

薬事・食品衛生審議会薬事分科会

平成25年度 第2回血液事業部会 議事次第

日時:平成25年12月25日(水)16:00~18:00

場所:厚生労働省17階 専用第18~20会議室

議題:

1. 審議事項

議題1 平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画(需給計画)の一部改正について

2. 報告事項

議題2 平成26年度の血液製剤の安定供給に関する計画(需給計画)(案)について

議題3 平成25年度献血推進調査会の審議結果及び平成26年度の献血の推進に関する計画(案)について

議題4 平成25年度安全技術調査会の審議結果について

議題5 平成25年度運営委員会の審議結果について

議題6 平成25年度適正使用調査会の審議結果について

3. その他

配付資料:

座席表

委員名簿

議題1関連:

資料1 平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画の一部改正について

議題2関連:

資料2 平成26年度の血液製剤の安定供給に関する計画(案)について

議題3関連:

資料3-1 献血推進2014の達成状況

資料3-2 高校生の献血者数について(平成24年度報告)

資料3-3 平成26年度の献血の推進に関する計画(案)

(参考資料) 献血者数の推移(平成6年~平成24年度)

議題4関連:

資料4-1 日本赤十字社における平成24年度ヘモビジランスについて

資料4-2 血小板製剤の病原体不活化技術導入に関する検討について

資料4-3 シャーガス病の安全対策・疫学調査について

資料4-4 献血血液におけるシャーガス病に対する安全対策

資料4-5 血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査(NAT)の実施に関するガイドライン(改訂案)

議題5関連:

資料5-1 血液製剤及び献血に関する感染症報告事項について

資料5-2 フィブリノゲン製剤等に関する報告事項について

資料5-3 HIV陽性血液を投与された患者の遡及調査結果について

資料5-4 今般のHIV陽性者献血の事案をうけた検討項目

資料5-5 「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募の評価等結果について(平成25年度)

議題6関連:

資料6-1 平成24年度血液製剤使用実態調査(要点)

資料6-2 平成24年度血液製剤使用実態調査(牧野委員)

資料6-3 平成24年度血液製剤使用実態調査(北澤参考人)

資料6-4 平成24年度血液製剤使用実態調査(田中参考人)

その他:

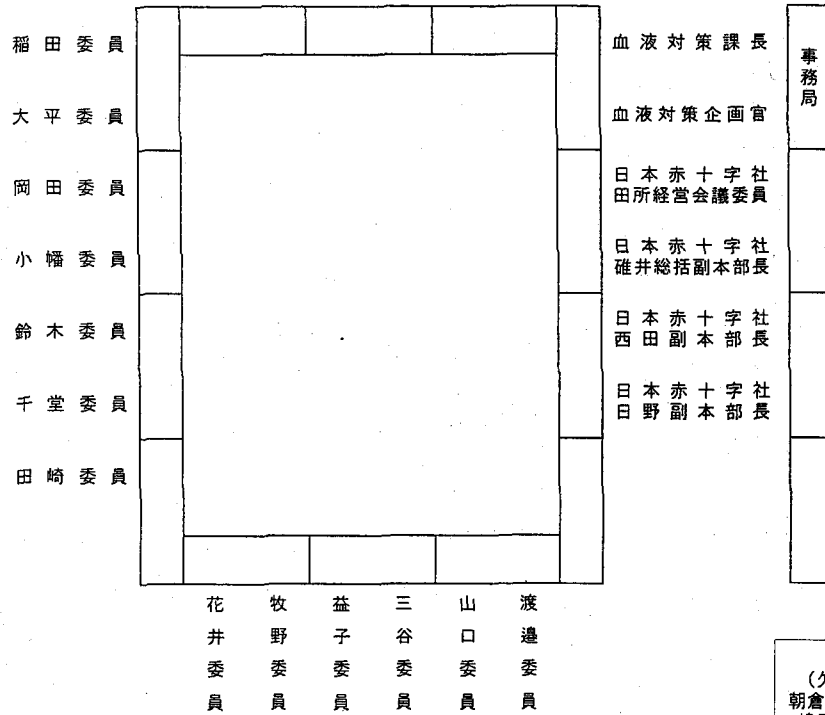
薬事・食品衛生審議会  
血液事業部  
会  
表

平成25年12月25日  
厚生労働省専用第18～20会議室  
午後4時から

血液事業部会 委員名簿

濱部会長代理  
員  
半部  
田会  
委長  
員

速記



(欠席委員6名)  
朝倉委員 大戸委員  
嶋委員 前野委員  
三村委員 吉澤委員

傍聴席

氏名	ふりがな	現職
朝倉 正博	あさくら まさひろ	医療法人社団博学会理事長
稲田 英一	いなだ えいいち	順天堂大学医学部麻酔科学ペインクリニック講座主任教授
大戸 斉	おおと ひとし	福島県立医科大学医学部長
大平 勝美	おおひら かつみ	はばたき福祉事業団理事長
岡田 義昭	おかだ よしあき	国立感染症研究所血液・安全性研究部第一室長
小幡 純子	おばた じゅんこ	上智大学法科大学院 教授
嶋 緑 倫	しま みどり	奈良県立医科大学小児科教授
鈴木 邦彦	すずき くにひこ	公益社団法人日本医師会常任理事
千堂 年昭	せんどう としあき	岡山大学病院薬剤部長・教授
田崎 哲典	たさき てつのり	東京慈恵会医科大学附属病院輸血部長・教授
花井 十伍	はない じゅうご	特定非営利活動法人 ネットワーク医療と人権 理事
○ 濱 口 功	はまぐち いさお	国立感染症研究所血液・安全性研究部長
◎ 半 田 誠	はんた まこと	慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法センター教授
前野 一雄	まえの かずお	国際医療福祉大学医療福祉学部 教授
牧野 茂義	まきの しげよし	国家公務員共済組合連合会虎の門病院輸血部長
益子 邦洋	ましこ くにひろ	日本医科大学千葉北総病院救命救急センター・教授
三谷 絹子	みたに きぬこ	獨協医科大学血液内科教授
三村 優美子	みむら ゆみこ	青山学院大学経営学部教授
山口 照英	やまぐち てるひで	国立医薬品食品衛生研究所生物薬品部研究員
吉澤 浩司	よしざわ ひろし	広島大学名誉教授
渡邊 治雄	わたなべ はるお	国立感染症研究所 所長

(計21名, 氏名五十音順)

◎部会長 ○部会長代理

資料 1

平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画  
の一部改正について

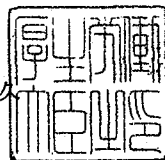
- ・ 諮問書・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
- ・ 平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画の一部改正について・ 2
- ・ 平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画新旧対照表・・・・・・ 4
- ・ PⅡ+Ⅲペーストの費用の積算・・・・・・・・・・・・・・ 6
- ・ PⅡ+Ⅲペーストの製造の概略・・・・・・・・・・・・・・ 7

厚生労働省発薬食1216第58号

平成25年12月16日

薬事・食品衛生審議会会長  
西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮 問 書

平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画の一部を改正する件について、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）第25条第5項の規定に基づき、貴会の意見を求めます。

## 平成25年度の血液製剤の安定供給に関する計画の一部改正について

### 1. 改正の趣旨

- 「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（以下「血液法」という。）（昭和31年法律第160号）第25条第1項の規定に基づき、厚生労働大臣は、毎年度、翌年度の血液製剤の安定供給に関する計画（以下「需給計画」という。）を定めることとされている。
- 血液法25条第2項5号及び血液法施行規則第16条には、需給計画において定める事項として「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その量を含む。」とされている。
- 今般、日本製薬(株)から同社製造の免疫グロブリン製剤「献血グロベニン・I 静注用」の原料が不足し、製造が間に合わず26年6月以降の供給に支障が生じる恐れがあるため、PⅡ+Ⅲペーストの配分の要望があった。
- 平成25年度需給計画（厚生労働省告示第54号）において、PⅡ+Ⅲペーストの標準価格及び配分量を定めていないことから、標準価格及び配分量を定めることとするもの。

### 2. 改正の内容

- 需給計画の「第五 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項」について以下の改正を行う。
  - ・原料血漿の配分について  
「採血事業者」を「採血事業者又は血液製剤の製造販売業者等」に改める
  - ・原料血漿の標準価格に  
(3) PⅡ+Ⅲペースト 1キログラム当たり123,650円 を追加
  - ・日本製薬(株)に配分する原料血漿の種類及び見込量に  
□ PⅡ+Ⅲペースト 三・二万リットル相当 を追加

### 3. 公布日及び適用日

公布日：1月下旬（予定）

適用日：公布の日



改正案	現行
<p>第五 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項</p> <p>一 原料血漿の配分</p> <p>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、第四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、採血事業者又は血液製剤の製造販売業者等が原料血漿を血液製剤の製造販売業者等に販売する際の標準価格及び配分量を次のとおり規定する。</p> <p>1 原料血漿の標準価格は、(1)から(3)までに掲げる原料血漿の種類ごとに、それぞれ(1)から(3)までに定めるとおりとする</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) (略)</p> <p>(3) P II + III ペースト 一キログラム当たり二二三、六五〇円</p> <p>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。</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 日本製薬株式会社</p>	<p>第五 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項</p> <p>一 原料血漿の配分</p> <p>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、第四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販売する際の標準価格及び配分量を次のとおり規定する。</p> <p>1 原料血漿の標準価格は、(1)から(2)までに掲げる原料血漿の種類ごとに、それぞれ(1)から(2)までに定めるとおりとする</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) (略)</p> <p>(1) (略)</p> <p>(2) 日本製薬株式会社</p>

(参考)

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（抄）

25条 厚生労働大臣は、基本方針に基づき、毎年度、翌年度の血液製剤（用法、効能及び効果について血液製剤と代替性のある医薬品を含み、厚生労働省令で定める血液製剤を除く。以下この条及び次条において同じ。）の安定供給に関する計画（以下「需給計画」という。）を定めるものとする。

2 需給計画は、次に掲げる事項について定めるものとする。

- 一 当該年度に必要と見込まれる血液製剤の種類及び量
- 二 当該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
- 三 当該年度に確保されるべき原料血漿の量の目標
- 四 当該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
- 五 その他原料血漿の有効利用に関する重要事項

3～4 (略)

5 厚生労働大臣は、需給計画を定め、又はこれを変更しようとするときは、あらかじめ、薬事・食品衛生審議会の意見を聴くものとする。

6 厚生労働大臣は、需給計画を定め、又はこれを変更したときは、遅滞なく、これを公表するものとする。

7 (略)

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（抄）

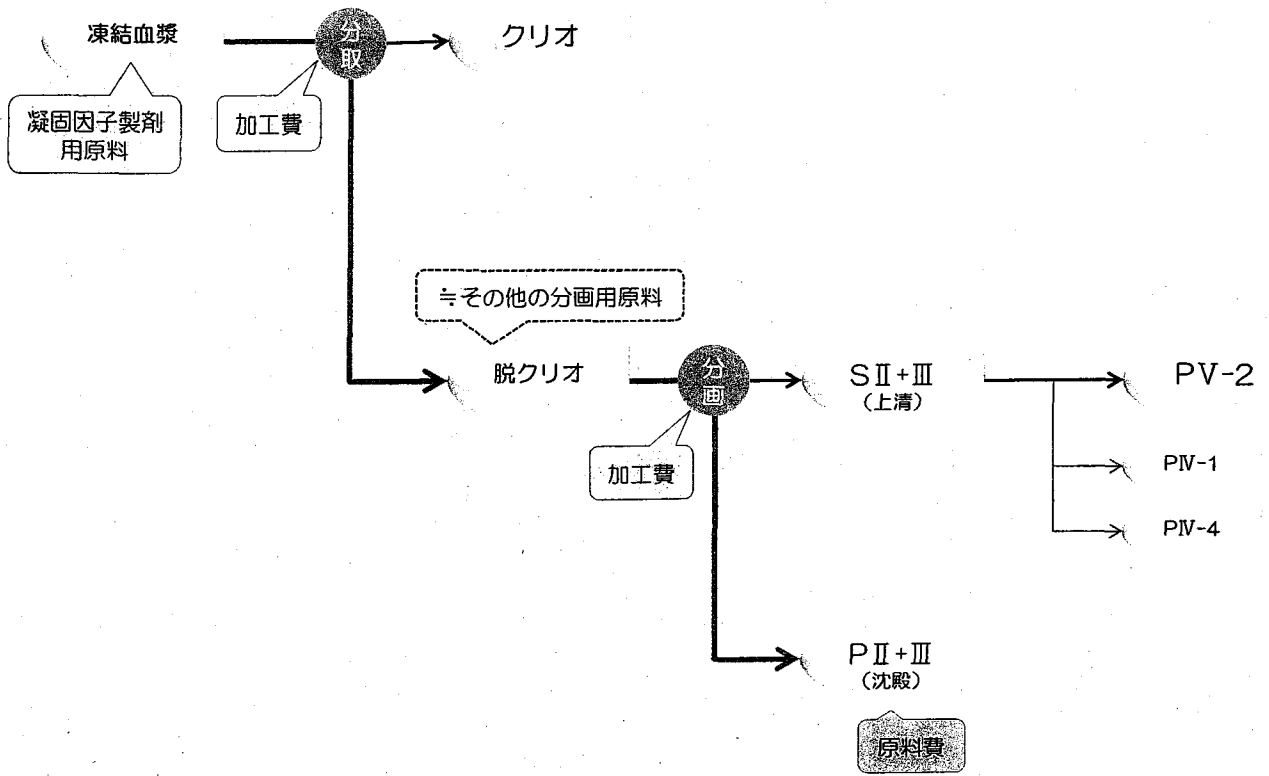
16条 法25条第2項第5号に規定するその他原料血漿の有効利用に関する重要事項は、原料血漿を血液製剤（法25条第1項に規定する血液製剤をいう。以下同じ。）の製造販売業者又は製造業者（以下「製造販売業者等」という。）に配分する際の標準価格及びその量を含むものとする。

(調) 11	(調) 11
(調) ③	(調) ③
(調) 1	(調) 1

**P II + IIIペーストの費用の積算**

区 分	金額(円/Kg)	内 容
製造原価		<p><b>原料費</b></p> <p>原料血漿費</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・その他の分画用原料血漿標準価格=9,720円</li> <li>・脱クリオ血漿の製造原価は、凝固因子製剤用原料血漿価格の一定割合と脱クリオ工程加工費  <math>\blacksquare</math> 円/Lの <math>\blacksquare</math> %から構成されるものとして、その他の分画用原料血漿標準価格 と同一とした</li> <li>・脱クリオ血漿製造原価=9,720円/L</li> <li>・P II + IIIの製造原価のうちの原料費は、P II + IIIとS II + IIIから製造される製品の価値に基づき、  P II + III側への原料費配賦率を <math>\blacksquare</math> %とした</li> <li>・原料費 = (脱クリオ血漿製造原価 - 脱クリオ工程加工費 × <math>\blacksquare</math> %) × <math>\blacksquare</math> % ÷ 収率 <math>\blacksquare</math> Kg/L  = <math>\blacksquare</math> 円/Kg</li> </ul>
		<p><b>間接材料費</b></p> <p>薬品(水酢酸、酢酸ナトリウム等)  試薬(硫酸、硫酸アンモニウム等)  準備消耗品(試験管、包装資材、ラベル等)</p>
		<p><b>人件費</b></p> <p>製造職員の給与・賞与・法定福利費等</p>
		<p><b>減価償却費</b></p> <p>減価償却費</p>
		<p><b>その他経費</b></p> <p>光熱水費  機器保守点検費  機器リース代  機器修繕費</p>
	123,341	
販売管理費		<p><b>輸送費</b></p> <p>出荷先への輸送費</p>
	307	
	307	
<b>合 計 (税込)</b>	123,648 → 123,650	

# P II+IIIペーストの製造の概略



平成26年度の血液製剤の安定供給に関する計画（案）  
について

- ・ 平成26年度の血液製剤の安定供給に関する計画（需給計画）（案）・・・ 1
- ・ 平成26年度の原料血漿確保目標量（案）について・・・ 8
- ・ 平成26年度都道府県別原料血漿確保目標量（事務局案）について・・・ 11
- ・ 平成24年度需給計画の実施状況（報告）・・・ 13
- ・ 平成25年度需給計画の上半期（4月～9月）の実施状況（報告）・・・ 16

<参考>

- ・ 需給計画の状況（平成24年度～平成26年度）・・・ 18
- ・ 平成26年度需要見込関連表度・・・ 19
- ・ 血漿分画製剤の自給率の推移（供給量ベース）・・・ 20
- ・ アルブミン製剤の供給量（遺伝子組換え型含む）と自給率・・・ 22
- ・ 免疫グロブリン製剤の供給量と自給率・・・ 23
- ・ 血液凝固第Ⅷ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・・・ 24

## 平成26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26年度に必要と見込まれる血液製剤の種類及び量

平成26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26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26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26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26年度に確保されるべき原料血漿の量の目標は、92万リットルとする。

### 第4 平成26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26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(2)までに掲げる原料血漿の種類ごとに、それぞれ(1)から(2)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

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 20.0万L  
 ロ その他の分画用 14.0万L  
 (2) 日本製薬株式会社  
 イ その他の分画用 25.5万L  
 (3) 一般社団法人日本血液製剤機構  
 イ 凝固因子製剤用 32.5万L  
 ロ その他の分画用 3.0万L

(注)

- 1 「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。  
 2 「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。

2 血液製剤の安定供給の確保のために望ましい在庫

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26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
アルブミン	25% 50ml 1瓶	3,044,600
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	6,000
組織接着剤	cm <sup>2</sup>	12,779,400
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	568,500
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	94,900
インヒビター製剤	延人数	30,100
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	142,300
トロンピン	10000単位 1瓶	15,400
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,880,300
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	17,300
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	11,400
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	59,300
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位 1瓶	421,400
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	3,400
ヘミン	0.25g 1管	100

(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26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				25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	1,804,100	1,345,400	0	3,149,500	593,400	3,742,900
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	8,200	—	—	8,200	1,800	10,000
組織接着剤	cm <sup>3</sup>	5,825,000	6,700,100	—	12,525,100	2,578,700	15,103,800
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	85,000	—	484,000	569,000	225,700	794,700
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	36,400	—	64,200	100,600	30,600	131,200
インヒビター製剤	延人数	—	5,600	22,600	28,200	10,100	38,300
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	1瓶	—	154,000	—	154,000	18,300	172,300
トロンピン	10000単位 1瓶	33,600	—	—	33,600	11,800	45,400
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,826,500	127,000	—	1,953,500	381,900	2,335,400
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	400	12,200	—	12,600	11,800	24,400
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	—	15,000	—	15,000	8,700	23,700
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	—	51,200	—	51,200	46,700	97,900
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位 1瓶	442,800	—	—	442,800	89,600	532,400
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	0	—	—	0	600	600
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	39,700	—	—	39,700	12,200	51,900
乾燥濃縮人CI-インアクチベーター	1瓶	—	4,000	—	4,000	1,000	5,000
ヘミン	0.25g 1管	—	—	—	100	100	200

