海外の血液に依存していることを知っていますか。

1. 知っている 2. 知らない
※…重症熱傷に用いるアルブミン製剤では、国内自給率は未だ58%台である

- 問14 献血ルームのイメージを教えてください。

- 1 ルームの雰囲気 1. 明るい 2. ふつう 3. 暗い 4. わからない
-2 ルームの広さについて 1. 広い 2. ふつう 3. 狭い 4. わからない
-3 職員の対応について 1. 良い 2. ふつう 3. 悪い 4. わからない
-4 記念品や軽い飲食物について 1. 良い 2. ふつう 3. 悪い 4. わからない

- 問15 献血について何か要望又は知りたいことがありますか。(複数回答可)

1. 献血する場所、日時などについて十分知らせてほしい
2. 献血について正しい知識、必要性を知らせてほしい
3. 献血で昼休み、夜間などの受付時間を延長してほしい
4. 職場や学校などで献血の機会を増やしてほしい
5. 献血された血液がどのように使われるのを知りたい
6. 献血したときの処遇品(記念品)をもっと良くしてほしい
7. 進学や就職時に献血の経歴を考慮してほしい
8. 学校の授業で献血の重要性等について取り上げてほしい
9. その他()
10. 特になし

- 問16 初めて献血をしたのはいつですか。

1. 16~17歳 2. 18~19歳 3. 20~24歳 4. 25歳~29歳

- 問17 初めて献血した場所はどこですか。

1. 高校 2. 大学キャンパス又は専門学校・各種学校
3. 職場 4. 献血バス(1~3以外)
5. 献血ルーム(血液センター) 6. 覚えていない

- 問18 初めて献血の種類は何ですか。

1. 200mL献血 2. 400mL献血 3. 成分献血 4. 覚えていない

- 問19 初めて献血で400mL献血をすることを覚えていますか。

1. 特に不安は感じない 2. 不安 3. わからない
2. 不安を選んだ場合の理由

- 問24 ご家族が献血している姿を見たことがありますか。

1. ある 2. ない 3. おぼえていない

- 問25 あなたのお友達に献血をしている人はいますか。

1. いる 2. いない 3. わからない

- 問26 高校での集団献血があれば、その経験がその後献血する動機付けになるとは思いますか。

1. 非常に有効 2. どちらかと言えば有効 3. あまり関係ない 4. 全く関係ない

- 問27 献血に関する資料を読まれた後で次の質問にお答え下さい。

- 問27-1 献血の必要性への理解は今までと比べ深まりましたか。
1. はい 2. どちらかというといはい 3. どちらかというといいえ 4. いいえ

- 問27-2 資料を読んで献血に協力する気持ちは高まりましたか。
1. はい 2. どちらかというといはい 3. どちらかというといいえ 4. いいえ

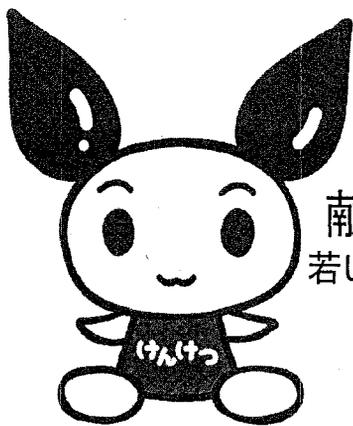
- 問27-3 アンケートへの記載及び資料を読んで献血に行く回数を増やそうと思いましたが。
1. はい 2. どちらかというといはい 3. どちらかというといいえ 4. いいえ

- 問28 若い方の献血に協力する気持ちを高めるためには、どのようなことをすればよいと思いますか。
広報の方法やキャンペーン、イベント、献血場所などについて具体的なアイデアやイメージなどがあれば自由に記入してください。

以上で献血に関するアンケートは終了です。御協力ありがとうございました。

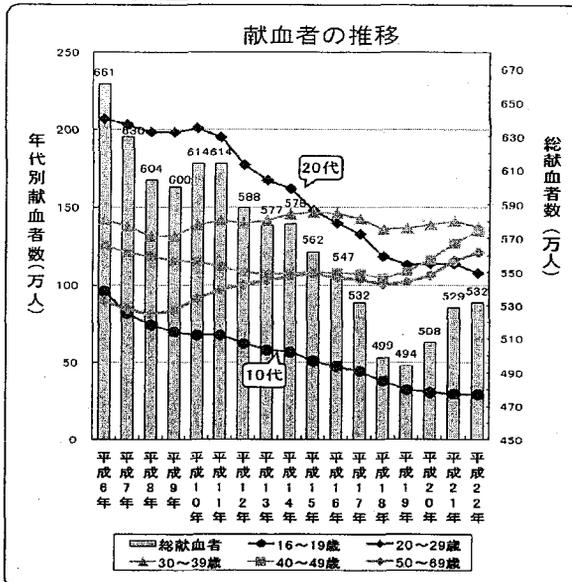
わが国は、輸血などの血液製剤を献血により安全に安定して国内自給することを目指している世界でも数少ない国です。今後とも、献血への御理解と御協力をお願いいたします。

なお、最後に、献血推進キャラクター「けんけつちゃん」をどうぞよろしくお祈りします。



献血にご協力を
若い皆さんの熱い友情を

血液を必要とする人すべてが輸血を受けられるように。
献血したことのある方もない方も、あらためてご協力をお願いします。
血液を必要としている人はあなたのすぐそばにいるかもしれません。



現代の医療に欠くことのできない血液。
その血液の確保が徐々に難しくなっています。

原因の一つは、若年者数自体が少子社会の影響で減少しているほか、若年人口に占める献血者の割合も減少しています。

別の原因として、血液の安全対策の強化も挙げられます。
血液にはウイルスなど病気の原因となるものが潜んでいる可能性があり、献血の前の問診でいくつかの条件に当てはまる方については、献血をご遠慮いただいています。
感染症についての新たな事実が明らかになるにつれ、献血をご遠慮いただかなくてはならない人が増えてきているのです。

このままでは輸血を必要とする方々に血液が届けられないという危機的な状況となる可能性もあります。

献血はひとりひとりの思いやりによって支えられているシステム。皆さんのご協力をお願いします。

献血はどこまでできるの?
献血は、献血ルームや献血バスで行うことができます。
全国の献血センターや献血ルームは、日本赤十字社ホームページ(<http://www.jrc.or.jp>)に掲載しています。

献血はなぜ必要なの?
血液は様々な働きをしており、生命を維持するために不可欠のものです。そこで事故などで大量に血液が失われた人や、病気で正常な血液を造ることができなくなった人には、血液を補充(輸血)することが必要になります。
しかし、移植医療の発達した現在でも、血液と全く同じ作用をもつものを人工的に作ることはできません。医療に必要な血液は殆どが自身が提供するほかに確保する方法がありません。
献血は、病気やけがで血液を必要としている人のために、見返りを求めず血液を提供することです。健康な人のボランティアによって、多くの人の命が救われているのです。

厚生労働省 お問い合わせ:
厚生労働省医薬食品局血液対策課献血推進係 (電話 03-3595-2395)

平成24年度の献血の推進に
関する計画(案)

平成24年 月 日
厚生労働省告示第 号

目次

前文	1
第1節 平成24年度に献血により確保すべき血液の目標量	1
第2節 前節の目標量を確保するために必要な措置に関する事項	1
1 献血に関する普及啓発活動の実施	1
(1) 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進	
(2) 献血運動推進全国大会の開催等	
(3) 献血推進運動中央連絡協議会の開催	
(4) 献血推進協議会の活用	
(5) その他関係者による取組	
2 献血者が安心して献血できる環境の整備	5
第3節 その他献血の推進に関する重要事項	5
1 献血の推進に際し、考慮すべき事項	5
(1) 血液検査による健康管理サービスの充実	
(2) 献血者の利便性の向上	
(3) 血液製剤の安全性を向上するための対策の推進	
(4) 採血基準の在り方の検討	
(5) まれな血液型の血液の確保	
2 血液製剤の在庫水準の常時把握と不足時の的確な対応	6
3 災害時等における献血の確保等	6
4 献血推進施策の進捗状況等に関する確認と評価	7

平成24年度の献血の推進に関する計画

前文

- 本計画は、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第10条第1項の規定に基づき定める平成24年度の献血の推進に関する計画であり、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（平成20年厚生労働省告示第326号）に基づくものである。

第1節 平成24年度に献血により確保すべき血液の目標量

- 平成24年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、全血製剤0.001万リットル、赤血球製剤54万リットル、血漿製剤27万リットル、血小板製剤17万リットルであり、それぞれ0.002万リットル、54万リットル、27万リットル、17万リットルが製造される見込みである。
- さらに、確保されるべき原料血漿の量の目標を勘案すると、平成24年度には、全血採血による145万リットル及び成分採血による63万リットル（血漿採血28万リットル及び血小板採血35万リットル）の計208万リットルの血液を献血により確保する必要がある。

第2節 前節の目標量を確保するために必要な措置に関する事項

前年度までの献血の実施状況とその評価を踏まえ、平成24年度の献血推進計画における具体的な措置を以下のように定める。

1 献血に関する普及啓発活動の実施

- 国は、都道府県、市町村（特別区を含む。以下同じ。）、採血事業者等の関係者の協力を得て、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の安定供給を確保し、その国内自給を推進するとともに、広く国民に対し、治療に必要な血液製剤の確保が相互扶助と博愛精神による自発的な献血によって支えられていることや、血液製剤の適正使用が求められていること等を含め、献血や血液製剤について国民に正確な情報を伝え、その理解と献血への協力を求めるため、教育及び啓発を行う。
- 都道府県及び市町村は、国、採血事業者等の関係者の協力を得て、より多くの住民の献血への参加を促進するため、対象となる年齢層や地域の実情に応じた啓発、献血推進組織の育成等を行うことにより、献血への関心を高めることが必要である。
- 採血事業者は、国、都道府県、市町村等の関係者の協力を得て、献血者の安全性に配慮するとともに、継続して献血に協力できる環境の整備を行うことが重要である。

このため、国、都道府県、市町村等の関係者と協力して効果的なキャンペーンを実施すること等により、献血や血液製剤に関する一層の理解と献血への協力を呼びかけることが求められる。

国、都道府県、市町村、採血事業者及び医療関係者は、国民に対し、病気や怪我のために輸血を受けた患者や、その家族の声を伝えること等により、血液製剤がこれらが必要とする患者への医療に欠くことのできない有限で貴重なものであることを含め、献血の正しい知識や必要性、血液製剤についての普及啓発を実施し、又はこれに協力することが必要である。また、少子高齢社会の進行による血液製剤を必要とする患者の増加や献血可能人口の減少、血液製剤の利用実態等について正確な情報を伝え、献血者等の意見を踏まえつつ、これらの情報提供や普及啓発の手法等の改善に努めることが必要である。さらに、血液製剤の安全性の確保のための取組の一環として、感染症の検査を目的とした献血を行わないよう、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、平素から様々な広報手段を用いて、国民に周知徹底する必要がある。

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、平成22年1月27日に実施された英国滞在歴による献血制限の見直し及び平成23年4月1日に施行された採血基準の改正について、国民に対して十分に広報を行い、献血への協力を求める必要がある。

これらを踏まえ、以下に掲げる献血推進のための施策を実施する。

① 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進

血液製剤について、国内自給が確保されることを基本としつつ、将来にわたって安定的に供給される体制を維持するため、幼少期も含めた若年層、企業・団体、複数回献血者に対して、普及啓発の対象を明確にした効果的な活動や重点的な献血者募集を実施し、以下の取組を行う。

<若年層を対象とした対策>

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得るとともに、機能的な連携を図ることにより、若年層の献血や血液製剤に関する理解の促進及び献血体験の促進に組織的に取り組む。また、若年層への啓発には、若年層向けの雑誌、放送媒体、インターネット等を含む様々な広報手段を用いて気軽に目に触れる機会を増やすとともに、献血の行動へと繋げるため、学生献血推進ボランティア等の同世代からの働きかけや、献血についての広告に国が作成した献血推進キャラクターを活用する等、実効性のある取組が必要である。特に10代層への啓発には、採血基準の改正により、男性に限り400ミリリットル全血採血が17歳から可能となったこと等について情報を伝え、献血者の協力を得る。さらに、子が幼少期にある親子に対し、血液の大切さや助け合いの心について、親子向けの雑誌等の広報手段や血液センター等を活用して啓発を行うとともに、親から子へ献血や血液製剤の意義を伝えることが重要であることから、地域の特性に応じて採血所に託児体制を確保する等、親子が献血に触れ合う機会を設ける。

国は、高校生を対象とした献血や血液製剤について解説した教材や中学生を対

象とした血液への理解を促すポスターを作成し、都道府県、市町村及び採血事業者と協力して、これらの教材等を活用しながら、献血や血液製剤に関する理解を深めるための普及啓発を行う。

都道府県及び市町村は、地域の実情に応じて、若年層の献血への関心を高めるため、学校等において、ボランティア活動推進の観点を踏まえつつ献血や血液製剤についての情報提供を行うとともに、献血推進活動を行うボランティア組織との有機的な連携を確保する。

採血事業者は、その人材や施設を活用し、若年層へ献血の意義や血液製剤について分かりやすく説明する「献血セミナー」や血液センター等での体験学習を積極的に行い、正しい知識の普及啓発と協力の確保を図る。その推進に当たっては、国と連携するとともに、都道府県、市町村及び献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得る。

採血事業者は、国及び都道府県の協力を得て、学生献血推進ボランティアとの更なる連携を図り、大学等における献血の推進を促すとともに、将来、医療従事者になろうとする者に対して、多くの国民の献血によって医療が支えられている事実や血液製剤の適正使用の重要性への理解を深めてもらうための取組を行う。

<50～60歳代を対象とした対策>

国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、年齢別人口に占める献血者の率が低い傾向にある50～60歳代の層に対し、血液製剤の利用実態や献血可能年齢等について正確な情報を伝え、相互扶助の観点からの啓発を行い、献血者の増加を図る。また、血小板成分採血について、採血基準の改正により、男性に限り69歳まで(65歳から69歳までの者については、60歳から64歳までの間に献血の経験がある者に限る。)可能となったことについて情報を伝え、献血者の確保を図る。

<企業等における献血の推進対策>

国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、献血に協賛する企業や団体を募り、その社会貢献活動の一つとして、企業等における献血の推進を促す。また、血液センター等における献血推進活動の展開に際し、地域の実情に即した方法で企業等との連携強化を図り、企業等における献血の推進を図るための呼びかけを行う。

<複数回献血者対策>

国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、複数回献血者の協力が十分に得られるよう、平素から血液センターに登録された献血者に対し、機動的かつ効率的に呼びかけを行う体制を構築する。また、献血に継続的に協力が得られている複数回献血者の組織化及びサービスの向上を図り、その増加に取り組むとともに

に、献血の普及啓発活動に協力が得られるよう取り組む。

＜献血推進キャンペーン等の実施＞

- ・ 国は、献血量を確保しやすくするとともに、感染症等のリスクを低減させる等の利点がある400ミリリットル全血採血並びに成分採血の推進及び普及のため、都道府県及び採血事業者とともに、7月に「愛の血液助け合い運動」を、1月及び2月に「はたちの献血」キャンペーンを実施するほか、血液の供給状況に応じて献血推進キャンペーン活動を緊急的に実施する。また、様々な広報手段を用いて献血や血液製剤に関する理解と献血への協力を呼びかけるとともに、献血場所を確保するため、関係者に必要な協力を求める。
- ・ 都道府県、市町村及び採血事業者においても、これらの献血推進活動を実施することが重要である。また、市町村においては、地域における催物の機会等を活用する等、積極的に取り組むことが望ましい。

② 献血運動推進全国大会の開催等

- ・ 国は、都道府県及び採血事業者とともに、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の国内自給を推進し、広く国民に献血や血液製剤に関する理解と献血への協力を求めるため、7月に献血運動推進全国大会を開催するとともに、その広報に努める。また、国及び都道府県は、献血運動の推進に関し積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人に対し表彰を行う。

③ 献血推進運動中央連絡協議会の開催

- ・ 国は、都道府県、市町村、採血事業者、献血推進活動を行うボランティア組織、患者団体等の代表者の参加を得て、効果的な献血推進のための方策や献血を推進する上での課題等について協議を行うため、献血推進運動中央連絡協議会を開催する。

④ 献血推進協議会の活用

- ・ 都道府県は、献血や血液製剤に関する住民の理解と献血への協力を求め、血液事業の適正な運営を確保するため、採血事業者、医療関係者、商工会議所、教育機関、報道機関等から幅広く参加者を募って、献血推進協議会を設置し、定期的を開催することが求められる。市町村においても、同様の協議会を設置することが望ましい。
- ・ 都道府県及び市町村は、献血推進協議会を活用し、採血事業者及び血液事業に関わる民間組織等と連携して、都道府県献血推進計画の策定のほか、献血や血液製剤に関する教育及び啓発を検討するとともに、民間の献血推進組織の育成等を行うことが望ましい。

⑤ その他関係者による取組

- ・ 官公庁、企業、医療関係団体等は、その構成員に対し、ボランティア活動である献血に対し積極的に協力を呼びかけるとともに、献血のための休暇取得を容易

にするよう配慮する等、進んで献血しやすい環境作りを推進することが望ましい。

2 献血者が安心して献血できる環境の整備

- ・ 採血事業者は、献血の受入れに当たっては献血者に不快の念を与えないよう、丁寧な処遇をすることに特に留意し、献血者の要望を把握するとともに、採血後の休憩スペースを十分に確保する等、献血受入体制の改善に努める。また、献血者の個人情報保護するとともに、国の適切な関与の下で献血による健康被害に対する補償のための措置を実施する等、献血者が安心して献血できる環境整備を行う。
- ・ 採血事業者は、特に初回献血者が抱えている不安等を払拭するため、採血の手順や採血後の過ごし方等について、映像やリーフレット等を活用した事前説明を十分に行い、献血者の安全確保を図る。
- ・ 採血事業者は、採血所における地域の特性に合わせたイメージ作りや移動採血車の外観の見直し等、なお一層のイメージアップを図り、献血者の増加を図る。
- ・ 国及び都道府県は、採血事業者によるこれらの取組を支援することが重要である。

第3節 その他献血の推進に関する重要事項

1 献血の推進に際し、考慮すべき事項

① 血液検査による健康管理サービスの充実

- ・ 採血事業者は、献血制度の健全な発展を図るため、採血に際して献血者の健康管理に資する検査を行い、献血者の希望を確認してその結果を通知する。また、低色素により献血ができなかった献血申込者に対して、栄養士による健康相談を実施し、献血者の増加を図る。
- ・ 国は、採血事業者によるこれらの取組を支援する。また、献血者の健康管理に資する検査の充実が献血の推進に有効であることから、本人の同意の上、検査結果を健康診査、人間ドック、職域検査等で活用するとともに、地域における保健指導にも用いることができるよう、周知又は必要な指導を行う。
- ・ 都道府県及び市町村は、これらの取組に協力する。

② 献血者の利便性の向上

- ・ 採血事業者は、安全性に配慮しつつ、効率的に採血を行うため、立地条件等を考慮した採血所の設置、地域の実情に応じた移動採血車による計画的採血等、献血者の利便性及び安全で安心な献血に配慮した献血受入体制の整備及び充実に努める。
- ・ 都道府県及び市町村は、採血事業者と十分協議して移動採血車による採血等の日程を設定し、そのための公共施設の提供等、採血事業者の献血の受入れに協力することが重要である。また、採血事業者とともに献血実施の日時や場所等について、国民に対して献血への協力が得られるよう、十分な広報を行う必要がある。

③ 血液製剤の安全性を向上するための対策の推進

- ・ 国は、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」に基づき、採血事業者と連携

し、献血者に対する健康管理サービスの充実等による健康な献血者の確保、献血者の本人確認の徹底等の検査目的の献血の防止のための措置を講ずる等、善意の献血者の協力を得て、血液製剤の安全性を向上するための対策を推進する。

④ 採血基準の在り方の検討

・ 国は、献血者の健康保護を第一に考慮しつつ、献血の推進及び血液の有効利用の観点から、採血基準の見直しの検討を行う。

⑤ まれな血液型の血液の確保

・ 採血事業者は、まれな血液型を持つ患者に対する血液製剤の供給を確保するため、まれな血液型を持つ者に対し、その意向を踏まえ、登録を依頼する。

・ 国は、まれな血液型の血液の供給状況について調査する。

⑥ 200ミリリットル全血採血の在り方について

・ 国、都道府県、市町村及び採血事業者は、医療機関からの需要、血液製剤の安全性、製造効率の観点から、献血を推進する上では、400ミリリットル全血採血を基本として行うものとする。

・ しかしながら、今後の献血推進という観点からは、若年層の献血推進が非常に重要であることから、400ミリリットル全血採血ができない若年層に対しては、学校と連携して「献血セミナー」を実施する等、献血の知識について啓発する取組を積極的に行う。また、200ミリリットル全血採血については、将来の献血基盤となる若年層の初回献血を中心に推進するものとする。

2 血液製剤の在庫水準の常時把握と不足時の的確な対応

・ 国、都道府県及び採血事業者は、赤血球製剤等の在庫水準を常時把握し、在庫が不足する場合又は不足が予測される場合には、その供給に支障を及ぼす危険性を勘案し、国及び採血事業者が策定した対応マニュアルに基づき、早急に所要の対策を講ずることが重要である。

3 災害時等における献血の確保等

・ 国、都道府県及び市町村は、災害時等において献血が確保されるよう、採血事業者と連携して必要とされる献血量を把握した上で、様々な広報手段を用いて、需要に見合った広域的な献血の確保を行うとともに、製造販売業者等の関係者と連携し、献血により得られた血液が円滑に現場に供給されるよう措置を講ずることが必要である。また、採血事業者は、災害時における献血受入体制を構築し、広域的な需給調整等の手順を定め、国、都道府県及び市町村と連携して対応できるよう備えることにより、災害時における献血の受入に協力する。

・ 今般の東日本大震災により、東北地方の一部の地域（宮城県、福島県、岩手県）で献血受入ができない環境となったが、全国の被災していない地域において被災地域の需要分を加えた献血血液を確保し、医療機関のニーズに合わせて血液製剤を安定的に供給した。今後も、献血者確保に支障をきたさないよう、全国的に継続的な

献血推進を図っていくことが重要である。

・ さらに、東日本大震災の際には、停電や一般電話回線（携帯回線を含む）の輻輳により通信手段の確保に困難が生じ、また、震災による精油所の被災や燃料の流通にも支障が生じたことにより、移動採血車等の燃料の確保が困難であったことから、国、都道府県、市町村及び採血事業者は、災害時等に備えた複数の通信手段の確保や燃料の確保が的確に行われるよう対策を講ずる必要がある。

4 献血推進施策の進捗状況等に関する確認と評価

・ 国、都道府県及び市町村は、献血推進のための施策の短期的又は長期的な効果及び進捗状況並びに採血事業者による献血の受入れの実績を確認し、その評価を次年度の献血推進計画等の作成に当たり参考とする。また、必要に応じ、献血推進のための施策を見直すことが必要である。

・ 国は、献血推進運動中央連絡協議会等の機会を活用し、献血の推進及び受入れに関し関係者の協力を求める必要性について献血推進活動を行うボランティア組織と認識を共有し、必要な措置を講ずる。

・ 採血事業者は、献血の受入れに関する実績、体制等の評価を行い、献血の推進に活用する。

献血推進計画 新旧対照表

平成24年度献血推進計画（案）	平成23年度献血推進計画
<p>前文</p> <ul style="list-style-type: none"> 本計画は、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第10条第1項の規定に基づき定める平成24年度の献血の推進に関する計画であり、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（平成20年厚生労働省告示第326号）に基づくものである。 <p>第1節 平成24年度に献血により確保すべき血液の目標量</p> <ul style="list-style-type: none"> 平成24年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、全血製剤0.001万リットル、赤血球製剤54万リットル、血漿製剤27万リットル、血小板製剤17万リットルであり、それぞれ0.002万リットル、54万リットル、27万リットル、17万リットルが製造される見込みである。 さらに、確保されるべき原料血漿の量の目標を勘案すると、平成24年度には、全血採血による145万リットル及び成分採血による6.3万リットル（血漿採血2.8万リットル及び血小板採血3.5万リットル）の計20.8万リットルの血液を献血により確保する必要がある。 	<p>前文</p> <ul style="list-style-type: none"> 本計画は、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第10条第1項の規定に基づき定める平成23年度の献血の推進に関する計画であり、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針（平成20年厚生労働省告示第326号）に基づくものである。 <p>第1節 平成23年度に献血により確保すべき血液の目標量</p> <ul style="list-style-type: none"> 平成23年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、全血製剤0.02万リットル、赤血球製剤54万リットル、血漿製剤27万リットル、血小板製剤17万リットルであり、それぞれ0.02万リットル、54万リットル、27万リットル、17万リットルが製造される見込みである。 さらに、確保されるべき原料血漿の量の目標を勘案すると、平成23年度には、全血採血による145万リットル及び成分採血による6.2万リットル（血漿採血2.7万リットル及び血小板採血3.5万リットル）の計20.7万リットルの血液を献血により確保する必要がある。

1

<p>第2節 前節の目標量を確保するために必要な措置に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> 前年度までの献血の実施状況とその評価を踏まえ、平成24年度の献血推進計画における具体的な措置を以下のように定める。 <p>1 献血に関する普及啓発活動の実施</p> <ul style="list-style-type: none"> 国は、都道府県、市町村（特別区を含む。以下同じ。）、採血事業者等の関係者の協力を得て、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の安定供給を確保し、その国内自給を推進するとともに、広く国民に対し、治療に必要な血液製剤の確保が相互扶助と博愛精神による自発的な献血によって支えられていることや、血液製剤の適正使用が求められていること等を含め、献血や血液製剤について国民に正確な情報を伝え、その理解と献血への協力を求めるため、教育及び啓発を行う。 都道府県及び市町村は、国、採血事業者等の関係者の協力を得て、より多くの住民の献血への参加を促進するため、対象となる年齢層や地域の実情に応じた啓発及び献血推進組織の育成等を行うことにより、献血への関心を高める必要がある。 採血事業者は、国、都道府県、市町村等の関係者の協力を得て、献血者の安全性に配慮するとともに、継続して献血に協力できる環境の整備を行うことが重要である。このため、国、都道府県、市町村等の関係者と協力して効果的なキャンペーンを実施すること等により、献血や血液製剤に関する一層の理解と献血への協力を呼びかけることが求められる。 	<p>第2節 前節の目標量を確保するために必要な措置に関する事項</p> <ul style="list-style-type: none"> 前年度までの献血の実施状況とその評価を踏まえ、平成23年度の献血推進計画における具体的な措置を以下のように定める。 <p>1 献血に関する普及啓発活動の実施</p> <ul style="list-style-type: none"> 国は、都道府県、市町村（特別区を含む。以下同じ。）、採血事業者等の関係者の協力を得て、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の安定供給を確保し、その国内自給を推進するとともに、広く国民に対し、治療に必要な血液製剤の確保が相互扶助と博愛精神による自発的な献血によって支えられていることや、血液製剤の適正使用が求められていること等を含め、献血や血液製剤について国民に正確な情報を伝え、その理解と献血への協力を求めるため、教育及び啓発を行う。 都道府県及び市町村は、国、採血事業者等の関係者の協力を得て、より多くの住民の献血への参加を促進するため、対象となる年齢層や地域の実情に応じた啓発及び献血推進組織の育成等を行うことにより、献血への関心を高める必要がある。 採血事業者は、国、都道府県、市町村等の関係者の協力を得て、献血者の安全性に配慮するとともに、継続して献血に協力できる環境の整備を行うことが重要である。このため、国、都道府県、市町村等の関係者と協力して効果的なキャンペーンを実施すること等により、献血や血液製剤に関する一層の理解と献血への協力を呼びかけることが求められる。
---	---

国、都道府県、市町村、採血事業者及び医療関係者は、国民に対し、病気や怪我のために輸血を受けた患者や、その家族の声を伝えること等により、血液製剤がこれを必要とする患者への医療に欠くことのできない有限で貴重なものであることを含め、献血の正しい知識や必要性、血液製剤についての普及啓発を実施し、又はこれに協力することが必要である。また、少子高齢化の進行による血液製剤を必要とする患者の増加や献血可能人口の減少、血液製剤の利用実態等について正確な情報を伝え、献血者等の意見を踏まえつつ、これらの情報提供や普及啓発の手法等の改善に努めることが必要である。さらに、血液製剤の安全性の確保のための取組の一環として、感染症の検査を目的とした献血を行わないよう、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、平素から様々な広報手段を用いて、国民に周知徹底する必要がある。

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、平成22年1月27日に実施された英国滞在歴による献血制限の見直し及び平成23年4月1日に施行された採血基準の改正について、国民に対して十分に広報を行い、献血への協力を求める必要がある。

これらを踏まえ、以下に掲げる献血推進のための施策を実施する。

① 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進

血液製剤について、国内自給が確保されることを基本としつつ、将来にわたって安定的に供給される体制を維持するため、幼少期も含めた若年層、企業・団体、複数回献血者に対して、普及啓発の対象を明確にした効果的な活動や重点的な献血者募集を実施し、以下の取組を行う。

国、都道府県、市町村、採血事業者及び医療関係者は、国民に対し、病気や怪我のために輸血を受けた患者や、その家族の声を伝えること等により、血液製剤がこれを必要とする患者への医療に欠くことのできない有限で貴重なものであることを含め、献血や血液製剤についての普及啓発を実施し、又はこれに協力することが必要である。また、少子高齢化の進行による血液製剤を必要とする患者の増加や献血可能人口の減少、血液製剤の利用実態等について正確な情報を伝え、献血者等の意見を踏まえつつ、これらの情報提供や普及啓発の手法等の改善に努めることが必要である。さらに、血液製剤の安全性の確保のための取組の一環として、感染症の検査を目的とした献血を行わないよう、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、平素から様々な広報手段を用いて、国民に周知徹底する必要がある。

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、平成22年1月27日に実施された英国滞在歴による献血制限の見直し及び平成23年4月1日に施行される採血基準の改正について、国民に対して十分に広報を行い、献血への協力を求める必要がある。

これらを踏まえ、以下に掲げる献血推進のための施策を実施する。

① 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進

血液製剤について、国内自給が確保されることを基本としつつ、将来にわたって安定的に供給される体制を維持するため、幼少期も含めた若年層、企業・団体、複数回献血者に対して、普及啓発の対象を明確にした効果的な活動や重点的な献血者募集を実施し、以下の取組を行う。

<若年層を対象とした対策>

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得るとともに、機能的な連携を図ることにより、若年層の献血や血液製剤に関する理解の促進及び献血体験の促進に組織的に取り組む。また、若年層への啓発には、若年層向けの雑誌、放送媒体、インターネット等を含む様々な広報手段を用いて気軽に目に触れる機会を増やすとともに、献血の行動へと繋げるため、学生献血推進ボランティア等の同世代からの働きかけや、献血についての広告に国が作成した献血推進キャラクターを活用する等、実効性のある取組が必要である。特に10代層への啓発には、採血基準の改正により、男性に限り400ミリリットル全血採血が17歳から可能となったこと等について情報を伝え、献血者の協力を得る。さらに、子が幼少期にある親子に対し、血液の大切さや助け合いの心について、親子向けの雑誌等の広報手段や血液センター等を活用して啓発を行うとともに、親から子へ献血や血液製剤の意義を伝えることが重要であることから、地域の特性に応じて採血所に託児体制を確保する等、親子が献血に触れ合う機会を設ける。

国は、高校生を対象とした献血や血液製剤について解説した教材や中学生を対象とした血液への理解を促すポスターを作成し、都道府県、市町村及び採血事業者と協力して、これらの教材等を活用しながら、献血や血液製剤に関する理解を深めるための普及啓発を行う。

都道府県及び市町村は、地域の実情に応じて、若年層の献血への関心を高めるため、学校等において、ボラン

<若年層を対象とした対策>

国、都道府県、市町村及び採血事業者は、献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得るとともに、機能的な連携を図ることにより、若年層の献血や血液製剤に関する理解の促進及び献血体験の促進に組織的に取り組む。また、若年層への啓発には、若年層向けの雑誌、放送媒体、インターネット等を含む様々な広報手段を用いて、同世代からの働きかけや、献血についての広告に国が作成した献血推進キャラクターを活用する等、効果的な取組が必要である。特に10代層への啓発には、採血基準の改正により、男性に限り400ミリリットル全血採血が17歳から可能となること等について情報を伝え、献血者の協力を得る。さらに、子が幼少期にある親子に対し、血液の大切さや助け合いの心について、親子向けの雑誌等の広報手段や血液センター等を活用して啓発を行うとともに、親から子へ献血や血液製剤の意義を伝えることが重要であることから、地域の特性に応じて採血所に託児体制を確保する等、親子が献血に触れ合う機会を設ける。

国は、高校生を対象とした献血や血液製剤について解説した教材や中学生を対象とした血液への理解を促すポスターを作成し、都道府県、市町村及び採血事業者と協力して、これらの教材等を活用しながら、献血や血液製剤に関する理解を深めるための普及啓発を行う。

都道府県及び市町村は、地域の実情に応じて、若年層の献血への関心を高めるため、学校等において、ボラン

ティア活動推進の観点等を踏まえつつ献血や血液製剤についての情報提供を行うとともに、献血推進活動を行うボランティア組織との有機的な連携を確保する。

- ・ 採血事業者は、その人材や施設を活用し、若年層へ献血の意義や血液製剤について分かりやすく説明する「献血セミナー」や血液センター等での体験学習を積極的に行い、正しい知識の普及啓発と協力の確保を図る。その推進に当たっては、国と連携するとともに、都道府県、市町村及び献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得る。
- ・ 採血事業者は、国及び都道府県の協力を得て、学生献血推進ボランティアとの更なる連携を図り、大学等における献血の推進を促すとともに、将来、医療従事者になろうとする者に対して、多くの国民の献血によって医療が支えられている事実や血液製剤の適正使用の重要性への理解を深めてもらうための取組を行う。

<50～60歳代を対象とした対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、年齢別人口に占める献血者の率が低い傾向にある50～60歳代の層に対し、血液製剤の利用実態や献血可能年齢等について正確な情報を伝え、相互扶助の観点からの啓発を行い、献血者の増加を図る。また、血小板成分採血について、採血基準の改正により、男性に限り69歳まで（65歳から69歳までの者については、60歳から64歳までの間に献血の経験がある者に限る。）可能となったことについて情報を伝え、献血者の確保を図る。