(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) 「25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26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	1,804,100
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	8,200
組織接着剤	cm <sup>3</sup>	5,825,000
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	85,000
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	36,400
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
トロンピン	10000単位 1瓶	33,600
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,826,500
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ピン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	0
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	39,700
乾燥濃縮人CI-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Ⅸ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
トロンピン(人由来)	トロンピン(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 乾燥ヘプシ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。

## 平成26年度の原料血漿確保目標量(案)について

## 【平成26年度確保目標量】

92万Lとする。

## 1. 需給計画の実施状況等

血液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。

24年度においては、確保目標量を95万Lと定め、確保量は95.6万Lであった。

25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、原料血漿確保目標量を92万Lとしたところである。

26年度においても、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、原料血漿確保目標量を92万Lとした。

## 2. 平成26年度の原料血漿受入希望量

血液製剤の製造販売業者等の原料血漿受入希望量は、25年度と比較すると、その他の分画製剤用は増加したものの、凝固因子製剤用は製造販売業者等に一定量の在庫が保有されていることから減じたものである。

	26年度希望量	25年度希望量
凝固因子製剤用	52.5万L	(54.8万L)
その他の分画製剤用	42.5万L	(37.2万L)

## 各製造販売業者等の受入希望量

製造販売業者等	凝固因子製剤用	その他の分画製剤用
(財)化学及血清療法研究所	20.0	14.0
日本製薬(株)	0	25.5
(社)日本血液製剤機構	32.5	3.0
合 計	52.5	42.5

## 3. 原料血漿確保目標量の計算

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  
凝固因子製剤用    その他の分画製剤用    在庫量    原料血漿必要量  
52.5万L    +    42.5万L    -    3万L    =    92万L



(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	20年度
原料血漿確保目標量	108.0	94.0	90.0	93.0	97.0	100.0
原料血漿確保実績量	102.5	94.2	94.5	92.9	94.2	102.3
原料血漿の配分量	107.4	91.4	89.9	96.2	98.8	99.8

	21年度	22年度	23年度	24年度	25年度	26年度(案)
原料血漿確保目標量	100.0	96.0	95.0	95.0	92.0	92.0
原料血漿確保実績量	104.9	99.6	95.7	95.6		
原料血漿の配分量	99.3	95.6	98.4	97.2		

(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		
		24年度実績	25年度見込	26年度見込
アルブミン	25%50ml 1瓶	1,656,600	1,835,700	1,804,100
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	6,700	7,500	8,200
組織接着剤	cm <sup>2</sup>	5,599,700	6,320,000	5,825,000
血液凝固第Ⅷ因子	1000単位 1瓶	66,200	90,700	85,000
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子	1000単位 1瓶	34,100	45,600	36,400
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
トロンピン(人由来)	10000単位 1瓶	17,200	12,600	33,600
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,661,600	1,769,900	1,826,500
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	600	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ピンⅢ	500単位 1瓶	403,100	439,000	442,800
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	300	0	0
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	32,700	46,400	39,700
乾燥濃縮人C1-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。

平成26年度都道府県別原料血漿確保目標量（事務局案）について

算出の考え方

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算出（試算①）

- (1) 昼間人口比率により、26年度の原料血漿確保目標量の半数(46万L)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(46万L)を按分で割当て
- (3) 上記の合計を目標量とする。

2. 25年度目標量に26年度目標量の伸び率を乗じて算出（試算②）

26年度の伸び率

$$92万L / 92万L = 100.0\%$$

3. 試算①の目標量を基準に、試算②の目標量を踏まえ、都道府県別の目標量とする。

平成26年度原料血漿確保目標量（事務局案）（92万L）

	平成24年度 確保実績 (mL)	平成25年度 目標量 (L)	26年度目標量 試算①		26年度目標量 試算②		試算①と②の差	平成26年度確保 目標量の都道府 県別割り当て(L)	備考
			平成22年国勢 調査データによる 目標量試算	平成25年度目 標量 × 92/92	試算①に対する 割合				
1 北海道	41,457,171	39,536	39,517	39,536	100.0%	-19	39,517		
2 青森県		9,742	9,746	9,742	100.0%	4	9,746		
3 岩手県	宮城県に合算	9,296	9,297	9,296	100.0%	1	9,297		
4 宮城県	71,095,091	16,939	16,956	16,939	99.9%	17	16,956		
5 秋田県		7,541	7,537	7,541	100.1%	-5	7,537		
6 山形県	宮城県に合算	8,148	8,152	8,148	100.0%	4	8,152		
7 福島県		14,296	14,310	14,296	99.9%	14	14,310		
8 茨城県	埼玉県に合算	21,125	21,127	21,125	100.0%	2	21,127		
9 栃木県	203,344	14,413	14,421	14,413	99.9%	7	14,421		
10 群馬県	埼玉県に合算	14,336	14,338	14,336	100.0%	2	14,338		
11 埼玉県	137,975,929	49,861	49,823	49,861	100.1%	-37	49,823		
12 千葉県	東京都に合算	42,746	42,694	42,746	100.1%	-51	42,694		
13 東京都	161,175,304	105,582	105,560	105,582	100.0%	-22	105,560		
14 神奈川県	63,487,738	63,504	63,506	63,504	100.0%	2	63,506		
15 新潟県	埼玉県に合算	16,730	16,737	16,730	100.0%	7	16,737		
16 富山県	石川県に合算	7,702	7,693	7,702	100.1%	-9	7,693		
17 石川県	23,128,675	8,339	8,341	8,339	100.0%	2	8,341		
18 福井県	石川県に合算	5,664	5,669	5,664	99.9%	5	5,669		
19 山梨県	東京都に合算	6,100	6,103	6,100	99.9%	3	6,103		
20 長野県	埼玉県に合算	15,057	15,054	15,057	100.0%	-4	15,054		
21 岐阜県	愛知県に合算	14,499	14,502	14,499	100.0%	2	14,502		
22 静岡県		26,841	26,830	26,841	100.0%	-12	26,830		
23 愛知県	109,012,982	54,209	54,248	54,209	99.9%	39	54,248		
24 三重県	愛知県に合算	13,053	13,049	13,053	100.0%	-3	13,049		
25 滋賀県	兵庫県に合算	9,989	10,004	9,989	99.8%	15	10,004		
26 京都府	大阪府に合算	18,976	18,959	18,976	100.1%	-16	18,959		
27 大阪府	109,990,158	65,468	65,423	65,468	100.1%	-45	65,423		
28 兵庫県	39,725,565	39,229	39,225	39,229	100.0%	-3	39,225		
29 奈良県		9,519	9,511	9,519	100.1%	-8	9,511		
30 和歌山県	大阪府に合算	6,936	6,930	6,936	100.1%	-6	6,930		
31 鳥取県	岡山県に合算	4,119	4,121	4,119	100.0%	2	4,121		
32 島根県	広島県に合算	4,943	4,942	4,943	100.0%	0	4,942		
33 岡山県	10,259,988	13,709	13,709	13,709	100.0%	0	13,709		
34 広島県	46,279,231	20,364	20,363	20,364	100.0%	-1	20,363		
35 山口県	広島県に合算	10,097	10,084	10,097	100.1%	-13	10,084		
36 徳島県	香川県に合算	5,497	5,497	5,497	100.0%	0	5,497		
37 香川県	28,337,243	6,977	6,976	6,977	100.0%	-1	6,976		
38 愛媛県		10,056	10,053	10,056	100.0%	-3	10,053		
39 高知県		5,305	5,297	5,305	100.2%	-8	5,297		
40 福岡県	103,990,055	36,530	36,553	36,530	99.9%	22	36,553		
41 佐賀県		5,993	6,006	5,993	99.8%	13	6,006		
42 長崎県		9,999	10,009	9,999	99.9%	10	10,009		
43 熊本県		12,721	12,734	12,721	99.9%	13	12,734		
44 大分県	福岡県に合算	8,391	8,388	8,391	100.0%	-3	8,388		
45 宮崎県		7,961	7,970	7,961	99.9%	9	7,970		
46 鹿児島県		11,901	11,916	11,901	99.9%	15	11,916		
47 沖縄県	10,037,813	10,064	10,122	10,064	99.4%	58	10,122		
計	956,156,287	920,000	920,000	920,000			920,000		

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。

注) 栃木県はH24.4月から埼玉県に合算(製造所閉鎖時の処理都合により実績計上分あり)。

注) 岡山県はH24.10月から広島県に合算。

## 平成24年度需給計画の実施状況（報告）

平成24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24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6製剤で目標量を上回った若しくは目標量と同量だったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：86.8% 人免疫グロブリン：95.6%

血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を含む）：104.7%

### 2. 平成24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3製剤で目標量を上回った若しくは目標量と同量だったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：86.1% 人免疫グロブリン：98.6%

血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を除く）：86.8%

### 3. 平成24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7製剤で見込量を上回った若しくは見込量と同量だったが、他は及ばなかった。

主要3製剤

アルブミン：90.1% 人免疫グロブリン：97.4%

血液凝固第Ⅷ因子（遺伝子組換え型を含む）：120.5%

### 4. 平成24年度の原料血漿確保目標量と実績

- 平成24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 95.0万リットル

確保量 95.6万リットル（達成率100.6%）

## 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
一般財団法人化学及血清療法研究所		
凝固因子製剤用	15.0万リットル	15.0万リットル
その他の分画用	14.0万リットル	16.6万リットル
日本製薬株式会社		
その他の分画用	14.0万リットル	14.0万リットル
中間原料(PⅡ+Ⅲ)	8.0万リットル相当	8.1万リットル相当
株式会社ベネシス／一般社団法人日本血液製剤機構		
凝固因子製剤用	—	14.0万リットル
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	20.3万リットル相当
中間原料(PIV-4)	5.2万リットル相当	5.7万リットル相当

別表

平成24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(供給へ-)	
		①計	②うち国産原料		23年度	24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	25%50ml(瓶)	2,772,200 (86.8%)	1,656,600 (86.1%)	2,855,700 (90.1%)	58.5%	59.6%
		3,193,400	1,924,800	3,171,100		
乾燥人フィブリノゲン	1g	6,700 (121.8%)	6,700 (121.8%)	6,500 (116.1%)	100.0%	100.0%
		5,500	5,500	5,600		
組織接着剤	接着面積 (cm2)	11,888,000 (92.4%)	5,599,700 (91.9%)	11,182,300 (91.3%)	47.4%	45.4%
		12,848,200	6,090,000	12,248,500		
血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	470,700 (104.7%)	86,200 (86.8%)	505,900 (120.5%)	19.0%	16.7%
		449,700	76,300	419,800		
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	64,500 (65.0%)	34,100 (73.2%)	78,300 (95.5%)	56.7%	45.7%
		99,300	46,600	82,000		
インヒビター製剤	延べ人数(人)	33,500 (183.1%)	0	25,400 (145.1%)	0.0%	0.0%
		18,300	0	17,500		
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第ⅩⅢ因子	(瓶)	100,500 (73.9%)	0	123,700 (98.2%)	0.0%	0.0%
		136,000	0	126,000		
トロンピン(人由来)	10000単位(瓶)	17,200 (78.9%)	17,200 (78.9%)	21,900 (102.8%)	100.0%	100.0%
		21,800	21,800	21,300		
人免疫グロブリン	2.5g瓶(瓶)	1,723,400 (95.6%)	1,661,600 (98.6%)	1,692,200 (97.4%)	95.3%	95.7%
		1,801,900	1,684,900	1,737,800		
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(瓶)	15,100 (101.3%)	600 (150.0%)	16,200 (90.5%)	2.0%	2.2%
		14,900	400	17,900		
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	16,700 (132.5%)	0	11,900 (103.5%)	0.0%	0.0%
		12,600	0	11,500		
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(瓶)	50,200 (63.5%)	0	55,700 (82.8%)	0.0%	0.0%
		79,000	0	67,300		
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(瓶)	403,100 (91.0%)	403,100 (91.0%)	409,100 (93.4%)	100.0%	100.0%
		442,800	442,800	438,000		
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(瓶)	300 (100.0%)	300 (100.0%)	300 (100.0%)	100.0%	100.0%
		300	300	300		
人ハプトグロビン	2000単位(瓶)	32,700 (83.0%)	32,700 (83.0%)	41,300 (103.3%)	100.0%	100.0%
		39,400	39,400	40,000		
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(瓶)	2,000 (62.5%)	0	1,500 (51.7%)	0.0%	0.0%
		3,200	0	2,900		

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25年度需給計画の上半期(4月~9月)の実施状況(報告)

平成25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25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25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25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(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25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 92.0万リットル

確保量 48.1万リットル(達成率52.3%)

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。

別表

平成25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)

製剤名	換算規格・単位	製造・輸入量		③供給量	自給率(供給へス)	
		①計	②うち国産原料		24年度	25年度(上半期)
		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	25%50m(瓶)	1,307,400 (42.8%) 3,070,900	676,300 (36.8%) 1,835,700	1,334,600 (44.1%) 3,028,200	59.6%	57.6%
乾燥人フィブリノゲン	1g	3,000 (40.0%) 7,500	3,000 (40.0%) 7,500	3,000 (46.2%) 6,500	100.0%	100.0%
組織接着剤	接着面積(cm2)	6,703,100 (49.4%) 13,558,400	3,123,000 (49.4%) 6,320,000	6,605,800 (52.9%) 12,492,100	45.4%	47.5%
血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	299,100 (58.8%) 508,700	48,100 (53.0%) 90,700	271,000 (53.5%) 506,500	16.7%	15.3%
乾燥濃縮人血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(瓶)	62,100 (64.5%) 96,300	25,600 (56.1%) 45,600	46,100 (51.8%) 89,000	45.7%	43.1%
インヒビター製剤	延べ人数(人)	7,600 (32.3%) 23,500	0	15,300 (61.2%) 25,000	0.0%	0.0%
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第三Ⅷ因子	(瓶)	111,800 (84.7%) 132,000	0	60,400 (51.6%) 117,100	0.0%	0.0%
トロンピン(人由来)	10000単位(瓶)	27,300 (216.7%) 12,600	27,300 (216.7%) 12,600	11,800 (68.6%) 17,200	100.0%	100.0%
人免疫グロブリン	2.5g瓶(瓶)	888,500 (47.9%) 1,856,100	850,800 (48.1%) 1,769,900	872,100 (48.4%) 1,800,700	95.7%	95.8%
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(瓶)	4,400 (28.9%) 15,200	0 (0.0%) 400	8,700 (49.4%) 17,600	2.2%	2.0%
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	5,300 (37.1%) 14,300	0	6,200 (54.9%) 11,300	0.0%	0.0%
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(瓶)	26,900 (43.5%) 61,800	0	33,700 (49.9%) 67,600	0.0%	0.0%
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(瓶)	231,500 (52.7%) 439,000	231,500 (52.7%) 439,000	198,400 (46.1%) 430,000	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 (100.0%) 200	100.0%	100.0%
人ハプトグロビン	2000単位(瓶)	27,200 (58.6%) 46,400	27,200 (58.6%) 46,400	20,300 (50.8%) 40,000	100.0%	100.0%
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(瓶)	0 (0.0%) 800	0 0	1,000 (71.4%) 1,400	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24年度～平成26年度)

製剤名	換算規格	平成24年度		平成25年度		平成26年度	
		実績	計画	実績	計画	実績	計画
アルブミン	25%50m(1瓶)	1,307,400	3,070,900	1,334,600	3,028,200	1,334,600	3,028,200
乾燥人フィブリノゲン	1g	3,000	7,500	3,000	7,500	3,000	7,500
組織接着剤	接着面積(1cm2)	6,703,100	13,558,400	6,605,800	12,492,100	6,605,800	12,492,100
血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	299,100	508,700	271,000	506,500	271,000	506,500
乾燥濃縮人血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	62,100	96,300	46,100	89,000	46,100	89,000
インヒビター製剤	延べ人数(1人)	7,600	23,500	15,300	25,000	15,300	25,000
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第三Ⅷ因子	(1瓶)	111,800	132,000	60,400	117,100	60,400	117,100
トロンピン(人由来)	10000単位(1瓶)	27,300	12,600	11,800	17,200	11,800	17,200
人免疫グロブリン	2.5g瓶(1瓶)	888,500	1,856,100	872,100	1,800,700	872,100	1,800,700
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(1瓶)	4,400	15,200	8,700	17,600	8,700	17,600
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	5,300	14,300	6,200	11,300	6,200	11,300
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(1瓶)	26,900	61,800	33,700	67,600	33,700	67,600
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(1瓶)	231,500	439,000	198,400	430,000	198,400	430,000
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(1瓶)	0	0	200	200	200	200
人ハプトグロビン	2000単位(1瓶)	27,200	46,400	20,300	40,000	20,300	40,000
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(1瓶)	0	800	1,000	1,400	1,000	1,400

製剤名	換算規格	平成24年度		平成25年度		平成26年度	
		実績	計画	実績	計画	実績	計画
アルブミン	25%50m(1瓶)	1,307,400	3,070,900	1,334,600	3,028,200	1,334,600	3,028,200
乾燥人フィブリノゲン	1g	3,000	7,500	3,000	7,500	3,000	7,500
組織接着剤	接着面積(1cm2)	6,703,100	13,558,400	6,605,800	12,492,100	6,605,800	12,492,100
血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	299,100	508,700	271,000	506,500	271,000	506,500
乾燥濃縮人血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	62,100	96,300	46,100	89,000	46,100	89,000
インヒビター製剤	延べ人数(1人)	7,600	23,500	15,300	25,000	15,300	25,000
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第三Ⅷ因子	(1瓶)	111,800	132,000	60,400	117,100	60,400	117,100
トロンピン(人由来)	10000単位(1瓶)	27,300	12,600	11,800	17,200	11,800	17,200
人免疫グロブリン	2.5g瓶(1瓶)	888,500	1,856,100	872,100	1,800,700	872,100	1,800,700
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(1瓶)	4,400	15,200	8,700	17,600	8,700	17,600
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	5,300	14,300	6,200	11,300	6,200	11,300
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(1瓶)	26,900	61,800	33,700	67,600	33,700	67,600
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(1瓶)	231,500	439,000	198,400	430,000	198,400	430,000
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(1瓶)	0	0	200	200	200	200
人ハプトグロビン	2000単位(1瓶)	27,200	46,400	20,300	40,000	20,300	40,000
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(1瓶)	0	800	1,000	1,400	1,000	1,400

製剤名	換算規格	平成24年度		平成25年度		平成26年度	
		実績	計画	実績	計画	実績	計画
アルブミン	25%50m(1瓶)	1,307,400	3,070,900	1,334,600	3,028,200	1,334,600	3,028,200
乾燥人フィブリノゲン	1g	3,000	7,500	3,000	7,500	3,000	7,500
組織接着剤	接着面積(1cm2)	6,703,100	13,558,400	6,605,800	12,492,100	6,605,800	12,492,100
血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	299,100	508,700	271,000	506,500	271,000	506,500
乾燥濃縮人血液凝固第四因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位(1瓶)	62,100	96,300	46,100	89,000	46,100	89,000
インヒビター製剤	延べ人数(1人)	7,600	23,500	15,300	25,000	15,300	25,000
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第三Ⅷ因子	(1瓶)	111,800	132,000	60,400	117,100	60,400	117,100
トロンピン(人由来)	10000単位(1瓶)	27,300	12,600	11,800	17,200	11,800	17,200
人免疫グロブリン	2.5g瓶(1瓶)	888,500	1,856,100	872,100	1,800,700	872,100	1,800,700
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位(1瓶)	4,400	15,200	8,700	17,600	8,700	17,600
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍	5,300	14,300	6,200	11,300	6,200	11,300
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位(1瓶)	26,900	61,800	33,700	67,600	33,700	67,600
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位(1瓶)	231,500	439,000	198,400	430,000	198,400	430,000
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位(1瓶)	0	0	200	200	200	200
人ハプトグロビン	2000単位(1瓶)	27,200	46,400	20,300	40,000	20,300	40,000
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	500倍(1瓶)	0	800	1,000	1,400	1,000	1,400

(平成24年度) 製造・輸入量

製剤名	数量
①計	15,071L
②うち国産原料	14,071L
③供給量	14,071L

(平成25年度) 製造・輸入量

製剤名	数量
①計	19,071L
②うち国産原料	18,071L
③供給量	18,071L

(平成26年度) 製造・輸入量

製剤名	数量
①計	20,071L
②うち国産原料	19,071L
③供給量	19,071L

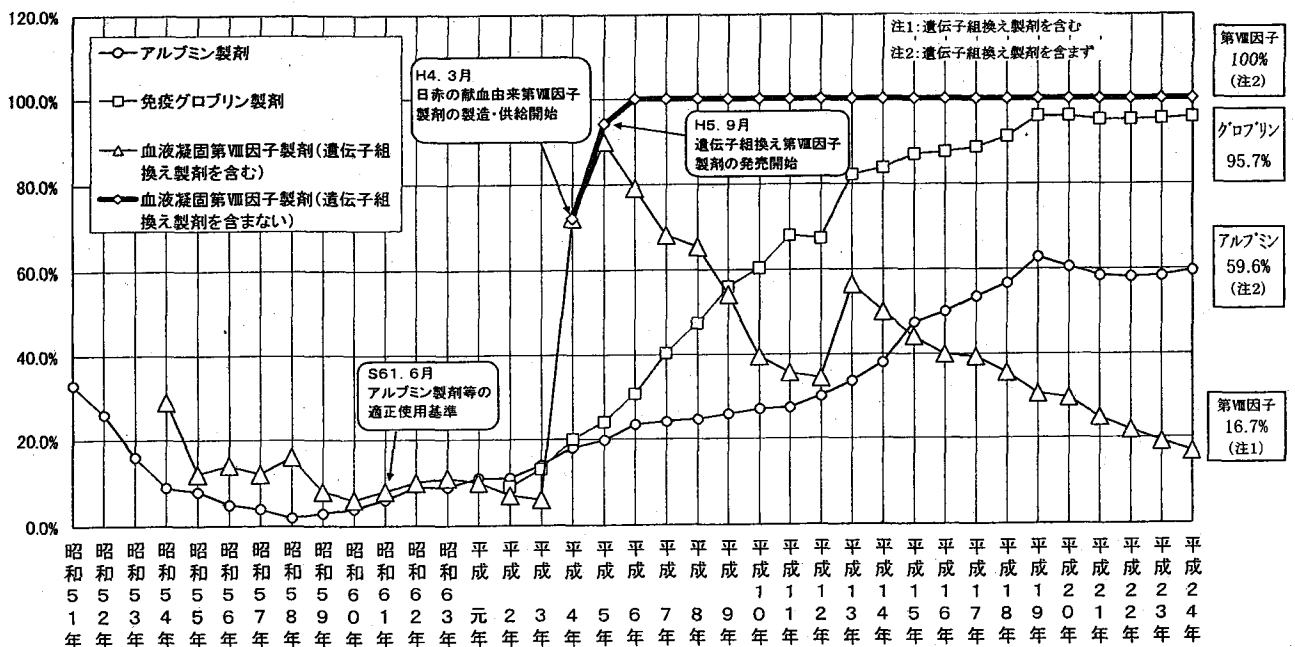
平成26年度需要見込関連表

種類	換算規格	A	B	C	D=B+C	E	F=D-E	G
		H25年度 供給見込(※)	H25年度末 在庫見込	H26年度製造 輸入見込量	H26年度 供給可能量	H26年度 需要見込量	H26年度末 在庫見込量	在庫量 (ヶ月分)
アルブミン	25% 50ml 1瓶	2,669,300	593,400	3,149,500	3,742,900	3,044,600	698,300	2.8
乾燥人フィブリノゲン	1g 1瓶	6,100	1,800	8,200	10,000	6,000	4,000	8.0
組織接着剤	cm <sup>2</sup>	13,211,600	2,578,700	12,525,100	15,103,800	12,779,400	2,324,400	2.2
血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え型含む)	1000単位 1瓶	541,900	225,700	569,000	794,700	568,500	226,200	4.8
乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子(複合体含む)	1000単位 1瓶	92,300	30,600	100,600	131,200	94,900	36,300	4.6
インヒビター製剤	延人数	30,500	10,100	28,200	38,300	30,100	8,200	3.3
ヒト血漿由来乾燥血液凝固第Ⅷ因子	1瓶	120,800	18,300	154,000	172,300	142,300	30,000	2.5
トロンピン(人由来)	10000単位 1瓶	23,600	11,800	33,600	45,400	15,400	30,000	23.4
人免疫グロブリン	2.5g 1瓶	1,744,300	381,900	1,953,500	2,335,400	1,880,300	455,100	2.9
抗HBs人免疫グロブリン	1000単位 1瓶	17,400	11,800	12,600	24,400	17,300	7,100	4.9
乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	1000倍 1瓶	12,400	8,700	15,000	23,700	11,400	12,300	12.9
抗破傷風人免疫グロブリン	250単位 1瓶	67,500	46,700	51,200	97,900	59,300	38,600	7.8
乾燥濃縮人アンチトロンピンⅢ	500単位 1瓶	396,900	89,600	442,800	532,400	421,400	111,000	3.2
乾燥濃縮人活性化プロテインC	2500単位 1瓶	400	600	0	600	300	300	12.0
人ハプトグロビン	2000単位 1瓶	40,700	12,200	39,700	51,900	40,000	11,900	3.6
乾燥濃縮人C1-インアクチベーター	1瓶	2,000	1,000	4,000	5,000	3,400	1,600	5.6
ヘミン	0.25g 1管	200	100	100	200	100	100	12.0

※平成25年4月～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

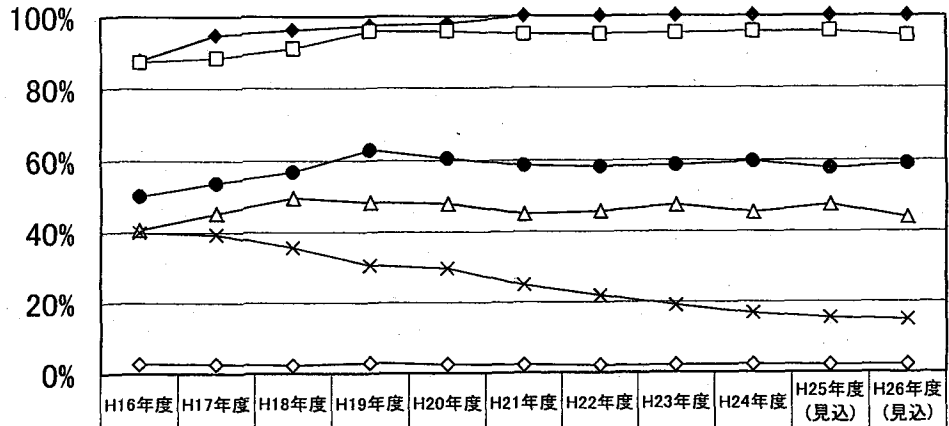
自給率

血漿分画製剤の自給率の推移1 (供給量ベース)



注) 平成9年以前は年次、平成10年以降は年度

## 血漿分画製剤の自給率の推移2（供給量ベース）



	H16年度	H17年度	H18年度	H19年度	H20年度	H21年度	H22年度	H23年度	H24年度	H25年度(見込)	H26年度(見込)
◆ 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ	88.0%	94.9%	96.3%	97.4%	98.1%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
□ 人免疫グロブリン	87.5%	88.6%	91.2%	95.9%	95.9%	95.1%	95.1%	95.3%	95.7%	95.8%	94.5%
△ 組織接着剤	40.7%	45.3%	49.6%	48.3%	47.9%	45.0%	45.7%	47.4%	45.4%	47.5%	43.9%
× 血液凝固第Ⅷ因子(遺伝子組換え製剤を含む)	39.9%	39.3%	35.6%	30.5%	29.6%	24.8%	21.8%	19.0%	16.7%	15.3%	14.8%
● アルブミン(遺伝子組換え製剤を含まない)	50.2%	53.7%	56.8%	62.8%	60.5%	58.5%	58.2%	58.5%	59.6%	57.6%	58.9%
◇ 抗HBs人免疫グロブリン	2.7%	2.6%	2.2%	2.8%	2.4%	2.2%	2.0%	2.0%	2.2%	2.0%	2.1%

※ H25年度(見込)は、平成25年4～9月の供給実績値より算出(×12月/6月)

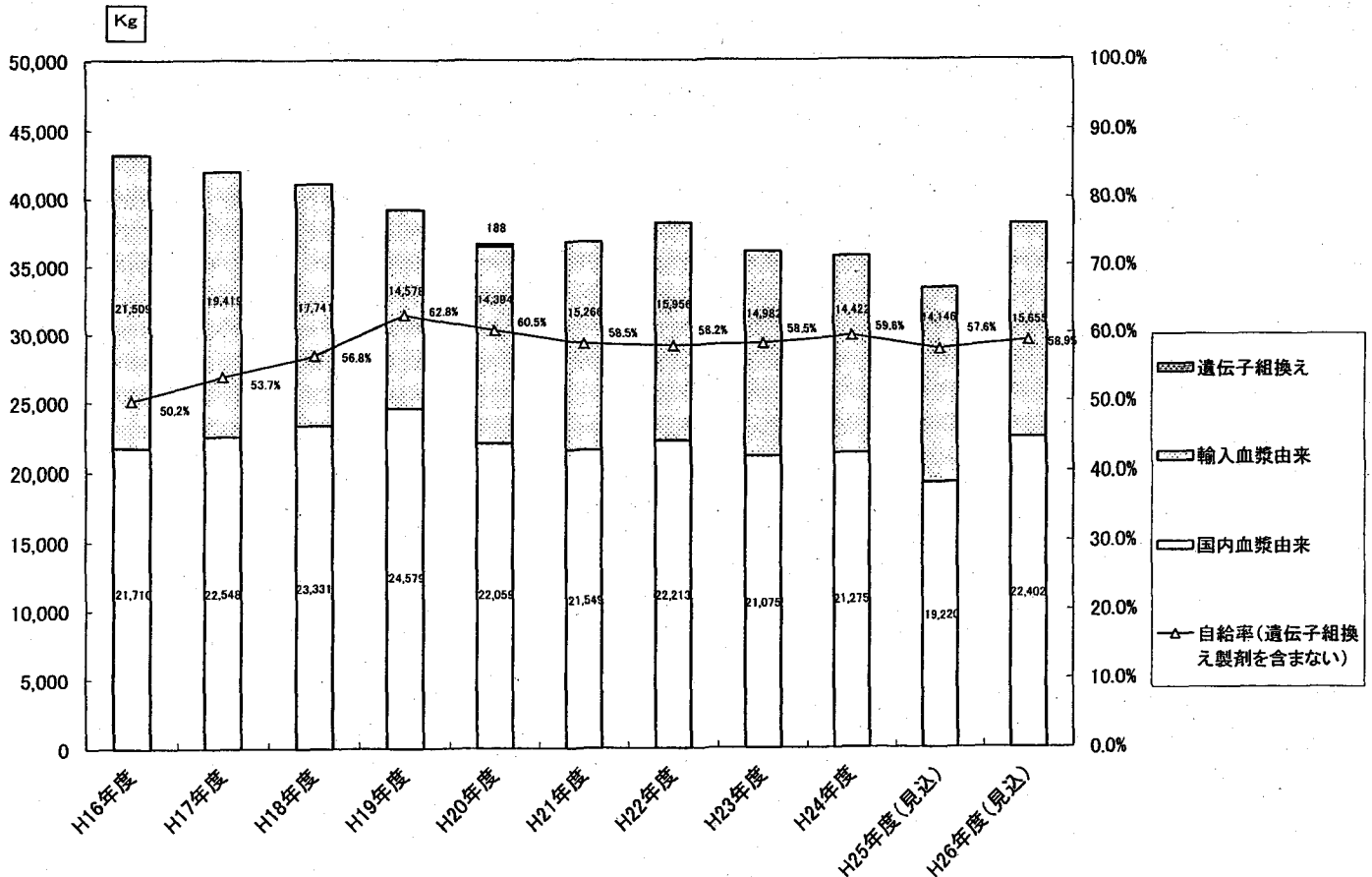
自給率100%のもの

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Ⅸ因子(複合体含む、血液由来に限る)、トロンピン、乾燥濃縮人活性化プロテインC、人ハプトグロビン、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ

自給率0%のもの

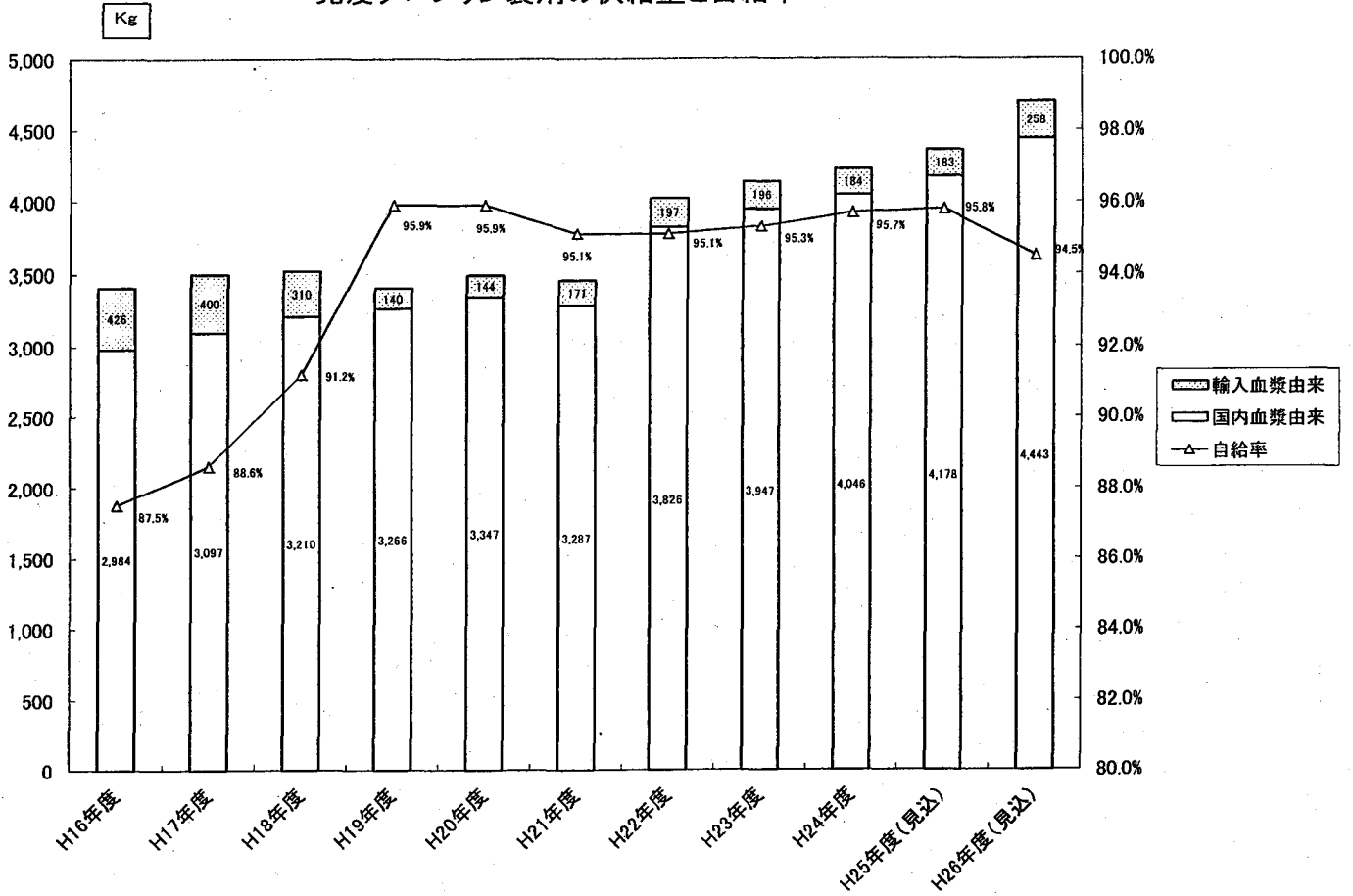
インヒター製剤、乾燥濃縮血液凝固第Ⅹ因子、乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン、抗破傷風人免疫グロブリン、乾燥濃縮人C1-インアクター