ティア活動推進の観点等を踏まえつつ献血や血液製剤についての情報提供を行うとともに、献血推進活動を行うボランティア組織との有機的な連携を確保する。

- ・ 採血事業者は、その人材や施設を活用し、若年層へ献血の意義や血液製剤について分かりやすく説明する「献血セミナー」や血液センター等での体験学習を積極的に行い、正しい知識の普及啓発と協力の確保を図る。その推進に当たっては、国と連携するとともに、都道府県、市町村及び献血推進活動を行うボランティア組織等の協力を得る。
- ・ 採血事業者は、国及び都道府県の協力を得て、学生献血ボランティアとの更なる連携を図り、大学等における献血の推進を促すとともに、将来、医療従事者になろうとする者に対して、多くの国民の献血によって医療が支えられている事実や血液製剤の適正使用の重要性への理解を深めてもらうための取組を行う。

<50～60歳代を対象とした対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、年齢別人口に占める献血者の率が低い傾向にある50～60歳代の層に対し、血液製剤の利用実態や献血可能年齢等について正確な情報を伝え、相互扶助の観点からの啓発を行い、献血者の増加を図る。また、血小板成分採血について、採血基準の改正により、男性に限り69歳まで（65歳から69歳までの者については、60歳から64歳までの間に献血の経験がある者に限る。）可能となることについて情報を伝え、献血者の確保を図る。

5

<企業等における献血の推進対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、献血に協賛する企業や団体を募り、その社会貢献活動の一つとして、企業等における献血の推進を促す。また、血液センター等における献血推進活動の展開に際し、地域の実情に即した方法で企業等との連携強化を図り、企業等における献血の推進を図るための呼びかけを行う。

<複数回献血者対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、複数回献血者の協力が十分に得られるよう、平素から血液センターに登録された献血者に対し、機動的かつ効率的に呼びかけを行う体制を構築する。また、献血に継続的に協力が得られている複数回献血者の組織化及びサービスの向上を図り、その増加に取り組むとともに、献血の普及啓発活動に協力が得られるよう取り組む。

<献血推進キャンペーン等の実施>

- ・ 国は、献血量を確保しやすくするとともに、感染症等のリスクを低減させる等の利点がある400ミリリットル全血採血及び成分採血の推進及び普及のため、都道府県及び採血事業者とともに、7月に「愛の血液助け合い運動」を、1月及び2月に「はたちの献血」キャンペーンを実施するほか、血液の供給状況に応じて献血推進キャンペーン活動を緊急的に実施する。また、様々な広報手段を用いて献血や血液製剤に関する理解と献血へ

<企業等における献血の推進対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、献血に協賛する企業や団体を募り、その社会貢献活動の一つとして、企業等における献血の推進を促す。また、血液センター等における献血推進活動の展開に際し、地域の実情に即した方法で企業等との連携強化を図り、企業等における献血の推進を図るための呼びかけを行う。

<複数回献血者対策>

- ・ 国及び採血事業者は、都道府県及び市町村の協力を得て、複数回献血者の協力が十分に得られるよう、平素から血液センターに登録された献血者に対し、機動的かつ効率的に呼びかけを行う体制を構築する。また、献血に継続的に協力が得られている複数回献血者の組織化及びサービスの向上を図り、その増加に取り組むとともに、献血の普及啓発活動に協力が得られるよう取り組む。

<献血推進キャンペーン等の実施>

- ・ 国は、献血量を確保しやすくするとともに、感染症等のリスクを低減させる等の利点がある400ミリリットル全血採血及び成分採血の推進及び普及のため、都道府県及び採血事業者とともに、7月に「愛の血液助け合い運動」を、1月及び2月に「はたちの献血」キャンペーンを実施するほか、血液の供給状況に応じて献血推進キャンペーン活動を緊急的に実施する。また、様々な広報手段を用いて献血や血液製剤に関する理解と献血へ

6

の協力を呼びかけるとともに、献血場所を確保するため、関係者に必要な協力を求める。

・ 都道府県、市町村及び採血事業者においても、これらの献血推進活動を実施することが重要である。また、市町村においては、地域における催物の機会等を活用する等、積極的に取り組むことが望ましい。

② 献血運動推進全国大会の開催等

・ 国は、都道府県及び採血事業者とともに、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の国内自給を推進し、広く国民に献血や血液製剤に関する理解と献血への協力を求めるため、7月に献血運動推進全国大会を開催するとともに、その広報に努める。また、国及び都道府県は、献血運動の推進に関し積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人に対し表彰を行う。

③ 献血推進運動中央連絡協議会の開催

・ 国は、都道府県、市町村、採血事業者、献血推進活動を行うボランティア組織、患者団体等の代表者の参加を得て、効果的な献血推進のための方策や献血を推進する上での課題等について協議を行うため、献血推進運動中央連絡協議会を開催する。

④ 献血推進協議会の活用

・ 都道府県は、献血や血液製剤に関する住民の理解と献血への協力を求め、血液事業の適正な運営を確保するため、採血事業者、医療関係者、商工会議所、教育機関、報道機関等から幅広く参加者を募って、献血推進協議会を設置し、定期的に開催することが求められ

の協力を呼びかけるとともに、献血場所を確保するため、関係者に必要な協力を求める。

・ 都道府県、市町村及び採血事業者においても、これらの献血推進活動を実施することが重要である。また、市町村においては、地域における催物の機会等を活用する等、積極的に取り組むことが望ましい。

② 献血運動推進全国大会の開催等

・ 国は、都道府県及び採血事業者とともに、献血により得られた血液を原料とした血液製剤の国内自給を推進し、広く国民に献血や血液製剤に関する理解と献血への協力を求めるため、7月に献血運動推進全国大会を開催するとともに、その広報に努める。また、国及び都道府県は、献血運動の推進に関し積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人に対し表彰を行う。

③ 献血推進運動中央連絡協議会の開催

・ 国は、都道府県、市町村、採血事業者、献血推進活動を行うボランティア組織、患者団体等の代表者の参加を得て、効果的な献血推進のための方策や献血を推進する上での課題等について協議を行うため、献血推進運動中央連絡協議会を開催する。

④ 献血推進協議会の活用

・ 都道府県は、献血や血液製剤に関する住民の理解と献血への協力を求め、血液事業の適正な運営を確保するため、採血事業者、医療関係者、商工会議所、教育機関、報道機関等から幅広く参加者を募って、献血推進協議会を設置し、定期的に開催することが求められ

7

る。市町村においても、同様の協議会を設置することが望ましい。

・ 都道府県及び市町村は、献血推進協議会を活用し、採血事業者及び血液事業に関わる民間組織等と連携して、都道府県献血推進計画の策定のほか、献血や血液製剤に関する教育及び啓発を検討するとともに、民間の献血推進組織の育成等を行うことが望ましい。

⑤ その他関係者による取組

・ 官公庁、企業、医療関係団体等は、その構成員に対し、ボランティア活動である献血に対し積極的に協力を呼びかけるとともに、献血のための休暇取得を容易にするよう配慮するなど、進んで献血しやすい環境作りを推進することが望ましい。

2 献血者が安心して献血できる環境の整備

・ 採血事業者は、献血の受入れに当たっては献血者に不快の念を与えないよう、丁寧な処遇をすることに特に留意し、献血者の要望を把握するとともに、採血後の休憩スペースを十分に確保する等、献血受入体制の改善に努める。また、献血者の個人情報保護するとともに、国の適切な関与の下で献血による健康被害に対する補償のための措置を実施する等、献血者が安心して献血できる環境整備を行う。

・ 採血事業者は、特に初回献血者が抱えている不安等を払拭するため、採血の手順や採血後の過ごし方等について、映像やリーフレット等を活用した事前説明を十分に行い、献血者の安全確保を図る。

・ 採血事業者は、採血所における地域の特性に合わせたイ

る。市町村においても、同様の協議会を設置することが望ましい。

・ 都道府県及び市町村は、献血推進協議会を活用し、採血事業者及び血液事業に関わる民間組織等と連携して、都道府県献血推進計画の策定のほか、献血や血液製剤に関する教育及び啓発を検討するとともに、民間の献血推進組織の育成等を行うことが望ましい。

⑤ その他関係者による取組

・ 官公庁、企業、医療関係団体等は、その構成員に対し、ボランティア活動である献血に対し積極的に協力を呼びかけるとともに、献血のための休暇取得を容易にするよう配慮するなど、進んで献血しやすい環境作りを推進することが望ましい。

2 献血者が安心して献血できる環境の整備

・ 採血事業者は、献血の受入れに当たっては献血者に不快の念を与えないよう、丁寧な処遇をすることに特に留意し、献血者の要望を把握するとともに、採血後の休憩スペースを十分に確保する等、献血受入体制の改善に努める。また、献血者の個人情報保護するとともに、国の適切な関与の下で献血による健康被害に対する補償のための措置を実施する等、献血者が安心して献血できる環境整備を行う。

・ 採血事業者は、特に初回献血者が抱えている不安等を払拭するため、採血の手順や採血後の過ごし方等について、映像やリーフレット等を活用した事前説明を十分に行い、献血者の安全確保を図る。

・ 採血事業者は、採血所における地域の特性に合わせたイ

8

メージ作りや移動採血車の外観の見直し等、なお一層のイメージアップを図り、献血者の増加を図る。

- ・国及び都道府県は、採血事業者によるこれらの取組を支援することが重要である。

第3節 その他献血の推進に関する重要事項

1 献血の推進に際し、考慮すべき事項

① 血液検査による健康管理サービスの充実

- ・採血事業者は、献血制度の健全な発展を図るため、採血に際して献血者の健康管理に資する検査を行い、献血者の希望を確認して、その結果を通知する。また、低色素により献血ができなかった献血申込者に対して栄養士による健康相談を実施し、献血者の増加を図る。
- ・国は、採血事業者によるこれらの取組を支援する。また、献血者の健康管理に資する検査の充実が献血の推進に有効であることから、本人の同意の上、検査結果を健康診査、人間ドック、職域検査等で活用するとともに、地域における保健指導にも用いることができるよう、周知又は必要な指導を行う。
- ・都道府県及び市町村は、これらの取組に協力する。

② 献血者の利便性の向上

- ・採血事業者は、安全性に配慮しつつ、効率的に採血を行うため、立地条件等を考慮した採血所の設置、地域の実情に応じた移動採血車による計画的採血等、献血者の利便性及び安全で安心な献血に配慮した献血受入体制の整備及び充実を図る。
- ・都道府県及び市町村は、採血事業者と十分協議して移

メージ作りや移動採血車の外観の見直し等、なお一層のイメージアップを図り、献血者の増加を図る。

- ・国及び都道府県は、採血事業者によるこれらの取組を支援することが重要である。

第3節 その他献血の推進に関する重要事項

1 献血の推進に際し、考慮すべき事項

① 血液検査による健康管理サービスの充実

- ・採血事業者は、献血制度の健全な発展を図るため、採血に際して献血者の健康管理に資する検査を行い、献血者の希望を確認して、その結果を通知する。また、低色素により献血ができなかった献血申込者に対して栄養士による健康相談を実施し、献血者の増加を図る。
- ・国は、採血事業者によるこれらの取組を支援する。また、献血者の健康管理に資する検査の充実が献血の推進に有効であることから、本人の同意の上、検査結果を健康診査、人間ドック、職域検査等で活用するとともに、地域における保健指導にも用いることができるよう、周知又は必要な指導を行う。
- ・都道府県及び市町村は、これらの取組に協力する。

② 献血者の利便性の向上

- ・採血事業者は、安全性に配慮しつつ、効率的に採血を行うため、立地条件等を考慮した採血所の設置、地域の実情に応じた移動採血車による計画的採血等、献血者の利便性及び安全で安心な献血に配慮した献血受入体制の整備及び充実を図る。
- ・都道府県及び市町村は、採血事業者と十分協議して移

9

動採血車による採血等の日程を設定し、そのための公共施設の提供等、採血事業者の献血の受入に協力することが重要である。また、採血事業者とともに献血実施の日時や場所等について、国民に対して献血への協力が得られるよう、十分な広報を行う必要がある。

③ 血液製剤の安全性を向上するための対策の推進

- ・国は、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」に基づき、採血事業者と連携し、献血者に対する健康管理サービスの充実等による健康な献血者の確保、献血者の本人確認の徹底等の検査目的の献血の防止のための措置を講ずる等、善意の献血者の協力を得て、血液製剤の安全性を向上するための対策を推進する。

④ 採血基準の在り方の検討

- ・国は、献血者の健康保護を第一に考慮しつつ、献血の推進及び血液の有効利用の観点から、採血基準の見直しの検討を行う。

⑤ まれな血液型の血液の確保

- ・採血事業者は、まれな血液型を持つ患者に対する血液製剤の供給を確保するため、まれな血液型を持つ者に対し、その意向を踏まえ、登録を依頼する。
- ・国は、まれな血液型の血液の供給状況について調査する。

⑥ 200ミリリットル全血採血の在り方について

- ・国、都道府県、市町村及び採血事業者は、医療機関からの需要、血液製剤の安全性、製造効率の観点から、献血を推進する上では、400ミリリットル全血採血を基本として行うものとする。

・しかしながら、今後の献血推進という観点からは、若

動採血車による採血等の日程を設定し、そのための公共施設の提供等、採血事業者の献血の受入に協力することが重要である。

③ 血液製剤の安全性を向上するための対策の推進

- ・国は、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」に基づき、採血事業者と連携し、献血者に対する健康管理サービスの充実等による健康な献血者の確保、献血者の本人確認の徹底等の検査目的の献血の防止のための措置を講ずる等、善意の献血者の協力を得て、血液製剤の安全性を向上するための対策を推進する。

④ 採血基準の在り方の検討

- ・国は、献血者の健康保護を第一に考慮しつつ、献血の推進及び血液の有効利用の観点から、採血基準の見直しの検討を行う。

⑤ まれな血液型の血液の確保

- ・採血事業者は、まれな血液型を持つ患者に対する血液製剤の供給を確保するため、まれな血液型を持つ者に対し、その意向を踏まえ、登録を依頼する。
- ・国は、まれな血液型の血液の供給状況について調査する。

⑥ 200ミリリットル全血採血の在り方の検討

- ・国は、200ミリリットル全血採血の在り方について、医療機関における使用実態等を踏まえ、検討を行う。

年層の献血推進が非常に重要であることから、400ミリリットル全血採血ができない若年層に対しては、学校と連携して「献血セミナー」を実施する等、献血の知識について啓発する取組を積極的に行う。また、200ミリリットル全血採血については、将来の献血基盤となる若年層の初回献血を中心に推進するものとする。

2 血液製剤の在庫水準の常時把握と不足時の的確な対応

国、都道府県及び採血事業者は、赤血球製剤等の在庫水準を常時把握し、在庫が不足する場合又は不足が予測される場合には、その供給に支障を及ぼす危険性を勘案し、国及び採血事業者が策定した対応マニュアルに基づき、早急に所要の対策を講ずることが重要である。

3 災害時等における献血の確保等

国、都道府県及び市町村は、災害時等において献血が確保されるよう、採血事業者と連携して必要とされる献血量を把握した上で、様々な広報手段を用いて、需要に見合った広域的な献血の確保を行うとともに、製造販売業者等の関係者と連携し、献血により得られた血液が円滑に現場に供給されるよう措置を講ずることが必要である。また、採血事業者は、災害時における献血受入体制を構築し、広域的な需給調整等の手順を定め、国、都道府県及び市町村と連携して対応できるよう備えることにより、災害時における献血の受入れに協力する。

今般の東日本大震災により、東北地方の一部の地域(宮城県、福島県、岩手県)で献血受入ができない環境となったが、全国の被災していない地域において被災地域の

2 血液製剤の在庫水準の常時把握と不足時の的確な対応

国、都道府県及び採血事業者は、赤血球製剤等の在庫水準を常時把握し、在庫が不足する場合又は不足が予測される場合には、その供給に支障を及ぼす危険性を勘案し、国及び採血事業者が策定した対応マニュアルに基づき、早急に所要の対策を講ずることが重要である。

3 災害時等における献血の確保等

国、都道府県及び市町村は、災害時等において献血が確保されるよう、採血事業者と連携して必要とされる献血量を把握した上で、様々な広報手段を用いて、需要に見合った広域的な献血の確保を行うとともに、製造販売業者等の関係者と連携し、献血により得られた血液が円滑に現場に供給されるよう措置を講ずることが必要である。また、採血事業者は、災害時における献血受入体制を構築し、広域的な需給調整等の手順を定め、国、都道府県及び市町村と連携して対応できるよう備えることにより、災害時における献血の受入れに協力する。

11

需要分を加えた献血血液を確保し、医療機関のニーズに合わせて血液製剤を安定的に供給した。今後も、献血者確保に支障をきたさないよう、全国的に継続的な献血推進を図っていくことが重要である。

さらに、東日本大震災の際には、停電や一般電話回線(携帯回線を含む)の輻輳により通信手段の確保に困難が生じ、また、震災による精油所の被災や燃料の流通にも支障が生じたことにより、移動採血車等の燃料の確保が困難であったことから、国、都道府県、市町村及び採血事業者は、災害時等に備えた複数の通信手段の確保や燃料の確保が的確に行われるよう対策を講ずる必要がある。

4 献血推進施策の進捗状況等に関する確認と評価

国、都道府県及び市町村は、献血推進のための施策の短期的又は長期的な効果及び進捗状況並びに採血事業者による献血の受入れの実績を確認し、その評価を次年度の献血推進計画等の作成に当たり参考とする。また、必要に応じ、献血推進のための施策を見直すことが必要である。

国は、献血推進運動中央連絡協議会等の機会を活用し、献血の推進及び受入れに関し関係者の協力を求める必要性について献血推進活動を行うボランティア組織と認識を共有し、必要な措置を講ずる。

採血事業者は、献血の受入れに関する実績、体制等の評価を行い、献血の推進に活用する。

4 献血推進施策の進捗状況等に関する確認と評価

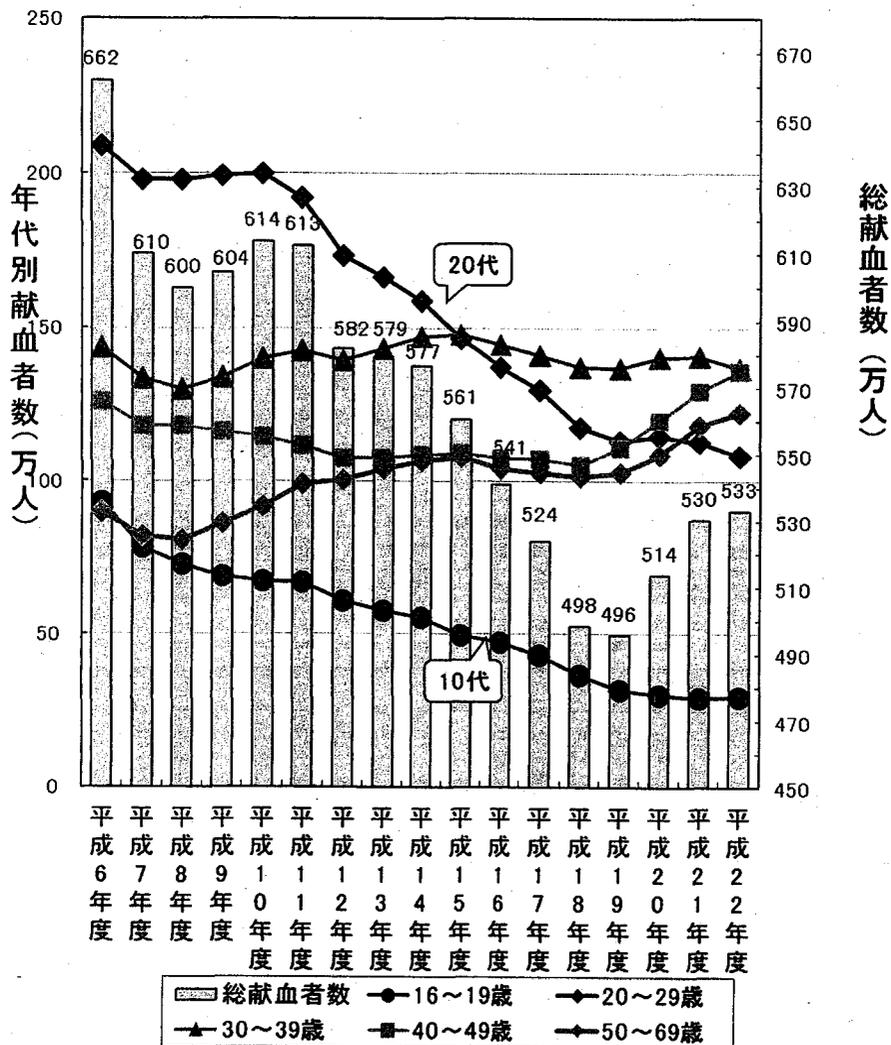
国、都道府県及び市町村は、献血推進のための施策の短期的又は長期的な効果及び進捗状況並びに採血事業者による献血の受入れの実績を確認し、その評価を次年度の献血推進計画等の作成に当たり参考とする。また、必要に応じ、献血推進のための施策を見直すことが必要である。

国は、献血推進運動中央連絡協議会等の機会を活用し、献血の推進及び受入れに関し関係者の協力を求める必要性について献血推進活動を行うボランティア組織と認識を共有し、必要な措置を講ずる。

採血事業者は、献血の受入れに関する実績、体制等の評価を行い、献血の推進に活用する。

12

献血者数の推移



血漿分画製剤の供給のあり方に関する検討会
(平成23年度の開催状況について)

検討会の目的

血漿分画製剤の製造・供給体制のあり方については、これまでもさまざまな議論が行われてきたが、血漿分画製剤が国民の献血により得られた血液を原料とするものであることを踏まえ、国内自給及び供給体制等に係る諸問題について改めて検討を行い、将来にわたり安定供給が可能な体制の構築を図る。(平成22年11月8日 第1回検討会開催)

【検討会開催実績】

- 第5回検討会(平成23年7月20日)
 1. 輸血用を含めた血液製剤全般のコスト構造のあり方について
 2. 血漿分画製剤の輸出について
- 第6回検討会(平成23年9月5日)
 1. 輸血用を含めた血液製剤全般のコスト構造のあり方について
 2. 血漿分画製剤の輸出について
- 第7回検討会(平成23年9月28日)
 1. 国内自給化が困難な製剤の供給のあり方について
 2. 血漿分画製剤のインフォームド・コンセントのあり方について
- 第8回検討会(平成23年10月31日)
 1. 血漿分画製剤及び遺伝子組換え製剤のあり方について
 2. 各製剤の国内自給推進方策
 3. 輸血用を含めた血液製剤全般のコスト構造のあり方について

検討会の今後の進め方

中間報告の「第6 今後さらに検討が必要な課題」に示された諸課題について、議論された。今後、最終報告案について討議の上、来年3月開催予定の薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会への最終的な報告を行う予定。

平成23年度の原料血漿の追加配分について

1. 平成23年度の原料血漿確保目標量について

- 平成23年度の原料血漿確保目標量は95万L（平成23年3月23日 厚生労働省告示第63号）、このうち3万Lについては、「その他要因を考慮した調整」（注）として、国内製造業者の原料血漿必要量に上乗せを行った量である。

（注）「その他要因を考慮した調整」とは、新たな医療需要が生じ、特定の血漿分画製剤の増産が必要となった場合や新たな血漿分画製剤が緊急的に承認・薬価収載された場合等やむを得ない事由による国内製造販売業者への原料血漿の追加配分を想定したもの。

2. 状 況

- 一般財団法人化学及血清療法研究所より、平成23年度の原料血漿配分量について、3万Lの追加要望があった。

現 状	要 望
その他の分画製剤用 5.0万L	→ 8.0万L (+3.0万L)

○ 理 由

同研究所製造の免疫グロブリン製剤「ベニロン・I 静注用」の適応追加（チャージ・ストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎）に伴い平成22年度から供給量が増加しており、当初計画を大幅に上回る供給状況となり、同製剤の安定供給に支障が生じるため。

3. 対 応(案)

- 血液製剤の安定供給を確保する観点から、要望を認める。
- 追加配分の3万Lは、「その他要因を考慮した調整」とした上乗せ分から充当するため、平成23年度の原料血漿確保目標量95万Lの変更は不要。（平成23年度の需給計画の変更は不要）

* 需給計画の変更とは、計画全体への影響が大きく、安定供給の観点から見直しを必要とするものを想定（原料血漿確保目標量の変更や大幅な製造目標量の変更等）。変更の場合は、薬事・食品衛生審議会血液事業部会の審議を経て告示の改正が必要。

平成24年度の血液製剤の安定供給に関する計画（需給計画）（案）

平成 年 月 日
厚生労働省告示第 号

本計画は、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（以下「法」という。）第3条に規定する基本理念に基づき、血液製剤（法第25条第1項に規定する血液製剤をいう。以下同じ。）の安定供給を確保することを目的とするものである。

これにより、血液製剤の需要と供給等の動向を把握し、本計画に沿った製造、輸入等が行われることを確実なものとするとともに、供給等の実績をきめ細かく把握し、適時、適切に対応できる体制を構築するものとする。

なお、本計画において、次の各号に掲げる血液製剤は、それぞれ当該各号に定めるものとする。

- 1 アルブミン 加熱人血漿たん白、人血清アルブミン及び遺伝子組換え型人血清アルブミン
- 2 組織接着剤 フィブリノゲン加第XIII因子及びフィブリノゲン配合剤
- 3 血液凝固第VIII因子 乾燥濃縮人血液凝固第VIII因子及び遺伝子組換え型血液凝固第VIII因子
- 4 乾燥濃縮人血液凝固第IX因子 乾燥人血液凝固第IX因子複合体（国内で製造されるものに限る。）、乾燥濃縮人血液凝固第IX因子及び遺伝子組換え型血液凝固第IX因子
- 5 インヒビター製剤 乾燥人血液凝固第IX因子複合体（輸入されるものに限る。）、活性化プロトロンビン複合体、乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体及び遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子
- 6 トロンビン トロンビン（人由来のものに限る。）
- 7 人免疫グロブリン 人免疫グロブリン、乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、pH4 処理酸性人免疫グロブリン、乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン、乾燥ペプシン処理人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン及び乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン
- 8 抗HBs人免疫グロブリン 抗HBs人免疫グロブリン、乾燥抗HBs人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン及び乾燥ポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン
- 9 抗破傷風人免疫グロブリン 抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥抗破傷風人免疫グロブリン、ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン及び乾燥ポリエチレングリコール処理抗破傷風人免疫グロブリン

第1 平成24年度に必要と見込まれる血液製剤の種類及び量

平成24年度において必要と見込まれる血液製剤の種類及び量は、血液製剤の製造販売業者等（製造販売業者及び製造業者をいう。以下同じ。）における供給見込量等を基に別表第1のとおりとする。

第2 平成24年度に国内において製造され、又は輸入されるべき血液製剤の種類及び量の目標

第1及び血液製剤の製造販売業者等における血液製剤の製造又は輸入の見込量を踏まえ、平成24年度に国内において製造され、又は輸入されるべき血液製剤の種類及び量の目標は、別表第2のとおりとする。

第3 平成24年度に確保されるべき原料血漿の量の目標

第2を踏まえ、平成24年度に確保されるべき原料血漿の量の目標は、95万リットルとする。

第4 平成24年度に原料血漿から製造されるべき血液製剤の種類及び量の目標

平成24年度に原料血漿から製造されるべき血液製剤の種類及び量の目標は、別表第3のとおりとする。

第5 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項

1 原料血漿の配分

倫理性、国際的公平性等の観点に立脚し、国内で使用される血液製剤が、原則として国内で採取された血液を原料として製造され、海外の血液に依存しなくても済む体制を構築すべきである。このため、国内で採取された血液を有効に利用し、第4に掲げる種類及び量の血液製剤の製造等により、その血液が血液製剤として安定的に供給されるよう、採血事業者が原料血漿を血液製剤の製造販売業者等に配分する際の標準価格及び配分量を次のとおり規定する。

1 原料血漿の標準価格は、(1)から(5)までに掲げる原料血漿の種類ごとに、それぞれ(1)から(5)までに定めるとおりとする。

(1) 凝固因子製剤用	円/L
(2) その他の分画用	円/L
(3) PⅡ+Ⅲペースト	円/kg
(4) PⅣ-1ペースト	円/kg
(5) PⅣ-4ペースト	円/kg

2 血液製剤の製造販売業者等に配分する原料血漿の種類及び見込量は、それぞれ(1)から(3)までに定めるとおりとする。

(1) 一般財団法人化学及血清療法研究所		
イ 凝固因子製剤用	15.0万L	(20.5万L)
ロ その他の分画用	14.0万L	(5.0万L)
(2) 日本製薬株式会社		
イ その他の分画用	14.0万L	(14.5万L)
ロ PⅡ+Ⅲペースト	8.0万L相当	(6.5万L相当)
(3) 株式会社ベネシス		
イ その他の分画用	26.0万L	(26.0万L)
ロ PⅣ-1ペースト	20.0万L相当	(20.0万L相当)
ハ PⅣ-4ペースト	5.2万L相当	(17.0万L相当)

(注)

- 「凝固因子製剤用」とは、採血後6時間又は8時間以内に凍結させた原料血漿であって、血液凝固第Ⅷ因子を含むすべての血漿分画製剤を作ることができるものをいう。
- 「その他の分画用」とは、採血後6時間又は8時間以上経過した後凍結させた原料血漿又は凝固因子製剤用から血液凝固第Ⅷ因子を取り出して生じるもの（脱クリオ分画用プラズマ）であって、血液凝固第Ⅷ因子以外の血漿分画製剤を作ることができるものをいう。
- ()内の数値は平成23年度の見込量。

2 血液製剤の安定供給の確保のために望ましい在庫について

平成13年3月に、遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子の出荷一時停止等の問題が生じたことを踏まえ、このような緊急事態に対応できるよう製造販売業者等は一定量の在庫を保有することが望ましい。

別表第1 平成24年度に必要と見込まれる血液製剤の種類及び量

血液製剤の種類	換算規格	需要見込量
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	5,600
組織接着剤	cm ²	12,248,500
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	419,800
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	82,000
インヒビター製剤	延人数	17,500
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	126,000
トロンビン	10000単位 1瓶	21,300
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,737,800
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	17,900
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	11,500
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	67,300
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位 1瓶	438,000
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	300
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	40,000
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	1瓶	2,900

(注)数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位(換算規格)に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。

別表第2 平成24年度に製造・輸入されるべき血液製剤の種類及び量

血液製剤の種類	換算規格	製造・輸入目標量				23年度末在庫量(見込)	供給可能量
		国内血漿由来	輸入血漿由来	遺伝子組換え	計		
アルブミン	25% 50ml 1瓶	1,924,800	1,268,600	11,700	3,205,100	589,700	3,794,800
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	5,500	0	—	5,500	2,200	7,700
組織接着剤	cm ²	6,090,000	6,758,200	—	12,848,200	2,823,600	15,671,800
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	76,300	0	373,400	449,700	219,100	668,800
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	46,600	0	52,700	99,300	30,800	130,100
インヒビター製剤	延人数	0	4,200	14,100	18,300	7,700	26,000
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	0	136,000	—	136,000	29,700	165,700
トロンビン	10000単位 1瓶	21,800	0	—	21,800	13,900	35,700
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,684,900	117,000	—	1,801,900	419,600	2,221,500
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	400	14,500	—	14,900	14,900	29,800
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	0	12,600	—	12,600	7,400	20,000
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	0	79,000	—	79,000	33,400	112,400
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位 1瓶	442,800	0	—	442,800	86,400	529,200
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	300	0	—	300	300	600
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	39,400	0	—	39,400	15,200	54,600
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	1瓶	0	3,200	—	3,200	500	3,700

(注1)数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位(換算規格)に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。
 (注2)「23年度末在庫量(見込)」及び「供給可能量」の表は、参考である。

別表第3 平成24年度に原料血漿から製造されるべき血液製剤の種類及び量

血液製剤の種類	換算規格	製造目標量
アルブミン	25% 50ml 1瓶	1,924,800
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	5,500
組織接着剤	cm ²	6,090,000
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	76,300
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	46,600
インヒビター製剤	延人数	0
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	0
トロンビン	10000単位 1瓶	21,800
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,684,900
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	400
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	0
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	0
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位 1瓶	442,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	300
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	39,400
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	1瓶	0

(注) 数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位(換算規格)に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。

血漿分画製剤の分類内訳表

種類	内訳
アルブミン	加熱人血漿たん白 人血清アルブミン 遺伝子組換え型人血清アルブミン
乾燥人フィブリノゲン	乾燥人フィブリノゲン
組織接着剤	フィブリノゲン加第ⅩⅢ因子 フィブリノゲン配合剤
血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え型含む)	乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子 遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子(複合体及び遺伝子組換え型含む)	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(国内製剤) 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子 遺伝子組換え型血液凝固第Ⅸ因子
インヒビター製剤	乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体(輸入製剤) 活性化プロトロンビン複合体 乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体 遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子
トロンビン(人由来)	トロンビン(人由来)
人免疫グロブリン	人免疫グロブリン 乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン 乾燥スルホ化人免疫グロブリン pH4処理酸性人免疫グロブリン 乾燥pH4処理人免疫グロブリン 乾燥ベアリン処理人免疫グロブリン ホリエチレンジクロール処理人免疫グロブリン 乾燥ホリエチレンジクロール処理人免疫グロブリン
抗HBs人免疫グロブリン	抗HBs人免疫グロブリン 乾燥抗HBs人免疫グロブリン ホリエチレンジクロール処理抗HBs人免疫グロブリン 乾燥ホリエチレンジクロール処理抗HBs人免疫グロブリン
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン
抗破傷風人免疫グロブリン	抗破傷風人免疫グロブリン 乾燥抗破傷風人免疫グロブリン ホリエチレンジクロール処理抗破傷風人免疫グロブリン 乾燥ホリエチレンジクロール処理抗破傷風人免疫グロブリン
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ
乾燥濃縮人活性化プロテインC	乾燥濃縮人活性化プロテインC
人ハプトグロビン	人ハプトグロビン
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	乾燥濃縮人C1-インアクチベーター

(注) 安全な血液製剤の安定供給等の確保に関する法律施行規則に掲げる需給計画の対象となる血液製剤をその適応により分類した。

資料2-4

平成24年度の原料血漿確保目標量（案）について

【平成24年度確保目標量】
95万Lとする。

1. 需給計画の実施状況等

血漿分画製剤の安定供給を確保するため、平成15年度以降は毎年度の需給計画を定め、原料血漿の確保を図っている。

22年度においては、確保目標量を96万リットルと定め、確保量は99.6万リットルであった。

23年度においては、血液製剤の製造販売業者等の供給見込並びに原料血漿及び製剤の在庫見込を勘案しつつ、安定供給に必要な日本赤十字社における原料血漿等の在庫量を確保する観点等から、原料血漿確保目標量を95万リットルとしたところである。

24年度においては、国内献血由来製品の最近の需要の動向及び血液製剤の製造販売業者等が保有する原料血漿及び製剤の在庫の状況を踏まえ、安定供給に必要な原料血漿を確保する観点から、原料血漿確保必要量を95万リットルとした。

2. 平成24年度の原料血漿受入希望量

日本赤十字社を含めた血液製剤の製造販売業者等の原料血漿受入希望量は、その他の分画製剤製造用では23年度を上回ったものの、凝固因子製剤製造用及び中間原料は23年度を下回っている。

	24年度希望量	23年度希望量
凝固因子製剤製造用	54.0万リットル	(62.5万リットル)
その他の分画製剤製造用	54.0万リットル	(45.5万リットル)
中間原料	33.2万リットル相当	(43.5万リットル相当)

3. 原料血漿確保目標量の計算

(1) 血液製剤の製造販売業者等の受入希望量どおり配分するための必要量を計算する。

凝固因子製剤用	その他の分画製剤用	原料血漿必要量
希望量合計	希望量合計	脱クリオ血漿での供給予定量
54.0万リットル	+(54.0万リットル - 13.0万リットル)	= 95.0万リットル

※ 脱クリオ血漿は凝固因子製剤用血漿から血液凝固第Ⅷ因子を取り出した残余。
中間原料は脱クリオ血漿からアルブミン製剤を製造する分画過程で発生する。

血液製剤の製造販売業者等の受入希望量

会社名	凝固因子製剤用	その他分画用	中間原料		
			PⅡ+Ⅲ	PⅣ-1	PⅣ-4
日本赤十字社	39.0	(24.5)			
(財)化学及血清療法研究所	15.0	14.0			
日本製薬(株)	0	14.0	8.0		
(株)ベネシス	0	26.0		20.0	5.2
合計	54.0	54.0	33.2		

(2) その他要因を考慮した調整

国内自給の推進には将来にわたって安定的に原料血漿が確保・供給される必要があり、このためには毎年度献血者を安定的に確保する必要がある。血液製剤の製造販売業者等の原料血漿必要量に多少の余裕を見込んだ確保目標量の設定が必要と考え、原料血漿必要量に血液製剤の製造販売業者等の在庫として一定量の上乗せを行ってきたところである。

24年度においては、これまで毎年上乗せを行ってきた結果、血液製剤の製造販売業者等の在庫量が15.3万リットル(22年度末現在)となり、十分に在庫量が確保されていることから、上乗せは行わず、原料血漿確保目標量を95万リットルとし、国、都道府県及び日本赤十字社はその達成に向けて努力するとともに、血液製剤の製造販売業者等に対しては各社に配分された原料血漿相当の献血由来製剤を製造・供給するよう要請する。

なお、原料血漿の確保については、平成22年の国勢調査結果による人口を基準にして各都道府県毎目標量を割り当てることとしたい。

(参考1)

原料血漿確保量及び各社への配分量の年度別推移

(単位:万L)

	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度
原料血漿確保目標量	108.0	94.0	90.0	93.0	97.0
原料血漿確保実績量	102.5	94.2	94.5	92.9	94.2
原料血漿の配分量	107.4	91.4	89.9	96.2	98.8

	20年度	21年度	22年度	23年度	24年度(案)
原料血漿確保目標量	100.0	100.0	96.0	95.0	95.0
原料血漿確保実績量	102.3	104.9	99.6		
原料血漿の配分量	99.8	99.3	95.6	(92.0)	(95.0)

- (注) 1. 原料血漿確保目標量は平成10年度(80万L)以降平成14年度までは毎年7万L増で設定。
 2. 原料血漿の配分量は、日本赤十字社を含む各社に配分された凝固因子製剤用原料血漿及びその他の分画製剤用原料血漿の合計量であり、脱クリオ血漿及び中間原料は含まない。
 3. 原料血漿の配分量の23年度以降の()内の数値は原料血漿必要予定量。

(参考2)

国内献血由来原料血漿による製造予定数量の推移

種 類	換算規格	合 計		
		22年度実績	23年度見込	24年度見込
アルブミン	25%50ml 1瓶	1,703,500	1,664,100	1,924,800
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	6,400	5,200	5,500
組織接着剤	cm ³	5,313,800	5,640,000	6,090,000
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	100,000	100,000	76,300
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	25,900	39,700	46,000
インヒビター製剤	延人数	0	0	0
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	0	0	0
トロンビン(人由来)	10000単位 1瓶	34,100	19,400	21,800
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,388,000	1,560,200	1,684,900
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	500	400	400
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	0	0	0
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	0	0	0
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位 1瓶	403,500	436,600	442,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	300	0	300
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	44,600	37,300	39,400
乾燥濃縮人CI-インアクチベーター	1瓶	0	0	0

(注) 数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位(換算規格)に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。

資料2-5

平成24年度都道府県別原料血漿確保目標量(事務局案)について

計算の考え方

1. 平成22年の国勢調査結果による都道府県別の人口から目標量を計算(試算1)

(1) 昼間人口比率により、平成24年度の原料血漿確保目標量の半数(47.5万リットル)を按分で割当て

(2) 献血可能人口(16歳~69歳)比率により、同目標量の半数(47.5万リットル)を按分で割当て

(3) 上記の合計を目標量とする。

2. 平成23年度の目標量に24年度目標量の伸び率を乗じて目標量とする(試算2)

24年度の伸び率

$$95万L / 95万L = 100\%$$

3. 試算1の計算結果を基準に、試算2の計算結果を調整し、都道府県別の目標量とする。

試算1による計算結果の95%以上106%以内での調整とした。

平成24年度原料血漿確保目標量(事務局案)(95万L)

	平成22年度確保実績(mL)	平成23年度目標量(L)	24年度目標量 試算②		試算①と②の差	平成24年度確保目標量の都道府県別割り当て(L)	備考
			24年度目標量 試算①	24年度目標量 試算②			
			平成22年度国勢調査データによる目標量試算	平成23年度目標量×95/95	試算①に対する割合		
1 北海道	44,045,575	41,814	40,866	41,814	102.3%	-948	40,866
2 青森県	10,878,862	10,555	10,048	10,555	105.0%	-506	10,048
3 岩手県	宮城県に含む	9,975	9,602	9,975	103.9%	-373	9,602
4 宮城県	35,795,317	17,599	17,456	17,599	100.8%	-142	17,456
5 秋田県	9,160,719	8,218	7,795	8,218	105.4%	-423	7,795
6 山形県	宮城県に含む	8,721	8,411	8,721	103.7%	-310	8,411
7 福島県	17,862,944	15,257	14,753	15,257	103.4%	-504	14,753
8 茨城県	19,823,658	21,969	21,762	21,969	100.9%	-206	21,762
9 栃木県	15,604,412	15,024	14,897	15,024	100.9%	-128	14,897
10 群馬県	15,256,606	15,005	14,798	15,005	101.4%	-207	14,798
11 埼玉県	67,025,904	50,569	51,444	50,569	98.3%	875	51,444
12 千葉県	東京部に含む	43,320	44,124	43,320	98.2%	804	44,124
13 東京都	159,178,905	104,348	109,196	104,348	95.6%	4,848	109,196
14 神奈川県	69,822,664	63,669	65,672	63,669	97.0%	2,003	65,672
15 新潟県	18,558,482	17,680	17,272	17,680	102.4%	-408	17,272
16 富山県	石川県に含む	8,104	7,949	8,104	101.9%	-154	7,949
17 石川県	23,642,608	8,678	8,615	8,678	100.7%	-63	8,615
18 福井県	石川県に含む	6,014	5,853	6,014	102.7%	-160	5,853
19 山梨県	東京都に含む	6,479	6,297	6,479	102.9%	-182	6,297
20 長野県	埼玉県に含む	15,884	15,553	15,884	102.1%	-331	15,553
21 岐阜県	愛知県に含む	15,257	14,965	15,257	102.0%	-292	14,965
22 静岡県	28,804,930	28,096	27,712	28,096	101.4%	-384	27,712
23 愛知県	87,019,037	55,076	55,944	55,076	98.4%	868	55,944
24 三重県	愛知県に含む	13,585	13,477	13,585	100.8%	-108	13,477
25 滋賀県	兵庫県に含む	10,141	10,294	10,141	98.5%	153	10,294
26 京都府	20,111,046	19,751	19,595	19,751	100.8%	-155	19,595
27 大阪府	83,278,524	67,773	67,696	67,773	100.1%	-77	67,696
28 兵庫県	50,520,297	40,503	40,525	40,503	99.9%	22	40,525
29 奈良県	9,714,711	10,018	9,797	10,018	102.3%	-221	9,797
30 和歌山県	大阪府に含む	7,405	7,150	7,405	103.6%	-256	7,150
31 鳥取県	岡山県に含む	4,418	4,250	4,418	104.0%	-168	4,250
32 島根県	広島県に含む	5,263	5,104	5,263	103.1%	-159	5,104
33 岡山県	19,536,248	14,274	14,154	14,274	100.8%	-119	14,154
34 広島県	28,697,342	21,256	21,016	21,256	101.1%	-240	21,016
35 山口県	10,899,601	10,726	10,444	10,726	102.7%	-282	10,444
36 徳島県	香川県に含む	5,862	5,670	5,862	103.4%	-192	5,670
37 香川県	32,703,313	7,396	7,207	7,396	102.6%	-188	7,207
38 愛媛県	香川県に含む	10,659	10,379	10,659	102.7%	-280	10,379
39 高知県	香川県に含む	5,705	5,481	5,705	104.1%	-223	5,481
40 福岡県	107,467,275	37,573	37,700	37,573	99.7%	127	37,700
41 佐賀県		6,308	6,154	6,308	102.5%	-154	6,154
42 長崎県		10,735	10,315	10,735	104.1%	-420	10,315
43 熊本県		13,333	13,123	13,333	101.6%	-211	13,123
44 大分県	福岡県に含む	8,764	8,674	8,764	101.0%	-90	8,674
45 宮崎県		8,393	8,204	8,393	102.3%	-189	8,204
46 鹿児島県		12,649	12,269	12,649	103.1%	-380	12,269
47 沖縄県	10,339,734	10,203	10,338	10,203	98.7%	135	10,338
計	995,848,714	950,000	950,000	950,000			950,000

注) 都道府県別目標量(試算値)の設定根拠を、平成22年度の国勢調査データ(昼間人口で目標量の1/2、献血可能人口で目標量の1/2)とした。

資料2-6

平成22年度需給計画の実施状況（報告）

平成22年度の需給計画の実施状況について、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第26条第3項の規定を踏まえ、以下のとおり報告する。

1. 平成22年度に国内において製造又は輸入された血液製剤の種類及び目標量と製造・輸入量の実績（別表の①欄のとおり）

○ 16製剤のうち、乾燥人フィブリノゲン製剤等9製剤で目標量を上回ったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：96.9% 人免疫グロブリン：85.0%
血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を含む）：106.9%

2. 平成22年度に国内献血由来原料血漿から製造された血液製剤の種類及び目標量と製造量の実績（別表の②欄のとおり）

○ 11製剤のうち、乾燥人フィブリノゲン製剤等6製剤で目標量を上回ったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：94.6% 人免疫グロブリン：86.9%
血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を除く）：86.4%

3. 平成22年度に必要と見込んだ血液製剤の種類及び見込量と供給量の実績（別表の③欄のとおり）

○ 16製剤のうち、乾燥人フィブリノゲン製剤等10製剤で見込量を上回ったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：99.1% 人免疫グロブリン：95.9%
血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を含む）：103.5%

4. 平成22年度の原料血漿確保目標量と実績

○ 平成22年度においては、確保目標量の確保を達成した。

確保目標量 96.0万リットル
確保量 99.6万リットル（達成率103.8%）

5. 原料血漿の配分計画量と実績

○ 血液製剤の製造販売業者等への原料血漿配分量は以下のとおり。

	配分計画量	実績
(財) 化学及血清療法研究所		
凝固因子製剤用	20.0万リットル	20.0万リットル
その他の分画用	3.0万リットル	5.0万リットル
日本製薬株式会社		
その他の分画用	16.2万リットル	15.8万リットル
中間原料(PⅡ+Ⅲ)	8.0万リットル相当	8.2万リットル相当
株式会社ベネシス		
その他の分画用	26.0万リットル	26.0万リットル
中間原料(PⅣ-1)	20.0万リットル相当	20.1万リットル相当
中間原料(PⅣ-4)	5.5万リットル相当	4.5万リットル相当

別表

平成22年度の血漿分画製剤の需給状況(需給計画との比較)

製剤名	換算規格・単位	製造・輸入量			③供給量		自給率(供給ベース)	
		①計	②うち国産原料	③供給量	21年度	22年度		
		上段:実績(達成率) 下段:需給計画	上段:実績(達成率) 下段:需給計画				上段:実績(達成率) 下段:需給計画	
アルブミン(遺伝子組換え型含む)	25%50ml(瓶)	2,952,400 (96.9%) 3,045,700	1,703,500 (94.6%) 1,801,200	3,049,800 (99.1%) 3,076,100	58.5%	58.1%		
乾燥人フィブリノゲン	1g	6,400 (164.1%) 3,900	6,400 (164.1%) 3,900	5,000 (135.1%) 3,700	100.0%	100.0%		
組織接着剤	接着面積(cm2)	11,465,300 (101.2%) 11,330,500	5,313,800 (107.9%) 4,923,000	11,511,100 (109.4%) 10,526,600	45.0%	45.6%		
血液凝固第Ⅳ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	447,000 (106.9%) 418,200	100,000 (86.4%) 115,700	404,300 (103.5%) 390,600	24.8%	22.5%		
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅲ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	67,800 (82.9%) 81,800	25,900 (49.1%) 52,700	86,100 (138.2%) 62,300	96.2%	74.9%		
インヒビター製剤	延べ人数(人)	25,200 (126.6%) 19,900	0 0	22,300 (125.3%) 17,800	0.0%	0.0%		
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	(瓶)	96,700 (75.0%) 129,000	0 0	119,600 (94.7%) 126,300	0.0%	0.0%		
トロンピン(人由来)	10000単位(瓶)	34,100 (117.6%) 29,000	34,100 (117.6%) 29,000	22,400 (119.1%) 18,800	100.0%	100.0%		
人免疫グロブリン	2.5g瓶(瓶)	1,465,500 (85.0%) 1,724,100	1,388,000 (86.9%) 1,596,400	1,579,200 (95.9%) 1,646,100	95.1%	95.0%		
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(瓶)	21,600 (111.3%) 19,400	500 (100.0%) 500	19,800 (113.8%) 17,400	2.2%	2.0%		
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	11,700 (114.7%) 10,200	0 0	10,100 (106.3%) 9,500	0.0%	0.0%		
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(瓶)	57,800 (88.7%) 65,200	0 0	69,800 (83.7%) 83,400	0.0%	0.0%		
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(瓶)	403,500 (88.5%) 455,800	403,500 (88.5%) 455,800	444,800 (103.8%) 429,200	100.0%	100.0%		
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(瓶)	300 0	300 0	200 (66.7%) 300	100.0%	100.0%		
人ハプトグロビン	2000単位(瓶)	44,600 (111.2%) 40,100	44,600 (111.2%) 40,100	41,700 (104.3%) 40,000	100.0%	100.0%		
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(瓶)	900 (30.0%) 3,000	0 0	1,100 (52.4%) 2,100	0.0%	0.0%		

注1. 数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。

注2. 液状タイプの組織接着剤については、接着・閉鎖部位の面積当たりの使用量を勘案して換算し、インヒビター製剤については、体重50kgの人への投与量を標準として人数で算出した。

平成23年度需給計画の上半期(4月～9月)の実施状況(報告)

平成23年度の需給計画の実施状況について、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律第26条第3項の規定を踏まえ、以下のとおり報告する。

1. 平成23年度に国内において製造又は輸入された血液製剤の種類及び目標量と製造・輸入量の実績(4月～9月)(別表の①欄のとおり)

○ 製造・輸入量は概ね順調に推移している。

2. 平成23年度に国内献血由来原料血漿から製造された血液製剤の種類及び目標量と製造量の実績(4月～9月)(別表の②欄のとおり)

○ 製造量は概ね順調に推移している。

3. 平成23年度に必要なと見込んだ血液製剤の種類及び見込量と供給量の実績(4月～9月)(別表の③欄のとおり)

○ 供給量は概ね順調に推移している。

4. 平成23年度の原料血漿確保目標量と実績(4月～9月)

○ 原料血漿の確保は、これまでのところほぼ順調に推移している。
 確保目標量 95.0万リットル
 確保量 48.3万リットル(達成率50.8%)

5. 原料血漿の配分について

○ 血液製剤の製造販売業者等への原料血漿配分については、今年度9月末までの原料血漿確保状況からみて、計画どおり実行できると見込まれる。

平成23年度の血漿分画製剤の需給状況(4月~9月実績と需給計画との比較)

別表

製剤名	換算規格・単位	製造・輸入量			自給率(供給ベ-ス)	
		①計		③供給量		
		上段:実績(達成率) 下段:需給計画	②うち国産原料 上段:実績(達成率) 下段:需給計画	上段:実績(達成率) 下段:需給計画		
		22年度	23年度(上半期)			
アルブミン(遺伝子組換え型含む)	25%50ml(瓶)	1,419,200 (48.5%) 2,924,300	777,900 (46.7%) 1,664,100	1,370,000 (44.3%) 3,093,000	58.1%	57.7%
乾燥人フィブリノゲン	1g	2,700 (51.9%) 5,200	2,700 (51.9%) 5,200	2,800 (66.7%) 4,200	100.0%	100.0%
組織接着剤	接着面積(cm2)	6,201,800 (55.7%) 11,127,600	2,955,600 (52.4%) 5,640,000	5,282,600 (47.3%) 11,177,200	45.6%	46.1%
血液凝固第Ⅳ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	227,700 (49.5%) 459,800	49,300 (49.3%) 100,000	219,300 (50.5%) 434,500	22.5%	19.4%
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	45,800 (61.7%) 74,200	23,800 (59.9%) 39,700	33,900 (44.8%) 75,700	74.9%	62.0%
インヒビター製剤	延べ人数(人)	10,400 (57.1%) 18,200	0	9,800 (58.7%) 16,700	0.0%	0.0%
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	(瓶)	59,000 (52.7%) 112,000	0	55,400 (43.1%) 128,500	0.0%	0.0%
トロンピン(人由来)	10000単位(瓶)	6,500 (33.5%) 19,400	6,500 (33.5%) 19,400	8,900 (42.0%) 21,200	100.0%	100.0%
人免疫グロブリン	2.5g(瓶)	921,800 (54.9%) 1,678,200	884,200 (56.7%) 1,560,200	867,700 (52.1%) 1,663,900	95.0%	95.7%
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(瓶)	18,300 (81.0%) 22,600	0 (0.0%) 400	8,000 (43.7%) 18,300	2.0%	2.2%
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	10,300 (73.6%) 14,000	0	5,400 (55.7%) 9,700	0.0%	0.0%
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(瓶)	36,200 (76.4%) 47,400	0	45,000 (68.5%) 65,700	0.0%	0.0%
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位(瓶)	221,800 (50.8%) 436,600	221,800 (50.8%) 436,600	212,100 (49.6%) 427,600	100.0%	100.0%
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(瓶)	0 0	0 0	200 (200.0%) 100	100.0%	100.0%
人ハプトグロビン	2000単位(瓶)	20,200 (54.2%) 37,300	20,200 (54.2%) 37,300	19,100 (45.9%) 41,600	100.0%	100.0%
乾燥濃縮人C1-INHアクチベーター	500倍(瓶)	0 (0.0%) 3,500	0 3,100	900 (29.0%) 3,100	0.0%	0.0%

注1. 数値は、製品の規格別に報告された数量を集計し、代表的な規格・単位に換算したうえ、四捨五入により100の整数倍で表示した。

注2. 液状タイプの組織接着剤については、接着・閉鎖部位の面積当たりの使用量を勘案して換算し、インヒビター製剤については、体重50kgの人への投与量を標準として人数で算出した。

需給計画の状況(平成22年度~平成24年度)

(平成22年度需給計画)

製剤名	換算規格	平成22年度		平成23年度		平成24年度	
		実績	計画	実績	計画	実績	計画
アルブミン	25%50ml1瓶	3,045,700	3,076,100	3,046,800	3,076,100	3,046,800	3,076,100
乾燥人フィブリノゲン	1g1瓶	3,900	3,700	3,902,334	1,704,480	3,902,334	1,704,480
組織接着剤	接着面積1cm2	11,207,000	10,576,600	11,465,281	5,317,770	11,511,800	5,250,825
血液凝固第Ⅳ因子	1000単位1瓶	418,200	390,600	446,643	99,843	403,230	91,012
乾燥濃縮第Ⅳ因子	1000単位1瓶	81,800	82,300	67,844	26,392	66,099	64,435
インヒビター製剤	延べ人数1人	17,900	17,900	26,168	0	22,774	0
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	1000単位1瓶	72,000	182,300	36,603	0	119,569	0
トロンピン	10000単位1瓶	17,240	18,800	34,110	34,110	22,421	22,421
人免疫グロブリン	2.5g1瓶	1,940,300	1,646,000	1,462,676	1,287,843	1,279,222	1,290,336
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位1瓶	10,300	17,400	2,985	530	10,942	398
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍1瓶	10,300	14,000	2,985	530	10,942	398
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位1瓶	65,300	63,000	63,000	0	63,000	0
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位1瓶	455,800	455,800	455,800	455,800	455,800	455,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位1瓶	40,100	40,100	40,100	44,447	41,720	41,720
人ハプトグロビン	2000単位1瓶	3,000	2,100	880	0	1,960	0

※ 遺伝子組換え原料使用量

(平成23年度需給計画)

製剤名	換算規格	平成23年度		平成24年度	
		実績	計画	実績	計画
アルブミン	25%50ml1瓶	3,045,700	3,076,100	3,046,800	3,076,100
乾燥人フィブリノゲン	1g1瓶	3,900	3,700	3,902,334	1,704,480
組織接着剤	接着面積1cm2	11,207,000	10,576,600	11,465,281	5,317,770
血液凝固第Ⅳ因子	1000単位1瓶	418,200	390,600	446,643	99,843
乾燥濃縮第Ⅳ因子	1000単位1瓶	81,800	82,300	67,844	26,392
インヒビター製剤	延べ人数1人	17,900	17,900	26,168	0
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	1000単位1瓶	72,000	182,300	36,603	0
トロンピン	10000単位1瓶	17,240	18,800	34,110	34,110
人免疫グロブリン	2.5g1瓶	1,940,300	1,646,000	1,462,676	1,287,843
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位1瓶	10,300	17,400	2,985	530
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍1瓶	10,300	14,000	2,985	530
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位1瓶	65,300	63,000	63,000	0
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位1瓶	455,800	455,800	455,800	455,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位1瓶	40,100	40,100	40,100	44,447
人ハプトグロビン	2000単位1瓶	3,000	2,100	880	0

※ 遺伝子組換え原料使用量

(平成24年度需給計画)

製剤名	換算規格	平成24年度	
		実績	計画
アルブミン	25%50ml1瓶	3,045,700	3,076,100
乾燥人フィブリノゲン	1g1瓶	3,900	3,700
組織接着剤	接着面積1cm2	11,207,000	10,576,600
血液凝固第Ⅳ因子	1000単位1瓶	418,200	390,600
乾燥濃縮第Ⅳ因子	1000単位1瓶	81,800	82,300
インヒビター製剤	延べ人数1人	17,900	17,900
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	1000単位1瓶	72,000	182,300
トロンピン	10000単位1瓶	17,240	18,800
人免疫グロブリン	2.5g1瓶	1,940,300	1,646,000
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位1瓶	10,300	17,400
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍1瓶	10,300	14,000
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位1瓶	65,300	63,000
乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	500単位1瓶	455,800	455,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位1瓶	40,100	40,100
人ハプトグロビン	2000単位1瓶	3,000	2,100

※ 遺伝子組換え原料使用量

(参考資料2-1)

(平成22年度原料供給計画) 96万L 実績実績:96.6万L(96%)

製剤名	計画	実績
凍結貯蔵製剤	20.0万L	20.0万L
その他製剤	3.0万L	5.0万L
その他製剤	16.2万L	15.8万L
中国原料P1+II	8.0万L	8.2万L
中国原料P1+III	26.0万L	26.0万L
その他製剤	20.0万L	20.1万L
中国原料P1V-1	5.9万L	5.9万L
中国原料P1V-4	4.9万L	4.9万L

(平成23年度原料供給計画) 96万L 実績実績:46.3万L(48%)

製剤名	計画	実績
凍結貯蔵製剤	20.5万L	20.5万L
その他製剤	6.0万L	6.0万L
その他製剤	14.5万L	14.5万L
中国原料P1+II	6.5万L	6.5万L
中国原料P1+III	26.0万L	26.0万L
その他製剤	20.0万L	20.0万L
中国原料P1V-1	5.9万L	5.9万L
中国原料P1V-4	4.9万L	4.9万L

(平成24年度原料供給計画) 95万L

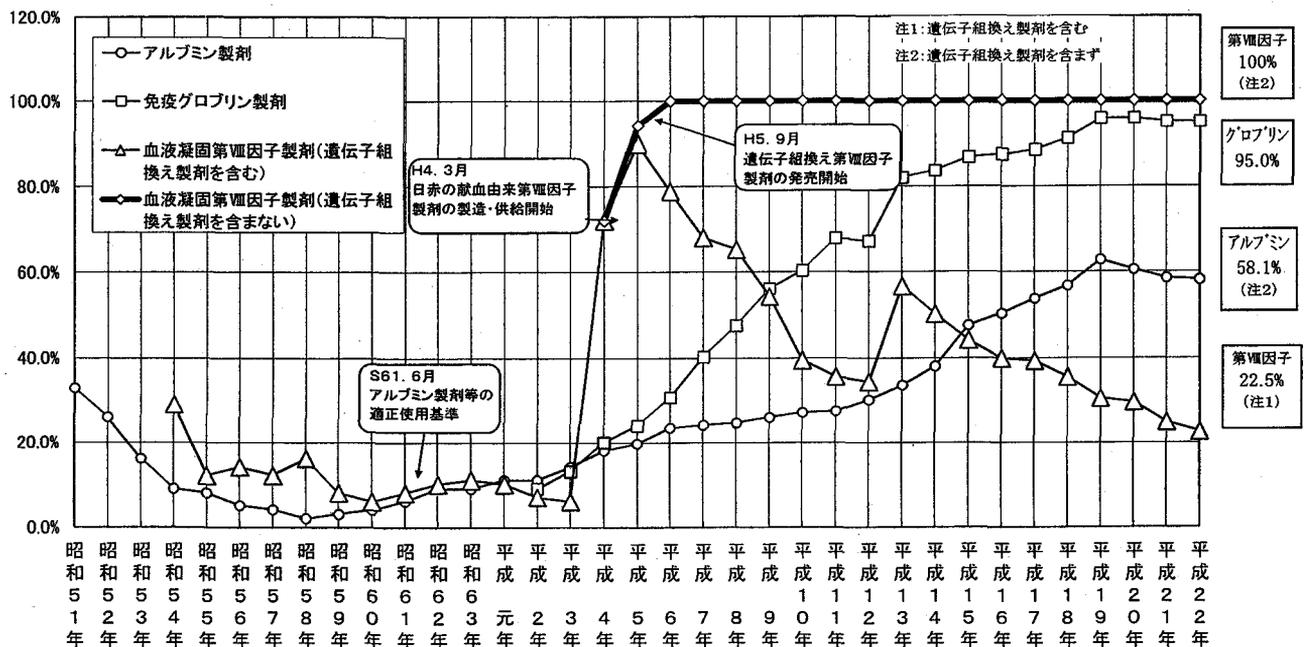
製剤名	計画
凍結貯蔵製剤	15.0万L
その他製剤	14.0万L
その他製剤	8.0万L
中国原料P1+II	26.0万L
中国原料P1V-1	5.2万L
中国原料P1V-4	5.2万L

種類	換算規格	A	B	C	D=B+C	E	F=D-E	G
		H23年度 供給見込	H23年度末 在庫見込	H24年度製造 輸入見込量	H24年度 供給可能量	H24年度 需要見込量	H24年度末 在庫見込量	在庫量(ヶ月分)
アルブミン	25% 50ml 1瓶	3,093,000	589,700	3,205,100	3,794,800	3,178,000	616,800	2.3
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	4,200	2,200	5,500	7,700	5,600	2,100	4.5
組織接着剤	Cm ³	11,177,200	2,823,600	12,848,200	15,671,800	12,248,500	3,423,300	3.4
血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位 1瓶	434,500	219,100	449,700	668,800	419,800	249,000	7.1
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子(複合体含)	1000単位 1瓶	75,700	30,800	99,300	130,100	82,000	48,100	7.0
インヒビター製剤	延人数	16,700	7,700	18,300	26,000	17,500	8,500	5.8
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅤⅢ因子	1瓶	128,500	29,700	136,000	165,700	126,000	39,700	3.8
トロンピン(人由来)	10000単位 1瓶	21,200	13,900	21,800	35,700	21,300	14,400	8.1
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,663,900	419,600	1,801,900	2,221,500	1,737,800	483,700	3.3
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	18,300	14,900	14,900	29,800	17,900	11,900	8.0
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	9,700	7,400	12,600	20,000	11,500	8,500	8.9
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	65,700	33,400	79,000	112,400	67,300	45,100	8.0
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位 1瓶	427,600	86,400	442,800	529,200	438,000	91,200	2.5
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	100	300	300	600	300	300	12.0
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	41,600	15,200	39,400	54,600	40,000	14,600	4.4
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	1瓶	3,100	500	3,200	3,700	2,900	800	3.3

自給率

血漿分画製剤の自給率(年次:供給量ベース)の推移

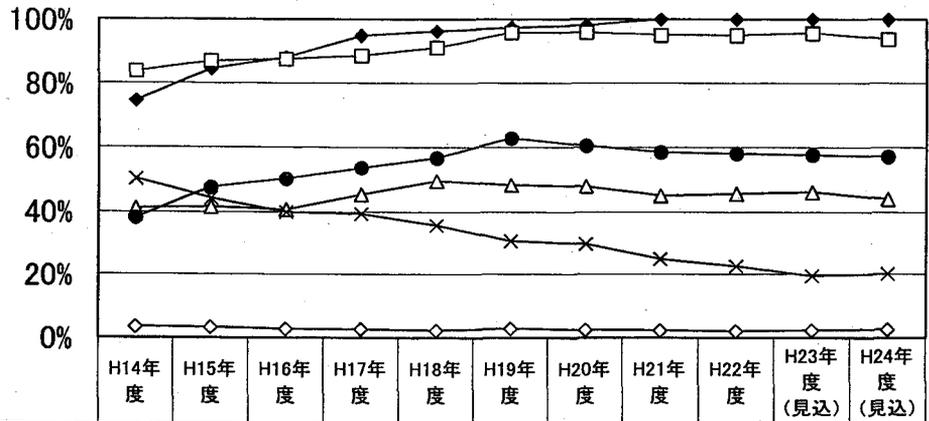
(参考資料2-3)



平成9年以前は年次、平成10年以降は年度

主な血漿分画製剤の自給率の推移(年度・供給量ベース)

(参考資料2-4)



	H14年度	H15年度	H16年度	H17年度	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度(見込)	H24年度(見込)
●乾燥濃縮人アンチロビンⅢ	74.5%	84.5%	88.0%	94.9%	96.3%	97.4%	98.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
□人免疫グロブリン	83.8%	86.9%	87.5%	88.6%	91.2%	95.9%	95.9%	95.1%	95.0%	95.7%	93.8%
△組織接着剤	41.1%	41.5%	40.7%	45.3%	49.6%	48.3%	47.9%	45.0%	45.6%	46.1%	44.0%
×血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え製剤を含む)	50.2%	44.1%	39.9%	39.3%	35.6%	30.5%	29.6%	24.8%	22.5%	19.4%	20.1%
●アルブミン(遺伝子組換え製剤を含まない)	38.1%	47.5%	50.2%	53.7%	56.8%	62.8%	60.5%	58.5%	58.1%	57.7%	57.2%
◇抗HBs人免疫グロブリン	3.4%	3.2%	2.7%	2.6%	2.2%	2.8%	2.4%	2.2%	2.0%	2.2%	2.5%

※H23年度(見込)は、平成23年4～9月の供給実績値より算出(×12月/6月)