## アルブミン製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と自給率



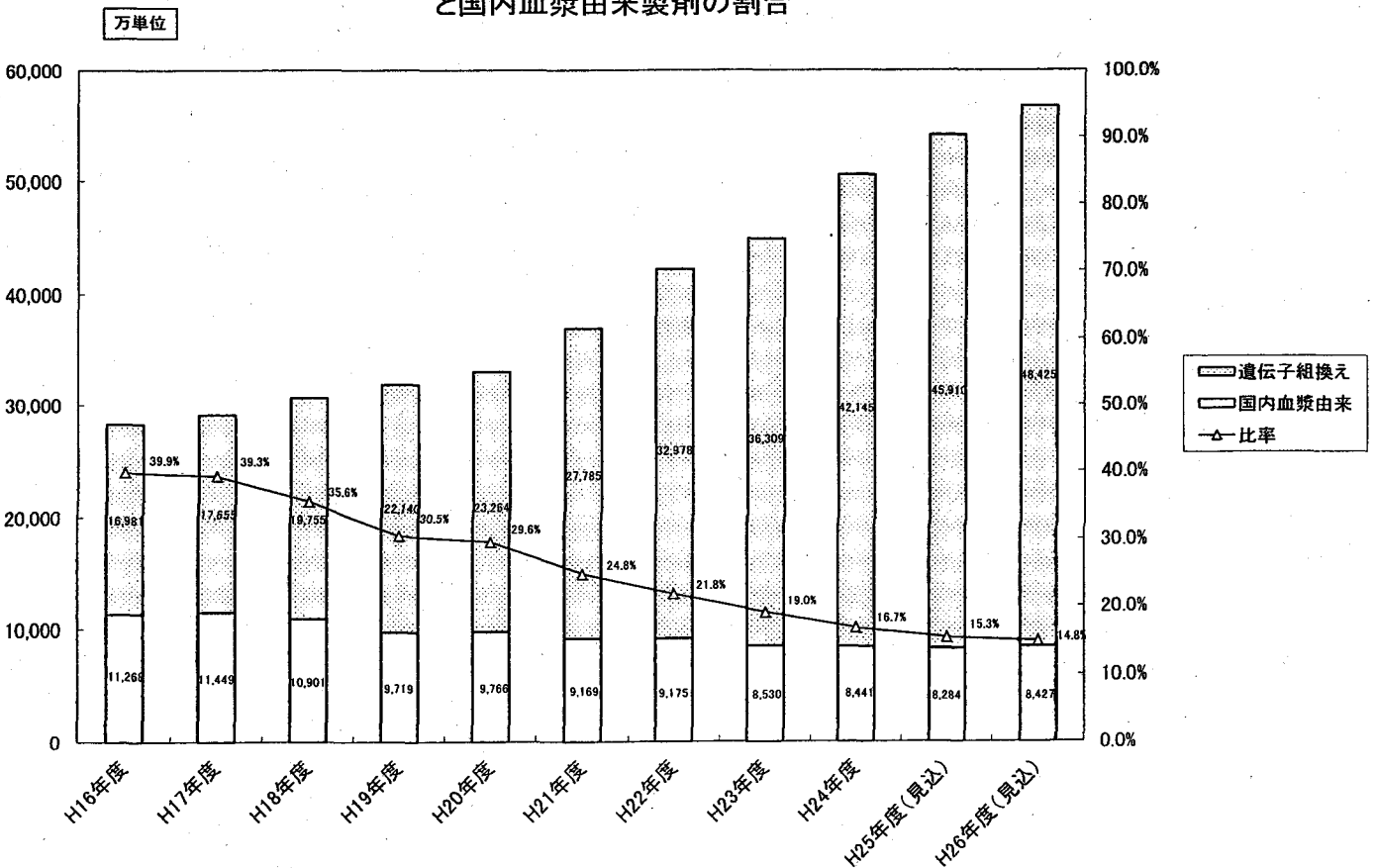
※H25年度(見込)は、平成25年4～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

### 免疫グロブリン製剤の供給量と自給率



※H25年度(見込)は、平成25年4月～9月供給実績値より算出(×12月/6月)

### 血液凝固第Ⅷ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



※H25年度(見込)は、平成25年4月～9月供給実績値より算出(×12月/6月)



## 資料 3

### 平成 25 年度血液事業部会献血推進調査会

#### 開催日

第 1 回 9 月 30 日 (月)

第 2 回 11 月 26 日 (火)

#### 主な議題

1. 献血推進 2014 の進捗状況について
2. 高校生の献血者数について(平成 24 年度報告)
3. 平成 26 年度献血推進計画案の策定について

#### 資料

1. 献血推進 2014 の進捗状況について
2. 高校生の献血者数について (平成 24 年度報告)
3. 平成 26 年度の献血の推進に関する計画 (案)

献血推進2014の達成目標の進捗状況について

資料3-1

項目	目標	平成21年度 (2009年)	平成22年度 (2010年)	平成23年度 (2011年)	平成24年度 (2012年)
若年層の献血者数の増加	10代の献血率を6.4%まで増加させる	6.0%	6.1%	5.8%	6.2%
		293,696/4,871,000	295,775/4,844,591	285,021/4,889,000	298,923/4,856,000
	20代の献血率を8.4%まで増加させる	7.8%	7.9%	7.5%	7.5%
		1,126,931/14,417,000	1,080,814/13,720,134	1,018,234/13,589,000	992,779/13,320,000
安定的な集団献血の確保	集団献血等に協力いただける企業・団体を50,000社まで増加させる	43,193社	45,343社	47,137社	49,232社
複数回献血の増加	複数回献血者を年間120万人まで増加させる	984,766人	999,325人	1,001,516人	1,003,778人

\* 上段: 献血者数、  
下段: 人口数(16~19歳)

\* 上段: 献血者数、  
下段: 人口数(20~29歳)

資料3-2  
日本赤十字社血液事業本部

高校生の献血者数について  
(平成24年度報告)

## 1. 平成 24 年度における高校生の献血実績について

平成 24 年度は、平成 26 年(2014 年)度までの中期的な献血推進目標(献血推進 2014)にある若年層の献血率向上のため、10 代の献血者の確保を中心として、高校生の初回献血者数の目標値を定めた。

平成 24 年度における高校生の献血者数は、136,203 人(前年度比 108.2%)であった。また、献血場所別の献血者数については、献血バス・出張採血が 74,523 人(前年度比 107.1%)、献血ルーム・血液センターが 61,680 人(前年度比 109.6%)であった。

(表 1) 高校生の献血場所別の献血者数 (単位:人)

	献血バス 出張採血	献血ルーム 血液センター	合計
平成 20 年度	68,146	52,542	120,688
平成 21 年度	64,073	54,516	118,589
平成 22 年度	66,785	58,685	125,470
平成 23 年度	69,593	56,294	125,887
平成 24 年度	74,523	61,680	136,203

## 2. 高校生の初回献血者数について

(基本的な考え方)

血液製剤の安全性、製造効率、医療機関の需要の観点から、献血を推進するうえで 400mL 全血献血を基本とする。

将来の献血推進の基盤となる若年層に対する献血推進が重要であることから、200mL 献血については、初回 16 歳男女、17 歳女性の高校生の献血推進を行う。平成 24 年度は、特に 10 代の献血率向上のため、高校生の初回献血者数に目標を設けて取り組んだ。

(表 2) 平成 24 年度における高校生の初回献血者の確保目標と実績について (単位:人)

	200mL 献血			400mL 献血			合計
	16 歳男女	17 歳女性	200mL 計	17 歳男性	18 歳男女	400mL 計	
目標	26,543	13,562	40,096	13,268	46,580	59,848	99,944
実績	28,008	14,098	42,106	14,677	45,875	60,552	102,658

平成 24 年度においては、高校生を中心とした初回献血者の推進を行ったこともあり、高校生初回献血者の確保実績数は、目標数を上回り、10 代献血者の増加に繋がった。(表 2)

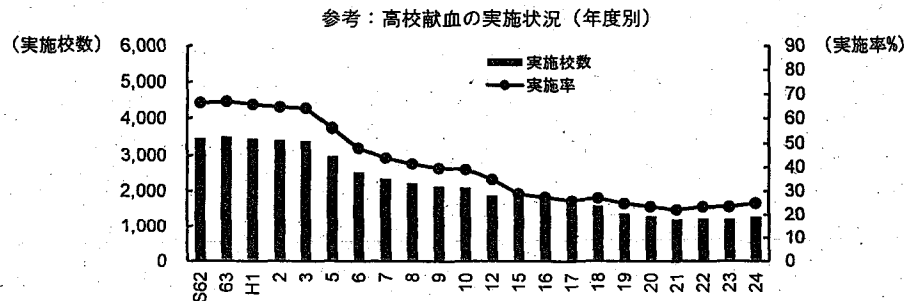
なお、高校生の初回献血者数の増加理由としては、平成 24 年 1 月及び平成 25 年 2 月に「学校における献血に触れ合う機会の受け入れについて」を厚生労働省から文部科学省に発出し、同省を通じて学校関係者等に対して日本赤十字社が実施している献血セミナー等を積極的に受け入れてもらえるように各都道府県あて依頼したことから、高等学校での献血セミナーの実施校数が増えた(前年度比 179.2%)こと、また、平成 21 年 9 月から続く「LOVE in Action プロジェクト」が各キャンペーン(はたちの献血、学生献血推進キャンペーン等)と連動し、若年層に対して継続的に献血啓発を行ったことも、高校生の初回献血者の確保に繋がったと推測される。

### 3. 高等学校での献血実施状況について

平成 24 年度の高等学校設置数は全国で 5,161 校(前年度比 99.4%)、献血実施校数は 1,286 校(前年度比 106.1%)、献血者数は 71,080 人(前年度比 100.5%)であった。

(増加要因と推測される事項)

- 学校へ出向いての献血セミナーの展開
- 400mL 献血への理解と初回 200mL 献血の受け入れ
- 行政との連携



\*厚生労働省を通じて全日本教職員組合養護教員部からの調査依頼に基づいて調査・報告しているため、平成 4 年、11 年、13 年、14 年度は、調査未実施

### 4. 今後の方針

献血推進 2014 の達成に向け、10 代の特に高校生の初回献血者を中心とした確保に努める。

平成 25 年度目標(表 3)に向けた取り組みを全ての血液センターで行い、10 代の献血率向上をめざすために、献血セミナー実施計画を設けて進捗管理を行い、高校生を中心とした若年層の啓発に取り組むこととする。

献血セミナーでは、高校生はもとより小学生・中学生また専門学生や大学生までの幅広い若年層啓発に努める。

10 代での献血経験はその後の継続した献血に繋がることから、10 代、20 代を中心に複数回献血者の確保を推進し献血率を上昇させていく。

(表 3)平成 25 年度における 10 代の献血者及び高校生初回献血者の確保目標

	10 代全体の目標値及び人口推計				高校生の初回献血者確保目標値(人)						
	献血率	献血者数 (人)	人口推計 (人)	献血者数 の増加率	200mL 献血			400mL 献血			
					16 歳 男女	17 歳 女性	200mL 計	17 歳 男性	18 歳 男女	400mL 計	
平成 25 年度	6.4%	310,784	4,856,000	105.5%	29,119	14,657	43,776	15,259	47,695	62,954	100,730



# 目次

前文	1
第1節 平成26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	
⑥ 200ミリリットル全血採血の在り方について	
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26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26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25年厚生労働省告示第247号）に基づくものである。

## 第1節 平成26年度に献血により確保すべき血液の目標量

- 平成26年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、赤血球製剤53万リットル、血漿製剤28万リットル、血小板製剤17万リットルであり、それぞれ53万リットル、29万リットル、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26年度には、全血採血による143万リットル及び成分採血による62万リットル（血漿採血26万リットル及び血小板採血36万リットル）の計205万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26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。そのため、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、地域の実情に応じ、対象となる年齢層への啓発、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を促すとともに、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、血液製剤が患者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を啓発し、又は協力することが必要である。

また、少子高齢社会を迎えたこと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提供するとともに、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、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、血液製剤の安全性の確保のための取組の一環として、HIV等の感染症の検査を目的とした献血を行わないよう、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、引き続き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

- ・ 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。
- ・ 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必要がある。そのため、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うえで、各世代にあわせ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。

#### ア 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、SNS等インターネット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、実際に献血してもらえるよう、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、子育て中の20歳代後半から30歳代を中心に、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、次世代の献血者を育てていくため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、ボランティア組織と連携した親子が参加しやすい献血推進活動の実施、地域の特性に応じて採血所に託児にかかわる施設整備を行う等、親子が献血に触れ合う機会や利用しやすい環境を設ける。

- ・ 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、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、関係省庁と連携しながら、都道府県、市町村及び採血事業者の協力を得て、これらの教材等の活用を通じ、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、若年層の献血への関心を高めるため、採血事業者が実施する「献血セミナー」や血液センター等での体験学習を、積極的に活用してもらえよう学校等に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、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、学校等における献血の推進を促すとともに、将来、医療従事者になるよ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。

#### イ 50歳から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歳から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。

## ウ 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。

## エ 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。

### 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、献血運動の推進に積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人を表彰する。

### 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、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ことはもとより、採血の度ごとに、採血の手順や採血後に十分な休憩をとる必要性、気分が悪くなった場合の対処方法等について、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する。
- ・ 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、献血者の安全に配慮しつつ、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及び献血者に配慮した献血受入時間帯の設定、子育て世代に対応した託児にかかわる施設整備等、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、住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、HIV等の感染症の検査を目的とした献血を防止するための措置等、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、血液製剤の安全性、製造効率、医療機関の需要の観点から、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必要がある。

しかしながら、将来の献血基盤の確保という観点からは、若年層の献血推進が非常に重要であることから、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、周知啓発の取組を積極的に行う。特に高校生等の献血時には、400ミリリットル全血採血に献血者が不安がある場合は200ミリリットル全血採血を推進するなど、出来る限り献血を経験してもらうことが重要である。

## 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。併せて、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を行う。

さらに、広域的な大規模災害の発生に備え、国及び採血事業者は、災害時等にお

ける献血血液の製剤化に支障を来さないための設備の整備を実施する必要がある。

平成23年3月の東日本大震災により、東北地方の一部の地域(岩手県、宮城県、福島県)で献血の受入れができない状況となったが、全国の子被災地において被災地域の需要分を加えた献血血液を確保することによって、血液製剤を安定的に供給することができた。今後も、献血血液の確保に支障を来さないよう、継続的に全国的な献血の推進を図っていくことが重要である。

また、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、通信手段の確保が困難となったほか、精油所等の被災や燃料の流通に支障が生じたことにより、移動採血車等の燃料の確保も困難となった。このことから、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確実に実行さ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及び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必要がある。

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。

する。そのため、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、地域の実情に応じ、対象となる年齢層への啓発、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を促すとともに、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、病气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、血液製剤が患者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を啓発し、又は協力することが必要である。

また、少子高齢社会を迎えたこと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提供するとともに、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、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、血液製剤の安全性の確保のための取組の一環として、HIV等の感染症の検査を目的とした献血を行わないよう、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、平成二十二年一月

する。そのため、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、地域の実情に応じ、対象となる年齢層への啓発、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を促すとともに、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、病气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、血液製剤が患者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を啓発し、又は協力することが必要である。

また、少子高齢社会を迎えたこと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提供するとともに、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、献血における本人確認や問診の徹底はもとより、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、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、平成二十二年一月

○平成二十六年年度の献血の推進に関する計画新旧対照文

(傍線の部分は改正部分)

改正案

平成二十六年年度の献血の推進に関する計画

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(昭和三十一年法律第六十号)第十条第一項の規定に基づき定める平成二十六年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(平成二十五年厚生労働省告示第二百四十七号)に基づくものである。

第一 平成二十六年年度に献血により確保すべき血液の目標量

平成二十六年年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、赤血球製剤五十三万リットル、血漿製剤二十八万リットル、血小板製剤十七万リットルであり、それぞれ五十三万リットル、二十九万リットル、十七万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、平成二十六年年度には、全血採血による百四十三万リットル及び成分採血による六十二万リットル(血漿採血二十六万リットル及び血小板採血三十六万リットル)の計二百五十九万リットルの血液を献血により確保する必要がある。

第二 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、平成二十六年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。

一 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

現行

平成二十五年年度の献血の推進に関する計画

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(昭和三十一年法律第六十号)第十条第一項の規定に基づき定める平成二十五年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(平成二十年厚生労働省告示第三百二十六号)に基づくものである。

第一 平成二十五年年度に献血により確保すべき血液の目標量

平成二十五年年度に必要と見込まれる輸血用血液製剤の量は、赤血球製剤五十四万リットル、血漿製剤二十八万リットル、血小板製剤十七万リットルであり、それぞれ五十四万リットル、二十八万リットル、十七万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、平成二十五年年度には、全血採血による百四十四万リットル及び成分採血による六十二万リットル(血漿採血二十七万リットル及び血小板採血三十五万リットル)の計二百五十九万リットルの血液を献血により確保する必要がある。

第二 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、平成二十五年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。

一 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

また、若年層への啓発には、若年層向けの雑誌、放送媒体、SNS等インターネット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、実際に献血してもらえよう、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。

特に十代層への啓発には、採血基準の改正により、男性に限り四〇ミリリットル全血採血が十七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、子育て中の二十歳代後半から三十歳代を中心に、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、次世代の献血者を育てていくため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、ボランティア組織と連携した親子が参加しやすい献血推進活動の実施、地域の特性に応じて採血所に託児にかかわる施設整備を行う等、親子が献血に触れ合う機会や利用しやすい環境を設ける。

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、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、関係府庁と連携しながら、都道府県、市町村及び採血事業者の協力を得て、これらの教材等の活用を通じ、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、若年層の献血への関心を高めるため、採血事業者が実施する「献血セミナー」や献血センター等での体験学習を、積極的に活用してもらえよう。学校等に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

二十七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二十三年四月一日に施行された採血基準の改正について、引き続き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。

#### (略)

#### 1 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進

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四〇〇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、七月に「愛の血液助け合い運動」を、一月及び二月に「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。

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必要がある。そのため、幼少期を含めた若年層、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うえで、各世代にあわせ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。

#### ア 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、実際に献血してもらえよう、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。

特に十代層への啓発には、採血基準の改正により、男性に限り四〇ミリリットル全血採血が十七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、子育て中の二十歳代後半から三十歳代を中心に、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、ボランティア組織と連携した親子が参加しやすい献血推進活動の実施、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、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

二十七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二十三年四月一日に施行された採血基準の改正について、引き続き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。

#### (略)

#### 1 効果的な普及啓発、献血者募集等の推進

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四〇〇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、七月に「愛の血液助け合い運動」を、一月及び二月に「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。

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必要がある。そのため、幼少期を含めた若年層、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。

#### ア 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。

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ことはもとより、採血の度ごとに、採血の手順や採血後に十分な休憩をとる必要性、気分が悪くなった場合の対処方法等について、映像やリーフレット等を活用した事前説明を十分にを行い、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。

### 第三

その他献血の推進に関する重要事項

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する。

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、献血者の安全に配慮しつつ、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及び献血者に配慮し

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ことはもとより、採血の度ごとに、採血の手順や採血後に十分な休憩をとる必要性、気分が悪くなった場合の対処方法等について、映像やリーフレット等を活用した事前説明を十分にを行い、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。

### 第三

その他献血の推進に関する重要事項

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する。

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、献血者の安全に配慮しつつ、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及び献血者に配慮し

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、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、学校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。

イからエ(略)

#### 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、七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、献血運動の推進に積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人を表彰する。

#### 3 から5 (略)

#### 二 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、

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、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、学校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。

イからエ(略)

#### 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、七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、献血運動の推進に積極的に協力し、模範となる実績を示した団体又は個人を表彰する。

#### 3 から5 (略)

#### 二 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、

三 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。併せて、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より、災害時における献血の受入れを行う。