自給率100%のもの

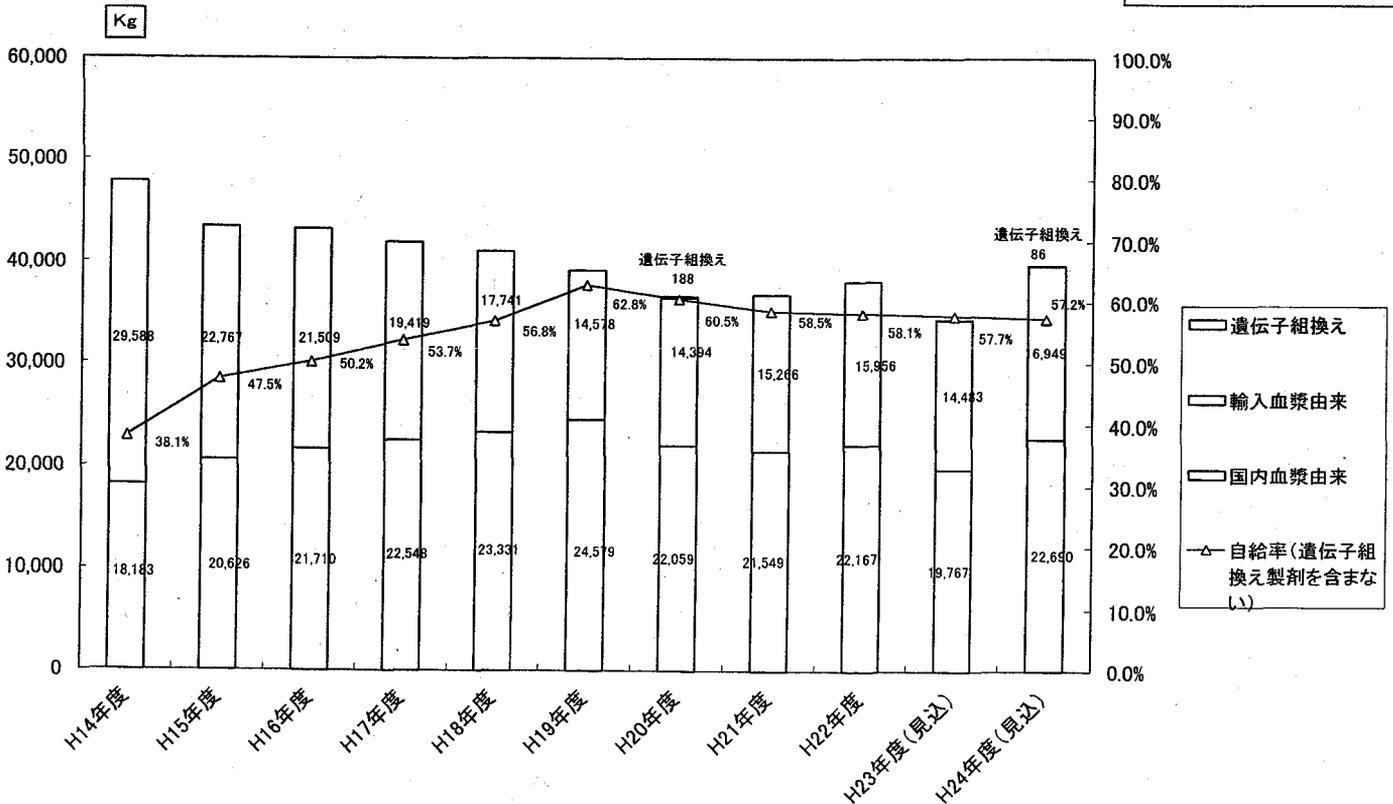
乾燥人フィブリゲン、血液凝固第Ⅷ因子(血液由来に限る)、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子(複合体含む、血液由来に限る)、トロンビン、乾燥濃縮人活性化プロテインC、人ハプトグロビン

自給率0%のもの

インヒター製剤、乾燥濃縮血液凝固第ⅩⅢ因子、乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥濃縮人C1-インアクチベーター

アルブミン製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と自給率

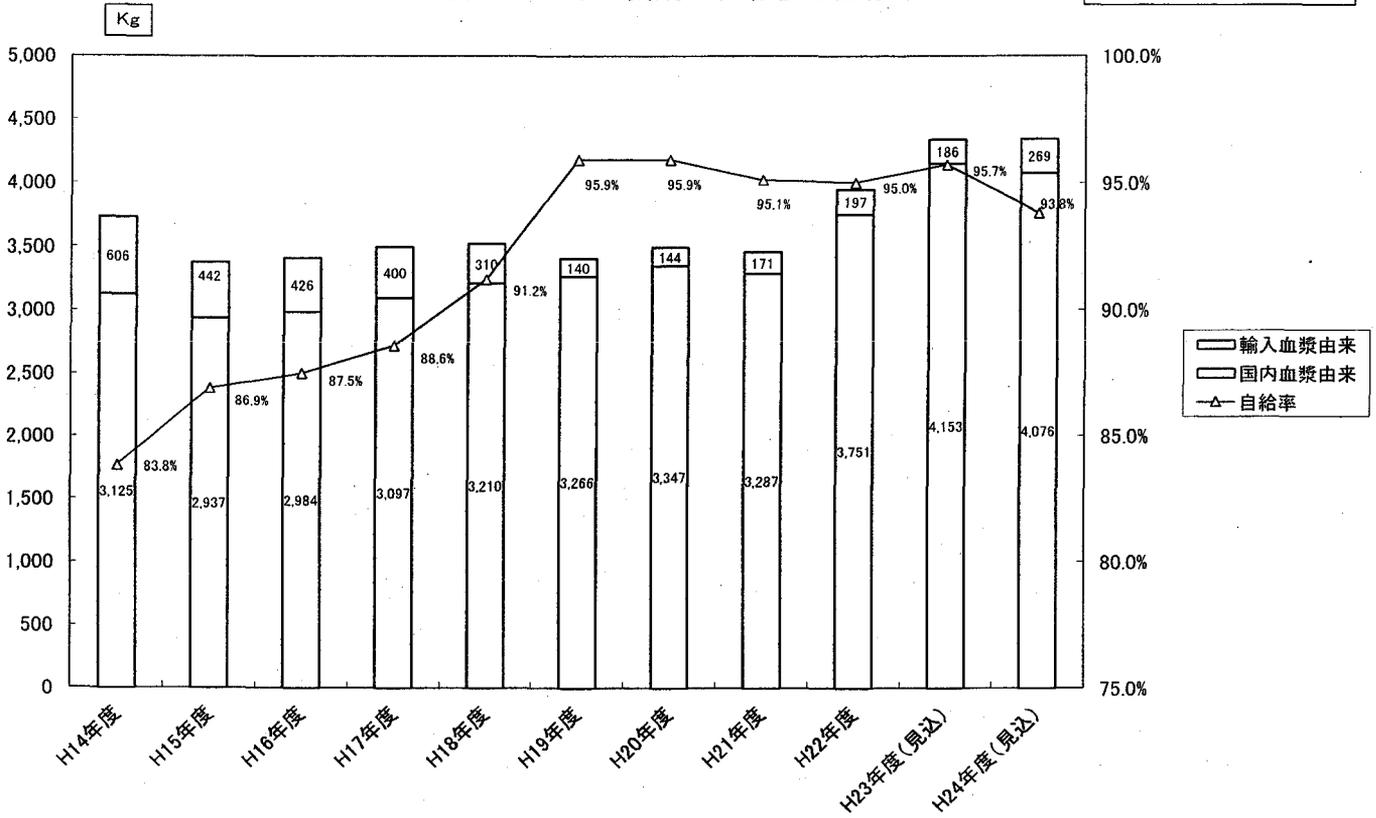
(参考資料2-5)



※H23年度(見込)は、平成23年4～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

免疫グロブリン製剤の供給量と自給率

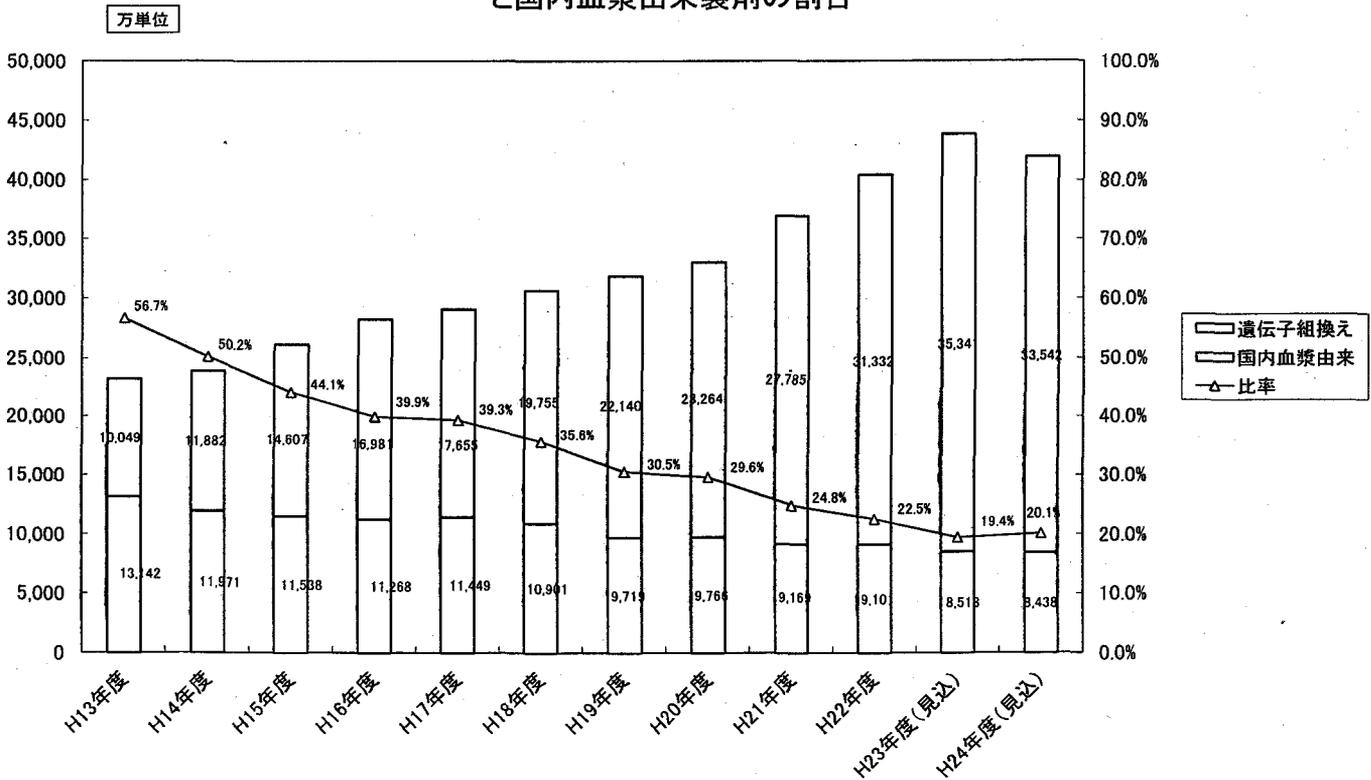
(参考資料2-6)



※H23年度(見込)は、平成23年4月～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

血液凝固第八因子製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と国内血漿由来製剤の割合

(参考資料2-7)



※H23年度(見込)は、平成23年4月～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

平成23年度血液事業部会安全技術調査会

5. 血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（改訂案）について

開催日

第1回 11月4日（金）

主な議題

1. 輸血後B型肝炎に対する更なる安全対策について
2. 血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの見直しについて
3. 血漿分画製剤の安全対策について
4. HEV RNAの国内標準品について

資料

1. HBV感染既往の血液に対する更なる安全対策について
2. 供血者への事後検査依頼の対象者について
3. 血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン
(平成11年8月30日付医薬発第1047号医薬安全局長通知)
4. Collaborative Study to Establish a World Health Organization
International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic Acid
Amplification Technology (NAT)-Based Assays
(平成23年10月17日～21日：ECBS)

5. $1 \leq \text{HBc 抗体} < 12$ の血液を「不適」(HBs 抗体 $\geq 200 \text{mIU/mL}$ を除く)とした場合の献血者数シミュレーション

	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年
① 予測献血者数* (延べ人数=献血数)	5,186,000	5,140,000	5,103,000	5,058,000	5,024,000	4,986,000	4,968,000	4,921,000	4,868,000
② 必要献血者数* (延べ人数=献血数)	(5,318,586) 2010年実績	-	5,220,000	5,240,000	5,260,000	5,280,000	5,280,000	5,310,000	5,328,817
③ 不足献血数*			117,000	182,000	236,000	294,000	312,000	389,000	460,000
④ 本措置に伴う実献血不足数 (延べ献血者数)			67,482	49,868	48,648	40,339	39,094	37,044	33,606
⑤ 本措置施行後の 予測献血者数(①-④)			5,035,518	5,008,132	4,975,352	4,945,661	4,928,906	4,883,956	4,834,394
⑥ 本措置に伴う 予測献血者数の比率(⑤/①)			0.9868	0.9901	0.9903	0.9919	0.9921	0.9925	0.9931

* : ①予測献血数、②必要献血者数、③不足献血数：「我が国における将来推計人口に基づく輸血用血液製剤の供給本数と献血者数のシミュレーション」より抜粋

【結論】

- ① 予測献血者数は、新たな安全対策実施後においても1%程度の減少にとどまる見込みである。
- ② 平成23年4月の採血基準改定で、400mL採血は「18歳から17歳」に引き下げられ、血小板採血は「54歳から69歳」に引き上げられたことから、安定供給に影響を及ぼすものではないと推定される。

6. HBs 抗体 200mIU/mL 以上の安全性について

1) 輸血後 B 型肝炎症例の中で HBV 感染既往の献血が原因と考えられた血液

症例No.	採血年	年齢	原因と考えられた献血血液の情報		
			HBc 抗体	HBs 抗体	HBV-DNA
1	2008	40	8.1	0.4	陽性
2	2008	60	5.5	0.8	陽性
3	2008	65	8.1	76.5	陽性
4	2008	67	3.9	0.9	陽性
5	2009	42	7.7	0.1	陽性
6	2009	49	8.0	2.3	陰性
7	2009	60	7.3	0.5	陽性
8	2009	63	5.8	18.9	陽性
9	2009	59	2.0	8.7	陽性
10	2009	62	5.4	13.0	陽性
11	2009	69	4.1	0.5	陽性
12	2010	67	8.7	29.6	陽性
13	2010	43	8.1	0.3	陽性

CLEIA 法による感染症スクリーニングが導入された以降の症例

2) 日赤が供給してきた HBc 抗体 (COI) 1 以上・HBs 抗体 200mIU/mL 以上の血液について
1989年12月検査開始より18年間

① HBc 抗体 (COI) 1 以上・HBs 抗体 200mIU/mL 以上の献血数 (延べ数)

177,561 献血/年 (平成22年度)

② 上記献血より医療機関に供給される輸血用血液製剤数

221,951 製剤/年 (177,561 献血 \times 1.25 倍)

③ 上記製剤による輸血感染例

0 件 (1993 年より医薬情報活動開始)

3) 参考文献

- ① Satake, M. et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program. Transfusion 2007;47:1197-1205 (別添1)
 - ② Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK 7th Edition Section 10.4 (別添2)
- Tests for antibodies to hepatitis B core(anti-HBc)
Antibody to hepatitis B surface antigen(anti-HBs)

Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA levels identified in a lookback program

Masahiro Satake, Rikizo Taira, Hisao Yugi, Satoru Hino, Kimihiro Kanemitsu, Hisami Ikeda, and Kenji Tadokoro

BACKGROUND: Japanese Red Cross (JRC) blood centers implemented anti-hepatitis B core antigen (HBc) screening in 1989 and 50-minipool (MP)-nucleic acid testing (NAT) in 2000. A systematic lookback study has been conducted to determine the hepatitis B virus (HBV) transmission risk of donations drawn in the pre-hepatitis B surface antigen (HBsAg) and/or MP-NAT window phase and by donors with occult HBV infection. **STUDY DESIGN AND METHODS:** JRC blood centers have been storing aliquots of every blood donation since 1996. On the basis of the complete repository tube archives, all donations from repeat donors received from 1997 to 2004 were subjected to a lookback study. When repeat donors turned positive for HBV viral marker(s), repository tubes from their previous donations were tested for HBV with individual-donation (ID)-NAT. The frequency of ID-NAT-only-positive donations and the HBV transmission risk by the transfusion of those components were investigated. **RESULTS:** HBV ID-NAT was performed on 15,721 repository tubes, and 158 tubes (1.01%) were found positive for the presence of HBV DNA. Of these 158 ID-NAT-only-positive donations, 95 (60%) were derived from carriers with low anti-HBc titers. Of 63 patients transfused with ID-NAT-only-positive components, 12 (19%) proved to be infected with HBV. Only 1 of 33 components with low anti-HBc titers could be identified as infectious, whereas 11 of 22 anti-HBc-negative components proved to be infectious. None of the 16 identified hepatitis B surface antibody-positive components showed serologic evidence of infection. **CONCLUSION:** The clinically observed HBV infection risk caused by blood components from occult HBV carriers with low anti-HBc titers who slip through the JRC screening system is more than 10-fold lower than the transmission risk by donations in the pre-HBsAg and/or MP-NAT window phase.

Nucleic acid testing (NAT) for hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) has been implemented in developed countries for screening blood donated during the window period and plays a critical role in excluding infectious blood components.^{1,2} For hepatitis B virus (HBV), Japanese Red Cross (JRC) blood centers have been screening blood with hemagglutination for hepatitis B surface antigen (HBsAg) detection combined with anti-hepatitis B core antigen (anti-HBc) and hepatitis B surface antibody (anti-HBs) testing since 1989 and implemented 50-member-pool NAT (50-NAT) for HBV, HCV, and HIV in February 2000.^{3,4} There is still a residual risk of transfusion-transmitted viral infection (TTI), however, because of the limited sensitivity and use of pooled samples in current NAT systems.⁵ A precise evaluation of residual risk after NAT implementation is essential in determining whether further strategies for preventing TTI are warranted (e.g., individual donation [ID]-NAT or pathogen reduction).^{6,7}

To investigate the cause of reported TTI and to identify and retrieve virus-containing components, JRC has been storing aliquots of every blood donation since 1996 with a plan to preserve repository aliquots for 11 years. A

ABBREVIATIONS: 50-NAT = 50-member-pool nucleic acid testing; HBs = hepatitis B surface antibody; HI = hemagglutination inhibition; ID = individual donation; JRC = Japanese Red Cross; MP = minipool; TTI = transfusion-transmitted viral infection.

From the Tokyo Red Cross Blood Center, Tokyo; the Hokkaido Red Cross Blood Center, Sapporo; and the Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan.

Address reprint requests to: Masahiro Satake, Tokyo Red Cross Blood Center, 2-1-67, Tatsumi, Koto-ku, Tokyo, Japan, 135-8639; e-mail: ma-satake@tokyo.bc.jrc.or.jp.

Received for publication November 23, 2006; revision received March 5, 2007, and accepted March 19, 2007.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x
TRANSFUSION 2007;47:1197-1205.

systematic lookback study has been conducted in which repository tubes from previous donations were investigated for the presence of HBV, HCV, or HIV sequences by ID-NAT when repeat donors turned positive for viral antigens, anti-viral antibodies, or screening 50-NAT.⁸ In the present lookback study, the proportion of ID-NAT-reactive donations that are not detected by the current JRC blood screening algorithm has been established and the clinically observed HBV transmission risk of the components derived from these donations has been investigated.

MATERIALS AND METHODS

In JRC blood centers, all donated blood samples are first screened for HBsAg by reversed passive hemagglutination,⁹ the sensitivity of which is 3 ng per mL. HBsAg-negative samples are further screened for anti-HBc and anti-HBs by hemagglutination inhibition (HI) and particle agglutination, respectively. Only blood having a high anti-HBs titer ($\geq 2^4$ dilution equivalent to 200 mIU/mL) or no or a low anti-HBc titer (HI titer $\leq 2^4$ dilution) is defined as seronegative. The combination of the above serologic screening tests excludes HBsAg-positive donors and most occult carrier donors. Because the cutoff point for HI is set at a higher level than that for enzyme immunoassay (EIA) anti-HBc, there are donations that are accepted while having low anti-HBc titer detectable by EIA but not by HI. Fifty seronegative samples are then pooled for NAT. JRC NAT screening employs a polymerase chain reaction (PCR) system (AmpliNAT, Roche, Indianapolis, IN) that utilizes multiplex reagents for detecting HBV, HCV, and HIV genomes. The detection range limit (95% confidence interval) for HBV is 22 to 60 copies per mL.¹⁰ The sensitivity of current 50-NAT is expected to be 50-fold lower than that described above, that is, 1100 to 3000 copies per mL.

All donations from repeat donors received from 1997 to 2004 were subjected to a lookback study when a subsequent donation turned positive for a 50-NAT, HBsAg, or anti-HBc. Repository samples from donors immediately preceding donations that became positive for the presence of the markers described above were routinely analyzed by ID-NAT. Donors exhibiting a subsequent donation with anti-HBc reactivity above 2^4 dilution in the absence of anti-HBs, or donors with a decrease in their anti-HBs reactivity (to below 2^4 dilution) in the presence of a positive anti-HBc result, were also defined as anti-HBc converters and included in the study. The process of ID-NAT was as follows. Test samples were first screened with the same reagent and method as AmpliNAT except that the system contained a capture probe only for HBV. Positive samples were then subjected to dual-repeat ID-NAT. Doubly positive (+/+) and singly positive (+/-) samples were defined as ID-NAT-positive and further subjected to quantitative NAT. The HBV genome was

quantified by a JRC in-house method that utilizes TBF-1 (nucleotides 250-272; 5'-AGACTCGTGGTGGACTTCTCTCA-3'), TBR-1 (nucleotides 428-409; 5'-TGAGGCATAGCAGCAGGATG-3'), and TP-02 (nucleotides 368-392; 5'-TATCGCTGGATGTGCTCGCGGCGTT-3') as F-primer, R-primer, and probe, respectively. The sensitivity of the quantitative NAT was 100 copies per mL. Samples verified to be ID-NAT-positive were reevaluated for anti-HBc by EIA (AxSYM, Abbott Japan, Tokyo, Japan) as well as semiquantitative HI and for anti-HBs by EIA (AxSYM). Only samples exhibiting concordant results for anti-HBc with $2^1 \leq HI \leq 2^4$ and EIA positivity (>50% inhibition) were defined as samples with low anti-HBc titers. To substantiate the infectious status of the donors in the ID-NAT-only-positive donation, repository tubes obtained in the subsequent donations were also evaluated for HI, EIA-anti-HBc, EIA-HBsAg, and EIA-anti-HBs.

The risk analysis for HBV contamination in blood components was limited to donations obtained from February 1, 2000, to January 31, 2004, all of which had been qualified by the current screening algorithm including 50-NAT. For the analysis of the infectivity of HBV-containing units, components that had not been tested by 50-NAT were also used in the study.

ID-NAT results for the preceding donation were sent with an evaluation form for viral contamination risk to the medical facility that used the donation. On the form, the degrees of viral contamination risk were described with the following classification: the donation was 1) ID-NAT-positive; 2) ID-NAT-negative but with probable HBV contamination because the blood was donated during the potential window period (the window period was defined as 46 days according to the Japanese guideline for lookback investigation issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare); 3) ID-NAT-negative but with possible HBV contamination even though the time interval between the preceding donation and the marker conversion was long (>46 days); or 4) ID-NAT-negative and unlikely to have viral contamination because the test result for the subsequent donation was verified to be positive because of the alteration of the cutoff point for anti-HBc during the period between the two donations. The clinical outcome of patients transfused with ID-NAT-positive components was collected by local blood centers. The testing of blood samples from transfused patients, the initial diagnosis of HBV-TTI, and the report of suspected cases to blood centers were basically conducted by physicians who treated the patients. The diagnostic bases for TTI was therefore not uniform regarding the HBV markers tested, the observational period after index transfusion, and the time interval between transfusion and blood testing. In most medical institutions, the presence of anti-HBc or anti-HBs in pretransfusion samples is usually not evaluated. In all documented HBV transmission cases, the diagnosis of HBV infection was established on the basis of

TABLE 1. Numbers of ID-NAT-positive donations and positivities for anti-HBc in repository tubes

Converted markers	Projected number of converted donations for 4-year period	Number of repository tubes positive for ID-NAT within 4 years	Anti-HBc status of ID-NAT-positive repository sample		
			Low titer	Negative	Not tested
50-NAT	329	28 (8.5%)*	13	13	2
HBsAg†	730	16 (2.2%)*	3	13	0
Anti-HBc	14,662	114 (0.78%)*	79	34	1
Total	15,721 (observed number)	158 (1.01%; 39.5/year)	95 (60%)	60 (38%)	3 (2%)

* Percentage of observed ID-NAT-positive samples among projected number of samples for which ID-NAT was performed.
† HBsAg conversion includes those accompanied by anti-HBc seroconversion.

the HBsAg conversion, anti-HBs seroconversion, or HBV DNA conversion.

TABLE 2. Relationship between EIA-anti-HBs and HBV genomic copy number

EIA value for anti-HBs (mIU/mL)	Copies/mL (number of samples)
EIA = 0	<100 (14), 100, 200, 220, 230 (2), 300 (2), 380
0 < EIA < 5.0	<100 (11), 100, 120
EIA ≥ 5.0 (range, 5.7-179.2; median, 24.9)	<100 (18)

RESULTS

Lookback study for HBV

Of the repository tubes that had been aliquoted from the donations obtained from February 1, 2000, to January 31, 2004, a total of 15,721 were subjected to ID-NAT (Table 1). All the donations had been qualified with the current screening algorithm including 50-NAT. Although the total number of tubes investigated by ID-NAT is evident because ID-NAT was performed in one laboratory, the numbers for each of the HBsAg-, 50-NAT-, or anti-HBc-converted repeat donors are not available because of a data management problem where the detail of lookback process for each conversion case was not recorded on a centralized computer system. The exact number for each of the three categories was summed up only for the period between June 13, 2002, and July 21, 2003. From the extrapolation of these 404 days of data, the number of repeat donors who became positive for the presence of the three markers during the 4-year period was estimated (Table 1).

Of the estimated 329 prior donations that became positive for the presence of HBV DNA by 50-NAT in the subsequent donation, 28 (8.5%) were verified to be positive for the presence of HBV DNA by ID-NAT (Table 1). Viral concentrations were available for 18 samples and were fewer than 380 copies per mL. A low anti-HBc titer below the screening cutoff value ($\leq 2^4$ by HI test) was detected in 13 of 26 cases evaluated but not in the remaining 13 (Table 1). This result suggests that a significant number of occult carriers have a fluctuating low-level viremia. Thirteen of the 16 ID-NAT-positive donations in which subsequent donations became HBsAg-positive were thought to have been obtained during the window period because they were anti-HBc-negative (Table 1). The remaining three contained a low anti-HBc titer and were considered to be derived from chronic carriers. Seventy-nine of the 114 ID-NAT-positive donations exhibiting a subsequent donation with anti-HBc seroconversion

were considered to have been derived from occult carriers having low anti-HBc titers (Table 1); 82 percent (65/79) of these carrier donors were more than 50 years of age at the time of the repository sample. Thirty-four donations with negative anti-HBc reactivity were thought to have been obtained during the window period of acute infection. These units were donated mostly by young people, with 68 percent (23/34) less than 50 years of age.

In summary, during the 4-year study, we identified 158 HBV ID-NAT-only-positive blood donations that corresponded to 1.01 percent of samples for which ID-NAT was performed. Ninety-five (60%) of them were donated by occult carriers with low-titer anti-HBc and 60 (38%) by anti-HBc-negative or window-period donors (Table 1). Thus, of the repeat donors in Japan, there are an estimated 39.5 donations every year that are ID-NAT-only-positive. Viral concentrations were generally very low in occult carrier donors with 75 (95%) of the 78 samples studied having fewer than 100 copies per mL and only three having at least 100 copies per mL (data not shown). Donations obtained during the window period contained higher viral DNA levels with 12 of the 46 samples studied containing at least 100 copies per mL (range, 100-860 copies/mL).

Anti-HBs titer was measured with EIA in 53 repository tubes for which clinical outcome as a result of transfusion were available (see below). When anti-HBs titer was divided into three categories (≤ 0 , between 0 and 5, and ≥ 5 mIU/mL), there was no sample that contained at least 100 copies per mL of HBV DNA in the category of anti-HBs of at least 5 mIU per mL (Table 2).

Infectivity of ID-NAT-positive component

To establish the infectivity of the ID-NAT-only-positive components, we included donations obtained from 1997

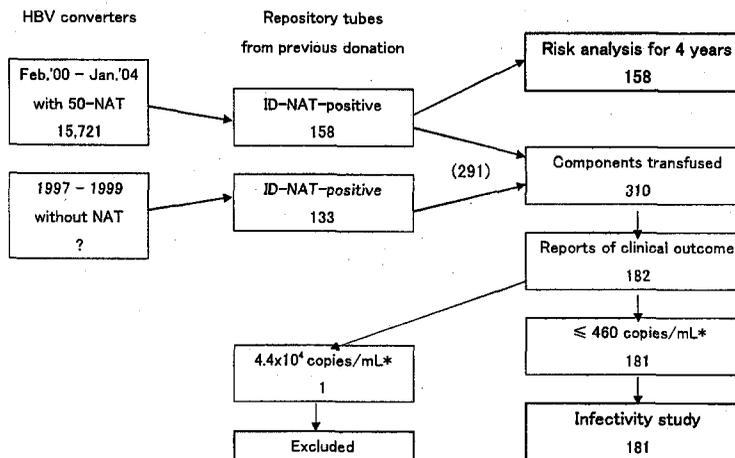


Fig. 1. Donations with HBV conversion obtained from 1997 to 2004. *HBV DNA copy number in repository tubes from preseroconversion donation.

to 2004 in the analysis (Fig. 1). A total of 291 donations were determined to be ID-NAT-positive and an estimated 310 components were prepared from these donations and distributed to medical institutions. Through the hemovigilance system, we received 182 reports as of August 2005 that showed the clinical outcomes of the transfusions of the components. Although the donations given before February 2000 were not screened by 50-NAT, it is highly unlikely that the ID-NAT-positive donations before February 2000 would have been disqualified by 50-NAT screening considering the very low viral load in these samples (≤ 460 copies/mL, except for one case). Therefore, they are also referred to in this article as ID-NAT-only-positive donations. One sample donated before NAT screening that contained 4.4×10^4 copies per mL HBV DNA was excluded from this study.

Twelve of the 181 reports were confirmed to be HBV-TTI cases (Table 3); of these, 7 became positive for the presence of HBsAg, 2 became positive for the presence of HBV DNA, and 3 showed anti-HBs seroconversion. All these patients had negative results for either HBsAg or HBV DNA before transfusion. HBV DNA sequences were identical between the blood donors and the transfused patients in all the 8 pairs studied. Seven patients who were positive after transfusion for the presence of anti-HBc (2

TABLE 3. Clinical outcome of 181 patients transfused with ID-NAT-only-positive components

Clinical outcome	Number of patients (n = 181)
Infected through transfusion	12
Positive for the presence of HBsAg	7
Positive for the presence of HBV DNA	2
Positive for the presence of anti-HBs	3
Positive after transfusion without pretransfusion testing	7
Infected before transfusion	7
No evidence of infection	51
Expired	104

patients), anti-HBs (3 patients), or both markers (2 patients) were not classified as TTI cases because of the lack of pretransfusion HBV testing data. The other 7 patients who were also positive for the presence of HBV markers after index transfusion were actually found to have anamnestic HBV infection before transfusion. Fifty-one patients showed no evidence of HBV infection after index transfusion. Because no anti-HBc testing was performed after transfusion in any of the 51 patients, we may have overlooked cases that showed positivity only for anti-HBc as a result of infection. A total of 104 patients had died without any test results recorded regarding HBV infection. Thus, 12 of 63 (of 12 infected and 51 noninfected) patients acquired HBV infection as a result of the transfusion of ID-NAT-only-positive components, suggesting the infectivity of the components to be 19 percent. If all of the 7 positive patients without pretransfusion data were

TABLE 4. Blood donors and components included in study of HBV transmissibility and relationship between HBV-TTI and anti-HBc status of transfused components

Anti-HBc in repository samples	Number of donors	Converted marker	Number of components processed and transfused	Total number of components evaluated	Infection	
					Yes	No evidence
Low titer	29	NAT: 4	5	33	1	32
		Anti-HBc: 25	28			
Negative	20	NAT: 1	1	22	11	11
		HBsAg: 4	4			
		Anti-HBc: 15	17			
		NAT: 1	1			
Undetermined	6	Anti-HBc: 5	7	8	0	8
		NAT: 1	1			
Total	55	Anti-HBc: 6	7	63	12	51
		HBsAg: 4	4			
		Anti-HBc: 45	52			

assumed to be TTI cases, the infectivity of the components would be 27 percent.

Blood components transfused to the 63 patients had been processed from 55 donations (Table 4). The HBV infection status of the 55 donations was determined from the anti-HBc and anti-HBs data and was further confirmed by the serologic data that were obtained with the repository tubes in the subsequent donation when HBV marker(s) converted. Twenty-nine donors with low-titer anti-HBc were judged to be in the occult carrier state (Table 4); 4 donors who became 50-NAT-positive in the subsequent donation were anti-HBc-positive with greater than 95 percent EIA inhibition in both the index and the subsequent donations, and all 25 donors showed weak reactivity for HI and greater than 90 percent (except for one case with 63%) EIA inhibition in the index donation and showed HI positivity and greater than 95 percent EIA inhibition in the subsequent donation. One exceptional donor with 63 percent EIA inhibition for anti-HBc was a 60-year-old woman with 72 mIU per mL anti-HBs in the index donation. Twenty anti-HBc-negative donations were designated as those obtained during the window period (Table 4); 4 donors became strongly positive for EIA-HBsAg with greater than 200 S/N within 2 months; 13 donors became anti-HBc-positive with greater than 90 percent EIA inhibition coupled with HI conversion in the subsequent donations; 1 donor with 5 percent inhibition for EIA-anti-HBc became HI-positive with an increase of up to 65 percent inhibition and anti-HBs conversion; 1 donor with 10 percent inhibition became HI-positive although EIA-anti-HBc remained negative after 14 days with 46 and 38 percent inhibitions in duplicate tests; and 1 donor became positive only for 50-NAT after 33 days, representing a minipool (MP)-NAT window case. For the six donations that had conflicting results between HI and EIA-anti-HBc, the infection status was not determined even if the serologic data in the subsequent donation were taken into consideration. A nonspecific reaction of HI and EIA-anti-HBc or the recovery

phase of acute infection with or without prior vaccination are the possible explanation for this category. Because the transfusion of components derived from one donation (e.g., red blood cells [RBCs] and fresh-frozen plasma [FFP]) sometimes caused discrepant results in patients and the total viral loads of the components were different depending on the component types, clinical outcomes resulting from the transfusion of components derived from single donation are described separately in the present analysis.

Note that 11 of the 12 components that caused HBV infection had zero or negligible anti-HBc titers and therefore were considered to have been derived from donations given during the 50-NAT window period (Table 4). One jumbo FFP component (450 mL) identified by 50-NAT conversion in the subsequent donation had low anti-HBc titer with fewer than 100 copies per mL viral concentration. This case represents a TTI case caused by the transfusion of an occult carrier-derived component. Results of anti-HBs testing were available for 9 of the 12 infectious samples (Table 5). All 9 showed negative results including the sample from the occult carrier that had 4.8 mIU per mL, a value defined as negative. Of the repository tubes from 51 noninfectious components, 11 were negative and 32 were positive with low titer for anti-HBc (Table 4). Of the 32 samples with low-titer anti-HBc, 11 were positive and 12 were negative for the presence of anti-HBs (Table 5).

In summary, of the 33 components with low-titer anti-HBc, only 1 could be identified that caused infection, whereas of the 22 anti-HBc-negative components, 11 had proved to cause infection (Table 5). If the 8 anti-HBc-undetermined cases were also considered, the infectivity range of low-titer anti-HBc components was 2.4 to 3.0 percent and that of anti-HBc-negative components was 37 to 50 percent, showing that the HBV transmission rate of window period-derived components observed in our hemovigilance system is more than 10-fold higher than the rate caused by occult carriers with low-titer anti-HBc

TABLE 5. Relationships between anti-HBc, anti-HBs, and HBV-TTI

Anti-HBc	Infection	Anti-HBs			Total
		Positive	Negative	Undetermined	
Low titer	Yes	0	1 (1)*	0	1
	No†	11 (17)	12 (15)	9 (0)	32
Negative	Yes	0	8 (9)	3 (2)	11
	No	0	8 (10)	3 (1)	11
Undetermined	Yes	0	0	0	0
	No	5 (5)	2 (2)	1 (1)	8
Total	Yes	0 (0)	9 (10)	3 (2)	12
	No	16 (22)	22 (27)	13 (2)	51

* Number in parentheses is the number of donations that include ones whose anti-HBs status was estimated with the data obtained from subsequent donation.

† No evidence of infection.

who have slipped through the JRC screening system. It is also clear that there was no HBV-TTI in patients who were transfused with anti-HBs-positive components. When anti-HBc-undetermined cases were included, none of 16 anti-HBs-positive components exhibited evidence of infection (Table 5). When anti-HBs-undetermined cases were reevaluated with the anti-HBs and/or anti-HBc data in the subsequent donation and time interval between the two donations, the cases were successfully divided into anti-HBs-positive or -negative groups (numbers in parenthesis in Table 5). When the estimated numbers were also taken into account, it is calculated that the infectivity of components with and without anti-HBs was 0 of 22 and 10 of 37, respectively (Table 5).

In both the low-anti-HBc-titer group and the anti-HBc-negative group, the same HBV DNA levels were measured in the components with and without evidence of infection (Table 6). This is true even when viral load is adjusted to total viral copy number contained in the components with mean plasma volume of each component (data not shown). There was also no clear correlation between the type of blood components transfused and the infection outcomes observed in the recipients. There were two cases where components from one donation caused discrepant results in two patients transfused (Table 6 footnote). The distribution of age or sex showed no difference between the patients with and without serologic evidence of infection (data not shown).

The basic disease conditions of the TTI cases were available for nine patients: multiple trauma in one, surgical operation in three, shock due to trauma and burn in one, great vessel diseases in two, hematologic malignancies in two, and disease unknown in three (Table 7). The results show that patients prone to infection were not limited to heavily immunocompromised people. Four patients showed elevated alanine aminotransferase (ALT) of more than 100 IU per L. Although the number of patients was limited, there was a tendency that a high ALT was associated with a high total viral load infused.

DISCUSSION

The sample repository of all donations stored since 1996 enabled us to perform a lookback study and identify the blood donations that were ID-NAT-positive with low HBV DNA levels but had not been detected by the regular 50-NAT, HBsAg, and anti-HBc screening tests. Although the serologic testing of pre- and posttransfusion blood samples of patients who had received the ID-NAT HBV DNA-reactive blood components was often incomplete, we were able to show a difference in the transmissibility

of HBV between donations in the pre-HBsAg and/or MP-NAT window phase and blood from donors with occult HBV infection whose anti-HBc titers were below the exclusion limit of the JRC screening system.

We performed HBV ID-NAT on 15,721 repository tubes and identified 158 (1.01%) DNA-positive samples, of which 95 were anti-HBc-reactive with low titer, indicating that, under the Japanese screening algorithm, 60 percent of the ID-NAT-only-positive donations from repeat donors are derived from occult carriers. The viral loads of the samples from occult carriers were very low with 75 of 78 samples having fewer than 100 copies per mL. Such concentrations cannot be detected with pool-NAT systems¹¹ suggesting the need to develop and implement ID-NAT systems for screening.¹² When no ID-NAT systems are available, sensitive anti-HBc testing is currently the only measure for identifying these very low viral loads from occult carrier donations.^{13,14}

Of the 63 patients transfused with ID-NAT-only-positive components, 12 (19%) were confirmed as HBV-TTI cases. This number is unexpectedly low relative to the high HBV infectivity observed in clinical settings and animal experiments.^{15,16} Possible reasons for this include the following: 1) anti-HBs or anti-HBc testing before and after transfusion is not routinely performed in medical facilities; thus some patients might have immunity against reinfection from past exposure to HBV or vaccination, whereas a relatively large proportion of HBV infections may not have been recognized in the current hemovigilance system in the hospitals. It is, however, unlikely that most noninfected patients maintained immunity by past infection given the hepatitis marker frequency of first-time donors in Japan, where the highest prevalence of anti-HBc (6.82%) has been observed in donors in their sixties.¹⁷ Assuming that this percentage represents the mean anti-HBc prevalence among patients who received transfusions and that all anti-HBc-positive people have immunity against reinfection, prior protection would have contributed very little to the observed incidence of HBV-TTI. 2) The viral copy number obtained

TABLE 6. Relationship between HBV infectivity, HBV viral loads, and types of components

Anti-HBc status	Infectivity	Viral loads (copies/mL); component type(s)
Low titer (33)	Infectious (1)*	<100; FFP (1)
	Without evidence of infection (32)	<100 (27), 93, 98, 100, 120, NT†; RBCs (17), FFP (14), PC‡ (4)
Negative (22)	Infectious (11)	<100 (6), 160, 170, 230§, 300 , 380; RBCs(5), FFP(4), PC(2)
	Without evidence of infection (11)	<100 (8), 170, 230§, 300 ; RBCs (5), FFP (4), PC (2)
Undetermined (8)	Without evidence of infection (8)	<100 (6), 200, 460; RBCs (2), FFP (6)

* Number in parentheses is the number of components.

† NT = not tested.

‡ PC = platelet concentrate.

§ RBCs and FFP were processed from the donation and transfused to a patient undergoing orthopedic surgery and a gastric cancer patient, respectively. The former patient acquired HBV infection and the latter did not.

|| FFP and RBCs were processed from the donation and transfused to a patient with dissecting aneurysm and a patient undergoing orthopedic surgery, respectively. The former patient acquired HBV infection and the latter did not.

TABLE 7. Basic disease conditions of TTI cases

Age (years)	Sex	Basic disease status	Converted marker	Highest ALT (IU/L)	Types of components transfused	Viral copies/mL in components	Total viral loads infused*
65	Male	Multiple trauma	HBsAg	2281	FFP-2 (WP)†	1.7×10^2	27,200
66	Female	Knee joint replacement (rheumatoid arthritis)	Anti-HBs	1109	RBCs-2 (WP)	2.3×10^2	5,750
49	Female	Dissecting aneurysm	HBsAg	992	FFP-2 (WP)	3.0×10^2	48,000
71	Male	Gastrorectomy (gastric cancer)	HBsAg	148	RBCs-2 (WP)	<100	UD‡
62	Male	Acute myelogenous leukemia	HBV DNA	66	PC§-15 (WP)	3.8×10^2	95,000
63	Male	Carotid artery stenosis	HBsAg	56	RBCs-2 (WP)	<100	UD
74	Female	Shock due to trauma and burn	HBsAg	33	FFP-1 (WP)	<100	UD
68	Male	T-cell lymphoma	HBsAg	27	PC-10 (WP)	<100	UD
78	Male	Gastrorectomy (gastric cancer)	HBV DNA	17	RBCs-2 (WP)	<100	UD

* Total viral load in the component was calculated with the plasma volume of each component; FFP-2, 160 mL; RBCs-2, 25 mL; PC-15, 250 mL; FFP-1, 80 mL; PC-10, 200 mL.

† Components obtained during the window phase (WP).

‡ UD = undetermined.

§ PC = platelet concentrate.

by PCR may include replication-incompetent DNA fragments and therefore may not directly relate to infectivity. 3) A protective effect may be induced by passively transferred anti-HBs from index components or components from other antibody-positive donors transfused close to the time of HBV exposure. 4) The infectivity of HBV may be reduced during storage of the blood components.

Despite these limitations we were able to compare the outcomes of HBV transmission of components derived from 55 donations and compare the infection outcomes in 63 recipients. The results that were retrievable in the hemovigilance system indicate that the donations in the pre-HBsAg and/or MP-NAT window phases are at least 10-fold more infectious than the donations with low anti-HBc titers from occult carriers. Eleven of 22 (50%) components derived from window-phase donations proved to have caused seroconversion of HBV markers in the recipients, whereas only 1 of 33 (3%) anti-HBc-reactive donations showed serologic evidence of infection. The infectious anti-HBc-reactive FFP component came from an anti-HBs-negative occult HBV carrier with fluctuating viremia. None of 11 anti-HBc-reactive and anti-HBs-

positive units proved to have caused infection. When the anti-HBc-undetermined units were taken into consideration, it was revealed that there was no evidence of infection in any of the 16 patients transfused with anti-HBs-positive components. To establish the relationship between the titer of anti-HBs and the infectivity of occult carrier-derived blood, more clinical reports are needed for the category of patients who acquired infection as a result of transfusion of low titer anti-HBc components. When the clinically observed HBV transmission rate of anti-HBs-negative donations with and without low-titer anti-HBc was compared, it turned out that the transmission rate caused by the presumed tail-end carriers with occult HBV infection (1/13, 8%) was still significantly lower than the rate of the window-phase donations (8/16, 50%; $p < 0.05$). There were three components having at least 200 copies per mL of HBV sequence that did not cause infection even in the absence of detectable anti-HBs. It may be that the infectivity of donors with higher anti-HBc titers (that are screened out of the Japanese blood supply) have a higher risk to be infectious, particularly in the tail-end chronic carriers without circulating

neutralizing anti-HBs. More research needs to be done to understand the infectivity of HBV in donors with chronic occult infection or with persistent or recurrent viral replication after recovery. In chronic and perhaps more in recovered occult HBV infection, mutations in the genome may reduce the capacity of viral entry, replication, and secretion.¹⁸⁻²⁴ It has been reported that a portion of patients who recovered from acute hepatitis harbor HBV in their liver and may exhibit intermittent viremia even after complete clinical resolution and HBsAg clearance.²⁵⁻²⁸

There was essentially no difference in copy number between the infectious and the presumed noninfectious components, indicating that the viral load is not the only factor for infectivity. The infectious load is dependent on the amount of plasma and 3- to 20-fold higher in platelet concentrate or FFP than in RBCs, but we were unable to demonstrate a difference in transmission risk between these components. It may be that other factors affecting the observed infectivity in recipients (see above) have masked the known relationship between infectivity and viral load in the transfused components. Unfortunately we have no means to confirm whether indeed half of the anti-HBs-negative window-phase units were not infectious even though viral loads above 10^2 to 10^3 HBV particles have been infused. It may be that we would have found these donations to be infectious when anti-HBc and anti-HBs was routinely tested in the pre- and posttransfusion samples of the recipients. Our estimates for the infectivity of ID-NAT-only-positive units may thus be underestimated. We also could not find any clear differences between the patients' susceptibility profiles in terms of disease status, age, and sex. Although we could not find clear relationship between infectivity and viral load in components, some degree of association was suggested between patients' high ALT value during the course of infection and the high total viral load contained in the component, the result reminiscent of the report by Barker and Murray.²⁹

JRC has been collecting voluntary reports on TTI from hospitals and has already established a database for isolated TTI cases.³⁰ Combining these data and those obtained from this lookback study, it is estimated that the total number of HBV-TTI cases is 17 to 20 per year (1/0.27-0.32 million donations) in Japan with 5.4 million annual blood donations and that approximately 85 percent of the HBV infections are caused by the transfusion of window period-derived components. Although it is obvious that combined screening with ID-NAT and sensitive anti-HBc testing would ultimately reduce the HBV-TTI cases, a decision on whether the anti-HBc screening is implemented or not should be made considering the local prevalence of HBV in the area considered, the number of donors who would be disqualified as a result of anti-HBc screening, and the relative low infectivity of occult carrier-

derived components described in this report.³¹ One must bear in mind, however, that in our study only the infectivity of low-titer anti-HBc carriers was examined and that the picture can be completely different for anti-HBs-negative occult carriers with higher anti-HBc titers. It should also be mentioned that JRC's serologic test, especially hemagglutination for HBsAg, has lower sensitivity than EIA and that the rate of screening NAT yield and ID-NAT-only-positive donation can be different in other areas.

Inaba and coworkers³² recently reported about another anti-HBs-negative occult carrier with borderline detectable anti-HBc levels who was found some of the time to be ID-NAT-positive and some of the time to be ID-NAT-negative.³² This may be caused by fluctuating viremia in the donor or stochastic sample variability in the NAT assay typical with low viral load. Lookback study showed that some of the previous donations, both ID-NAT-positive and ID-NAT-negative units, had caused HBV infection in the recipients and that some had caused clinical hepatitis. This donor only would have been detected with more sensitive anti-HBc screening or with ultrasensitive ID-NAT. JRC is currently exploring which options remain to further reduce the risk of posttransfusion hepatitis B.

ACKNOWLEDGMENTS

The corresponding author had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Data presented in this article were obtained owing to the diligent work of all staff members of the testing laboratories, quality assurance laboratories, and medical representatives of all JRC blood centers. We are indebted to Michael P. Busch, MD, PhD, of Blood Systems Research Institute, San Francisco, California, for discussion and a thorough review of the manuscript.

REFERENCES

- Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 2004;351:760-8.
- Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. *Vox Sang* 2005;88:289-303.
- Mine H, Emura H, Miyamoto M, et al. High throughput screening of 16 million serologically negative blood donors for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type-1 by nucleic acid amplification testing with specific and sensitive multiplex reagent in Japan. *J Virol Methods* 2003;112:145-51.



HBV INFECTIVITY OF BLOOD COMPONENTS

4. Tomono T, Murokawa H, Minegishi K, et al. Status of NAT screening for HCV, HIV and HBV: experience in Japan. *Dev Biol (Basel)* 2002;108:29-39.
5. Satake M. Infectious risks associated with the transfusion of blood components and pathogen inactivation in Japan. *Int J Hematol* 2004;80:306-10.
6. Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, et al. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. *Transfusion* 2005;45:254-64.
7. Staginnus U, Corash L. Economics of pathogen inactivation technology for platelet concentrates in Japan. *Int J Hematol* 2004;80:317-24.
8. Matsumoto C, Tadokoro K, Fujimura K, et al. Analysis of HBV infection after blood transfusion in Japan through investigation of a comprehensive donor specimen repository. *Transfusion* 2001;41:878-84.
9. Iizuka H, Ohmura K, Ishijima A, et al. Correlation between anti-HBc titers and HBV-DNA in blood units without detectable HBsAg. *Vox Sang* 1992;63:107-11.
10. Meng Q, Wong C, Rangachari A, et al. Automated multiplex assay system for simultaneous detection of hepatitis B virus DNA, hepatitis C virus RNA, and human immunodeficiency virus type 1 RNA. *J Clin Microbiol* 2001;39:2937-45.
11. Kuhns MC, Kleinman SH, McNamara AL, et al. Lack of correlation between HBsAg and HBV-DNA levels in blood donors who test positive for HBsAg and anti-HBc: implications for future HBV screening policy. *Transfusion* 2004;44:1332-9.
12. O'Riordan J, Williams P, Donnellan J. HCV and HIV-1 donor screening using nucleic acid amplification technique (NAT). *Vox Sang* 2005;89:266.
13. Katchaki JN, Siem TH, Brouwer R, Brandt KH, van der Waart M. Detection and significance of anti-HBc in the blood bank; preliminary results of a controlled prospective study. *J Virol Methods* 1980;2:119-25.
14. Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM. Evidence that anti-HBc but not HBV-DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999;107:186-95.
15. Berninger M, Hammer M, Hoyer B, Gerin JL. An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum. *J Med Virol* 1982;9:57-68.
16. Hsia CC, Purcell RH, Farshid M, et al. Quantification of hepatitis B virus genomes and infectivity in human serum samples. *Transfusion* 2006;46:1829-35.
17. Tanaka J, Kumagai J, Katayama K, et al. Sex- and age-specific carriers of hepatitis B and C viruses in Japan estimated by the prevalence in the 3,485,648 first-time blood donors during 1995-2000. *Intervirology* 2004;47:32-40.
18. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. *J Viral Hepat* 2002;9:243-57.
19. Preisler-Adams S, Schlayer HJ, Peters T, et al. Sequence analysis of hepatitis B virus DNA in immunologically negative infection. *Arch Virol* 1993;133:385-96.
20. Melegari M, Scaglioni PP, Wands JR. The small envelope protein is required for secretion of a naturally occurring hepatitis B virus mutant with pre-S1 deleted. *J Virol* 1997;71:5449-54.
21. Le Seyec J, Chouteau P, Cannie I, Guguen-Guillouzo C, Gripon P. Infection process of the hepatitis B virus depends on the presence of a defined sequence in the pre-S1 domain. *J Virol* 1999;73:2052-7.
22. Hui EK, Yi YS, Lo SJ. Hepatitis B viral core proteins with an N-terminal extension can assemble into core-like particles but cannot be enveloped. *J Gen Virol* 1999;80:2647-59.
23. Le Pogam S, Yuan TT, Sahu GK, Chatterjee S, Shih C. Low-level secretion of human hepatitis B virus virions caused by two independent, naturally occurring mutations (PST and L60V) in the capsid protein. *J Virol* 2000;74:9099-105.
24. Li KS, Yamashiro T, Sumie A, et al. Hepatitis B virus harboring nucleotide deletions in the core promoter region and genotype B correlate with low viral replication activity in anti-HBe positive carriers. *J Clin Virol* 2001;23:97-106.
25. Michalak TI, Pasquinelli C, Gullhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994;93:230-9.
26. Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996;2:1104-8.
27. Blackberg J, Kidd-Ljunggren K. Occult hepatitis B virus after acute self-limited infection persisting for 30 years without sequence variation. *J Hepatol* 2000;33:992-7.
28. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. *Hepatology* 2003;37:1172-9.
29. Barker LF, Murray R. Relationship of virus dose to incubation time of clinical hepatitis and time of appearance of hepatitis-associated antigen. *Am J Med Sci* 1972;263:27-33.
30. Division of Blood Services of Japanese Red Cross Society. Transfusion-transmitted viral infection; 2004. [Yuketsujouhou](http://www.tsoshop.co.uk) 2005;5:9.
31. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang* 2004;86:83-91.
32. Inaba S, Ito A, Tadokoro K, et al. Individual nucleic amplification technology does not prevent all hepatitis B virus transmission by blood transfusion. *Transfusion* 2006;46:2028-9. □

[Guidelines for UK Blood Services](#) > Welcome

Welcome

Guidelines for the Blood Transfusion Services in the UK

7th Edition

Update notice: text HIGHLIGHTED has changed following the issue of Change Notification 12 - 2010

The JPAC Standing Advisory Committee on Care and Selection of Donors has redrafted chapters 3, 4, 5 & 6 of the Red Book. The 4 chapters have been re-written into 3 more focused chapters reflecting the fact that care and selection of donors is similar whether they are whole blood or component donors. Outdated prohibitions have been removed. The repetition of the Donor Selection Guidelines (DSG) in the chapters has also been removed as the DSG is an appendix to the Red Book.

Other changes reflect an updated understanding of apheresis, actual adult blood volumes and the new technology now being used. This results in changes to a reduced safe Extra Corporeal Volume (15% rather than 20%) and improved charts and appendices. Following legal advice on Consent, more information on competence (following the Mental Capacity act 2005), confidentiality and Donor Adverse events has been added.

For further information please see [Change Notification 12 2010](#)

The 'Red Book' (as the printed version of these guidelines are known) aims to define guidelines for all materials produced by the United Kingdom Blood Transfusion Services for both therapeutic and diagnostic use. The guidelines reflect an expert view of current best practice, provide specifications of products, and describe technical details of processes. Every effort has been made to ensure that the guidelines reflect the legally binding requirements of the Blood Safety (and Quality) and Regulations, UK Statutory Instrument 2005 No. 50.

Chapter 1 provides an introduction to the 'Red Book', the regulatory environment, the Blood Safety (and Quality) regulations, and relevant EU Directives.

The publication of the Red Book and its appearance on the website does not necessarily mean that the practices outlined are brought into use in the Services simultaneously. For operational reasons, the implementation dates may be decided separately by the 4 UK Services. Please consult your relevant Service (England, Northern Ireland, Scotland or Wales) for details of implementation dates.

This site provides:

A portable document file (pdf) version of the current printed version of the Guidelines (7th edition, October 2005).

An online (browser) version. This is updated periodically by means of Change Notifications (view) The printed book can be purchased from:

The Stationery Office (www.tsoshop.co.uk)

Direct link: <http://www.tsoshop.co.uk/bookstore.asp?FO=1160007&OI=557693>

Publication history

1990	1st edition	Published by HMSO
1993	2nd edition	Published by HMSO
1994	3rd edition	Private publication
1999	Amendments	to 3rd edition
2000	4th edition	Published by TSO



Section 10.4

10.4 Additional microbiological testing of selected donations

There is an increased risk of system error affecting tests that are not performed routinely on donors/donations. Reliable systems must be in place that ensure that errors do not occur where such tests are to be used as a basis for product release.

Antibody to cytomegalovirus (anti-CMV)

The presence or absence of anti-CMV should be determined by examination of the serum or plasma of the donor. The UK specification for the minimum level of sensitivity for the performance of anti-CMV screening has not yet been defined beyond the requirement that in each series of tests a positive result be obtained with the national anti-CMV working standard when it becomes available.

Although it is advisable to have panels of CMV seronegative donors, a donation must not be considered anti-CMV negative and be labelled as such unless it has been tested and found to be anti-CMV negative.

- Quality control of anti-CMV tests:
- each batch of anti-CMV test kits should be shown to conform with locally established minimum criteria for specificity and sensitivity
- in addition to the test kit manufacturer's controls, quality control measures should be taken to demonstrate acceptable sensitivity of the test method
- no series of tests should be considered acceptable unless the result of the test manufacturer's and the additional quality control samples have satisfied the criteria laid down

Tests for malarial antibodies

The exclusion period for donors from malarial areas is given in the JPAC Donor Selection Guidelines⁽¹⁾. The JPAC Donor Selection Guidelines specify some situations where donations may only be released if a test for malaria antibody is negative. Such testing must only be undertaken using a test that has been validated for use in this setting. The presence or absence of malarial antibodies should be determined by examination of the serum or plasma of the donor. No series of tests should be considered acceptable unless the manufacturer's control tests have satisfied the criteria laid down.

Tests for antibodies to *Trypanosoma cruzi*

The deferral criteria for donors from *T. cruzi* areas are given in the JPAC Donor Selection Guidelines⁽¹⁾. Donors at risk of *T. cruzi* must be tested for *T. cruzi* antibodies and negative results obtained prior to the release of any blood component for clinical use. Such testing must only be undertaken using a test which has been validated for use in this setting.

The presence or absence of *T. cruzi* antibodies should be determined by examination of the serum or plasma of the donor.

No series of tests should be considered acceptable unless the manufacturer's control tests have satisfied the criteria laid down.

Tests for West Nile Virus (WNV)

The exclusion criteria for donors from a WNV risk area is given in the JPAC Donor Selection Guidelines⁽¹⁾. The JPAC Donor Selection Guidelines⁽¹⁾ specify some situations where donations may only be released if a test for antibody to WNV is negative. WNV NAT tests can be performed on donations provided by donors within the exclusion period and negative results obtained prior to the release of any blood component for clinical use. Such testing must only be undertaken using a test that has been validated for use in this setting. Normally plasma from the donor would be examined for the presence of WNV RNA.

Any reactive donor would be permanently deferred. No series of tests should be considered acceptable unless the manufacturer's control tests have satisfied the criteria laid down.

Tests for antibodies to hepatitis B core (anti-HBc)

The exclusion period for donors who have had body piercing, acupuncture, etc. are given in the JPAC Donor Selection Guidelines.⁽¹⁾ Certain of these categories may require donations to be tested for anti-HBc and negative results obtained prior to release of any blood component for clinical use. Such testing must only be undertaken using a test that has been validated for use in this setting. The presence or absence of anti-HBc should be determined by examination of the serum or plasma of the donor. No series of tests should be considered acceptable unless the manufacturer's control tests have satisfied the criteria laid down.

Antibody to hepatitis B surface antigen (anti-HBs)

Donations found to be reactive for anti-HBc should be anti-HBs tested and those with levels <100 IU/L are deemed unsuitable for use; whereas those with levels >100 IU/L can be considered safe. Such testing must only be undertaken using a test that has been validated for use in this setting. The level of anti-HBs should be determined by examination of the serum or plasma of the donor. No series of tests should be considered acceptable unless the manufacturer's control tests have satisfied the criteria laid down.

◀ Previous

▲ Top

Next ▶

遡及調査ガイドラインにおける供血者への
事後検査依頼の対象者について

1. 背景

○ 現行の血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（以下、遡及調査ガイドライン）においては、供血者の事後検査の対象者は、受血者が劇症または死亡の重篤なHBVまたはHCV感染例の場合に限られているが、対象者を劇症と死亡に限定していることは、ウイルス性肝炎を急性疾患としてしか捉えておらず、疾病の特性（慢性疾患であること）と矛盾しているとの指摘がある。

2. 遡及調査ガイドライン策定時の事後検査の対象者の考え方

【平成16年第4回血液事業部会運営委員会】

○ 事後検査は、供血者に少なからず負担を負わせることになること、過去に当該供血者全員が応じてくれたのは半数弱のケースであったことから、まずは、対象を劇症・死亡事例という社会的影響が大きい者に限定して実施。

3. 供血者の事後検査依頼の対象者を広げることによるメリット・デメリット

	メリット(○)とデメリット(●)
受血者	○受血者が感染した原因が、血液製剤によるものか否か、より明確になることが期待される。(全再来率：依頼により17.5%→40.0%)
供血者	○献血時にウィンドウ期であった供血者を早期に診断し、早期治療が可能となる。 ○また、当該供血者が感染を早期に認識することで、二次感染の予防にもつながる可能性がある。 ●供血者へ事後検査依頼をすることにより、供血者に再来する手間と一時的な不安を与える。
医療機関	○受血者に対して、原因をより明確に説明できることが期待される。 ○輸血による原因が否定されるケースが増加し、これまで曖昧だった院内感染が明確にされる。
日本赤十字社	○当該データが蓄積されることで、より正確なウィンドウ期の感染のリスク評価が可能となる。 ●供血者の事後検査を要請、実施する手間・コストが増える。(依頼対象者の増加数：267人/年<平成22年度実績>)

4. 今後の方針

○ 血液製剤によるHBV、HCV感染の実態をより正確に把握し、ウィンドウ期であった供血者の早期発見・早期治療に結びつけることを目的として、供血者への事後検査依頼の対象者を、受血者が劇症・死亡となった事例のみから、陽転事例全例に広げる。

○ ただし、次の事例は、対象外。

①保管検体でNAT陽性が確認された症例

②患者検体で輸血後の感染が確認されなかった症例又は輸血前から感染していた症例

③医療機関での院内感染等、明らかに輸血以外による感染であることが判明した症例

○ なお、適宜、収集したデータを安全技術調査会に報告し、供血者の事後検査の意義について評価するものとする。

血漿分画製剤のウイルスに対する安全性確保に関するガイドライン
(平成11年8月30日付医薬発第1047号医薬安全局長通知)

目次

1 序論

- 1.1 目的
- 1.2 対象
- 1.3 感染性因子
- 1.4 安全性確保の基本
- 1.5 検査の限界
- 1.6 ウイルス・プロセスバリデーションの役割

2 原料

- 2.1 分類
- 2.2 ドナー(献(供)血者)の適性と血液のスクリーニング検査
- 2.3 採血後情報および輸血後情報システム
- 2.4 検体保管

3 製造及び検査

- 3.1 工程前検査
- 3.2 中間血漿分画物(中間原料)の工程前検査
- 3.3 最終製品の検査

4 ウイルス・プロセスバリデーション

- 4.1 ウイルス・プロセスバリデーションの目的
- 4.2 ウイルスの選択
- 4.3 ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計
- 4.4 ウイルス・プロセスバリデーションの評価
 - 4.4.1 ウイルス低減率の評価
 - 4.4.2 対数減少値の計算法
 - 4.4.3 データの解釈上留意すべき事項

5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合

6 ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法の標準化

- 6.1 ウイルス感染価の測定法
- 6.2 核酸増幅法検査

7 記録と保存

8 その他

1 序論

1.1 目的

本ガイドラインは、血漿分画製剤のウイルスに対する総合的な安全確保対策についての原則的な考え方を示すものであり、特に血漿分画製剤のウイルスに対する安全性を評価するために実施するウイルス・プロセスバリデーションに関して、使用するウイルスの種類、バリデーション試験の立案、実施、データの解釈、製品の安全性の指標について提示するものである。本ガイドラインは、血漿分画製剤の製造上の一連のウイルス安全対策を全て網羅していることから、本ガイドラインに沿った、献(供)血者の選択、個別血液のウイルス検査、プール原料のウイルス検査、ウイルス除去及び不活化処理、最終製品のウイルス検査、並びに採血後情報及び輸血後情報等の遡及調査を適切に行うことにより、血漿分画製剤の安全性の向上を図ることが可能である。

1.2 対象

本ガイドラインは国内で使用されるすべての原料血漿及び製品に適用し、安全性確保対策の対象とするウイルスは、当分の間、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)とする。

1.3 感染性因子

血漿分画製剤は人間の血液を原料として製造されることから、血液を介して伝播するウイルスに対する十分な対策を講じなければならない。現在ではスクリーニング検査、ウイルス除去及び不活化処理が実施されており、血漿分画製剤の安全性は格段に向上しているが、血液を介したウイルス感染の歴史的経過を顧みると、ウイルス肝炎についての報告もあり、また、1980年代の血漿分画製剤によるHIV感染も記憶に新しいところである。感染性ウイルスで現在までに明らかになっているものにはヒト免疫不全ウイルス(HIV)、A型肝炎ウイルス(HAV)、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、そしてパルボウイルスB19などがある。血漿分画製剤は、多くの人の血漿をプールして製造されるため、十分に検出ができないウイルスや未知のウイルスなどが潜在している可能性があり、安全対策を徹底して実施する必要がある。さらに、原料血液以外の材料、例えば、製造工程で使用する酵素やモノクローナル抗体を用いて製造する場合における動物由来のウイルス汚染の可能性や製造環境からのウイルス汚染の可能性も推定されることから、注意深く安全対策を講ずることが必要である。

1.4 安全性確保の基本

血漿分画製剤のウイルスに対する安全対策は、次に示す複数の方法を適切かつ相補的に行うことにより達成される。

- (1) 献(供)血者の問診を行う。
- (2) 血漿のウイルス検査を実施する。
- (3) 製造工程でウイルス除去及び不活化処理を実施する。

(4) 最終製品のウイルス検査を実施する。

(5) 採血後情報及び輸血後情報について遡及調査を行う。

1.5 検査の限界

ウイルスの検査方法は技術の進歩とともに向上するため、検査の実施に当たっては常に科学的に最高水準の検査技術を取り入れるとともに適切に検査を行われなければならない。いかなる検査にも検出限界が存在するため、ウイルス検査の結果が陰性であっても、ウイルスの存在を完全に否定できないこともある。また、血液中には未知のウイルスの存在も考えられる。したがって、現在採用している検査技術には検出限界のあることを認識し、プールした血漿を原料として製造される血漿分画製剤は、ウイルスが潜在する可能性を常に有することを前提とした上で安全対策を講ずる必要がある。

1.6 ウイルス・プロセスバリデーションの役割

原料の血液には常にウイルス潜在の可能性のあることを前提にすると、製造工程において既に既知のウイルス及び未知のウイルスを除去及び不活化できるかが安全対策上重要である。ウイルス・プロセスバリデーションを実施する目的は、血漿分画製剤の製造工程に導入されているウイルス除去及び不活化技術が、期待された効果をもたらしているか否かを実験的に検証することである。ウイルスの大きさ、形状、脂質膜の有無、核酸の種類(DNA型、RNA型)、耐熱性などの特性を踏まえて適切なモデルウイルスを選択し、実験室規模での添加試験(スパイク試験)を実施することにより、既知のウイルスのみならず未知のウイルスに対する除去及び不活化能力を検討、評価することが必要である。

このように、ウイルス・プロセスバリデーションの役割は、製造工程でのウイルス除去及び不活化技術の有効性と妥当性を間接的な試験により評価することにより、個々の血漿分画製剤の安全性に関する情報とその信頼性を確保することである。

したがって、実際にバリデーションを実施するに当たっては、個々の製品ごとに製造方法を十分に考慮して適切な方法を採用する必要がある。

2 原料

2.1 分類

わが国における血漿分画製剤の製造に用いられる原料としては以下のものがある。

(1) 国内献血原料血漿

国内の献血による原料血漿には、全血採血より得られる血漿と成分採血より得られる血漿とがある。

(2) 輸入原料血漿

外国で採漿され、輸入された血漿である。

2.2 ドナー(献(供)血者)の適性と血液のスクリーニング検査

ドナーの適性については、「採血及び供血あわせん業取締法施行規則(昭和31年6月厚生省令第22号)」及び「血液製剤の製造を目的とする採血の適正化に関する基準について(昭和55年10月9日薬発第1334号)」に記載されている。血液のスクリーニング検査については、「生物学的製剤基準(平成5年10月厚生省告示第217号)」に記載されている。

2.3 採血後情報及び輸血後情報システム

血液センターと分画製剤製造施設との間に情報交換を可能とするシステムを確立し、採血後及び輸血後に分画製剤原料血漿の安全性に係る情報を得た場合は、関係者に速やかに情報を提供するとともに、適切に遡及調査を実施することが必要である。また、遡及調査機能の強化のために、inventory hold(隔離保管)を充実していく必要がある。

2.4 検体保管

採血された血液の一部を保管し、遡及調査等に活用する。

3 製造及び検査

血漿分画製剤を製造する際は、原料血液、原材料及び製造環境に起因するウイルス等による汚染の可能性を極力低減させるため、適切な製造環境、条件及び技術を採用しなければならない。

製造工程中における原料血液以外からのウイルス汚染の可能性として以下のことが考えられる。

- (1) 原材料がウイルスに汚染されている。
- (2) 製造従事者より汚染される。
- (3) 製造施設環境より汚染される。
- (4) 製造工程において動物由来酵素やモノクローナル抗体を用いる場合、これらの試薬からウイルスが混入する。