さらに、広域的な大規模災害の発生に備え、国及び採血事業者は、災害時等における献血血液の製剤化に支障を来さないための設備の整備を実施する必要がある。

平成二十三年三月の東日本大震災により、東北地方の一部の地域（岩手県、宮城県、福島県）で献血の受入れができない状況となったが、全国の新被災地において被災地域の需要分を加えた献血血液を確保することによって、血液製剤を安定的に供給することができた。今後も、献血血液の確保に支障を来さないよう、継続的に全国的な献血の推進を図っていくことが重要である。

また、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、通信手段の確保が困難となったほか、精油所等の被災や燃料の流通に支障が生じたことにより、移動採血車等の燃料の確保も困難となった。このことから、国、都道府県、市町村及び採血事業者は、災害時に備えた複数の通信手段の確保や燃料の確保が確実に行われるよう対策を講ずる必要がある。

四 (略)

た献血受入時間帯の設定、子育て世代に対応した託児にかかわる施設整備等、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、住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、HIV等の感染症の検査を目的とした献血を防止するための措置等、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 から5 (略)

6 二〇〇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、血液製剤の安全性、製造効率、医療機関の需要の観点から、献血を推進する上では、四〇〇ミリリットル全血採血を基本として行う必要がある。

しかしながら、将来の献血基盤の確保という観点からは、若年層の献血推進が非常に重要であることから、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、周知啓発の取組を積極的に行う。特に高校生等の献血時には、四〇〇ミリリットル全血採血に献血者が不安がある場合は二〇〇ミリリットル全血採血を推進するなど、出来る限り献血を経験してもらうことが重要である。

二 (略)

三 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。併せて、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より、災害時における献血の受入れを行う。

さらに、広域的な大規模災害の発生に備え、国及び採血事業者は、災害時等における献血血液の製剤化に支障を来さないための設備の整備を実施する必要がある。

平成二十三年三月の東日本大震災により、東北地方の一部の地域（岩手県、宮城県、福島県）で献血の受入れができない状況となったが、全国の新被災地において被災地域の需要分を加えた献血血液を確保することによって、血液製剤を安定的に供給することができた。今後も、献血血液の確保に支障を来さないよう、継続的に全国的な献血の推進を図っていくことが重要である。

また、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、通信手段の確保が困難となったほか、精油所等の被災や燃料の流通に支障が生じたことにより、移動採血車等の燃料の確保も困難となった。このことから、国、都道府県、市町村及び採血事業者は、災害時に備えた複数の通信手段の確保や燃料の確保が確実に行われるよう対策を講ずる必要がある。

四 (略)

た献血受入時間帯の設定等、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、住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。

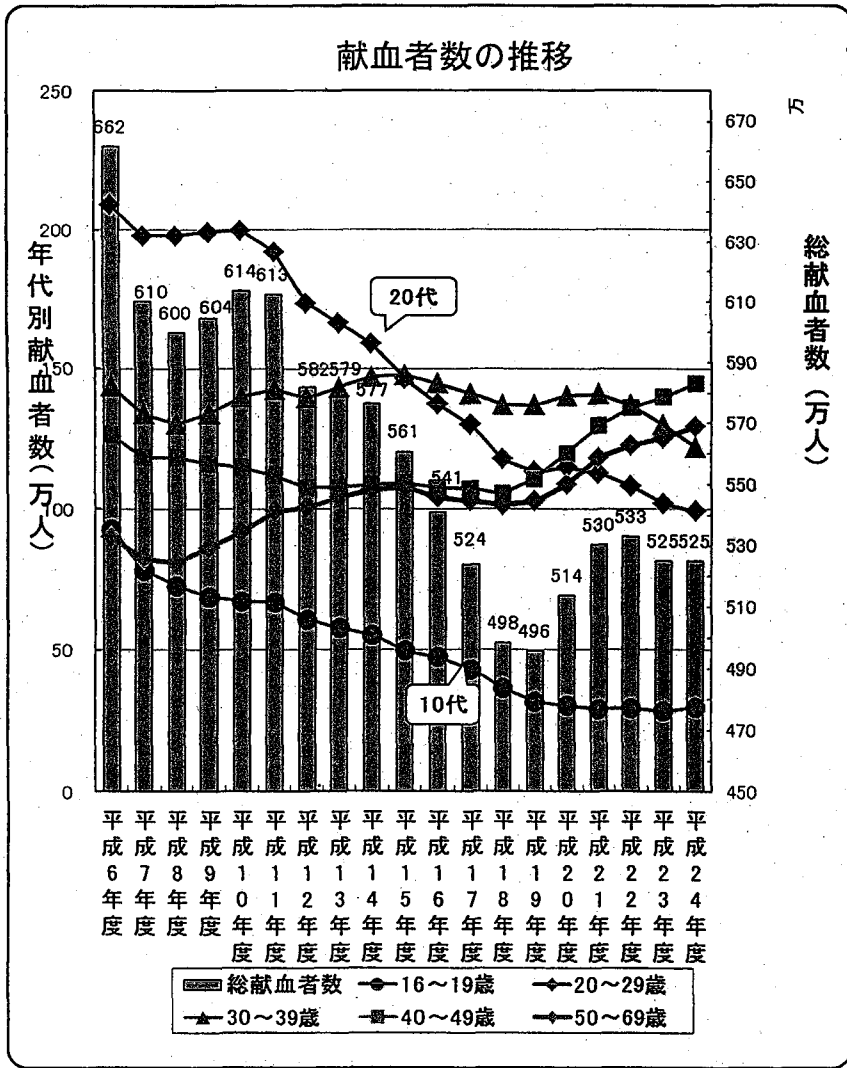
3 血液製剤の安全性を向上するための対策の推進  
国は、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」に基づき、採血事業者と連携し、献血者に対する健康管理サービスの充実等による健康な献血者の確保、献血者の本人確認の徹底等の検査目的の献血の防止のための措置を講ずる等、善意の献血者の協力を得て、血液製剤の安全性を向上するための対策を推進する。

4 から5 (略)

6 二〇〇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、血液製剤の安全性、製造効率、医療機関の需要の観点から、献血を推進する上では、四〇〇ミリリットル全血採血を基本として行う必要がある。

しかしながら、将来の献血基盤の確保という観点からは、若年層の献血推進が非常に重要であることから、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、周知啓発の取組を積極的に行う。特に高校生等の献血時には、四〇〇ミリリットル全血採血に献血者が不安がある場合は二〇〇ミリリットル全血採血を推進するなど、出来る限り献血を経験してもらうことが重要である。

二 (略)



平成25年度安全技術調査会

議題4関連 資料

資料 4-1

日本赤十字社における平成24年度ヘモビジランスについて ……P 1

資料 4-2

血小板製剤の病原体不活化技術導入に関する検討について ……P 13

資料 4-3

シャーガス病の安全対策・疫学調査について ……P 83

資料 4-4

献血血液におけるシャーガス病に対する安全対策 ……P 91

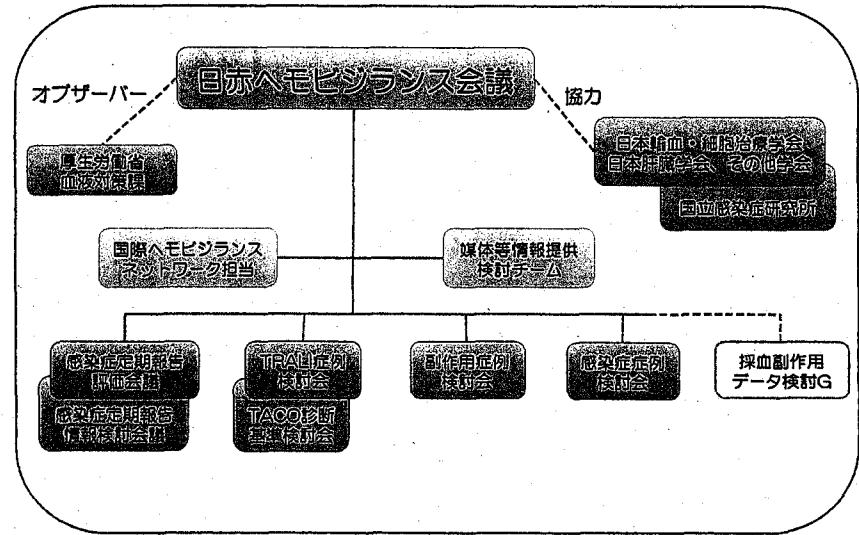
資料 4-5

血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査

(NAT)の実施に関するガイドライン(改訂案) ……P 93

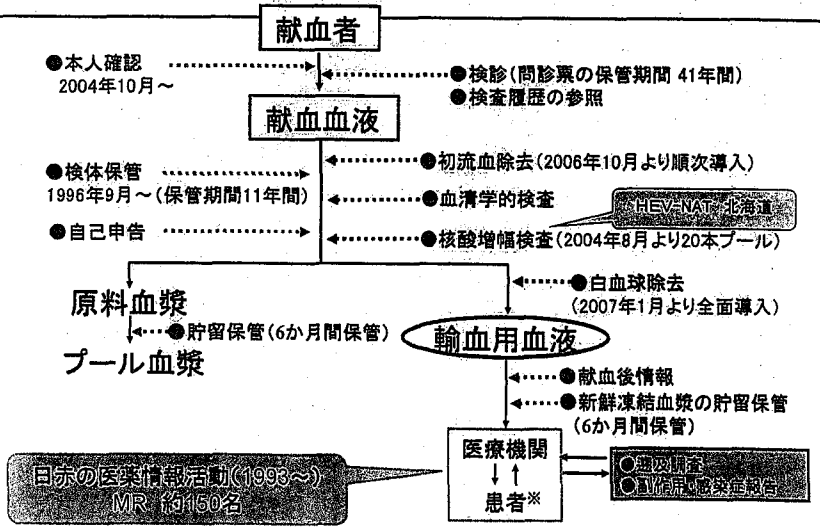
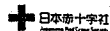
# 輸血後副作用・感染症報告

2012年まとめ



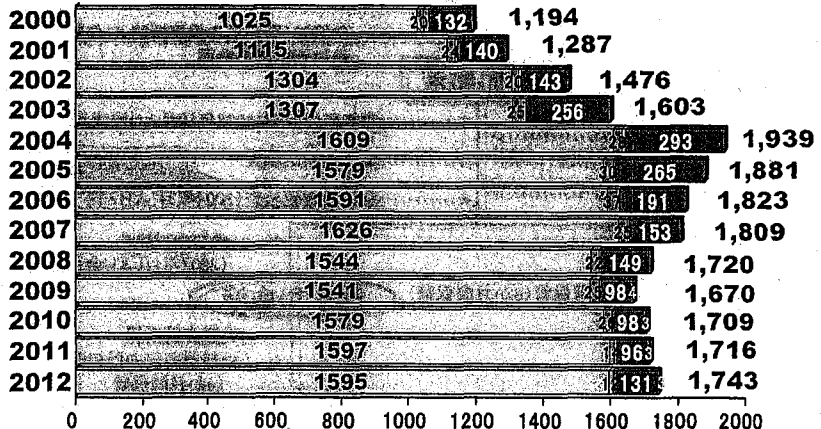
医療機関からの臨床データ、患者血液および献血者保管検体の検査結果などから評価

## 日本赤十字社の安全対策



※生物由来製品感染等被害救済制度  
JRCS/BSH/SV Div. 2

## 副作用・感染症報告の推移(件数)



■ 非溶血性副作用 ■ 溶血性副作用 ■ GVHD疑い  
■ 感染症疑い ■ 文献情報



## 非溶血性副作用

5  
JRCS/BSH/SV Div.

## 非溶血性副作用報告症例の概要(2012年)

2012年 報告件数 : 1,595件

患者性別	男性 883名	<p>中央値: 66歳 ■ 男 883 □ 女 712</p>
	女性 712名	
患者年齢	66歳 (中央値) (0~102歳)	
非溶血性副作用の分類別内訳		
蕁麻疹等	572 件 (35.9%)	
発熱反応	190 件 (11.9%)	
アナフィラキシー(様)反応	156 件 (9.8%)	
アナフィラキシー(様)ショック	242 件 (15.2%)	
呼吸困難	193 件 (12.1%、心原性肺水腫疑い44件を含む)	
輸血関連循環過負荷	26 件 (1.6%) *2012年4月報告分よりTACO詳細開始	
輸血関連急性肺障害	10 件 (0.6%) TRALI 6、p-TRALI 4	
血圧低下	90 件 (5.6%)	
その他	116 件 (7.3%)	

6

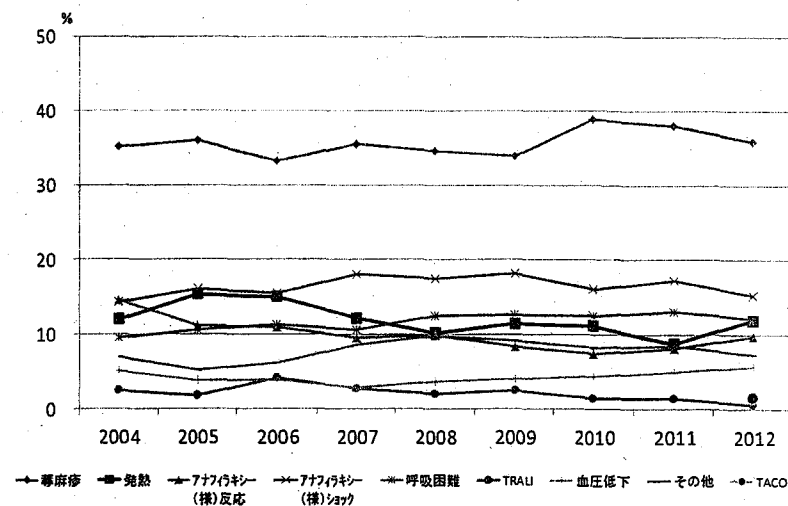
## 製剤供給数10,000本あたりの副作用報告頻度(2012)

	PC	FFP	RCC
蕁麻疹等	2.96	1.06	0.47
発熱反応	0.69	0.05	0.34
アナフィラキシー(様)反応	1.17	0.24	0.08
アナフィラキシー(様)ショック	1.18	0.72	0.11
呼吸困難	0.68	0.22	0.26
TACO(輸血関連循環過負荷)	0.02	0.01	0.05
TRALI(輸血関連急性肺障害)	0.01	0.01	0.01
血圧低下	0.21	0.13	0.15
その他副作用	0.45	0.05	0.19
Total(件/供給10,000本)	7.38	2.50	1.66

呼吸困難、心原性肺水腫疑い含む

7

## 非溶血性副作用報告内訳(症状別) -2004~2012-



8

# Transfusion-Related Acute Lung Injury 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

## 概念

輸血後6時間以内(多くは2時間以内)に急性の非心原性肺水腫を伴う呼吸困難を呈する重篤な非溶血性輸血副作用  
適切な処置をしないと死亡する場合もある

## 診断基準

### ALI(急性の肺障害)

- ・急激に発症 ・低酸素血症
- ・胸部X線上両側肺野の浸潤影
- ・左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない
- 輸血以前にALIがない
- 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- 時間的に関係のあるALIの他の危険因子がない

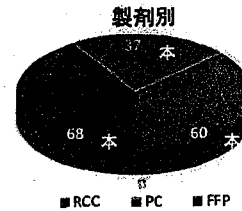
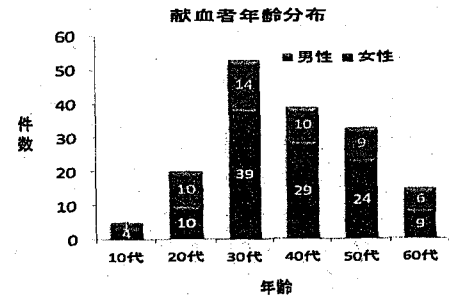
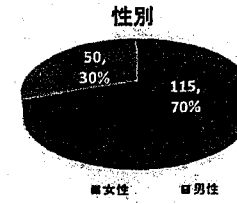
**危険因子**

- ・肺炎・肺炎・有害物吸入・肺挫傷・溺水
- ・重症敗血症・ショック・多発外傷・熱傷
- ・急性肺炎・心臓のバズ・薬物過剰投与

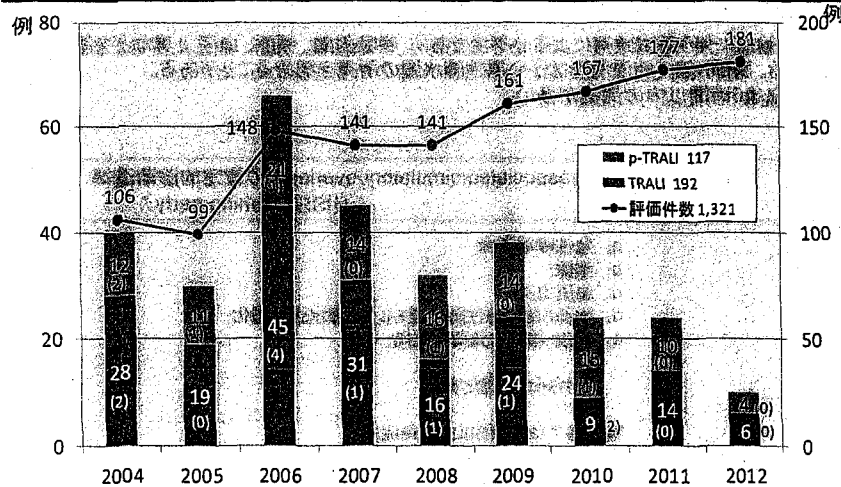
↓

**possible TRALI**

# TRALIに係る血液製剤の抗白血球抗体陽性等の内訳



# TRALI と possible TRALI (2004-2012)



\*1人の患者で2回発症(2005年) ( )内の数字は死亡例

# 輸血関連循環過負荷TACO (Transfusion associated circulatory overload)

輸血に伴う循環負荷による心不全であり、呼吸困難、頻脈、血圧上昇などを認める。胸部X線で肺浸潤影など心原性肺水腫の所見を認めることがある。  
輸血後6時間以内の発症が多い。

TACO (Transfusion associated circulatory overload)の暫定的診断基準 (ISBT working party)

- 急性呼吸不全
- 頻脈
- 血圧上昇
- 胸部X線上急性肺水腫もしくは肺水腫の悪化
- 輸液・輸血の負荷の証拠

のうち4つを満たす。

輸血終了後6時間以内の発症。

BNPの上昇はTACOの診断の補助となる。

1. 急性呼吸不全 : PaO<sub>2</sub>/FI<sub>O</sub><sub>2</sub> 300mmHg以下又は、SpO<sub>2</sub> 90%以下(room air)
  2. 胸部X線上で肺浸潤影を認める。
  3. 輸液・輸血過負荷を認める。
  4. 輸血中・輸血後6時間以内に発症
  5. 血圧上昇
  6. 頻脈
  7. BNP、NT-proBNP値を参考とする。
- 1~4は必須とする。

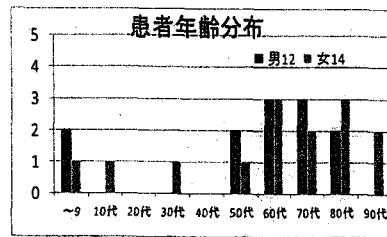
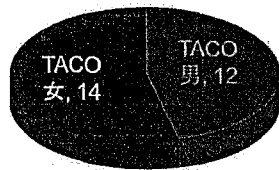
### 除外項目

- ・透析中の患者
- ・人工心肺使用中・後の患者
- ・補助体外循環装置を使用中の患者
- ・現在治療をしている心不全又は慢性呼吸不全がある場合

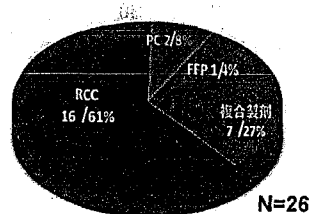
## 感染症

# TACO評価内訳 2012

### 患者内訳



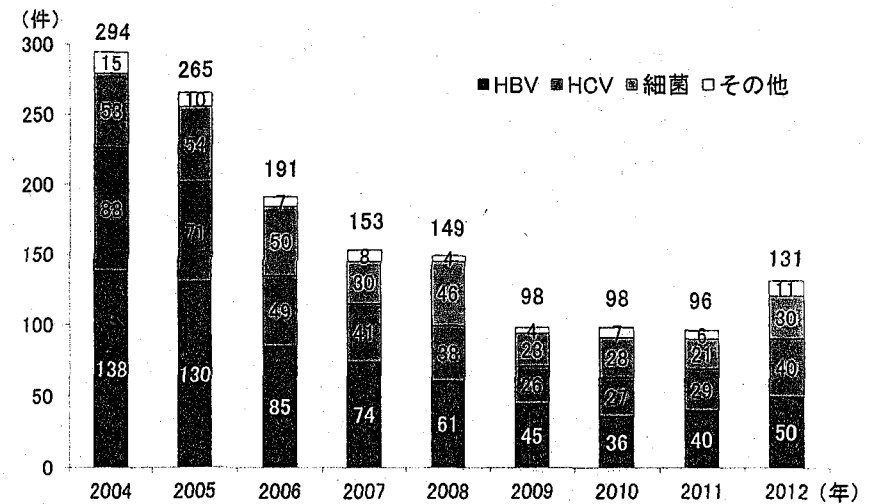
### 原因製剤



複合製剤内訳	
RCC+PC	1
RCC+FFP	6

N=26

# 病原体別感染症報告数の推移

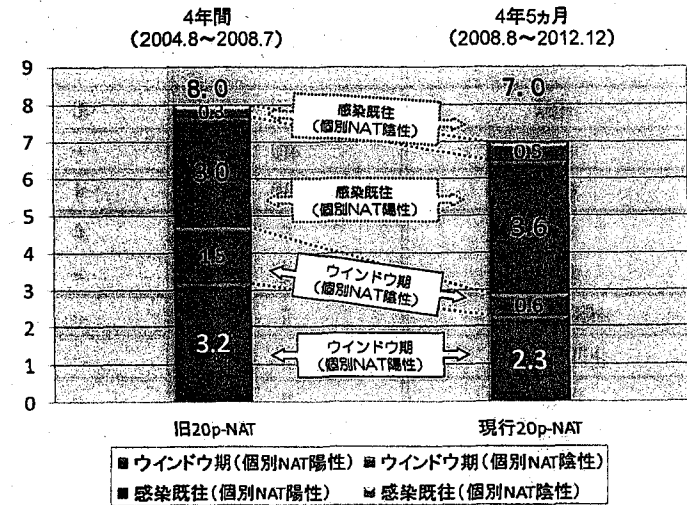


### 病原体別因果関係評価結果(2012)

病原体	報告件数	特定
HBV	50	6
HCV	40	-
細菌	30	1
HEV	4	4
CMV	3	-
HBV&HCV	1	-
HTLV-1	1	-
VZV	1	-
真菌	1	-

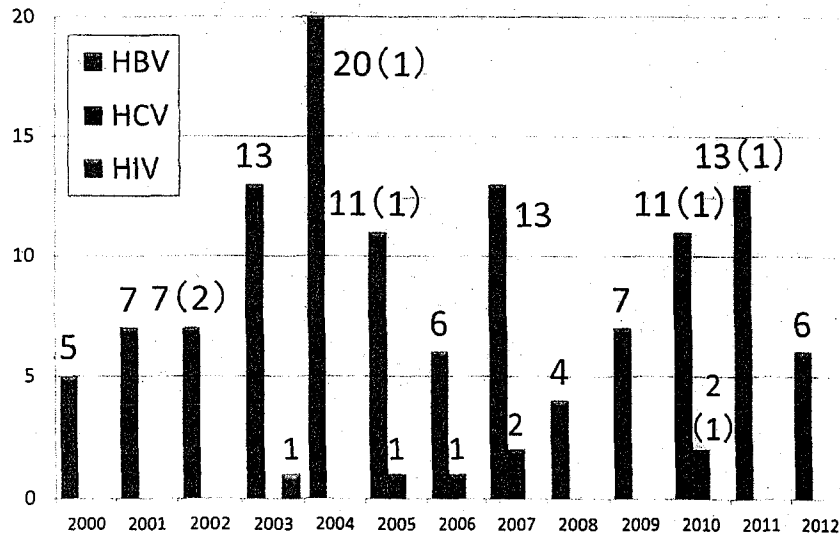
17

### 20p-NAT時期別の1年当たりHBV受血者感染症例数 (献血者感染状況別分類)



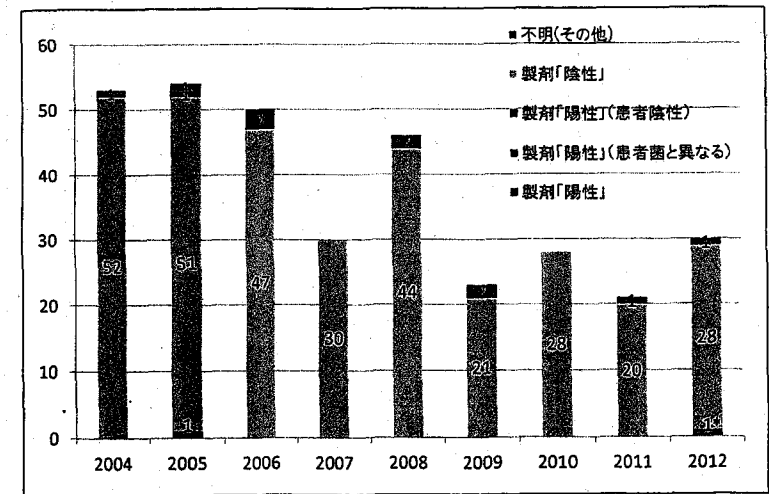
19

### 輸血後感染(HBV/HCV/HIV)症例の推移(報告年)



18

### 細菌症例と解析結果



\* 医療機関より報告取り下げ

20

## 輸血による細菌感染疑い症例

輸血との因果関係が高いと評価された症例(白血球除去製剤)

検出菌	製剤名	報告年(保存日数)
<i>Staphylococcus aureus</i>	PC	2006年(3)、2008年(4)
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>Equisimilis</i> (G群レンサ球菌)	PC	2008年(4)、2011年(4)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	PC	2009年(3)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A群溶血性レンサ球菌)	PC	2012年(4)
<i>Serratia marcescens</i>	PC	2009年(4)

- > 保存前白血球除去
  - ・血小板製剤：2004年10月
  - ・全血採血由来輸血用血液製剤：2007年1月
- > 初流血除去の導入
  - ・血小板製剤：2006年10月
  - ・全血採血由来輸血用血液製剤：2007年3月

21

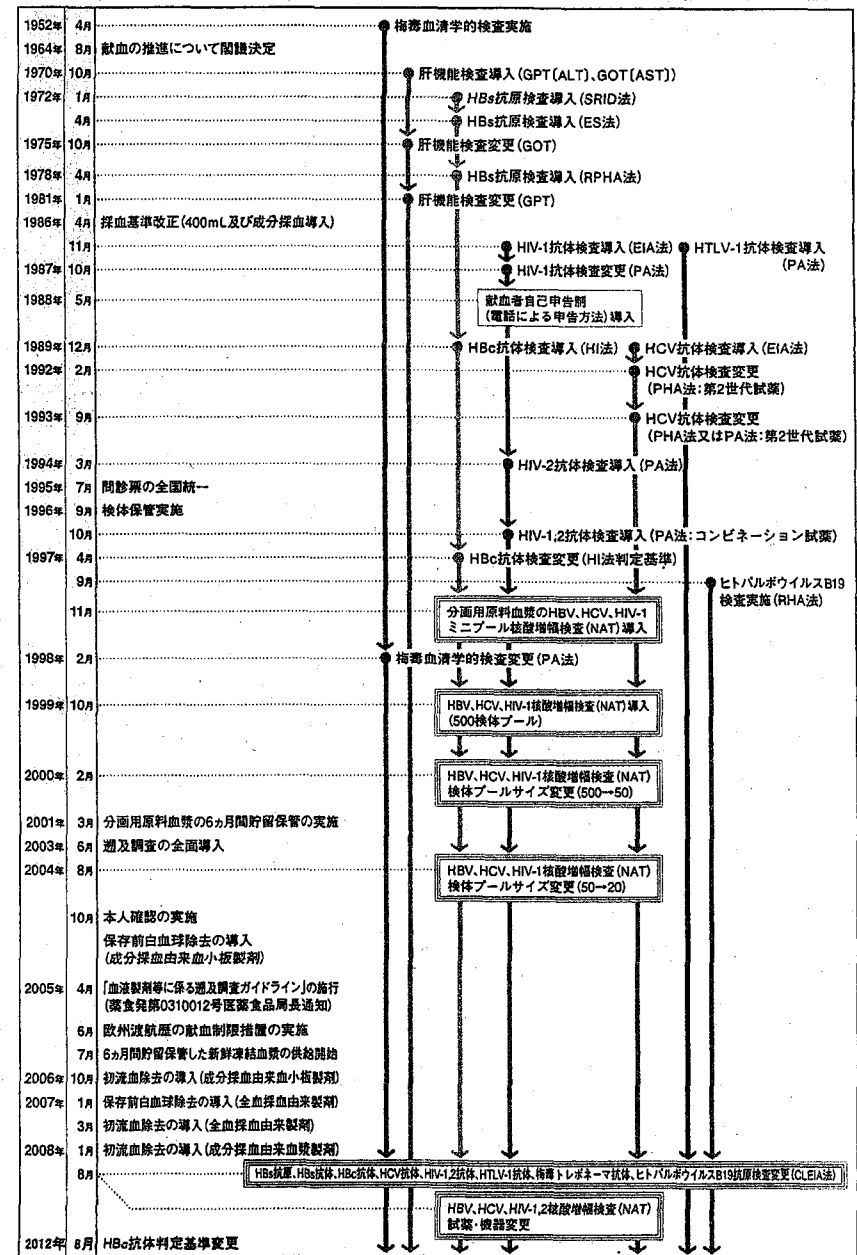


## 日赤へモビジランスのまとめ

- > 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の症例は、添付文書への記載以降(2006年)、減少傾向にあり、2011年以降で死亡症例はない。
- > 輸血関連循環過負荷 (TACO) については、今後添付文書への記載等含めて、医療関係者に周知していく必要がある。
- > 輸血後B型肝炎症例は、HBc抗体基準の厳格化により、更に減少していくと考えられるが、安全対策の評価を今後も実施していく。
- > 血小板輸血による細菌感染症例は、年に1例程度発症しているが、死亡例はない。また、保存前白血球除去導入後、赤血球製剤による細菌感染症例は確認されていない。

22

## ●血液製剤の安全性確保対策の変遷



(発行元) 日本赤十字社 血液事業本部 医療情報課  
〒105-8521 東京都港区芝大門一丁目1番3号

医療関係者向け製品情報サイト

\*お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター医療情報担当者へお願いいたします。

URL <http://www.jrc.or.jp/mr/top.html>

0811

## 感染性因子低減化技術ミラソルの導入検討に係る考え方

平成 24 年度第 3 回運営委員会（平成 24 年 12 月 19 日開催）において、日本赤十字社が実施したミラソルの評価データと開発メーカーが報告したデータ等の間に、感染性因子に対する低減化能に差異があるとの指摘（別紙 1）があったことから、ミラソルを選択した経緯と併せ、引き続き臨床試験開始に向けた準備を進めていくことについて考え方をまとめた。

## 1. ミラソル選択の経緯

- 平成 20 年 7 月 23 日に開催された、薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会・安全技術調査会 合同委員会において、次の理由によりリポフラビンを用いる感染性因子低減化技術ミラソルの導入に向けた検討について報告した。

## 【選定の理由】

## 1) 導入目的及び対象製剤

輸血感染症が重篤になり易い細菌感染症対策とする。対象製剤は血小板製剤とする。スクリーニング NAT を実施している HBV、HCV、HIV の輸血感染症についても一層の予防が可能と考えられる。

また、新興・再興感染症についても低減化処理効果がある程度期待できる。

## 2) 添加する薬剤の安全性が高い

現時点で使用可能な低減化技術は、いずれも血液に薬剤を添加する。

ビタミンであるリポフラビンを低減化剤として用いるミラソルの安全性は、他の技術と比べて高いと考えられる。

## 3) 血液事業に導入しやすいシステム

ミラソルは、日赤の血小板製剤の採取・製造工程等を殆ど変更することなく血液事業に導入できる。また、低減化処理工程による製品供給の遅れも小さいことから、血小板製剤の安定供給に与える影響も軽微と考えられる。

- 上記の報告等に対し、血液事業部会（平成 21 年 12 月 24 日開催）において次の事項が了承された。

## 【血液事業部会における確認事項】

- リポフラビン（ビタミン B<sub>2</sub>）を用いた技術を重点的に評価すること。
- 当該技術について残された課題の評価を実施すること。

## 2. ミラソルの低減化能の評価について

感染性因子のリスク評価と低減化技術の効果について検討を行った（別紙 2）。

## 【検討結果の概要】

- 血小板製剤の細菌汚染に対しては、従前からの初流血除去及び白血球除去等の対策に加え、現在の有効期間を維持しながらミラソルを導入することで、より一層の感染防止効果が期待できると考える。
- 地球温暖化による国内感染も懸念されるデングウイルスに対しては、ミラソルの低減化効果がほとんどないと思われるが、そのような状況では、赤血球製剤、血漿製剤についても対応が求められる。したがって、国内のサーベイランス状況を注視しつつ、「居住地域毎の献血制限」や「NAT による地域限定的なスクリーニングの実施」等の安全対策が必要とされる。チクングニヤウイルス等の場合も同様と考えられる。

## 3. 結論

- 血小板製剤に対し感染性因子低減化技術を導入する主目的は細菌対策であり、細菌に対する一定の低減化効果が期待できる。
- 現時点でミラソルの検討を中断し、インターセプトに変更することになった場合、必要な機材・資材を準備し、ミラソルと同様にインターセプトも評価する必要があり、低減化技術の導入に一層の時間がかかることになる。
- ミラソルによる低減化能が期待できない感染症があるものの、それらについては、赤血球製剤や血漿製剤への対応を含めた対策を講じる必要があり、NAT 等の導入が有効と考えている。

以上より、他の技術も含め世界的な低減化技術の開発及び導入状況について、今後も情報収集を継続し、ミラソル導入に向け準備を進めていくことにしたい。

## Pathogen and Leucocyte Inactivation for IBS/Theraflex®/Mirasol® Platelets

(日赤評価データ追加)

C. V. Prowse: Component pathogen inactivation: a critical review. Vox Sanguinis 2013; 104: 183-199

## Viruses

Enveloped Viruses	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
HIV-1 (cell associated)	>6.1	-	4.5	-
HIV-1 (cell free)	>6.2	1.4	5.9	≥4.6
Clinical isolate HIV-1	>3.4	-	-	-
Clinical isolate HIV-2	>2.5	-	-	-
Latent proviral HIV-1	All detectable*1	-	4.5	-
Hepatitis B	>5.5	-	(2.3)	-
Hepatitis C	>4.5	-	(3.2)	-
HTLV-I	4.7	-	-	-
HTLV-II	5.1	-	-	-
Cytomegalovirus (cell-associated)	>5.9	-	-	-
Cytomegalovirus (cell-free)	All detectable*1	(3.5)	(2.1)	-
BVDV (HCV model)	>6.0	-	5.8	1.9
Duck HBV (HBV model)	>6.2	-	-	-
West Nile Virus	>6.0	5.4	>5.1	1.3
SARS-CoV	>5.8	-	-	-
Chikungunya	>6.4	-	2.1	1.7
Influenza A virus H5N1	>5.9	-	(>5)	-
Dengue	>5.0 <sup>12</sup>	-	-	0.4 <sup>12</sup>
PRV	-	-	2.5 <sup>12</sup>	2.8 <sup>12</sup>
Non-enveloped Viruses	IBS	THF	MIR	日本赤十字社

## Bacteria

Gram-negative	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
<i>Escherichia coli</i>	>6.4	>4.0	4.4	-
<i>Serratia marcescens</i>	>6.7	>4.0	4.0	4.0(平均値)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	>5.6	4.8	2.8	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.5	>4.9	>4.6	-
<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6.2	-	-	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5.9	-	3.3	-
<i>Enterobacter cloacae</i>	5.9	>4.3	>2.0	-
<i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus)	>5.0	~	>5.0	-
Gram-positive	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6.6	4.8	4.2	3~5
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.6	>4.8	4.0	☆
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6.8	-	2.2	-
<i>Listeria monocytogenes</i>	>6.3	-	-	-
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6.3	-	-	-
<i>Bacillus cereus (incl spores)</i>	3.6	-	-	-
<i>Bacillus cereus (vegetative)</i>	>6.0	4.3	1.9	-
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6.2	-	-	-
<i>Propionobacterium acnes</i>	>6.2	4.5	>2.0	-
<i>Lactobacillus species</i>	>6.4	-	-	-
<i>Clostridium perfringens</i> (vegetative)	>6.5	>4.7	-	-
Spirochaete bacteria	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	>6.8	-	-	-
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme disease)	>6.8	-	-	-

- : no data available

☆: day3(有効期間最終日)の状

対照群(非低減化群)・8本中7本が10<sup>6</sup> CFU/mL以上低減化群 ……8本中4本が培養陰性 他の4本は10<sup>5</sup> CFU/mL未満