近年の技術進歩はめざましく、有用なウイルスの検査技術や不活化及び除去技術については積極的に導入する必要がある。ウイルスの不活化及び除去については、2つ以上の異なる工程を取り組むことが望ましい。また、医薬品と同程度の品質をもつ試薬を用いることにより、ウイルスの混入の可能性に対する安全性を高める必要がある。

3.1 工程前検査

出発原料には一人の供血者の血液から製造された血漿、少数数の血漿をプールしたミニプール血漿及び原料プール血漿がある。一人の供血者の血液から製造された血漿ではその特異性や感度、精度が十分に評価された試験法を用いてHCV、HBV及びHIVの血清学的検査を行う。ミニプール血漿及び原料プール血漿についても、その特異性、感度及び精度が十分に評価された核酸増幅法検査

(NAT)を用いて HCV、HBV 及び HIV の遺伝子検査を実施する。

3.2 中間血漿分画物(中間原料)の工程前検査

血漿分画製剤を製造する際に使用する原料は必ずしも血漿とは限らず、血漿由来の中間原料を原料として使用し、精製工程を経て製品化することがある。例えば、クリオ沈殿物(血液凝固第 VIII 因子製剤原料)、コーンの低温エタノール分画工程から得られる PV(アルブミン製剤原料)、PII+III(免疫グロブリン製剤原料)、PIII(免疫グロブリン製剤原料)、そして PIV—I(アンチトロンビン III 製剤原料)などの中間原料が挙げられる。

これらの中間原料を原料とし、血漿分画製剤を製造する場合においても受け入れ試験として適切なウイルス検査を実施する必要がある。

なお、当該中間原料については、中間原料製造業者により、既に本ガイドラインに沿った試験が行われている必要がある。

3.3 最終製品の検査

出発原料の各種ウイルス検査の実施、製造工程におけるウイルス除去及び不活化工程を的確に実施するとともに最終製品のウイルス検査を行う。

4 ウイルス・プロセスバリデーション

4.1 ウイルス・プロセスバリデーションの目的

ウイルス・プロセスバリデーションの目的は、原料血漿に存在する可能性のある既知のウイルス及び未知のウイルスを、製造工程で効果的に除去及び不活化できることを検証又は推測することにある。

これは、原料血漿又は工程途中の材料に意図的にウイルスを添加し、全製造工程の除去及び不活化の効果を評価することにより達成される。この試験により、ウイルスの有効な除去又は不活化工程が特定され、全製造工程におけるウイルスの除去及び不活化能力の推定値が得られる。

ウイルスバリデーション試験の実施により、製剤のウイルスに関する安全性についての信頼性を高めることができる。しかし、この試験には多くの複雑な変動因子が関与しているので、内容が適切か否かについては個別に検討する必要がある。

4.2 ウイルスの選択

バリデーション試験に使用されるモデルウイルスとしては、広範囲にウイルス除去及び不活化の情報を得るといった観点から、DNA ウイルス及び RNA ウイルス、エンベロープの有無、粒子径の大きさを考慮し、さらに物理的処理及び化学的処理に対する抵抗性が高いものを選択することが望ましい。これらの特性を網羅するには 3 種類程度のモデルウイルスを組み合わせることが必要になる。

原料血漿に存在している可能性のあるウイルスに類似している、あるいは同じ特性を持っているなどの理由で 2 種類のモデルウイルスを選択することが可能な

場合には、原則的にウイルス除去及び不活化処理に対してより抵抗性の強いウイルスを選択する。

血漿分画製剤のウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルスの例については別紙参照。

4.3 ウイルス・プロセスバリデーション試験の設計

ウイルス・プロセスバリデーション試験は、対象となる特定の製造工程段階で意図的にウイルスを添加し、当該製造工程のウイルス除去及び不活化の能力を定量的に評価するものである。したがって、当該製剤の全ての製造工程を検証する必要はなく、ウイルスの除去及び不活化に寄与する製造工程だけについて実施する。

バリデーションデータは、製造者がその製造工程を縮小した規模で実施した結果に基づいて作成したものを原則として使用する。いかなるウイルスも製造施設に故意に持ち込むことはできないため、バリデーション試験は、製造設備とは別のウイルス試験設備で行わなければならない。このため、バリデーションは、ウイルス学的研究を行う設備のある隔離された別の施設においてウイルス学の専門家と生産技術者が共同で行う必要がある。この製造規模を縮小して行うバリデーション試験は、実生産規模での製造工程との同等性が検証されていることが前提でなければならない。クロマトグラフ装置については、カラムベツ高、線流速、ベツ容量に対する流速の比率(すなわち接触時間)、緩衝液、カラム充填剤の種類、pH、温度、たん白濃度、塩濃度、製品濃度に関しても、全て実生産スケールの製造に対応している必要がある。また、溶出のプロフィールも同様のものが得られるように設計するべきである。同様な考え方をその他の工程についても適用することが必要である。しかし、やむを得ない事情により実際の製造工程を反映させることができない場合には、それが結果にどの様な影響を及ぼすかを考察しておくべきである。

ウイルス・プロセスバリデーション試験の計画を立案する際、検討することが望ましい留意点を以下に示す。

- (1) 製造工程の設計には 2 つ以上の異なるウイルス不活化及び除去工程について検討することが望ましい。
- (2) ウイルスを不活化及び除去することが予想される工程について、その能力を個々に評価し、それぞれが不活化工程なのか、除去工程なのか、あるいは不活化・除去いずれにも関与しているものかを明らかにできるような試験を計画すべきである。
- (3) ウイルス除去及び不活化効果に影響を及ぼす製造工程上の変動因子について検討する。
- (4) ウイルスに対する抗体が出発原料に存在する場合には、ウイルス除去及び

不活化工程におけるウイルスの挙動に影響を及ぼす可能性があるので、バリデーション試験ではこのことを考慮して実施する。

- (5) 試料中に添加するウイルス量は、その製造工程のウイルス除去及び不活化能力を十分に評価できる量とする。ただし、一般的にウイルスの添加量はウイルスの溶液量として出発原料の10%以下とすることが望ましい。
- (6) 試料中のウイルスは、可能な限り超遠心分離、透析、保存などの操作を行わずに定量することが望ましい。しかし、阻害物質や毒性物質を除去するため、又は全ての試料を同時に定量するため、定量前に何らかの処理をすることが避けられない場合には、適切なコントロールを用いて、その処理の試験結果に対する影響を確認するとともに、試料による毒性発現などの検出系に対する影響も考慮する。
- (7) ウイルスの選択にあたっては、クリアランス試験従事者に健康被害をもたらす可能性のあることに配慮するべきである。

また、ウイルス・プロセスバリデーション試験は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(H11年3月12日厚生省令第16号)」の手續きに基づいて、実施しなければならない。

4.4 ウイルス・プロセスバリデーションの評価

4.4.1 ウイルス低減率(ウイルスクリアランス指数)の評価

製造工程の各製造段階でのウイルスクリアランス指数は、ウイルス・プロセスバリデーション試験の結果により得られたウイルス減少値の総和で評価する。製造業者は、得られたウイルスクリアランス指数が受け入れ可能かどうかについて、原料血漿及び製造過程に含まれる可能性のある全てのウイルスを念頭において評価し、その妥当性を示すべきである。

4.4.2 対数減少値の計算法

ウイルス除去および不活化工程のウイルスクリアランス指数Rは、次式で示される。

$$R = \log((V1 \times T1) / (V2 \times T2))$$

なお、Rは対数で表される減少度、V1は工程処理前の容量、T1は工程処理前のウイルス力価、V2は工程処理後の試料の容量、T2は工程処理後の試料のウイルス力価である。

ウイルスクリアランス指数を算出する場合には、可能な限り、添加したウイルス力価ではなく、添加後の工程処理前の原料中に検出されるウイルスを検証しなければならない。

試験のばらつきは、希釈誤差、統計的な原因、各種測定法に特有な未知又は制御不能な要素の違いなどにより生じる。通常、独立して実施した試験間のばらつき(試験間変動)は、一試験内のばらつき(試験内変動)より大きい。

処理工程前の材料中のウイルス定量値の信頼限界が+Sで、工程処理後のウイルス定量値の信頼限界が+aの場合、ウイルスクリアランス指数の信頼限界は $\pm\sqrt{(S^2+a^2)}$ である。

上記の要因を総合的に評価することにより、当該工程のウイルス除去及び不活化の有効性を判断することができる。

4.4.3 データの解釈上留意すべき事項

製造工程のウイルス除去及び不活化効果の有効性の評価には、下記の要因が寄与しているので、データを解釈する場合には個々の要因について注意深く検討する必要がある。

- (1) ウイルスの選択の妥当性/バリデーション試験に使用するウイルスは、試験の目的及び本ガイドラインに規定された原則に従って、適切な関連ウイルス及びモデルウイルスが選択されていたかを評価しなければならない。
- (2) バリデーション試験の設計の妥当性/製造工程の変動要因や規模縮小における変動要因などを考慮に入れ、適切な試験系が設計されていたかを検証する。
- (3) 製造工程の変動因子/製造工程の変動因子の僅かな変動に対しウイルスの除去及び不活化効果が影響を受けやすい場合は、当該製造工程のウイルス除去及び不活化効果に対する影響を評価する。
- (4) 対数減少値の評価/一般的に個々のウイルスクリアランス指数の総和で示され、対数で表された各製造段階での減少度を加算することによって算出される。しかし、複数の工程(例えば $1\log_{10}$ 以下の工程)の減少率を加算すると、工程全体を通してのウイルス除去及び不活化能力を過大評価してしまう可能性がある。従って、クリアランス指数 $1\log_{10}$ 以下の除去及び不活化工程は正当な理由がない限り通常計算にいれるべきではない。なお、同一又は近似した方法を繰り返して達成されたウイルスクリアランス指数は、合理的な理由がない限り加算されるべきではない。
- (5) 不活化の速度論の評価

ウイルスクリアランス指数によるウイルス感染性の不活化は、しばしば急速な初期相とそれに続く遅い相からなる2相性の曲性を示す。したがって、試験に際しては、検体を時間を変えてサンプリングし、不活化曲線が描けるように計画すべきである。不活化試験においては、最長暴露時間でのポイントに加えて、暴露ゼロ時より長く、かつ最長暴露時間よりも短い時間でのポイントを少なくとも1点はとることが推奨される。このような工程で不活化を免れたウイルスは、次の不活化工程でより強い抵抗力を示す可能性がある。例えば、抵抗性画分が凝集形態をとるとすれば、各種化学処理や熱処理に対しても抵抗力を示す可能性がある。

(6) 製造工程でのウイルスの挙動

ウイルスクリアランスは、例えば、不活化工程が2段階以上ある場合、相互補完的な分離工程が複数ある場合、あるいは不活化及び分離工程が複数組み合わせられている場合に効果的に達成される。分離工程においては、個々のウイルスがもつ特異的な物理化学的特性がゲル・マトリクスとの相互作用や沈降特性にどの様に影響するのかに大きく依存しているために、モデルウイルスが目的ウイルスとは異なる機序により分離される可能性がある。したがって、分離に影響する製造工程のパラメータにはどのようなものがあるかを考慮する必要がある。例えば、糖鎖付加のような表面特性に変化があれば、これに由来してパラメータに違いが生じる可能性がある。しかしながら、こうした変動要因にもかかわらず、相互補完的な分離工程の組み合わせや不活化工程と分離工程との組み合わせにより、効果的なウイルス除去が達成される。クロマトグラフィー工程、濾過工程及び抽出工程等において充分に吟味して設計された分離工程は、適切に管理された条件下で操作を行った場合、効果的なウイルス除去工程となり得る。

製造工程のウイルスクリアランス試験に使用されるウイルス標品は、通常、組織培養で製造される。製造工程において、組織培養ウイルスの挙動は自然界に存在するウイルスの挙動とは異なっている可能性がある。例えば、自然界に存在するウイルスと培養ウイルスとでは純度や凝集の程度が異なっている可能性がある。

(7) ウイルス力価の減少度の評価

ウイルス力価の減少度を対数で表してウイルスクリアランス指数とするため、残存感染性ウイルス量が著しく低減することは示すことができるが、力価は決してゼロにはならないという限界がある。例えば、mL 当たり $8\log_{10}$ 感染単位を含む標品から $8\log_{10}$ のファクターで感染性の低減があっても、試験の検出限界をも考慮すれば、mL 当たり $0\log_{10}$ すなわち 1 感染単位を残していることになる。

(8) 緩衝液や製品は、ウイルス力価試験に用いる指示細胞に好ましくない影響を及ぼす可能性がある。したがって、これらのウイルス力価測定法に対する毒性作用又は干渉作用をそれぞれ個別に評価して、測定に支障のないような対策を講ずるべきである。仮に緩衝液が指示細胞に対して毒性を有する場合は、希釈、pH の調整、あるいはスパイクされたウイルスを含有する緩衝液の透析等を試みる。製品そのものが抗ウイルス活性を持っている場合、クリアランス試験を製品そのものは含まない類似工程(mock run) で実施する必要がある。しかし、製造工程によっては、製品を除去すること又は抗ウイルス活性を持たない類似タンパク質で代替することがウイルス

の挙動に影響することもあり得る。また、例えば、透析、保存など、測定試料調製の手順による影響を評価するために、同様な調製手順を経るコントロール試験も実施する必要がある。

一方、ウイルスクリアランス指数の総計は、製造条件、緩衝液などの毒性や殺ウイルス性が非常に強い場合には過小評価される可能性があるもので、事例ごとに評価されるべきである。逆にウイルスクリアランス指数の総計は、このようなウイルスクリアランス試験に固有の限界ないしは不適切な試験計画のために過大評価される場合もあることに留意する必要がある。

(9) ウイルス除去及び不活化効果の選択性

あるウイルス除去及び不活化工程が一部のウイルスに対しては極めて有効であるが、それ以外のウイルスに対しては有効ではない可能性がある。例えば、S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理は、一般に脂質膜を有するウイルスに対しては有効であるが、脂質膜を有しないウイルスに対しては有効ではない。

(10) 抗体による影響

試料中に試験に用いるウイルスに対する抗体が存在すると、ウイルスの分配不活化処理に対する感受性に影響を与える可能性がある。ウイルスの感染性を中和するのみでなく、試験系の設計を複雑にする。したがって、試料中のウイルスに対する抗体の存在は一つの重要な測定干渉要素であると考えられる。

(11) アッセイ法の検出感度

ウイルスのアッセイ法は、ウイルスの対数減少値の算定に大きく影響するので、可能な限り検出感度の高い方法を用い、事前にアッセイ法の検出感度を把握しておく必要がある。

(12) ウイルスクリアランス試験の再現性及び信頼限界

ウイルス不活化及び除去工程として有効であることを示すためには、少なくとも 2 回以上の独立した試験により添加ウイルス量の低減に再現性があることを立証する必要がある。

5 ウイルスクリアランスの再評価が必要な場合

生産工程あるいは精製工程を変更する場合には、必ずその変更がウイルスクリアランス能力に関して、直接又は間接に影響しないかを考慮し、必要に応じてシステムを再度検証する必要がある。また、精製工程を変更する場合にはウイルスクリアランスの程度を変える可能性がある。

6 ウイルス・プロセスバリデーションに係る測定法

6.1 ウイルス感染価の測定法

感染価の測定法には、プラーク測定法、細胞変性効果による検出法(例えば

TCID50法)などがある。測定法は、十分な感度と再現性を持つべきであり、コントロールを用いて統計学的に分析可能な結果が得られるようにする。

6.2 統計

ウイルスクリアランス試験における結果の評価に当たってはデータを統計学的手法を用いて解析する必要がある。また、得られた結論については、試験結果の妥当性を統計学的に検証しなければならない。

6.3 核酸増幅法検査

核酸増幅法(Nucleic acid amplification technology;NAT)検査は、現行の血清学的検査が陰性である時でもウイルスゲノムを高感度に検出できる方法であり、血漿分画製剤の原料となる個々の血漿やプール血漿を測定することにより、培養系で測定できないHBVやHCV遺伝子などの検出に応用できる。また、HBV、HCV及びHIVに関しては、ウインドウピリオドの大幅な短縮が可能となり、血漿分画製剤の原料となるプール血漿へのウイルス混入量を低減し、血漿分画製剤のウイルスに対する安全性の向上に寄与するものと考えられる。

核酸増幅法(NAT)検査は、ウイルス・プロセスバリデーションにおいて、ウイルス除去工程の有効な評価法となりうる。しかしながら、ウイルス不活化工程では、不活化されたウイルスが依然として核酸陽性の結果を示すことがあるため、ウイルス不活化の程度が過小評価される可能性がある。また、核酸増幅法(NAT)検査を導入する場合には、検出感度の妥当性、コントロールとして用いる標準品の選定、プライマー等、用いる試薬の品質の維持及び陽性又は陰性結果の評価において十分な注意を払わなければならない。

現在、核酸増幅法(NAT)検査には標準的な方法が確立されておらず、各施設ごとに異なった方法で実施されている。標準化された核酸増幅法(NAT)検査を導入するにあたっては、適切な試薬、標準品等を用いた特異性、検出感度、再現性精度の同等性などを検証するために施設間での共同研究を行い、将来的には国内の全施設において共通の水準で実施できるような核酸増幅法(NAT)検査の開発に資することが期待される。

7 記録と保存

ウイルス・プロセスバリデーションに係る項目についてはすべて文書化し、保存しなければならない。

8 その他

ウイルスプロセスバリデーションについてICHガイドラインが適切に適用できる場合にはこれを参考にする。

用語

モデルウイルス

製造工程がウイルスの除去や不活化に関して一般にどの程度の能力を有するかを解析する目的、すなわち工程が確実にウイルスクリアランス能力を発揮するという面での特性を解析する目的で行うウイルスクリアランス工程特性解析試験に使用されるウイルス。

不活化

化学的又は物理的修飾によって引き起こされるウイルス感染性の減少。

遡及調査

献血後情報及び輸血後情報を収集し、ウイルス汚染の可能性が認められた場合、当該情報等を用いて、どの供血者の原料血液又はどのプール血漿が汚染されていたのかを明らかにすること。

隔離保管(inventory hold)

血液製剤による感染症防止のため、一定期間原料を保管し、輸血等による安全性に係る問題が発生しなかった原料、あるいは次回以降の採血した検査においてウイルス汚染の問題のない場合に保管してある原料がウインドウ期のものでないと判断し、医薬品の製造に用いることが行われる場合がある。このように原料血漿をその安全性の確認まで一定期間保管することを指す。

中間原料

血液製剤等の医薬品製造の初期工程で原料血漿をエタノール処理やクリオ処理等を行い、部分的に分画して得た血漿分画製剤製造のための原料。

S/D(有機溶媒/界面活性剤)処理

不活化方法の1つで、有機溶媒がウイルスの膜成分を破壊してウイルスの感染性を失わせる方法。

界面活性剤は有機溶媒のウイルス膜への作用を促進する目的で用いられる。

核酸増幅法(NAT)検査

ウイルス等の遺伝子を検出するため、目的とするDNAやRNA遺伝子の特定領域を種々の酵素を用いて増幅させ、検出する検査方法。

プール血漿

血液製剤等の医薬品を製造する原料として、多人数(通常5,000~数万人)の血漿を集めてプールしたもの

ミニプール血漿

原材料のウイルス試験を行うために、数十人から数百人の血漿からサンプルを少量ずつ取り混合したもの。

標準品

適切な特性解析がなされた医薬品の力価や毒性等を測定する際に、その基準として用いる物質。

ウイルスクリアランス

目標とするウイルスを、ウイルス粒子の除去又はウイルス感染性の不活化により排除すること。

別紙

ウイルス・プロセスバリデーション試験に用いられるウイルス例

ウイルス	略号	科	属	自然宿主	ゲノム	脂質膜	サイズ (nm)	形状	物理的 化学的 処理に 対する 耐性
水疱性口 内炎ウイ ルス	VSV	ラブドウイ ルス	ベシクロウ イルス	ウ マ、 ウシ	RNA	あり	70×1 75	弾丸 形	低
パラインフ ルエンザ ウイルス	PI-3	パラミクソ ウイルス	パラミクソ ウイルス	種々	RNA	あり	100～ 200	多 形・ 球形	低
ヒト免疫不 全ウイ ルス	HIV	レトロウイ ルス	レンチウイ ルス	ヒト	RNA	あり	80～ 100	球形	低
ネズミ白血 病ウイ ルス	MuLV	レトロウイ ルス	C型オンコ ウイルス	マウ ス	RNA	あり	80～ 110	球形	低
シンドビス ウイルス	SIN	トガウイ ルス	アルファウ イルス	ヒ ト?	RNA	あり	60～ 70	球形	低
ウシウイ ルス性下痢 ウイルス	BVD V	トガウイ ルス	ベスチウイ ルス	ウシ	RNA	あり	50～ 70	多 形・ 球形	低
仮性狂犬 病ウイ ルス	PRV	ヘルペス ウイルス	パリセロウ イルス	ブタ	DNA	あり	120～ 200	球形	中
ポリオウイ ルス Sabini 型	Polio -I	ピコルナ ウイルス	エンテロウ イルス	ヒト	RNA	なし	20～ 30	正二 十面 体	中
脳心筋炎 ウイルス	EMC	ピコルナ ウイルス	カルジオウ イルス	マウ ス	RNA	なし	25～ 30	正二 十面 体	中

レオウイルス3	REO-3	レオウイルス	オルソレオウイルス	種々	RNA	なし	60~80	球形	中
A型肝炎ウイルス	HAV	ピコルナウイルス	ヘパトウイルス	ヒト	RNA	なし	25~30	正二十面体	高
シミアンウイルス40	SV-40	パポパウイルス	ポリオーマウイルス	サル	DNA	なし	40~50	正二十面体	非常に高い
ブタパルボウイルス	PPV	パルボウイルス	パルボウイルス	ブタ	DNA	なし	18~24	正二十面体	非常に高い
イヌパルボウイルス	CPV	パルボウイルス	パルボウイルス	イヌ	DNA	なし	18~24	正二十面体	非常に高い

この表はバリデーション試験に用いられているウイルス例である。したがって、表中に記載されたウイルスの使用を強制するものではなく、他の適切なウイルスを選定することができる。



World Health Organization

WHO/BS/2011.2175
ENGLISH ONLY

EXPERT COMMITTEE ON BIOLOGICAL STANDARDIZATION
Geneva, 17-21 October 2011

Collaborative Study to Establish a World Health Organization
International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic Acid
Amplification Technology (NAT)-Based Assays

Sally A. Baylis¹, Saeko Mizusawa², Yoshiaki Okada², Kay-Martin O. Hanschmann¹

¹Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Strasse 51-59, D 63225 Langen, Germany
²National Institute of Infectious Diseases,
4-7-1, Gakuen, Musashimurayama, Tokyo 208-0011, Japan

© World Health Organization 2011

All rights reserved. Publications of the World Health Organization are available on the WHO web site (www.who.int) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int). Requests for permission to reproduce or translate WHO publications – whether for sale or for noncommercial distribution – should be addressed to WHO Press through the WHO web site: (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

All reasonable precautions have been taken by the World Health Organization to verify the information contained in this publication. However, the published material is being distributed without warranty of any kind, either expressed or implied. The responsibility for the interpretation and use of the material lies with the reader. In no event shall the World Health Organization be liable for damages arising from its use. The named authors alone are responsible for the views expressed in this publication.

Summary

The aim of the collaborative study was to evaluate candidate standards for hepatitis E virus (HEV) RNA for use in nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays. The candidate standards consisted of lyophilized preparations of genotype 3a and genotype 3b HEV strains, obtained from blood donors, diluted in human plasma. The genotype 3a HEV strain has been developed as the candidate World Health Organization International Standard and the genotype 3b strain has been developed as the candidate Japanese National Standard. Coded duplicate samples of the two virus strains were distributed to the participating laboratories; genotype 3a HEV (Sample 1 and Sample 2) and genotype 3b HEV (Sample 3 and Sample 4). Each laboratory assayed the samples on 4 separate occasions and the data were collated and analyzed at the Paul-Ehrlich-Institut. Twenty-four laboratories from 10 countries participated in the study. Data were returned by twenty-three laboratories using both qualitative and quantitative assays. All assays were able to detect both candidate standards. It is proposed that the genotype 3a strain be established as the 1st International Standard for HEV RNA with a unitage of 250,000 International Units per ml. On-going real-time and accelerated stability studies of the proposed International Standard are in progress.

Introduction

Hepatitis E virus (HEV) is a non-enveloped single stranded RNA virus belonging to the *Hepeviridae* family (Purcell and Emerson, 2008; Meng, 2010). In developing countries HEV is a major cause of acute hepatitis, transmitted by the faecal-oral route and associated with contamination of drinking water. In industrialized countries, HEV infection is being more frequently reported and whilst some cases are imported after travel to endemic areas, autochthonous cases are also increasing and infection with HEV appears more prevalent than originally believed (Ijaz *et al.*, 2009). Prospects for control of HEV infection are encouraged by recent efforts in vaccine development (Shrestha *et al.*, 2007; Zhu *et al.*, 2010). Four main genotypes, representing a single serotype, of HEV infect humans. Genotype 1 viruses are found mainly in Africa and Asia and genotype 2 in Africa and Central America. Genotype 3 and 4 viruses are generally less pathogenic, although some exceptions have been reported, particularly for genotype 4; these genotypes infect not only humans, but also animals including swine, wild boar and deer. While genotype 4 strains are restricted to parts of Asia, genotype 3 viruses are found throughout the world. Zoonotic transmission of HEV occurs, either by consumption of contaminated meat and meat products, or by contact with infected animals (Purcell and Emerson, 2010). An alternative route of transmission is by transfusion of blood components with reports from several different countries including, for example, the UK, France and Japan (Boxall *et al.*, 2006; Colson *et al.*, 2007; Matsubayashi *et al.*, 2004; Matsubayashi *et al.*, 2008). Studies in Japan and China have identified acute HEV infections in blood donors confirmed by the detection of HEV RNA (Guo *et al.*, 2010; Sakata *et al.*, 2008).

It is now recognized that, in some countries at least, HEV infection is underreported, and where other causes of acute hepatitis have been excluded, HEV infection should be considered (Waar *et al.*, 2005). The diagnosis of HEV infection is based upon the detection of specific antibodies (IgM and IgG), however there are issues concerning the sensitivity and specificity of these assays (Bendall *et al.*, 2010; Drobeniuc *et al.*, 2010). Analysis of HEV RNA using nucleic acid amplification techniques (NAT) is also used for diagnosis and can identify active infection and help to confirm serological results (Huang *et al.*, 2010).

Infection with HEV may be particularly severe during pregnancy and in individuals with existing liver disease. Chronic HEV infection is an emerging problem amongst solid organ transplant recipients (Kamar *et al.*, 2008; Legrand-Abrevanel *et al.*, 2010). In chronically infected patients, viral loads are monitored to investigate the efficacy of antiviral treatment (Haagsma *et al.*, 2010;

Kamar *et al.*, 2010a; Kamar *et al.*, 2010b) and effects of reduction of immunosuppressive therapy (Kamar *et al.*, 2010c).

Several NAT assays have been reported for the detection of HEV RNA in serum and plasma or faecal samples, including conventional reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) as well as real-time RT-PCR, and reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification (Lan *et al.*, 2009). The NAT tests include generic assays developed for the detection of HEV genotypes 1-4 (Jothikumar *et al.*, 2006; Gyarmati *et al.*, 2007). A recent study organized by the Paul-Ehrlich-Institut (PEI) on behalf of the World Health Organization (WHO), investigated the performance of HEV NAT assays in an international study (Baylis *et al.*, 2011). Dilution panels of different HEV strains were blinded and tested by laboratories with experience in detection of HEV RNA. The results of the study demonstrated wide variations in assay sensitivity (100-1000 fold, for the majority of assays). The proposal by the PEI to prepare a standard for HEV RNA for use in NAT-based assays was endorsed by the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) in 2009 (WHO/BS/09.2126) and following the initial study, two virus strains were selected for further development as a candidate International Standard for the WHO and a candidate Japanese National Standard in collaboration with the National Institute of Infectious Diseases (NIID) in Japan. The viral strains being developed as standards are genotype 3a and 3b HEV strains, which were equally well detected in the initial study and belong to genotype 3 which is widely distributed. The strains are both derived from blood donors with sufficient titres of HEV RNA to prepare standards of good potency. The aim of the present study is to establish the respective standards and demonstrate their suitability for use, evaluate the potency and assign an internationally agreed unitage.

Preparation of bulk materials

After the initial proficiency/strain evaluation study (Baylis *et al.*, 2011), two HEV strains were selected for the preparation of the candidate WHO International Standard and the candidate Japanese National Standard. The samples were kindly provided by Keiji Matsubayashi from the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center. The genotype 3a HEV strain HRC-HE104 was used to prepare the candidate WHO standard. The genotype 3b HEV strain JRC-HE3 was used to prepare the candidate Japanese National Standard. Characterization of the virus strains is shown in Table 1. The target concentration for the two bulk preparations was approximately 5.5 log₁₀ HEV RNA copies/ml based upon the concentrations reported in the initial study (Baylis *et al.*, 2011) and the concentrations determined by the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Centre. The two virus strains tested negative for HIV-1/2 RNA, HBV DNA and HCV RNA using the Cobas TaqScreen MPX test (Roche Molecular Systems Inc., Branchburg, USA).

For the preparation of the candidate WHO standard bulk, 131 ml of the HEV strain HRC-HE104 were mixed with 2015 ml of plasma. For the preparation of the candidate Japanese National Standard bulk, 30 ml of the HEV strain JRC-HE3 were mixed with 1070 ml of plasma. The bulk preparations were cooled (4-8°C) until processing (~18 hours later). The respective preparations were diluted using pooled citrated plasma which had been used in the initial HEV collaborative study (Baylis *et al.*, 2011). The plasma was centrifuged and filtered twice before use. The plasma diluent tested negative for anti-HEV IgG and IgM (Ulrich Mohn, Mikrogen GmbH, Neuried, Germany, personal communication) and tested negative for HEV RNA (data not shown) and HIV-1/2 RNA, HBV DNA and HCV RNA, testing was performed as described above. In addition, the plasma was negative for HBsAg, anti-HCV, anti-HBc and anti-HIV-1/2. The filling and lyophilization was performed by an ISO 13485:2003 accredited Swiss company. For processing, 0.5 ml volumes were dispensed into 4 ml screw-cap glass vials. Rubber seals were then placed on top of the filled vials before loading into the freeze drier (CHRIST Epsilon 2-25 D) for lyophilization. After freeze-drying the vials were sealed with screw caps and vials stored at -20°C.

For the candidate WHO standard, 4256 vials were lyophilized; the coefficient of variation of the fill volume was 1.1%. In the case of the candidate Japanese National Standard, 2154 vials were lyophilized; the coefficient of variation of the fill volume was 1.0%. In both cases, measurements were made for a total of 26 vials. For analysis of residual moisture, vials filled with 0.5 ml volumes of plasma diluent were distributed throughout the freeze-drier. Residual moisture was 0.73%, as determined by testing of 12 vials (Karl Fischer analysis). The freeze-drying process did not affect the HEV RNA titre of the lyophilized samples when compared to aliquots of the respective bulk preparations which were stored at -80°C (data not shown).

Vials of the candidate WHO standard are held at the Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, D-63225 Langen, Germany. The vials are kept at -20°C with continuous temperature monitoring.

All manufacturing records are held by PEI and are available on request by the ECBS.

Collaborative study

The collaborative study comprised 24 laboratories from 10 countries. The participants in the collaborative study who returned data are listed in Appendix 1.

The samples analysed in the study were labelled as Sample 1, Sample 2, Sample 3 and Sample 4. Sample 1 and Sample 2 were replicates of the candidate WHO standard; and Sample 3 and Sample 4 were replicates of the candidate Japanese National Standard. The collaborative study materials were shipped to participants at ambient temperature.

Participants were asked to test the panel using their routine assay for HEV RNA, testing the samples in four separate assay runs, using fresh vials of each sample for each run. Where laboratories performed quantitative tests, they were requested to report results in copies/ml, testing samples in the linear range of the assay. In the case of qualitative assays, participants were requested to assay each sample by a series of one \log_{10} dilution steps, to obtain an initial estimate of an end-point. For the three subsequent assays, they were requested to assay half- \log_{10} dilutions around the end-point estimated in their first assay. Participants reported diluting the materials using plasma, water or phosphate buffered saline. Data sheets and a method form were provided so that all relevant information could be recorded.

Statistical Methods

Quantitative Assays

Evaluation of quantitative assays was restricted to dilutions in the range between 0.0 \log_{10} and -2.5 \log_{10} where the assays of most participants seem to produce comparable data. For comparison of laboratories, the replicate results of each laboratory, corrected for the dilution factor, were combined as arithmetic mean of \log_{10} copies/ml. Furthermore these estimates were combined to obtain an overall estimation for each sample by means of a mixed linear model with *laboratory* and (*log*) *dilution* as random factors.

Qualitative Assays

The data from all assays were pooled to give series of number positive out of number tested at each dilution. For each participant, these pooled results were evaluated by means of probit analysis to estimate the EC50 i.e. the concentration at which 50% of the samples tested were positive (for assays where the change from complete negative to complete positive results occurred in two or fewer dilution steps, the Spearman-Kaerber method was applied for EC50 estimation). The calculated end-point was used to give estimates expressed in \log_{10} NAT-detectable units/ml after correcting for the equivalent volume of the test sample.

Relative potencies

Potencies of Samples 2, 3 and 4, for the quantitative assays, were estimated relative to Sample 1 using parallel line analysis of log transformed data. In the case of the qualitative assays, the relative potencies were determined using parallel line analysis of probit transformed data.

The statistical analysis was performed with SAS®/STAT software, version 9.2, SAS System for Windows. Estimation of end-point dilution and relative potencies were done with CombiStats Software, version 4.0, from EDQM/Council of Europe.

Stability studies

Stability of the candidate WHO standard is under continuous assessment, through both real-time and accelerated thermal degradation stability studies. Vials of the candidate WHO standard have been stored at -20°C (the normal storage temperature) and -80°C (to provide a baseline if there is any suggestion of instability at higher temperatures). For the accelerated thermal degradation, vials have been incubated at +4°C, +20°C, +37°C and +45°C for up to 4 months. After incubation at the respective temperatures, the contents of the vials were reconstituted in 0.5 ml of nuclease free water and analysed by real-time PCR (Jothikumar *et al.*, 2006).