Parasites	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
<i>Plasmodium falciparum</i> (malaria)	>6	-	>3.2	-
<i>Trypanozoma cruzi</i> (Chagas' disease)	>5.3	-	6.0	-
<i>Leishmania mexicana</i> (promastigote)	>5.0	-	~	-
<i>Leishmania major Jish</i> (amastigote)	>4.3	-	>5.0	-
<i>Babesia microti</i> (babesiosis)	>5.3	-	>4.0	-

Leucocyte	IBS	THF	MIR	日本赤十字社
T-cell viability (limiting dilution)	>5.4	-	>6.0	-
DNA modification (one adduct per x base pairs)	1 per 83	-	-	-
Polymerase chain reaction	Inhibited	-	-	-
Cytokine synthesis: No IL-8 or IL-1b synthesis	∟	-	∟	-
Murine model TA-GVHD: Prevents disease	∟	-	∟	-
- : no data available				

∟ : Tick marks show where the different study types have been undertaken for each type of component

### 感染性因子のリスク評価と低減化技術の効果

既知の感染性因子のうち次のものを評価した。

- 1) 現在スクリーニング検査をしているが、なお輸血感染のリスクが残っていると考えられるもの
- 2) 日本ではスクリーニングをしていないが、輸血による感染が証明されているもの
- 3) 輸血による感染がおこることが考えられるもの

2)、3)の中には多くの感染性因子が含まれるが、その中で特に社会的影響が大きくなる可能性があり、輸血医療界で討議・検討がなされているものを中心に選択した。

それらのリスクと Mirasol (リボフラビン法)による低減化効果を評価した上で、下記の評価基準により総合的に判定した。

#### 総合判定

- A: 現状の安全対策及び導入を予定している検査法で、殆どの感染を防止することができる。
- B: Mirasol の導入により、感染防止効果が期待できる。
- C: Mirasol では感染防止効果が期待できない。NAT の改良もしくは他の低減化法などの安全対策の導入を考慮する必要がある。



感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
細菌	<ul style="list-style-type: none"> <li>【細菌汚染の頻度】 本邦における PC の細菌汚染の潜在リスクは、4 万あまりの期限切れ PC の培養調査から、臨床的に意味のある細菌に汚染される頻度は、PC 5,400 本に 1 本とされた。これは欧米の頻度とほぼ同等または半分のレベルである。</li> <li>【敗血症のリスク】 汚染された製剤がすべて敗血症を起こすわけではなく、細菌数が少なくとも <math>10^5</math> CFU/mL 以上に増殖した極一部の製剤が臨床的に問題となる。 (文献: Relationship between bacterial load, species virulence, and transfusion reaction with transfusion of bacterially contaminated platelets. Jacobs MR, Good CE, Lazarus HM, Yomtovian RA. Clin Infect Dis. 2008 Apr 15;46(8):1214-20.)  細菌の種類にもよるが、一般に <math>10^7</math> CFU/mL 以上になると症状は重篤となる。</li> <li>【臨床の現場で同定された汚染 PC の頻度】 本邦で、この 6 年間に敗血症の原因となった汚染 PC は 7 製剤である。 原因製剤の保存期間は、採血日を day0 とした場合、day2 の製剤が 2 例、day3 (有効期間最終日) の製剤が 5 例であった。</li> <li>2007 年以降、輸血感染による死亡例の報告はない。初流血除去、白血球除去をしていることに加え、出庫時に外観、スワーリングの有無を確認し、諸外国よりも有効期間を 1~2 日短く規定していることによると推定される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>【スパイク実験による評価】 (日赤データ) 実際に混入すると推定される量の <i>S. aureus</i> (<math>55\sim 1400</math> CFU/バッグ) を、2 本ずつ同条件とした 8 組 (合計 16 本) の PC にスパイクした実験の結果。  day3 (有効期間最終日) の状態 対照群 (非低減化群) 8 本中 7 本が <math>10^4</math> CFU/mL 以上、1 本は <math>10^5</math> CFU/mL 低減化群 8 本中 4 本が培養陰性 他の 4 本は <math>10^5</math> CFU/mL 未満  ・ <i>Serratia marcescens</i> および <i>S. epidermidis</i> に対しては、約 4 Log の低減化が得られている。</li> <li>【開発企業データ】 13 種 20 株の細菌を <math>20\sim 100</math> CFU/バッグの濃度で PC に接種し 7 日間培養した結果。  多くの文献や報告から、敗血症を起こした菌の頻度を考慮に入れると、91% の細菌感染症例に有効であると結論付けた。 (文献: A laboratory comparison of pathogen reduction technology treatment and culture of platelet products for addressing bacterial contamination concerns. Goodrich RP, Gilmour D, Hovenga M, Keil SD. Transfusion. 2009 Jun; 49(6): 1205-16.)</li> <li>Mirasol の導入により完全な不活化ができる訳ではないが、現在の有効期間内には臨床的に問題となる菌量に達しないことが予想されるので、感染防止効果が期待できる。</li> </ul>	B

19

2

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
HBV	<p>【理論的推計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBc 抗体判定基準の見直しにより、オカルト HBV 感染による感染はほぼなくなると思われる。</li> <li>近い将来、現行の 20 プール NAT から新たな個別 NAT (ID-NAT) へ移行する予定であり、ウィンドウ期の献血による感染も減少することが期待される。過去 10 年間のウィンドウ期の PC による輸血感染症 (TTI) の原因製剤の 60% が ID-NAT 陽性であったことから、ヘモビザンズで日赤が把握する PC による HBV 感染確定例はこれまでの 40% 以下に減少する。</li> <li>HBV のウィンドウ期の長さ、PC 供給数などから、ID-NAT 陰性のウィンドウ期に存在する PC の数は 1 年間に 11.5 バッグと推定される。ID-NAT をすりぬける HBV 陽性の 1 バッグ (血漿量約 200mL) に存在する HBV は、最大で約 4,000 コピーと推定される (Roche 社の 95% 平均検出感度 (LOD) (<math>18.6</math> コピー or <math>3.2</math> IU/mL) による)。</li> </ul> <p>【日赤ヘモビザンズ】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>日赤が把握している HBV 感染確定例のうち、ID-NAT 陰性の血小板を原因とするものは 0.9 症例/年である。</li> </ul>	<p>【リスクを有するドナーに対する効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4,000 コピー/バッグの PC に Mirasol (低減化能 (LRV) 2.3 Log) を適用すると、20 コピー/バッグとなり、ウイルスがわずかに残存する。</li> <li>一方、PC に含まれるウイルス数がこのウィンドウ期 25 日間に viral load の低いものから高いものまで均等に分布すると仮定すると、約 60% (年間約 6.5 バッグ) 中の HBV は完全に不活化される。</li> <li>残りの約 40% の PC (年間およそ 5 バッグ) において、不活化されない HBV が 1 コピー/バッグ以上残ることになる。ただし、これら少数のウイルスが残存した PC の感染性は不明である。</li> </ul> <p>【ヘモビザンズへの効果】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ID-NAT 導入後のリスクは 0.9 症例/年となるが、Mirasol によりその半数以上が防止できる。</li> </ul>	B
HCV	<p>【理論的推計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ID-NAT が施行された状態で残るリスクは、pre-ramp up phase (感染後末梢血中のウイルス量が急激に増加するまでの期間) にある血液と、そこから ID-NAT 陽性までの期間にある血液であるが、前者は感染性がほとんどないことが動物実験で示された。 (文献: Infectivity in chimpanzees (Pan troglodytes) of plasma collected before HCV RNA detectability by FDA-licensed assays: implications for transfusion safety and HCV infection outcomes. Busch MP, Murthy KK, Kleinman SH, Hirschhorn DF, Herring BL, Delwart EL, Racanelli V, Yoon JC, Rehermann B, Alter HJ. Blood. 2012 Jun 28;119(26):6326-34.)</li> </ul> <p>また、後者の期間は極めて短く (約 2 日)、その間にありうる献血は 0.2 例未満/年と推定される。PC だけを考えれば 0.03 例未満/年となる。</p> <p>【日赤ヘモビザンズ】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>現行 20 プール NAT 導入以降、4 年間、輸血感染例はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>理論的には、ID-NAT 下では 30 年に 1 例の HCV 汚染 PC が出ると推定される。</li> <li>Mirasol による BVDV の低減化能 (LRV) は 1.9 (日赤データ) であるが、ID-NAT でも検出不可の極微量のウイルスに対しては低減化効果が期待される。</li> </ul>	A

20

3

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
HIV	<p>[理論的推計]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 感染から 20 プール NAT 陽性までのウィンドウ期は約 11 日で、抗体検査陰性・20 プール NAT 陽性の献血数から計算すると、この期間内に献血が 2.0 例/年の割合で存在すると推定される。</li> <li>● ID-NAT になるとウィンドウ期は若干短縮するが、リスクのある献血の数は大きく変化しない。このうち PC の陽性例は供給数から計算して 0.3 例/年ほどである。しかし ID-NAT 陰性の血液を原因とする感染は世界的にも報告されていない。</li> </ul> <p>[日赤ヘモビジランス]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 20 プール NAT 導入(2004 年)以降、輸血による HIV 感染例はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ID-NAT 下で、3.3 年に 1 例の HIV 汚染 PC が出ると理論的には推定されるが、感染例は報告されていない。</li> <li>● ID-NAT でも検出不可の HIV の PC 中の viral load は最大 4,000 コピー/バッグである(現行 ID-NAT の 95% LOD を 42IU/mL として計算)。</li> <li>● ID-NAT 下で、Mirasol (LRV<math>\geq</math>4.6 : 日赤データ)により、十分に不活化される。</li> </ul>	A
ヒトパルボウイルス B19	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 世界のどの地域においても、成人の半数以上は感染の既往がある。急性感染にある献血者もほとんどが無症状である。</li> <li>● 輸血感染を起こすと、リスクを有する患者(赤血球造血の盛んな患者、免疫抑制患者など)で一時的な骨髓無形成クリーゼ(aplastic crisis)を起こすが、後に回復する。上記の状態にない患者での輸血初感染では、軽度の貧血・発熱・発疹などの比較的穏やかな症状を認めることがある。</li> <li>● 著明なウイルス血症は通常 2~3 週間で終息するが、低レベルのウイルス血症は 3 年にも及ぶ場合がある。ウイルス血症は極期で <math>10^{12}</math> コピー/mL に達する。</li> <li>● 日赤では、CLEIA による抗原スクリーニングを行っている。感度は <math>10^{6-7}</math> コピー/mL であり、それ以上の血液は排除されている。</li> <li>● 輸血感染を起こした血液製剤で、ウイルスレベルが判明しているもののうち最低のものは <math>10^3</math> コピー/mL レベルであった。(文献: Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion. Satake M, Hoshi Y, Taira R, Momose SY, Hino S, Tadokoro K. Transfusion. 2011 Sep;51(9):1887-95)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mirasol による LRV は <math>&gt;5</math> Log とされている。<math>10^7</math> コピー/mL の PC を低減化すると、<math>10^2</math> コピー/mL となり、最低感染濃度 <math>10^3</math> コピー/mL 以下となる。</li> <li>● Mirasol によりヒトパルボ B19 に対する安全性は高まると推定される。</li> </ul>	B

21

4

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
CMV	<ul style="list-style-type: none"> <li>● CMV 感染が懸念される患者への抗体陰性血の輸血により、感染はほとんど予防されると推定される。一方、日赤では全ての製剤に保存前白血球除去を導入しており、それ単独でも抗体陰性血輸血と同程度に感染が防御されている。両者を組み合わせた場合には更に安全性が高まるといわれている。</li> <li>● ウィンドウ期の血液が感染を起こす可能性が論じられている。ただし日本ではそのような報告はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mirasol の cell associated CMV の低減化データはないが、cell free の CMV の低減化能は 2.1 Log とされている。左記の理由により残存リスクは非常に低い。</li> </ul>	A
HEV	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ウイルス血症ドナーの頻度；北海道では約 8,500 人に一人の割合であり、genotype 3 が 93%、genotype 4 が 7% 程度検出される。北海道以外では genotype 4 は少ないとされるが正確な数字はない。</li> <li>● Passive surveillance によれば、HEV 陽性血液が輸血された場合に感染が成立する確率は 1.1%前後と推定される(ウイルス血症ドナーは推定 675 人/年、確定された感染例は 1.2 例/年。ヘモビジランスは 6 分の 1 のみ捕捉すると仮定すると 1 年に 7.2 例感染)。潜伏期は 3~8 週、ウイルス血症は 4~6 週持続し、genotype 4 で最大 <math>10^7</math> コピー/mL に達する。フォローできた献血者 31 名中、ALT レベルが 45 を越えた者 52%、100 を越えた者 35%。</li> <li>● 輸血感染を起こした血液製剤で、ウイルスレベルが判明しているもののうち最低のものは <math>10^3</math> コピー/mL レベルであった。</li> <li>● 本邦での輸血感染による死亡例は報告されていない。輸血感染例の ALT 最高値は genotype3 で 1,336IU、genotype4 で 1,665IU。</li> <li>● 文献上は、移植患者などでの慢性化、肝硬変への進行などが報告されている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mirasol の低減化能は、genotype 3 について <math>\geq 3</math> Log(日赤データ)が可能(LRV の上限値はまだ不明)。</li> <li>● 過去 4 年間の HEV-NAT 陽性献血のうち、96.4% を占める <math>10^5</math> コピー/mL 未満の製剤については、感染例をほぼ無くすることができる。</li> </ul>	B

22

5

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
WNV	<ul style="list-style-type: none"> <li>● High viremia を呈するのは鳥類である。日本でアウトブレイクが起こるには、感染した渡り鳥が日本に飛来し、それを吸血した蚊が生き延びることが条件となる。日本にいる蚊の多くが媒介蚊（イエカ、ヤブカなど）であるため、アウトブレイクが起こる可能性がある。哺乳類はウイルス血症のレベルが低いため通常、終末宿主となる。すなわち、蚊-ヒト-蚊の感染環は存在しない。</li> <li>● 感染して発症するのは15~20%、脳炎など重症に至るのは1%未満とされる。</li> <li>● 感染後5~6日で最大<math>10^5</math>コピー/mLレベルのウイルス血症となり、通常10日で<math>10^1</math>コピーレベルに下がる。米国でNAT導入前、28例の輸血感染が報告された。米国赤十字社では、NATにより2003年から2010年までに少なくとも1,200人のウイルス血症の献血者が同定された。米国のNATは最初プールで開始されたが、その後breakthroughが見つかったため、感染の高浸淫地域・時期の時点ではID-NATを施行するようになった。</li> <li>● ヒトでのviremiaのレベルは低く、時にID-NATを必要とするレベルである。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● WNVは株の違いにより低減化効果に違いがある。 ヒト由来株： 3.0-4.0 Log (NY-99-Flamingo, USA-CDC) <math>\geq 5.1</math> Log (Uganda1937, Bonfils lab. 民間検査機関)</li> <li>● トリ由来株： 1.3 Log (New York, 日赤) 1.5 Log (NY-99-4122, Colorado State Univ.)</li> <li>● 対策として、渡り鳥を除く感染媒体（人、蚊、野鳥）ごとに居住地域等による献血制限とNAT<sup>®</sup>を準備している。 #:NATの感度-Novartis PROCLEIX System 95% CL、 8.2copies/mL</li> <li>● 海外において現行ID-NAT体制下で輸血感染例は2010年の1例のみの報告である。Mirasolにより、ヒト由来株に対しては低減化効果が認められるので、感染防止効果が期待できる。</li> </ul>	A

23

6

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
Dengue	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 自然宿主となる動物は不明。日本での媒介蚊は、通常見られるヤブカ <i>Aedes albopictus</i> (ヒトスジシマカ) であり、日本においてもアウトブレイクの可能性がある。</li> <li>● ヒトで高いviremiaを呈するので、蚊-ヒト-蚊の感染サイクルができる。オーストラリア・クイーンズランドやシンガポール国内などでアウトブレイクが起こるが地域は限定されており、現地住民による季節的な献血の中止が施行されている。</li> <li>● 輸血感染例は3事例5症例のみである（シンガポール、ホンコン、プエルトリコ）。</li> <li>● 輸血感染が少ないと考えられている理由： 1) 蚊の唾液を介することが感染性を高める可能性がある。したがって直接的な輸血による感染性は低い。(仮説) 2) 浸淫地域では受血者の多くがすでに免疫抗体を持っている。 3) 同時に輸血される血液が中和抗体を持っている。 4) 免疫が抑制されている患者では症状が軽い可能性がある。 ただし、浸淫地域では Dengue 以上に大きな問題があり、よく調査されていない。</li> <li>● 初回の感染では5~8割が無症状である。serotypeに特異的な免疫が長期間持続し、異なったserotypeのウイルスに感染し交差反応的に免疫応答が起きたときに重症化する。</li> <li>● ウイルス血症は<math>10^6 \sim 10^9</math>コピー/mLとされている。NAT試薬は商業ベースで開発中。米国赤十字により、プエルトリコで試験的にNATが施行されている。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mirasolによる低減化は0.4 LRV（日赤データ）と低い。（オーストラリア赤十字から1.2~2.0 Logの低減化能が報告されている。2012年）</li> <li>● 総じて、低減化には非常に抵抗性が高く、また力価の高いウイルス血症であるため、低減化/不活化の対象となりにくい。むしろ当該地域居住者の献血制限や、NATによるスクリーニングが適していると考えられる。</li> </ul>	C
Chikungunya	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 家畜、鳥類、爬虫類に感染するとの情報がある。ウイルスの突然変異により、日本にもいるヒトスジシマカにも感染するようになったと言われる。</li> <li>● ウイルス血症について：無症候性患者では<math>8 \times 10^1 \sim 3 \times 10^5</math>コピー/mL(中央値<math>3.4 \times 10^3</math>コピー/mL)、症状のある患者では<math>2 \times 10^1 \sim 2 \times 10^6</math>コピー/mL(中央値<math>5.6 \times 10^5</math>コピー/mL)。</li> <li>● 2012年11月の時点において輸血感染例の報告はない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Mirasolの低減化能：日赤データで1.7LRVの低減化が可能。感染doseが不明であるが、Mirasolによる低減化だけでは安全性は保証できない。</li> <li>● 日本でも感染が広がる可能性があるが、蚊が媒介するため感染地域が一気に拡大する可能性は低く、当該地域居住者の献血制限が有効と考えられる。</li> </ul>	C

24

7

感染性因子	リスク評価	対策及び低減化技術の効果	総合判定
Babesiosis	<p>赤血球に寄生する原虫。ネズミなどが自然のリザーバーで、ベクターはダニ(マダニ)である。そのダニが直接ヒトを咬むか、またはダニがとりついたシカなどの野生動物にヒトが接触した際にヒトにとりつくと思われる。マダニは日本全土に分布する。</p> <p>咬傷から1~9日で発症。症状は無症候から軽微症状、高熱、溶血、さらに腎不全・ARDS(急性呼吸器症候群)・DICによる死亡まで幅広い。死亡率は3~20%。治療手段はあるが、新生児、老人、免疫抑制患者、脾摘患者でリスクが高い。</p> <p>赤血球製剤中では4℃保存で35日生存する。白血球除去、放射線照射は無効。米国での調査では160例以上の輸血感染が確認され、直近5年間に赤血球製剤輸血によるバベシア感染死亡例が10例報告された。血小板製剤では、その中に含まれる感染赤血球によって感染を起こさうする。寄生虫血症は数カ月から2年以上続くと考えられる。無症候性キャリアが輸血感染を引き起こしたものと見られ、大きな問題となっている。</p> <p>無症候性キャリアでの血中濃度や輸血感染を起こす最少濃度などは不明。ただし、マラリアから類推すると感染性は非常に高いと思われ。スミアによる顕微鏡検査の感度は低く、PCRの感度はスミアとほぼ同じかそれ以上である(マラリアのPCRの感度は20コピー/mL)。抗体陽性者の半数はPCR陰性である。抗体検査は、寄生虫血症ドナーと、治癒し感染性を持たないドナーを区別できない。PCR、抗体検査とも種間の交差反応性が低い。IF法は感度が高いが、処理能力は低い。現時点でライセンスを受けた検査法はない。</p> <p>米国では地域による発生率に大きな差があり、その地域に限定した献血制限や検査などの対策が合理的である。日本固有と思われるバベシア原虫は北海道を含めた日本全体に分布する。</p> <p>ダニ咬傷や既往に関する問診は感度・特異性とも低いことが示されている。日本で発症が確認されたバベシア症例は輸血を原因とする1例のみであり、原因となった献血者血液中のDNAコピー数は、(&lt;10<sup>3</sup>コピー/20μL)→(5×10<sup>3</sup>コピー/mL)であった。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>無症候の献血者血液中のDNAコピー数を10<sup>3</sup>コピー/20μLと仮定すると、全血400mLには2×10<sup>6</sup>の原虫が存在することになるが、殆どが赤血球中に存在する。</li> <li>血小板製剤中には極僅かの赤血球しか混入しないため、血小板製剤中に存在する原虫の量は極めて少ないものと考えられる。</li> <li>Mirasolによる低減化は&gt;4Logとのデータが得られており、血小板製剤については感染防止効果が期待できる。</li> </ul>	B

## Component pathogen inactivation: a critical review

C. V. Prowse  
Edinburgh University, Edinburgh, UK

## Vox Sanguinis

**Background and Objectives** Pathogen inactivation (PI)-treated plasma and platelets are increasingly becoming the products of choice, where licensed. This review summarizes the clinical evidence available for licensed component PI technologies and red cell PI under development.