Data Received

Data were received from a total of 23 participating laboratories; one laboratory failed to complete the study within the specified time frame. Data from 20 qualitative and 14 quantitative assays were reported. The types of assays used by participants are listed in Table 2; all assays were developed in-house. The assays used by participants were mainly based upon real-time PCR, although some conventional PCR methods were also used.

For the purposes of data analysis, each laboratory has been referred to by a code number allocated at random and not representing the order of listing in Appendix 1. Where a laboratory performed more than one assay method, the results from the different methods were analyzed independently, as if from separate laboratories, and coded, for example, laboratory 16a and laboratory 16b. In the case of 9 assays, quantitative values were reported covering the linear range of the respective assays; in addition, further dilutions have been performed allowing end-point determination. These data have been analysed separately and the number of estimates therefore exceeds the number of assay sets returned by the participants.

Results

Quantitative Assay Results

Initially evaluation of quantitative assays was performed without removing any outlying data; subsequently the data was restricted to a range between 0.0 \log_{10} and -2.5 \log_{10} where reproducible results were obtained across dilutions. The laboratory mean estimates in copies/ml (\log_{10}) are shown in histogram form in Figure 1. Each box represents the mean estimate from an individual laboratory, and is labelled with the laboratory code number. The individual laboratory means are given in Table 3. The relative variation of the individual laboratory estimates is illustrated by the box-and-whisker plots in Figure 2.

Qualitative Assay Results

The NAT-detectable units/ml (\log_{10}) for the qualitative assays are shown in histogram form in Figure 3. Each box represents the mean estimate from an individual laboratory and is labelled with the laboratory code number. The individual laboratory means are given in Table 4. From Figure 3, it can be seen that the estimates of NAT detectable units/ml (\log_{10}) from the qualitative

assays are more variable than the quantitative assays, reflecting the different sensitivities of the various assays. This observation is not unexpected and is in line with other studies.

Determination of Overall Laboratory Means

The overall means for the laboratories performing quantitative assays are shown in Table 5a. The means for both Sample 1 and Sample 2, replicates for the candidate WHO standard, are 5.58 log₁₀ and 5.60 log₁₀ copies/ml HEV RNA respectively, which demonstrates excellent agreement between the replicate samples. The candidate Japanese National Standard showed identical mean results of 5.66 log₁₀ copies/ml HEV RNA for replicate Samples 3 and 4. The combined mean values for the replicate samples are shown in Table 5b.

The overall means for the qualitative assays are shown in Table 6a; there is good agreement between the duplicate samples as seen previously for the quantitative assays. The combined mean values for the replicate samples are shown in Table 6b. The qualitative assays show 0.3 log₁₀ lower mean estimates than the quantitative assays.

Relative Potencies

Based upon the data from both qualitative and quantitative assays, the candidate WHO standard was estimated to have a potency of 5.39 log₁₀ units/ml (95% confidence limits 5.15 – 5.63). This value was estimated with a combined end-point evaluation of qualitative and quantitative (restricted to dilutions in the range of 0.0 log₁₀ to - 2.5 log₁₀) data by means of a mixed linear model.

The potencies of Samples 2, 3 and 4 were calculated relative to Sample 1, taking the value of Sample 1 as 5.39 log₁₀ units/ml. The relative potencies are shown in Tables 7 and 8 for the quantitative and qualitative assays, respectively. For the quantitative data from laboratory 9, no potency was estimable since there was only one dilution tested for each sample. The data is plotted in histogram form (Figures 4-6). The data demonstrate that expressing the results as potencies relative to Sample 1, as a standard with an assumed unitage of 5.39 log₁₀ units/ml gives a marked improvement in the agreement between the majority of methods and laboratories. These data provide some evidence for commutability of the candidate standard for evaluation of HEV from infected individuals, since Samples 1 and 2 represent a different strain of HEV compared to Samples 3 and 4.

Results of Stability Studies

Vials of the candidate WHO standard were incubated at +4°C, +20°C, +37°C and +45°C for up to four months and tested by real-time PCR for HEV RNA. The heat-treated vials were assayed concurrently with vials that had been stored at -20°C and at -80°C. All samples were tested in duplicate and were compared to a standard curve prepared using vials of the candidate WHO standard stored at -80°C.

There was no evidence of instability of the samples stored at -20°C when compared to samples stored at -80°C. After 4 months incubation at +20°C a small loss of titre was observed. The observed drop in titre at higher temperatures (+37°C and +45°C) may be related to problems with reconstitution of the samples rather than actual degradation and has previously been observed for some other preparations, particularly for RNA viruses formulated in pooled plasma. The potency of the reconstituted material, after freezing and thawing, has not been investigated. Further stability studies (both real-time and accelerated) are on-going and will be communicated to the WHO.

All raw data for the collaborative study and stability analysis are held by PEI and are available on request by the ECBS.

Conclusions

In this study, a wide range of quantitative and qualitative assays were used to determine the suitability and evaluate the HEV RNA content of the candidate standards. Although the methods used by the study participants were all developed in-house, the majority of assays were able to detect the two HEV strains consistently. Based upon the data from the qualitative and the quantitative assays, the candidate WHO standard was estimated to have a potency of 5.39 log₁₀ units/ml. Since the unitage assigned to the 1st WHO standard of a preparation is essentially arbitrary, for practical purposes, the candidate International Standard has been assigned a unitage of 250,000 International Units/ml. Since there was only a negligible difference in the overall means for the candidate Japanese National Standard compared to the WHO preparation, the two materials have therefore been assigned the same value i.e. 250,000 International Units/ml. In the case of the quantitative assays, laboratories reported values in HEV RNA copies/ml. The participants used plasmid DNA containing HEV sequences, synthetic oligonucleotides and *in vitro* transcribed HEV RNA to control for copy number. In some cases laboratories used HEV-containing plasma which had been calibrated against *in vitro* transcribed HEV RNA. Another laboratory prepared standard using stool-derived virus, the titre of which was determined by end-point dilution and analysis by Poisson distribution. No standard method or common quantitation standard material was used, and this is reflected in the variation observed for the quantitative results, with a variation in the order of 2 log₁₀, which were improved by expressing the results against Sample 1 as a common standard. In the case of the qualitative assays, the variation in NAT-detectable units was at least 3 log₁₀, and again expressing potencies relative to Sample 1 improved the agreement between the different laboratories and methods.

The collaborative study materials have been dispatched at ambient temperature, replicating the intended shipping conditions. Initial accelerated thermal degradation analysis indicates a reduction in the levels of HEV RNA at higher incubation temperatures. On-going studies on the real-time stability under normal storage conditions as well as studies concerning thermal degradation are in progress.

The standard will be of value for comparison of results between laboratories, determination of assay sensitivities and for validation. It is anticipated that the standard will find application in clinical laboratories, particularly hepatitis reference laboratories performing diagnosis and monitoring HEV viral loads in chronically infected transplant patients, research laboratories, blood and plasma centres which implement HEV NAT screening, regulatory agencies and organizations developing HEV vaccines as well as manufacturers of diagnostic kits.

Each vial of the HEV RNA standard contains the lyophilized residue of 0.5 ml of HEV RNA positive plasma. Predictions of stability indicate that the standard is stable and suitable for long-term use when stored as directed in the accompanying proposed "Instructions For Use" data sheets for the panel (Appendix 2).

Recommendations

Based upon the results of the collaborative study, it is proposed that the genotype 3a HEV strain (Samples 1 and 2, in this study) should be established as the 1st International Standard for hepatitis E virus RNA and be assigned a unitage of 250,000 International Units/ml. The standard has been given the code number 6329/10; 3800 vials are available to the WHO and custodian laboratory is the Paul-Ehrlich-Institut.

Comments from participants

After circulation of the draft report for comment, replies were received from all participants. The majority of the comments were editorial in nature and the report has been amended accordingly. All participants were in agreement with the conclusions of the report.

One participant commented on the possible incorrect estimation of the viral load by the participants who used DNA standards (synthetic oligonucleotides or plasmid DNA) due to lack of control for reverse transcription of virus RNA into cDNA. This might be better controlled using *in vitro* transcribed RNA or a virion-based preparation.

Another participant remarked that many laboratories have used the same method, showing quite different sensitivities, possibly due to differences in extraction and amplification/detection reagents and instrumentation and its set up.

Acknowledgements

The viraemic HEV donations used to prepare the candidate standards were generously provided by Keiji Matsubayashi of the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center. We thank all the laboratories who took part in the study and Roswitha Kleiber and Christine Hanker-Dusel for assistance.

References

- Adlhoch, C., M. Kaiser, G. Pauli, J. Koch, and H. Meisel. 2009. Indigenous hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang.* 97:303-308.
- Baylis, S. A., K. M. Hanschmann, J. Blümel, and C. M. Nübling; on behalf of the HEV Collaborative Study Group. 2011. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J. Clin. Microbiol.* 49:1234-1239.
- Bendall, R., V. Ellis, S. Ijaz, R. Ali, and H. Dalton. 2010. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J. Med. Virol.* 82:799-805.
- Boxall, E., A. Herborn, G. Kochethu, G. Pratt, D. Adams, S. Ijaz, and C. G. Teo. 2006. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus. Med.* 16:79-83.
- Colson, P., C. Coze, P. Gallian, M. Henry, P. De Micco, and C. Tamalet. 2007. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg. Infect. Dis.* 13:648-649.
- Drobeniuc, J., J. Meng, G. Reuter, T. Greene-Montfort, N. Khudyakova, Z. Dimitrova, S. Kamili, and C. G. Teo. 2010. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis.* 51:e24-27.
- Guo, Q. S., Q. Yan, J. H. Xiong, S. X. Ge, J. W. Shih, M. H. Ng, J. Zhang, and N. S. Xia. 2010. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J. Clin. Microbiol.* 48:317-318.

- Gyarmati, P., N. Mohammed, H. Norder, J. Blomberg, S. Belák, and F. Widén. 2007. Universal detection of hepatitis E virus by two real-time PCR assays: TaqMan and Primer-Probe Energy Transfer. *J. Virol. Methods.* 146:226-235.
- Haagsma, E. B., A. Riezebos-Brilman, A. P. van den Berg, R. J. Porte, and H. G. Niesters. 2010. Treatment of chronic hepatitis E in liver transplant recipients with pegylated interferon alpha-2b. *Liver Transpl.* 16:474-477.
- Huang, S., X. Zhang, H. Jiang, Q. Yan, X. Ai, Y. Wang, J. Cai, L. Jiang, T. Wu, Z. Wang, L. Guan, J. W. Shih, M. H. Ng, F. Zhu, J. Zhang, and N. Xia. 2010. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One.* 5(10):e13560.
- Ijaz, S., A. J. Vyse, D. Morgan, R. G. Pebody, R. S. Tedder, and D. Brown. 2009. Indigenous hepatitis E virus infection in England: more common than it seems. *J. Clin. Virol.* 44:272-276.
- Jothikumar, N., T. L. Cromeans, B. H. Robertson, X. J. Meng, and V. R. Hill. 2006. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J. Virol. Methods* 131:65-71.
- Kamar, N., J. Selves, J. M. Mansuy, L. Ouezzani, J. M. Péron, J. Guitard, O. Cointault, L. Esposito, F. Abravanel, M. Danjoux, D. Durand, J. P. Vinel, J. Izopet, and L. Rostaing. 2008. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 358:811-817.
- Kamar, N., L. Rostaing, F. Abravanel, C. Garrouste, L. Esposito, I. Cardeau-Desangles, J. M. Mansuy, J. Selves, J. M. Peron, P. Otal, F. Muscari, and J. Izopet. 2010a. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 50:e30-33.
- Kamar, N., L. Rostaing, F. Abravanel, C. Garrouste, S. Lhomme, L. Esposito, G. Basse, O. Cointault, D. Ribes, M. B. Nogier, L. Alric, J. M. Peron, and J. Izopet. 2010b. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 139:1612-1618.
- Kamar, N., F. Abravanel, J. Selves, C. Garrouste, L. Esposito, L. Lavayssière, O. Cointault, D. Ribes, I. Cardeau, M. B. Nogier, J. M. Mansuy, F. Muscari, J. M. Peron, J. Izopet, and L. Rostaing. 2010c. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 89:353-360.
- Lan X., B. Yang, B. Y. Li, X. P. Yin, X. R. Li, and J. X. Liu. 2009. Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of hepatitis E virus. *J. Clin. Microbiol.* 47:2304-2306.
- Legrand-Abravanel, F., N. Kamar, K. Sandres-Saune, C. Garrouste, M. Dubois, J. M. Mansuy, F. Muscari, F. Sallusto, L. Rostaing, J. Izopet. 2010. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J. Infect. Dis.* 202:835-844.
- Mallet, V., E. Nicand, P. Sultanik, C. Chakvetadze, S. Tessé, E. Thervet, L. Mouchon, P. Sogni, and S. Pol. 2010. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann. Intern. Med.* 153:85-89.

Matsubayashi, K., Y. Nagaoka, H. Sakata, S. Sato, K. Fukai, T. Kato, K. Takahashi, S. Mishiro, M. Imai, N. Takeda, and H. Ikeda. 2004. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 44:934-940.

Matsubayashi, K., J. H. Kang, H. Sakata, K. Takahashi, M. Shindo, M. Kato, S. Sato, T. Kato, H. Nishimori, K. Tsuji, H. Maguchi, J. Yoshida, H. Maekubo, S. Mishiro, and H. Ikeda. 2008. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 48:1368-1375.

Meng, J., X. Dai, J. C. Chang, E. Lopareva, J. Pillot, H. A. Fields, and Y. E. Khudyakov. 2001. Identification and characterization of the neutralization epitope(s) of the hepatitis E virus. *Virology* 288:203-211.

Meng, X. J. 2010. Recent advances in Hepatitis E virus. *J. Viral. Hepat.* 17:153-161.

Purcell, R. H., and S. U. Emerson. 2008. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 48:494-503.

Purcell, R. H., and S. U. Emerson. 2010. Hidden danger: the raw facts about hepatitis E virus. *J. Infect. Dis.* 202:819-821.

Sakata, H., K. Matsubayashi, H. Takeda, S. Sato, T. Kato, S. Hino, K. Tadokoro, and H. Ikeda. 2008. A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion* 48:2568-2576.

Shrestha, M. P., R. M. Scott, D. M. Joshi, M. P. Mammen, G. B. Thapa, N. Thapa, K. S. Myint, M. Fourneau, R. A. Kuschner, S. K. Shrestha, M. P. David, J. Seriwatana, D. W. Vaughn, A. Safary, T. P. Endy, and B. L. Innis. 2007. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 356:895-903.

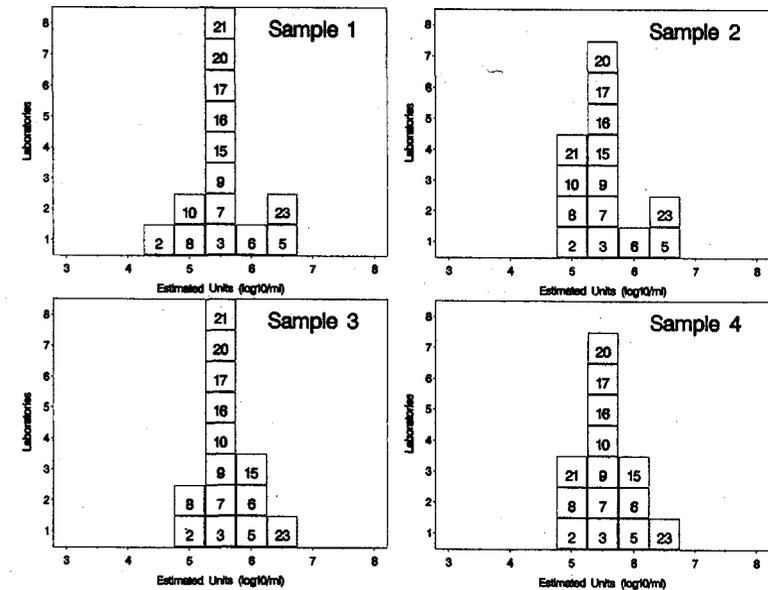
Tanaka, T., T. Masaharu, E. Kusano, and H. Okamoto. 2007. Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J. Gen. Virol.* 88:903-911.

Waar, K., M. M. Herremans, H. Vennema, M. P. Koopmans, and C. A. Benne. 2005. Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in The Netherlands. *J. Clin. Virol.* 33:145-149.

Wenzel, J. J. J. Preiss, M. Schemmerer, B. Huber, A. Plentz, and W. Jilg. Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J. Clin. Virol.* in press; DOI number 10.1016/j.jcv.2011.06.006

Zhu, F. C., J. Zhang, X. F. Zhang, C. Zhou, Z. Z. Wang, S. J. Huang, H. Wang, C. L. Yang, H. M. Jiang, J. P. Cai, Y. J. Wang, X. Ai, Y. M. Hu, Q. Tang, X. Yao, Q. Yan, Y. L. Xian, T. Wu, Y. M. Li, J. Miao, M. H. Ng, J. W. Shih, and N. S. Xia. 2010. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 376:895-902.

Figure 1 Estimates for quantitative assays



Histograms of the quantitative results for participating laboratories for Sample 1, Sample 2, Sample 3 and Sample 4. Estimates of log₁₀ copies/ml are indicated on the x-axis. Data are shown for laboratory 16a.

Figure 2 Box and whisker plots of the quantitative data (log₁₀ copies/ml)

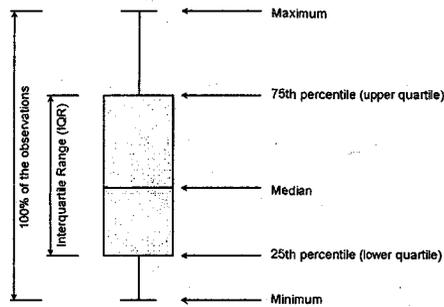
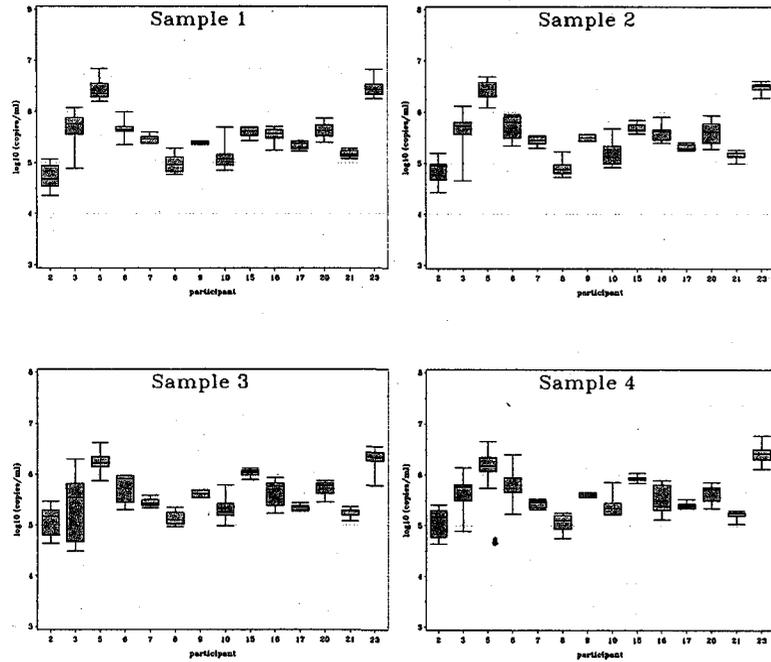
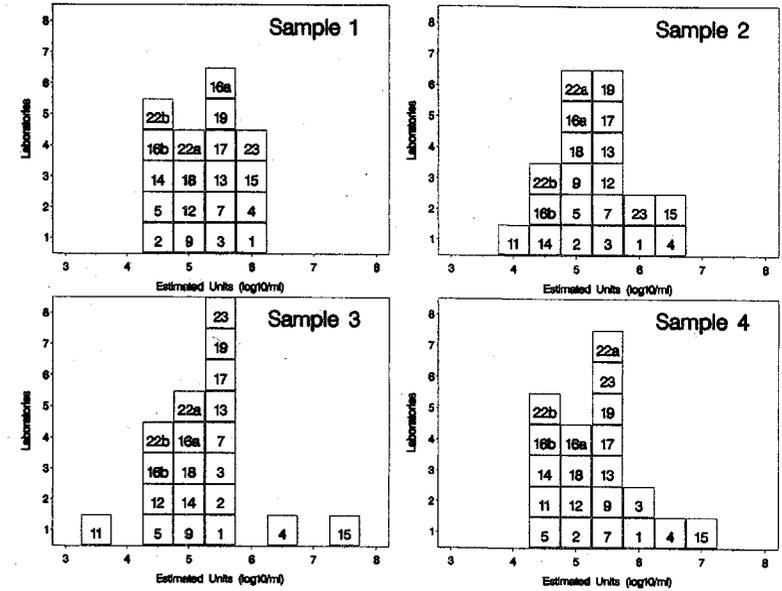
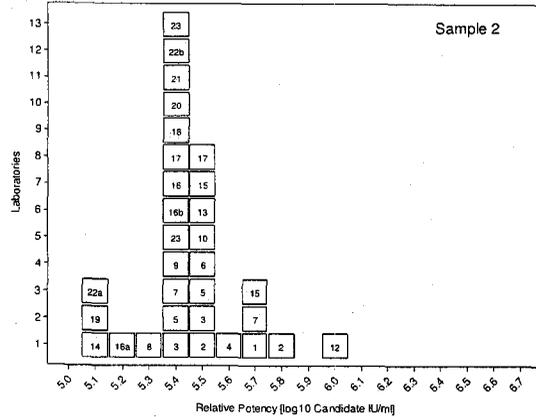


Figure 3 Estimates for qualitative assays



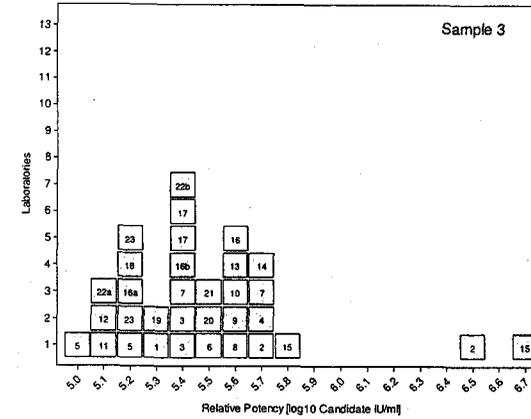
Histograms of the qualitative results for participating laboratories for Sample 1, Sample 2, Sample 3 and Sample 4. Estimates of log₁₀ NAT-detectable units/ml are indicated on the x-axis. In the case of laboratory 11, data for Sample 1 have been omitted due to a 2 log₁₀ higher cut-off.

Figure 4 Potency of Sample 2 relative to Sample 1



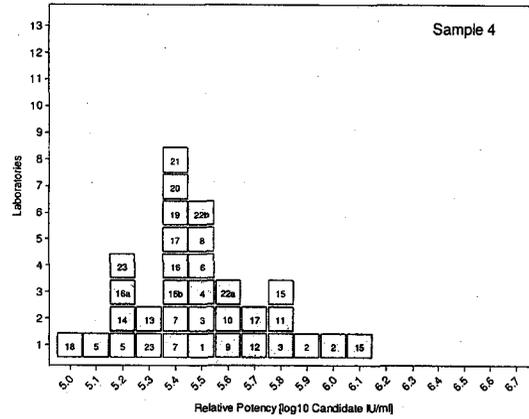
Histogram of the potency of Sample 2 relative to Sample 1 (=5.39 log₁₀ units/ml); qualitative data (grey boxes) and quantitative data (white boxes). No relative potency is shown for laboratory 11 for sample 2, since no value had been determined for Sample 1 (i.e. the data were outlying and did not perform as the replicate i.e. Sample 2).

Figure 5 Potency of Sample 3 relative to Sample 1



Histogram of the potency of Sample 3 relative to Sample 1 (=5.39 log₁₀ units/ml); qualitative data (grey boxes) and quantitative data (white boxes). In the case of Laboratory 11, the data have been calculated relative to Sample 2.

Figure 6 Potency of Sample 4 relative to Sample 1



Histogram of the potency of Sample 4 relative to Sample 1 (=5.39 log₁₀ units/ml); qualitative data (grey boxes) and quantitative data (white boxes). In the case of Laboratory 11, the data have been calculated relative to Sample 2.

Table 1 Details of HEV strains lyophilized as candidate standards

Virus strain	HEV RNA (copies/ml)*	Genotype	Accession No.**	Anti-HEV IgM/IgG	ALT (IU/L)
HRC-HE104	1.6 x 10 ⁷	3a	AB630970	-/-	36
JRC-HE3	2.5 x 10 ⁷	3b	AB630971	+/-	398

*Concentrations determined by the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center
**Full length sequence

Table 2 Assay protocols used by participants

Laboratory code	Assay type (qualitative or quantitative)	Extraction method	NAT method	Assay target	Reference
1	Qual.	QIAamp MinElute Virus Spin kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
2	Qual./Quant.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2	Adlhoch <i>et al.</i> 2009
3	Qual./Quant.	High Pure Viral Nucleic Acid kit (Roche)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
4	Qual.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	
5	Qual./Quant.	QIAamp DNA Mini Blood kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	
6	Quant.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	
7	Qual./Quant.	QIAamp MinElute Virus Spin kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Matsubayashi <i>et al.</i> 2008
8	Quant.	SMI-TEST EX-R&D (Medical Biological Laboratories Co., Ltd.)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Tanaka <i>et al.</i> 2007
9	Qual./Quant.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	
10	Quant.	COBAS AmpliPrep Total Nucleic Acid Isolation kit (Roche)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
11	Qual.	COBAS AmpliScreen Multiprep Specimen Preparation and Control kit (Roche)	Conventional one step RT-PCR; analysis by agarose gel electrophoresis	ORF1	
12	Qual.	QIAamp MinElute Virus Spin Kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
13	Qual.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
14	Qual.	Viral DNA/RNA Isolation kit (GenMag Biotechnology)	Nested RT-PCR; analysis by agarose gel electrophoresis	ORF2	
15	Qual./Quant.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006 (modified)
16a	Qual./Quant.	MagNA Pure LC (Roche)	Real-time PCR (SYBR Green)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006

					(modified)
16b	Qual.	MagNA Pure LC (Roche)	Nested RT-PCR; analysis by agarose gel electrophoresis	ORF2	Meng <i>et al.</i> 2001
17	Qual./Quant.	QIAamp Virus BioRobot MDx kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Matsubayashi <i>et al.</i> 2008
18	Qual.	MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation kit (Roche)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
19	Qual.	easyMag (bioMérieux)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2	
20	Quant.	QIAamp Viral RNA Mini kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	
21	Quant.	BioRobot Universal (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
22a	Qual.	QIAamp RNA Mini kit (Qiagen)	Nested RT-PCR; analysis by agarose gel electrophoresis	ORF2	Gyarmati <i>et al.</i> 2007
22b	Qual.	QIAamp RNA Mini kit	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Jothikumar <i>et al.</i> 2006
23	Qual./Quant.	QIAamp DNA Mini Blood kit (Qiagen)	Real-time RT-PCR (TaqMan)	ORF2/3	Wenzel <i>et al.</i> , in press

Qualitative (Qual.) and quantitative (Quant.) assays

Table 3 Mean estimates from quantitative assays (\log_{10} copies/ml)

Laboratory code	Sample			
	1	2	3	4
2	4.69	4.82	5.09	5.08
3	5.69	5.62	5.43	5.65
5	6.51	6.48	6.24	6.20
6	5.75	5.80	5.77	5.83
7	5.50	5.46	5.45	5.44
8	5.07	4.97	5.14	5.06
9	5.43	5.52	5.62	5.61
10	5.18	5.22	5.30	5.39
15	5.66	5.73	6.02	5.93
16a	5.59	5.62	5.64	5.51
17	5.40	5.34	5.35	5.41
20	5.70	5.65	5.74	5.65
21	5.25	5.23	5.25	5.23
23	6.54	6.53	6.31	6.41

Table 4 Mean estimates from qualitative assays (\log_{10} NAT detectable units/ml)

Laboratory code	Sample			
	1	2	3	4
1	5.76	6.05	5.62	5.91
2	4.42	4.85	5.49	5.02
3	5.35	5.40	5.35	5.76
4	6.20	6.37	6.47	6.33
5	4.70	4.84	4.27	4.42
7	5.34	5.62	5.62	5.34
9	5.02	5.03	5.18	5.26
11		4.00	3.72	4.42
12	4.91	5.48	4.61	5.18
13	5.51	5.66	5.71	5.44
14	4.71	4.43	5.00	4.57
15	6.11	6.36	7.42	6.87
16a	5.32	5.17	5.17	5.17
16b	4.74	4.74	4.74	4.74
17	5.39	5.52	5.42	5.67
18	5.13	5.13	4.98	4.76
19	5.68	5.42	5.56	5.71
22a	5.21	4.92	4.91	5.44
22b	4.53	4.53	4.52	4.68
23	5.76	5.76	5.60	5.60

Laboratory 11, sample 1, omitted due to 2 \log_{10} higher cut-off

Table 5a Overall mean estimates from quantitative assays (log₁₀ copies/ml)

Sample	n	mean	sd	lowercl	uppercl	median	min	max	cv_geo
1	123	5.58	0.29	5.32	5.85	5.46	4.36	6.85	98%
2	125	5.60	0.28	5.33	5.87	5.46	4.43	6.69	94%
3	124	5.66	0.20	5.40	5.93	5.50	4.49	6.63	77%
4	125	5.66	0.20	5.40	5.93	5.48	4.64	6.77	76%

n – number of dilutions analysed (in linear range), sd – standard deviation, lowercl/uppercl – 95% confidence limits for the mean, cv_geo – geometric coefficient of variation [%]

Table 5b Combined mean estimates from quantitative assays (log₁₀ copies/ml)

Candidate	n	mean	sd	lowercl	uppercl	median	min	max	cv_geo
WHO	248	5.59	0.30	5.33	5.86	5.46	4.36	6.85	99%
NIID	249	5.66	0.20	5.40	5.93	5.48	4.49	6.77	76%

Combined data for Samples 1 and 2, replicate samples of the candidate IS (WHO); combined data for Samples 3 and 4, replicate samples of the candidate Japanese National Standard (NIID)

Table 6a Overall means of estimates from qualitative assays (log₁₀ NAT detectable units/ml)

Sample	n	mean	sd	Lower cl	Upper cl	median	min	max	cv_geo
1	19	5.25	0.51	5.01	5.50	5.32	4.42	6.20	150%
2	20	5.26	0.62	4.97	5.56	5.29	4.00	6.37	179%
3	20	5.27	0.79	4.90	5.64	5.27	3.72	7.42	226%
4	20	5.31	0.64	5.02	5.61	5.30	4.42	6.87	183%

n – number of tests, lowercl/uppercl – 95% confidence limits for the mean, cv_geo – geometric coefficient of variation [%]

Table 6b Combined means of estimates from qualitative assays (log₁₀ NAT detectable units/ml)

Candidate	n	mean	sd	lowercl	uppercl	median	min	max	cv_geo
WHO	39	5.26	0.56	5.08	5.44	5.32	4.00	6.37	163%
NIID	40	5.29	0.71	5.07	5.52	5.30	3.72	7.42	202%

Combined data for Samples 1 and 2, replicate samples of the candidate IS (WHO); combined data for Samples 3 and 4, replicate samples of the candidate Japanese National Standard (NIID)

Table 7 Potency relative to Sample 1 (quantitative assays)

Sample	Laboratory code	Relative potency (\log_{10} copies/ml)	95% Confidence Interval	
2	2	5.54	5.29	5.78
	3	5.45	5.15	5.74
	5	5.39	5.15	5.63
	6	5.45	5.20	5.71
	7	5.38	5.28	5.47
	8	5.31	5.17	5.45
	9			
	10	5.47	5.34	5.59
	15	5.53	5.46	5.60
	16a	5.40	5.22	5.59
	17	5.36	5.29	5.43
	20	5.36	5.26	5.46
	21	5.39	5.35	5.44
	23	5.41	5.29	5.53
3	2	5.74	5.50	5.97
	3	5.36	5.07	5.65
	5	5.21	4.97	5.46
	6	5.48	5.21	5.75
	7	5.38	5.29	5.47
	8	5.55	5.41	5.69
	9			
	10	5.55	5.43	5.68
	15	5.83	5.76	5.90
	16a	5.55	5.36	5.73
	17	5.39	5.31	5.46
	20	5.52	5.42	5.62
	21	5.46	5.41	5.50
	23	5.20	5.09	5.32
4	2	5.90	5.66	6.15
	3	5.45	5.17	5.74
	5	5.17	4.93	5.42
	6	5.54	5.29	5.80
	7	5.37	5.28	5.46
	8	5.46	5.32	5.60
	9			
	10	5.63	5.50	5.76
	15	5.75	5.68	5.83
	16a	5.35	5.17	5.53
	17	5.44	5.37	5.52
	20	5.43	5.33	5.52
	21	5.44	5.39	5.48
	23	5.27	5.16	5.39

It was not possible to estimate the relative potency for laboratory 9 since there were only two assay runs performed, each at a different dilution

Table 8 Potency relative to Sample 1 (qualitative assays)

Sample	Laboratory code	Relative potency (\log_{10} NAT detectable units/ml)	95% Confidence Interval		
2	1	5.68	5.10	6.27	
	2	5.82	5.26	6.38	
	3	5.44	4.81	6.08	
	4	5.56	4.90	6.22	
	5	5.53	5.09	5.97	
	7	5.68	5.16	6.23	
	9	5.40	5.15	5.66	
	12	5.96	5.35	6.51	
	13	5.54	5.14	5.91	
	14	5.11	4.71	5.50	
	15	5.65	4.90	6.40	
	16a	5.24	4.85	5.64	
	16b	5.39	4.77	6.01	
	17	5.52	4.96	6.08	
	18	5.39	4.88	5.90	
	19	5.13	4.71	5.56	
	22a	5.10	4.57	5.63	
	22b	5.39	4.79	5.99	
	23	5.39	4.74	6.04	
	3	1	5.25	4.67	5.81
		2	6.46	5.90	7.14
		3	5.39	4.76	6.02
		4	5.66	5.00	6.32
5		4.96	4.53	5.39	
7		5.68	5.16	6.23	
9		5.55	5.30	5.80	
11		5.11	4.52	5.69	
12		5.09	4.51	5.64	
13		5.59	5.19	5.96	
14		5.67	5.27	6.08	
15		6.67	5.90	7.44	
16a		5.24	4.85	5.64	
16b		5.39	4.77	6.01	
17		5.43	4.87	5.98	
18		5.24	4.73	5.75	
19		5.28	4.85	5.70	
22a		5.10	4.56	5.63	
22b		5.38	4.78	5.97	
23	5.24	4.59	5.89		
4	1	5.54	4.96	6.12	
	2	5.99	5.43	6.55	
	3	5.80	5.15	6.48	
	4	5.52	4.86	6.18	
	5	5.11	4.70	5.51	
	7	5.39	4.87	5.92	
	9	5.64	5.38	5.90	

11	5.81	5.23	6.40
12	5.65	5.07	6.20
13	5.32	4.93	5.71
14	5.24	4.85	5.64
15	6.13	5.39	6.88
16a	5.24	4.85	5.64
16b	5.39	4.77	6.01
17	5.68	5.12	6.23
18	5.02	4.51	5.52
19	5.43	5.00	5.87
22a	5.62	5.08	6.18
22b	5.54	4.94	6.17
23	5.24	4.59	5.89

N.B. The relative potency for laboratory 11 was estimated relative to Sample 2 (Sample 1 had a cut-off 2 log₁₀ dilutions higher)

Table 9 Stability testing

Incubation time	Incubation temperature				
	-20°C	+4°C	+20°C	+37°C	+45°C
1 month	ND	ND	ND	ND	5.03
2 months	ND	ND	ND	4.98	4.55*
4 months	5.56	5.52	5.33	ND	ND

ND Not determined

*Material could not be completely reconstituted

Titres expressed as log₁₀ candidate International Units/ml

Appendix 1 List of participants

Scientist	Affiliation
Akihiro Akaishi	Nihon Pharmaceuticals Co., Ltd. Chiba, Japan
Martijn Bouwknegt/Saskia Rutjes	National Institute for Public Health and the Environment Bilthoven, The Netherlands
Silvia Dorn	Mikrogen GmbH Neuried, Germany
Thomas Gärtner	Octapharma Frankfurt am Main, Germany
Samreen Ijaz/Renata Szypulska	Health Protection Agency London, UK
Jacques Izopet	Institut Fédératif de Biologie Purpan Toulouse, France
Shintaro Kamei/Katsuro Shimose	Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute Kumamoto, Japan
Li Ma/Mei-ying Yu	Center for Biologics Evaluation and Research/Food and Drug Administration Bethesda, USA
Thomas Laue	Astra Diagnostics Hamburg, Germany
Keiji Matsubayashi/Hidekatsu Sakata	Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center Sapporo, Japan
Birgit Meldal/Daniel Candotti	Cambridge University and NHS Blood and Transplant Cambridge, UK
Takao Minagi	Benesis Corporation Kyoto, Japan
Saeko Mizusawa/Yoshiaki Okada	National Institute of Infectious Diseases Tokyo, Japan
Elisa Moretti/Francesca Bonci	BioSC-Kedrion S.p.A. Bolognana-Lucca, Italy
Tonya Mixson/Saleem Kamili	Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, USA
Andreas Nitsche/Marco Kaiser	Robert Koch-Institut Berlin, Germany
Mats Olsson/Anders Olofsson	Octapharma Stockholm, Sweden
Giulio Pisani/Francesco Marino	CRIVB, Istituto Superiore di Sanità Rome, Italy
James Wai Kuo Shih	Xiamen University Fujian, China
Ko Suzuki	Central Blood Institute, Japanese Red Cross Society Tokyo, Japan
Isabelle Thomas	Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium
Youchun Wang/Yansheng Geng	National Institutes for Food and Drug Control Beijing, China
Jürgen Wenzel/Wolfgang Jilg	University of Regensburg Regensburg, Germany

Appendix 2 Draft Instructions For Use for 6329/10



Paul-Ehrlich-Institut

Deutscher Bund-Länder-Ausschuss für Arzneimittel, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Federal Institute for Drugs and Medical Devices

A WHO Collaborating Centre



1st World Health Organization International Standard for Hepatitis E Virus RNA Nucleic Acid Amplification Techniques (NAT)-Based Assays

PEI code: 6329/10

(Version 1.0, 7th July 2011)

1. INTENDED USE
The 1st World Health Organization International Standard for hepatitis E virus (HEV) is intended to be used in the standardization of nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays for HEV. The need to develop a standard was demonstrated in an initial study investigating performance of HEV NAT assays (Baylis *et al.*, *J. Clin. Microbiol.* 2011). The standard has been prepared using a genotype 3a strain of HEV, derived from the plasma of a blood donor and further diluted in human plasma. The material has been lyophilized in 0.5 ml aliquots and stored at -20°C. The material has been evaluated in an international collaborative study involving 23 laboratories performing a wide range of HEV NAT assays. Further details of the collaborative study are available in the report WHO/BS/11.XXXX.

2. UNITAGE
This reagent has been assigned a unitage of 250.000 International Units/ml.

3. CONTENTS
Each vial contains 0.5 ml of lyophilized plasma containing infectious HEV.

4. CAUTION
THIS PREPARATION IS NOT FOR ADMINISTRATION TO HUMANS
The preparation contains material of human origin, and contains infectious HEV. The reference material has been diluted in human plasma negative for HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA, HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HIV-1/2, anti-HCV and anti-HEV (IgM and IgG). As with all materials of biological origin, this preparation should be regarded as potentially hazardous to health. It should be used and discarded according to your own laboratory's safety procedures. Such safety procedures probably will include the wearing of protective gloves and avoiding the generation of aerosols. Care should be exercised in opening ampoules or vials, to avoid cuts.

5. USE OF MATERIAL
No attempt should be made to weigh out any portion of the freeze-dried material prior to reconstitution. The material is supplied lyophilized and should be stored at or below -20°C. Each vial should be reconstituted in 0.5 ml of sterile nuclease-free water. The product should be reconstituted just prior to use, once reconstituted, freeze-thawing of the product is not recommended.

6. STABILITY
It is the policy of WHO not to assign an expiry date to their international reference materials. They remain valid with the assigned potency and status until withdrawn or amended.

The reference materials are held at PEI within assured, temperature-controlled storage facilities. Reference materials should be stored on receipt as indicated on the label. Once diluted or aliquoted, users should determine the stability of the material according to their own method of preparation, storage and use.

Users who have data supporting any deterioration in the characteristics of any reference preparation are encouraged to contact PEI.

7. REFERENCES
Baylis, S.A., K.M. Hanschmann, J. Eljamel and G.M. Nubling, on behalf of the HEV Collaborative Study Group, 2011. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique (NAT)-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J. Clin. Microbiol.* 49:1234-1239.

S.A. Baylis, K.M. Hanschmann. Collaborative Study to Establish a World Health Organization International Standard for Hepatitis E Virus RNA for Nucleic Acid Amplification Technology (NAT)-Based Assays. WHO Report 2011, WHO/BS/11.XXXX.

8. ACKNOWLEDGEMENTS
We are grateful to the Japanese Red Cross Hokkaido Blood Center for supplying the candidate materials, the National Institute of Infectious Diseases, Japan for their collaboration and to the study participants.

9. FURTHER INFORMATION
This material: whoccid@pei.de
WHO Biological Reference Preparations:
<http://www.who.int/biologicals/en/>

10. CUSTOMER FEEDBACK
Customers are encouraged to provide feedback on the suitability or use of the material provided or other aspects of our service. Please send any comments to: whoccid@pei.de

11. CITATION
In any circumstance where the recipient publishes a reference to PEI materials, it is important that the title of the preparation and the PEI code number, and the name and address of PEI are cited correctly.

12. MATERIAL SAFETY SHEET	
Physical properties (at room temperature)	
Physical appearance	Lyophilized powder
Fire hazard	None
Chemical properties	
Stable	Yes
Corrosive	No
Hygroscopic	No
Oxidising	No
Flammable	No
Irritant	No
Other (specify): CONTAINS HUMAN PLASMA & INFECTIOUS HEPATITIS E VIRUS (HEV)	
Handling	See caution section 4
Toxicological properties	

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51-59
63226 Langen, Germany

Tel: +49 (0)6103 77 00
Fax: +49 (0)6103 77 1234
Email: whoccid@pei.de
Web: <http://www.who.int/biologicals/en/>

項目	現行	事務局案 血液(血球成分)を2ml程度、20℃以下で2か月以上可能な限り保管することを目指す。
6 日本赤十字社の対応	<p>ウ 供(献)血者への事後検査依頼</p> <p>当該輸血用血液製剤の供(献)血者(再度供(献)血者に来た者は除く)に対して、該当する病原体について受血者(患者)の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認試験を行うよう協力を依頼する。</p> <p>供(献)血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたときおよびその後当該供血者が献血に訪れ検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の統報として、速やかに厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に報告する。</p> <p>(ア) 依頼対象者</p> <p>指針に基づく腸脳例に係る供血者であつて、受血者(患者)が劇症または死亡の重篤なHBVまたはHCV感染例の場合に限る。</p> <p>なお、HIVの取り扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないことから、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していかないこと、今後、検査結果の通知のあり方を含めて血液事業部会安全技術調査会で検討することとし、当面は対象から除外する。</p>	<p>ウ 供(献)血者への事後検査依頼</p> <p>当該輸血用血液製剤の供(献)血者(再度供(献)血者に来た者は除く)に対して、該当する病原体について受血者(患者)の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認試験を行うよう協力を依頼する。</p> <p>供(献)血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたときおよびその後当該供血者が献血に訪れ検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の統報として、速やかに厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に報告する。</p> <p>(ア) 依頼対象者</p> <p>指針に基づく腸脳例に係る供血者で、受血者(患者)が劇症または死亡の重篤なHBVまたはHCV感染例の場合に限る。</p> <p>なお、HIVの取り扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないこと、今後、検査結果の通知のあり方を含めて血液事業部会安全技術調査会で検討することとし、当面は対象から除外する。</p>

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(改訂案)

平成17年3月
(平成20年12月一部改正)

厚生労働省医薬食品局血液対策課

目次

- 1 基本的考え方
- 2 遡及調査の定義
- 3 調査対象範囲
 - (1) 病原体
 - (2) 血液製剤等
- 4 遡及調査の発端となる情報
 - (1) 供(献)血者からの情報
 - (2) 医療機関からの情報
- 5 医療機関の対応

[対応の前提]

 - 1 医療関係者の責務
 - 2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)
 - (1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 副作用感染症報告(速報)の届け出
 - イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー
 - (2) 製造業者等から情報提供があった場合
 - 一 情報提供のケース一

- ア 対象製剤が未使用の場合
 - イ 対象製剤が使用されていた場合
- 6 日本赤十字社の対応
- (1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
 - イ 因果関係の確認
 - ウ 供(献)血者への事後検査依頼
 - エ ガイドライン(日赤作成)の適用
 - (2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)
 - [対応の前提]
 - 供血血液等の保管
 - ア 過去の供血血液に係る個別NATの実施
 - イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
- 7 血漿分画製剤の製造業者等の対応
- [対応の前提]
 - 1 検体の保管
 - 2 血漿分画製剤の製造前検査
 - 3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善
 - 4 原料プールを製造した際の検査
 - (1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 血漿分画製剤等に係る保管検体のNAT等の実施
 - (2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)
 - (3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合(医療機関発及び供血者発)
 - ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
- 8 その他関係者の対応
- (1) 衛生検査所の対応
 - (2) 国の対応
 - ア 副作用感染症報告に対する対応の検討
 - イ コントロールサーベイの実施
 - (3) 供(献)血者の対応
- 9 その他
- (1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い
 - <輸血用血液製剤>
 - ア ウイルス等
 - イ 細菌
 - <血漿分画製剤>

1 基本的考え方

平成16年8月15日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾(以下「ガイドライン(日赤作成)」という。)は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については同ガイドラインに係る通知(「血液製剤の遡及調査について」)¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

この度、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造業者等での遡及調査に係る対応を明らかにするガイドラインの作成が急務となっている。

本ガイドラインはこれらの課題を受けて、国として遡及調査をより円滑に実施するために作成するものであり、関係者の積極的な取組を期待する。

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供(献)血者の過去の供(献)血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供(献)血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

(1) 病原体

HBV、HCV及びHIVとする。

なお、梅毒については、(1)世界的にも30～40年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲から除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿(以下「輸血用血液製剤等」という。)並びに血漿分画製剤(遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。)とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供(献)血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合(以下「供血者発」という。)

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者(患者)の病原体感染が疑われた場合(以下「医療機関発」という。)

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(昭和31年法律第160号)第8条²⁾に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第9条に基づく「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」第六及び第七³⁾に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 薬事法第68条の7⁴⁾に基づき、血液製剤の有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解を得るよう努めなければならない。
- 薬事法第68条の9第3項及び第4項⁴⁾に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存(20年)することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)

医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する

指針」(改定版)²⁾(以下「指針」という。)のVIIIの1.2)(2)ii及びiiiの規定(別紙1)に従って検査を行う^{※註1, 2, 3}。

輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液(血漿又は血清として約2mL確保できる量)を-20℃以下で可能な限り(2年間を目安に)保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。(ただし、新生児や乳幼児においては約2mLを保管することは事実上困難なこともあることから、可能な量を保管することで差し支えない。)

この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

また、検体の保管は、未開封の分離剤入りの採血管に入れ遠心した後後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)約2mLを保存しても良い。ただし、検査が適切に行えない可能性があるため、保管検体には抗凝固剤としてヘパリンを用いないこと。

なお、当該指針に従って輸血前後の検査を行っている場合であっても、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、

(1)輸血前1週間程度間の受血者(患者)血漿(清)

及び

(2)輸血後3か月程度の血漿(清)

についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力すること(院内採血の場合は除く)。

この際の保管方法は、上記と同様に取り扱う。特に、輸血前検体保管については、輸血による感染が否かを確認する上で非常に重要になるため、輸血前に感染症検査が実施された場合であっても必ず保管すること。やむを得ず、輸血前の検体保管ができない場合には、当該指針(VIIIの1の2)(2)のii及びiii)に従って検査を行う。

この際、コンタミネーションや取り違いに十分注意して検体を確保し、その保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)を2mL程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り保管することが望ましい。

(1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

ア 副作用感染症報告(速報)の届け出

医療機関は(1)輸血前後に指針に則って行った検査結果が陽転した場合又は(2)血漿分画製剤投与前後の感染症検査結果等によって製剤を投与された患者に感染症が疑われた場合は、薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の3⁴⁾に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註4)}に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造販売業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、同法第77条の4の2第2項⁴⁾に基づき、厚生労働大臣(具体的には

独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に副作用等の報告(以下「副作用感染症報告」という。)を行うことが必要である。

なお、輸血用血液製剤を使用していた場合において指針に即した検査を行っていない場合は、当該検査を実施するよう努め、陽転が確認された場合は当該報告を行うものとする。一方、血漿分画製剤の使用によると疑われる感染事例であって、特段指針に準じた検査を行っていない場合は、患者保管検体がある場合は指針に準じた検査を行う又は製造販売業者等に検体を提供するよう協力することが望まれる。

イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー

感染症が疑われた当該受血者(患者)等に、その後、病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供するよう努めることが必要である。

(2) 製造販売業者等から情報提供があった場合

情報提供のケース

<輸血用血液製剤>

○医療機関発

他の医療機関において副作用感染症報告が行われた製剤と同一供(献)血者由来^{※15}の輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

○供血者発

供血後の検査により病原体の感染が判明した供(献)血者から過去に採取された血液に由来する輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

<血漿分画製剤>

遡及調査に伴い、当該製剤の製造後に個別NAT陽性となった血液が原料血漿に混入していたことが判明した場合であって、ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善及び原料プールを製造した際の検査に係る措置が適切に講じられない等の製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合のほか、その他の事情により感染症発生との因果関係が否定できない場合の当該製剤(ロットが同一のもの)が製造販売業者等から当該医療機関に提供されていた場合

遡及調査に伴い、日本赤十字社等の製造販売業者等から医療機関へ情報提供があった場合、医療機関は以下の手順に従って対応する(「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁹⁾参照)。

ア 対象製剤が未使用の場合

対象製剤が未使用であることを日本赤十字社等の製造販売業者等に連絡し、回収させる。なお、緊急時の場合においては、患者の救命を優先させるものとする。

イ 対象製剤が使用されていた場合

(ア) 輸血前後の感染症検査が指針に基づいて行われている場合(血漿分画製剤の投与前後に、指針に対応するような感染症検査を実施している場合を含む)

① 患者が非陽転の場合

対象製剤を輸血(又は投与)された患者に対して、輸血(又は投与)前後の感染症検査結果及び対象製剤が投与された事実を知らせる^{※16}とともに、その後も患者の健康状態について、少なくとも輸血(又は投与)後6か月間、患者の病態等必要に応じて引き続き、注意深くフォローアップすることが望まれる。

② 患者が陽転の場合

対象製剤を輸血(又は投与)された患者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価(別紙2)の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供する^{※16}。

また、日本赤十字社等の製造販売業者等に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するほか、製造販売業者等の情報収集に協力するとともに、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認める場合は、厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告を行わなければならない。

その後、当該患者に病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供し、調査に協力することが望まれる。

なお、輸血用血液製剤等については、陽転の場合は、患者から採取した輸血後血液2mL程度を、陽転判明後速やかに提供する(日本赤十字社保管の同製剤で個別NAT陽性が判明する前の場合を含む)。

(イ) 輸血前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合(血漿分画製剤の投与前後に、指針に対応するような感染症検査を特段実施していない場合を含む)

受血者(患者)に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価(別紙2)の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者(患者)の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明すること。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記(ア)に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供するよう努めるものとする。

6 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

日本赤十字社は、医療機関から情報提供(報告)があった場合、厚生労働省(独立行政法

人医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告(速報)を届け出るとともに、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※註5}する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給前であれば早急に供給を停止する^{※註7}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、別紙3に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別NAT陰性の場合にも、医療機関への情報提供は書面で行うこととし、その対象は日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別NAT陽性の場合に行うこととする。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

<輸血用血液製剤>

医療機関で使用前であれば早急に回収を行う。この際、医療機関における輸血治療に支障を来さないよう、円滑に代替品を提供するよう努めるものとする。

<原料血漿>

製造販売業者に対して、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に廃棄を依頼する^{※註8}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、医療機関から当該受血者(患者)の輸血前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告(速報)を届け出て、医療機関において受血者(患者)の輸血後血液の個別NATを行っていない場合は日本赤十字社で実施し、同社保管の同製剤についても個別NAT陽性となった場合は、後述「イ(イ)塩基配列の確認」を行う。

なお、これらの情報については速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)及び同一供血者由来^{※註5}の血液を供給した全ての医療機関等に提供する。

ただし、※註11に該当する場合は、指針に従った検査を行うよう依頼する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告(続報)を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血前後の受血者(患者)血液(分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約2mL)の検査を実施するよう依頼することとする。

この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別NAT

日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体について個別NATを行う。

(イ) 塩基配列の確認

上記(ア)が陽性であって、医療機関から入手した受血者(患者)の輸血後3か月程度の保管血液が個別NAT陽性の場合には、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者(患者)保管血液(輸血後)中のウイルスの塩基配列を確認する。

ウ 供(献)血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供(献)血者(再度供(献)血にきた者は除く)に対して、該当する病原体について受血者(患者)の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査^{※註9}を行うよう協力を依頼する。

供(献)血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたとき及びその後当該供血者が献血に訪れ検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の続報として、速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に報告する。

(ア) 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者(患者)が劇症又は死亡の重篤なHBV又はHCV感染例の場合に限る。

なお、HIVの取扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないこと、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことなどから、今後、検査結果の通知の在り方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。

(イ) 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に拘わらず、遡って依頼する。

(ウ) 供(献)血者に対する事前周知

供(献)血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておくこと。

(エ) 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性(当該供(献)血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※註10}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等)を十分説明するとともに検査の実施は供血者の同意を前提とする。

また、供(献)血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供(献)血者が未成年者の場合、保護者の同意(又は配慮)を必要とする(当該者に対する協力依頼は極力、他の供(献)血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。)
- ② 供(献)血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行いが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する(本人の意思を尊重する。)

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

当該輸血用血液製剤等の供(献)血者の個別NAT陽性の場合、後述(2)により対応する。ガイドライン(日赤作成)を適用する。

(2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする(「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁶⁾及びガイドライン(日赤作成)参照)。

[対応の前提]

供血血液等の保管

ガイドライン(日赤作成)に示す遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、供血血液及び原料血漿を保管するとともに、供(献)血者、輸血用血液製剤及び原料血漿に係る供給及び使用に関する記録等を保管することとする。

ア 過去の供血血液に係る個別NATの実施

供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合(疑いを含む)は、過去の供血血液を調査し、日本赤十字社が保管している当該検体の個別NATを実施する。

なお、遡及調査期間は別紙4のとおり(ガイドライン(日赤作成)参照)。

イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者へ供給前であれば6(1)アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、別紙3に示す情報提供を行う^{※註1)}。

なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については、それぞれ6(1)ア(ア)及び(イ)と同様にする。

7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応

[対応の前提]

1 検体の保管

遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤(ロット)を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管すること。原料血漿を国内で使用し、製剤を製造する場合は、上記に準じて保管すること。なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV及びHIVに係るNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと(なお、当該製造業者等以外の機関で実施していても構わないこと)。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理・保存しておくこと。

また、特にウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図ること。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mLの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

製造販売業者等は、医療機関から情報提供があった場合、厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告(速報)を届け出るとともに、速やかに以下の対応を行う(「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁷⁾(以下「4課長通知」という。)参照)。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体のNAT等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造販売業者等が保管している当該製剤に係る保管検体(上記前提に記載)について、該当する病原体のNATを行うとともに、医療機関において当該指針に従った検査を行っていない場合であって、患者保管血液がある場合は、当該医療機関が実施するか、又は医療機関が実施しない場合はプライバシーに配慮した上で検体入手できるよう依頼し、製造販売業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は独立行政法人 医薬品医療機器総合機構から、(1)患者の健康情報の収集、(2)同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、(3)医療機関及び製造販売業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に報告することとする。

(2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供(献)血歴がある場合(供血者発)

製造販売業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※註12}から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※註9}(4課長通知参照)。

なお、以下の場合、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課へ報告すること。

- (ア) 遡及調査等により原料血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合
- (イ) 原料のプールを製造した際の検査でNAT陽性が判明した場合

(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合(医療機関発及び供血者発)

製造販売業者等は、医療機関から副作用感染症報告又は日本赤十字社等原料血漿製造業者から情報提供があった場合、速やかに以下の対応を行う(4課長通知参照)。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

遡及調査に伴い、製剤製造後に個別NAT陽性となった血液が原料血漿に混入していた場合であって、上記前提3及び4に掲げる措置が講じられない等製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合、又は当該製剤と感染症発生との因果関係が否定できない場合^{※註13}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、早急に当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙3に示す情報提供を行う。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

医療機関で使用前であれば早急に回収を行う^{※註14}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)及び同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における輸血前後の感染症検査には、医療機関における整備状況や費用面から院内で実施できない検査項目がある。特に、十分な標準化がなされていないと考えられるNAT及びHCVコア抗原検査にあつては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

したがって、今後、厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施する必要があり、各衛生検査所はこれらの取組に協力すること。

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

医療機関及び製造業者等から厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告(速報)があった場合、劇症化例や死亡例など重篤で緊急な対応が必要な事例は薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、今後の対応を検討するとともに、上記以外の例については定例会で状況を説明する。この際、個人情報の保護等に留意するものとする。

イ コントロールサーベイの実施

衛生検査所の協力を得て、指針に基づく輸血前後の感染症検査のうち、必要な検査項目についての感度向上及び標準化に努めるものとする。

(3) 供(献)血者の対応

医療機関等から輸血用血液製剤に係る副作用感染症報告がなされた場合、日本赤十字社から当該輸血用血液製剤の供血者に対して、報告された病原体に係る感染の可能性があることを連絡し、確認検査を行うよう依頼を行うことがあるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

医療機関発の遡及調査については報告のあった全てのウイルスに係る対応が、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

供(献)血者発については、今後の実情にあわせて検討するが、近年我が国で問題になっているHEVについては、以下の対策が必要と考える。

○ HEV への対応

血液を介したHEV感染症例が平成20年8月現在で5例報告されており、HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例NATを実施し、NAT陽性供(献)血者の血液を除外している。その上で供(献)血者発の遡及調査を試行的に実施する。通常、E型肝炎は慢性化しないことやHEV-RNA持続陽性期間(約3ヵ月間)を考慮して、遡及期間は6ヵ月間とする。

イ 細菌

(ア) 医療機関の対応

① 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる(冷凍は不可)。

なお、使用後数日経過しても受血者(患者)に感染症発症のない場合は廃棄しても差し支えないこととする。

② 受血者(患者)血液に係る血液培養の実施

受血者(患者)の感染症発症後、輸血後の受血者(患者)血液による血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、日本赤十字社の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者(患者)に病状の変化等があったことを知った場合は、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

臨床菌株等の保管及び調査協力

③ 受血者(患者)血液による血液培養で菌が同定された場合には、菌株又は菌株を含む培地を適切に保管すること。後述(イ)②菌型の同定の必要がある場合には日本赤十字社に提供し、調査に協力すること。

(イ) 日本赤十字社の対応

医療機関において、受血者(患者)の血液培養を行っていない場合は、実施するよう依頼する。

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

<「使用済みバッグ」の提供を受けた場合>

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

<「使用済みバッグ」の提供を受けなかった場合>

日本赤十字社は、当該製剤と同一供(献)血者に由来し、同時に採血された血漿

等を用い、公的検査機関及び必要に応じて第三者機関に血液培養の実施を依頼する。

② 菌型の同定

血液培養の結果、受血者及び供(献)血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

なお、供(献)血者発の遡及調査は実施されていない。

<血漿分画製剤>

供(献)血者発及び医療機関発のいずれの場合も、血漿分画製剤に係る遡及調査の実施は製造販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEVのような被膜(エンベロープ)のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、当該ガイドラインの対象ウイルスと同様の対応が必要と考えられる。

今後、早急に対象ウイルスのNAT標準化(国内標準品の整備等)と十分な除去・不活化技術の開発が求められる。

なお、ヒトパルボウイルスB19については、(1)日本赤十字社が原料血漿の製造段階でウイルス量の高いものを除外している、(2)当該検査を導入後、国内原料を用いた血漿分画製剤では、感染症が確認されていない、(3)抗体陽性者が多く、原料プールの段階で結果として失活してしまうと言われていることから、当面、遡及調査の対象としなくて良いと考える。

「輸血療法の実施に関する指針」のVIIIの4及び5の規定

4. 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後2～3か月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくても、肝炎ウイルスに感染していることが診断される場合がある。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るときも、早期治療を図るため、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカー検査等を行う必要がある。

(別表)

	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	HBs抗原 HBs抗体 HBc抗体	核酸増幅検査(NAT) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の3か月後に実施)
C型肝炎	HCV抗体 HCVコア抗原	HCVコア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の1～3か月後に実施)

5. ヒト免疫不全ウイルス感染

後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では、感染後2～8週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現れることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)の感染の有無を確認するために、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、輸血前にHIV抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後2～3か月以降に抗体検査を行う必要がある。

リスク評価

- 日本赤十字社等製造業者等は、以下の(1)～(4)に掲げる結果に基づき、対象製剤についてリスク評価を行う。
 - 対象製剤の原料となった血液の供血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
 - 対象製剤の原料となった血液について貴社が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
 - 対象製剤の原料となった血液を供血した後に供血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
 - 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果
- 製造業者等のリスク評価に際しては以下の分類を参考に行う。
 - ウイルス等混入血液由来
 - 遡及調査の結果、個別核酸増幅検査で不適となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期血液由来
 - 遡及調査の結果、ウインドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期の可能性がある血液由来
 - 遡及調査の対象となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。
- 医療機関は製造業者等が提供する以下に示す「病原微生物検査に関連する技術的基礎情報」を踏まえてリスク評価の結果を確認する。
 - 病原微生物検査の内容に関する情報
 - 各病原微生物検査の内容(検査法の名称、原理等)に関する情報。
 - ウインドウ期に関する情報
 - 各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。
 - 病原微生物検査の精度に関する情報
 - 各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。
 - ア 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。
 - イ 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報
 - (ア) 検出限界
 - (イ) 核酸増幅検査については、使用しているプローブの種類(キットの試薬の場合はキット

名)、入手先、ジェノタイプへの対応等

(ウ) 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先等

ウ 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

(ア) 標準品における再現試験結果等

(4) 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等が実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

「製造業者等が医療機関等へ提供する情報について」

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

医療機関に納入された血液製剤等が、ウインドウ期に採取された可能性のある血液を原料としていることが判明したこと。

2 対象となる血液製剤等に関する情報

対象製剤に係る以下の情報。

- (1) 名称
- (2) 製造番号、医療機関への納入年月日、納入数量
- (3) 対象製剤の原料となった血液の供(献)血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
- (4) 対象製剤の原料となった血液について製造業者等が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
- (5) 対象製剤の原料となった血液を供(献)血した後、供(献)血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
- (6) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果

3 危惧される具体的な健康被害に関する情報

- (1) 上記2の(3)～(6)に掲げる結果に基づき、対象製剤について当該製造業者等がリスク評価(別添1参照)を行った結果。
- (2) 医療機関が当該製造業者の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別添2に規定する当該製造業者における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 当該製造業者等担当者に関する情報

当該製造業者等において医療機関との連絡の窓口となる担当者の氏名、連絡先等

遡及調査における感染リスクの評価について

対象製剤について、以下の分類を参考にリスク評価を行うものとする。

- ウイルス等混入血液由来
遡及調査の結果、個別NATで不適となった血液から製造された血液製剤等。
- ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウインドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された血液製剤等。
- ウインドウ期の可能性がある血液由来
遡及調査の対象となった血液から製造された血液製剤等のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。

供(献)血血液について日本赤十字社が実施する
病原微生物検査に関する技術的基礎情報

- 1 病原微生物検査の内容に関する情報
各病原微生物検査の内容(検査法の名称、原理等)に関する情報。
- 2 ウインドウ期に関する情報
各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。
- 3 病原微生物検査の精度に関する情報
各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。
 - (1) 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。
 - (2) 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報
 - ア 検出限界
 - イ NATについては、使用しているプローブの種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先、ジェノタイプへの対応等
 - ウ 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先等
 - (3) 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報
 - ア 標準品における再現試験結果等
- 4 留意点
上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等
で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこ
のような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠
に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

遡及調査期間

病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウィンドウ期間、検査法によって陽性になる期間がそれぞれ異なる。

したがって、病原体の種類及び検査法による陽性時期等に基づいて遡及調査期間を設定した。

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>(1)HBc 抗体(CLEIA 法)が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>(2)HBc 抗体(CLEIA 法)が検出されない場合 遡及期間は 125 日以内とする。遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 92 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>(1)HBs 抗原(HBc 抗体との重複陽性例含む)が陽転した場合 追加試験としての中和試験*及び個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 92 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験</p> <p>(2)HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HCV	<p>遡及期間は 192 日以内とする。 遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 50 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>今回及び前回の個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 50 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HIV	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 58 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>ウエスタンブロット法及び個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 58 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>

当該遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、2年を目途に見直し、審議会に諮ることとする。

なお、医療機関からの感染情報に基づく保管検体の調査で、個別 NAT 陽性となった場合は、スクリーニング NAT 陽転時の前回血液と同様に取扱う。

脚注の説明

※註1 医療機関が当該指針に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の受血者(患者)血液(分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿(血球と分離)で約2ml)を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。

この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

※註2 頻回受血者(患者)の場合、3か月に1回程度を目安に実施することが望まれる。なお、年余にわたって輸血を受けると予想される患者には、HBワクチンの実施が望ましい。

※註3 検査項目の中には核酸増幅検査(以下「NAT」という。)等外注が必要なものもあることから、衛生検査所における感度及び特異度の確認も求められる(7(1)及び(2)イ参照)。

※註4 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※註5 同時採血分に限る。

※註6 患者の対応においては以下のことに留意すること。

<輸血用血液製剤>

○ 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全には排除できないこと。同時に HBV の感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血以外の原因もあり得ること。

○ 患者に対する輸血前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

<血漿分画製剤>

○ 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血液についてミニプールで NAT を実施し、ウイルスの DNA 又は RNA が検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプール NAT の検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成 15 年 10 月 24 日に開催された平成 15 年度第 3 回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数 9 以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※註7 原料血漿については保管検体の個別 NAT で陰性と判明した時点で、供給を再開する。

参考資料

※註8 血漿分画製剤の製造業者等に供給後であっても、当該ウイルスに係るウイルスクリアランス指数が9以上である製剤(ロット)については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されているとみなし、当面は個別の分離血漿の段階にある原料血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないこととする。

ただし、原料のプールを製造した際、実施したNATで陽性となった場合は使用しないこととする。この際、国内標準品等を利用して、原料プールでのNATの感度を評価すること。

※註9 HBV 関連検査:HBV-DNA、HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体検査
HCV 関連検査:HCV-RNA、HCV 抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※註10 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全に否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成16年4月1日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う²⁾。

※註11 原料血漿に係る個別NATの結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。

※註12 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

※註13 このような場合には、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告すること。

※註14 薬事法に基づく回収報告は本ガイドラインに関わらず別途行うものとする。

- 1) 「血液製剤の遡及調査について」(平成16年7月30日付け薬食安発第0730006号、薬食監麻発第0730001号、薬食血発第0730001号通知)
- 2) 平成16年9月17日付け薬食発第0917005号医薬食品局長通知「血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について」(平成11年6月10日付け医薬発第715号)
- 3) 「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(平成15年7月30日施行)第8条及び第9条並びに基本方針第6項及び第7項(参考3)
- 4) 薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の3及び4の2(参考4)
- 5) 平成15年7月30日付け薬食安発第0730005号、薬食監麻発第0730002号、薬食血発第0730002号通知
- 6) 平成15年7月30日付け薬食安発第0730004号、薬食監麻発第0730001号、薬食血発第0730001号通知
- 7) 平成15年11月7日付け薬食審査発第1107001号、薬食安発第1107001号、薬食監発第1107001号、薬食血発第1107001号
- 8) 生物由来製品感染等被害救済制度
- 9) Bull Johns Hopk Hosp, 68, 269-79, 1941, Duration of inf-ectivity of Treponema pallidum in dicitrated blood stored under conditions obtaining in boold banks
- 10) 白血球除去血液成分製剤の工程バリデーションと工程管理のための実務ガイドライン:国際輸血学会(ISBT)Biomedical Excellence for Safer Transfusion(BEST)作業部会報告