**Materials and Methods** Available literature on licensed technologies was reviewed.

**Results** For the plasma and platelets technologies available, evidence for the inactivation of most pathogens is good, except for certain nonenveloped viruses. Clinical trials and haemovigilance programmes suggest the observed loss of potency is of little clinical significance, with some technology-specific exceptions. Concerns over adverse toxicological effects or neoantigen formation have not been confirmed for currently licensed products.

**Conclusion** While platelet PI has been adopted to reduce bacterial contamination, the ability of PI methods to replace testing for emerging bloodborne infections, or as a substitute for selective pathogen testing, gamma-irradiation or even leucodepletion, make adoption of PI for components increasingly attractive.

**Keywords:** clinical trial, fresh-frozen plasma, pathogen inactivation, platelet components, red cell components, review.

Received: 3 April 2012,  
revised 9 August 2012,  
accepted 12 September 2012,  
published online 8 November 2012

## Introduction

Pathogen inactivation (PI) technology for fresh-frozen plasma was described in 1991 [1] with techniques for platelet and red cells (RBCs) developed more recently. The amotosalen/UVA-based INTERCEPT™ (IBS: Intercept Blood System, Cerus Corporation, Concord, CA, USA) was CE marked for platelets in 2002 and 2006 for plasma and is the most widely adopted labile component PI. Other technologies for platelet and plasma PI have since emerged [2]. This review summarizes the PI technologies for plasma and platelets, the concerns and toxicology studies associated with each, and their impact on pathogens and products, followed by the clinical trial outcomes for each product. This is followed by concluding remarks on recent events and regulatory aspects, cost-effectiveness and future prospects including RBC PI.

Correspondence: Christopher V Prowse, 15 Shore Road, Aberdour, Burntisland, Fife, KY3 0TU, UK  
E-mail: olive.drummond@fifeone.net

## The potential of pathogen inactivation for labile blood components

PI technology should ideally be inexpensive, kill a wide range of pathogens, with no toxicity or effect on product potency. Countries are increasingly adopting plasma and platelet PI because the benefits of a safer blood supply outweigh the impact on component potency and viability [3, 4]. To assess this balance, well planned *in vitro* and clinical studies are essential.

PI processing should reduce the need for additional pathogen testing, minimize residual infectious risks (bacteria, parasites, etc.) and remove the need for selective testing (e.g. CMV serology) and processing (e.g. gamma-irradiation). It should also enable proactive protection of the blood supply against emerging infections.

## Technical options

Table 1 lists current PI technologies for labile blood components. Most PI technologies rely on targeting nucleic acids (NA) to kill pathogens and inactivate white cells,

Table 1. Technologies for Component PI (licensed or in clinical development)

Product	Company	Compound/Technology	Trial/Licence Status
Platelets	Cerus	Amotosalen + UVA light <sup>1</sup> INTERCEPT <sup>TM</sup>	CE marked May 2002 (Class III) <sup>2</sup> (buffy coat & apheresis to 7d storage)
Platelets	TerumoBCT	Riboflavin & UV light <sup>1</sup> Mirasol <sup>®</sup>	CE marked Oct 2007(class IIB), (buffy coat & apheresis to 5d storage)
Platelets	Macopharma	UVC (254nm) light Theraflex <sup>®</sup>	CE marked 2009 (class IIB). At phase II/III trial.
Plasma	Cerus	Amotosalen + UVA light <sup>1</sup> INTERCEPT <sup>TM</sup>	CE marked Nov 2006 (Class III) <sup>2</sup>
Plasma	TerumoBCT	Riboflavin + UV Light <sup>1</sup> Mirasol <sup>®</sup>	CE marked Aug 2008(class IIB)
Plasma	Macopharma	Methylene blue + visible light <sup>1</sup> Theraflex <sup>®</sup>	CE marked 2001 (class IIB), 2004 (class III) <sup>4</sup>
Plasma	Octapharma	Solvent Detergent <sup>3</sup> OctaPlas <sup>®</sup>	Licensed 1998 (UK) (pools) <sup>5</sup>
Plasma	VIPS (Colombier, Switzerland)	Solvent Detergent <sup>3</sup>	CE marked 2009 (Single donor or minipools)
Red Cell	Cerus	S-303 <sup>6</sup> INTERCEPT <sup>TM</sup>	Phase III planned (redesign after 2003)
Whole Blood	TerumoBCT	Riboflavin & UV light Mirasol <sup>®</sup>	Trials on whole blood planned
Whole Blood	Cerus	S-303 <sup>6</sup>	Under development

<sup>1</sup>Photochemical method [5].

<sup>2</sup>French National authorization (AFSSAPS; now ANSM) 2003, German national authorization (PEI) 2007, Swiss national authorization (Swissmedic) 2009.

<sup>3</sup>Photodynamic method. MB plasma processing is also available for single donations of plasma on a contract basis via Grifols, Barcelona, Spain using the original Springe technology [12, 15].

<sup>4</sup>French National authorization (AFSSAPS) 2006, German national authorization (PEI) 2011, Swiss national authorization (Swissmedic) 2010.

<sup>5</sup>German national authorization 2011. Also produced by Grifols S.A. Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Swiss national authorization (Swissmedic) 2008.

<sup>7</sup>Chemical method.

<sup>8</sup>Also produced by Bordeaux CRTS, France.

The Mirasol<sup>®</sup> riboflavin plus UV<sup>1</sup> technology is reported to use a range of UV wavelengths that extends from 265 to 370nm, across UVA, UVB and UVC regions [6, 7].

CE marking by the medical devices directive class IIB route just requires declaration a product conforms to a standard, to which it is inspected. Class III registration requires regulatory review of pre-clinical and clinical data to define how the product may be used.

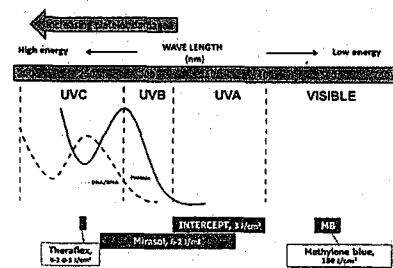


Fig. 1 Comparison of Energy and Dose for Platelet and Plasma PI Photoinactivation Technologies. Due to the absorption spectrum of proteins and nucleic acids shown, UVC radiation is directly damaging to blood components at high doses. This impact is progressively less for UVB, UVA and visible light. The range of wavelengths and dose of radiation used in Theraflex, Mirasol, IBS and MB methods is shown at the bottom as the darker boxes.

rendering the product incapable of causing graft-vs-host disease (GvHD) or of generating the cytokines causing febrile reactions. Additionally, leucocyte inactivation may reduce patient alloimmunization and complement or even replace leucofiltration. The robustness of PI technologies and their effect on blood components differ significantly. For photoinactivation, choice of dose and wavelength also determine the extent of loss of blood component functionality (Fig. 1).

IBS technology for plasma and platelets uses a synthetic psoralen, amotosalen, which after binding NA and only upon activation by UV-A light (320–400 nm; 3 J/cm<sup>2</sup>), cross-links NA in an oxygen-independent manner (photochemical reaction) [5, 9]. Alternative photoinactivation technologies for platelet and plasma (Mirasol<sup>®</sup> 'riboflavin plus UV'; TerumoBCT, Lakewood, Colorado) [6–11] or plasma (methylene blue (MB) plus visible light, Macopharma, Tourcoing, France) [12, 13] PI depend on the generation of reactive oxygen species (ROS) for their action

(photodynamic reactions) [14, 15]. ROS have a limited life span reacting indiscriminately with adjacent molecules. MB binds NA tightly focusing generation of ROS around NAs. Mirasol<sup>®</sup> technology uses a broad-spectrum of UV (265–370 nm: 100% of UVB, 20% of UVC and 60% of UVA regions; 6.2 J/mL), the lower NA-binding of riboflavin favouring ROS generation in free solution. Theraflex<sup>®</sup> (Macopharma, Tourcoing, France) relies on narrow bandwidth UVC light (0.2 to 0.3 J/cm<sup>2</sup>, 254 nm) to achieve PI by formation of pyrimidine dimers in NA, while limiting ROS-mediated side reactions [16, 17].

PI companies initially used proprietary additive solutions and apheresis machines. To encourage adoption, bags allowing splitting into two units [18], use of alternative platelet additives [19], harvesting on different apheresis instruments [20, 21], platelet treatment in 100% plasma [22, 23] and freezing plasma before PI [24] have been validated.

SD treatment for plasma PI inactivates lipid-enveloped pathogens by physical disruption and cannot be used on cellular products [1, 25].

### Concerns about pathogen inactivation and how they have been addressed

Although cost and impact of PI on potency are issues, concern has focused on possible toxic effects and incomplete

PI, particularly for large pool products, where failure could result in multiple doses of infectious product. This can be addressed by screening donations for agents for which a PI technique is ineffective, as done for Hepatitis-A and parvovirus-B19 for OctaPlas<sup>®</sup> (Octapharma AG, Lachen, Switzerland). Most PI methods cannot inactivate bacterial spores. However, Störmer demonstrated two of three bacteria tested (*B. subtilis* and *B. cereus*, but not *C. sporogenes*) emerge, after incubation in blood components, from spores into PI-susceptible vegetative forms [26]. Similarly, Schmidt *et al.* [27, 28] reported IBS technology was effective against a panel of bacteria at 100 or 1000 cfu per unit in platelets obtained as buffy coats or by apheresis, exceptions being seen for two bacteria (*K. pneumoniae*, due to the high-stock titre used in the study, and *B. cereus*). Importantly, spore-forming *B. cereus* was inactivated in all units at 100 CFU and at 1000 CFU for apheresis platelets. In any case, PI would prevent the vast majority of clinically significant bacterial complications.

Toxicological concerns should be addressed preclinically using *in vitro* and *in vivo* tests [29, 30]. Table 2 shows the tests used, within ICH guidelines, to study amotosalen, S-303, riboflavin and components treated with them, and the observed safety margin where applicable. In the most relevant acute and repeat-dose models, safety margins of at least 100-fold (clinical dose vs maximum

Table 2 Toxicology Studies reported for IBS & Mirasol<sup>®</sup> PI technologies (Safety Margins) (11, 18, 29–35)

Study Type	Platelets [11, 29, 31, 34]		Plasma [11, 30, 34]		Red Cell [32]
	IBS	Mirasol	IBS	Mirasol	IBS
Acute Toxicology	✓ (>1120-fold)	✓	✓	✓	✓
Repeat Dose (1 month)	✓	~	✓	~	✓
Repeat Dose (3 month)	✓ (>350-fold)	~	✓ (>100-fold)	~	✓
General Pharmacology	✓ (>350-fold)	~	✓ (>100-fold)	~	✓
Reproductive toxicology	✓ (>350-fold)	~	✓ (>100-fold)	~	✓
Genotoxicity	✓ (>200-fold)	~	✓ (>50-fold)	~	~
Carcinogenicity	✓ (>350-fold)	~	✓ (>300-fold)	~	~
Phototoxicity	✓ (> 40-fold)	~	✓ (>200-fold)	~	~
Neonatal toxicity [31, 34]	✓ (>48-fold)	~	✓	~	~
Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)	✓	~	✓	~	✓
Occupational Safety	✓	✓	✓	✓	✓
Neoantigens [11, 33, 35]	None detected	None detected	None detected	None detected	None Detected in revised format (20mM glutathione)

Tick marks show where the different study types have been undertaken for each type of component (– denotes the absence of published data). Safety margins are the ratio of the minimal toxic dose observed in the specified test relative to the expected human exposure, using a treated blood product and are shown in brackets. In many instances, the highest exposure was defined by the volume limits for the transfusion of a treated blood product. Additional safety margins were obtained by the transfusion of the parent compound amotosalen in the same animal models. They are expressed relative to an estimated clinical dose of 1 µg amotosalen/kg for a 350 ml platelet unit or 4 µg/kg for a litre of treated plasma. For *in vitro* assays, margins are estimated based on a final concentration of 1 ng amotosalen/ml (platelet) or 12 ng/ml (plasma) in the product. For Mirasol products, doses given approximated to human doses and were nontoxic so estimation of a safety margin is not appropriate. For riboflavin itself, the safety margin has been estimated at 649–1299 [11, 34].

dose tested) were observed for amotosalen-treated blood products, with margins ten times higher for amotosalen, as it can be given at higher concentrations. In the majority of tests, no toxicity was observed at the highest doses tested. Similar safety was observed for carcinogenicity and genotoxicity [29], with lower margins (>40) in the less clinically relevant phototoxicity tests [29-31]. No evidence for the formation of novel antigens by PI was found for amotosalen-treated plasma or platelets in preclinical studies or using samples from patient trials [33]. Available data, although less rigorous (Table 2), suggests a similar absence of toxic effects and neoantigens for Mirasol® technology [11, 34, 35].

**Impact of processing on pathogens and product potency**

Table 3 summarizes PI for the IBS, Theraflex® and Mirasol® platelet processes [11, 16, 18, 36, 37]. Similar data are reported for amotosalen-plasma and S-303 processes [22, 34]. The extent of PI is technology-specific [38]. Generally, PI is effective against lipid-enveloped viruses, parasites and bacteria, but less so for nonlipid-enveloped viruses and bacterial spores. The observed differences in PI largely relate to:

- (1) which nonlipid-enveloped viruses are susceptible to inactivation, for example SD is ineffective against these,
- (2) the ability of any sensitizers or radiation used to penetrate component or cells, for example MB is ineffective on cellular pathogens due to its reduction to inactive forms within cells.

When viral testing is in place, transfusion-mediated infection only occurs during the window period where viraemia is present but testing cannot detect the infection. With low- to medium-titre pathogens (e.g. West Nile Virus) PI is well able to deal with residual risks [39, 40]. Where pathogen titres are high early after infection (e.g. parvovirus B19) PI capacity may be exceeded unless testing is also in place and enables high titre units to be discarded. No NA-targeting PI technology is effective against prion diseases. There are two areas where inactivating high titres of bacteria is important. Firstly, to cover higher loads that may arise for rapidly growing species between collection and processing (<18 h for buffy coat platelets). Second to provide better assurance that no bacteria remain after PI.

GvHD is currently prevented by gamma-irradiation of selected units to completely inactivate leucocytes. There is a relatively narrow gap between the dose of radiation to inactivate leucocytes and doses that damage RBC. PI prevents GvHD by killing leucocytes with higher margins of safety that are technology-specific [41, 42]. PI can eliminate CMV transmission [43] and reduce febrile reactions by

inhibiting leucocyte cytokine production. As PI is usually adopted for all units, errors inherent in selective processing (e.g. gamma-irradiation, CMV testing) are avoided and the security and safety measures for gamma-irradiation would no longer be needed [44].

Most plasma PI methods cause 20-30% loss of coagulation factor VIII, although fibrinogen and coagulation inhibitor content are more clinically relevant for single donor plasma. Other coagulation factors are better retained [45], although there are concerns over fibrinogen levels in MB plasma [46]. The US SD plasma process gave high losses of protein S, antiplasmin and antitrypsin associated with thrombosis in liver transplant patients. Such losses are less for the OctaPlas® process [45].

Cellular product potency is initially assessed poststorage, by autologous radiolabel studies in volunteers, to determine recovery and survival. Table 4 summarizes data for platelets, demonstrating PI methods result in some loss of cell viability. For Mirasol® and IBS platelets stored 5 days, results are close to the proposed FDA limit of 67% of fresh platelet recovery and 50% of fresh survival [47, 48]. The relationship between *in vivo* viability and increased glycolytic flux observed in both Mirasol® and IBS platelets remains unclear [49].

**Clinical studies and pharmacovigilance**

**Plasma components**

Most plasma trials assess coagulation factors increments in patients rather than using clinical end-points. They largely reflect factor content, although changes in factor survival, compared with literature values, were reported. Comparative kinetics after control and test transfusion in the same individuals have not been undertaken. Table 5 lists the clinical studies [50-64] for plasma. IBS plasma has the most extensive preclinical and clinical assessment programme. The TTP study had a clinical end-point (remission within 30 days) and found no difference vs standard plasma in the life-saving plasma exchange therapy, although under-powered to demonstrate noninferiority [54]. There are very few randomized clinical studies of SD or MB plasma. Table 5 summarizes these, along with some observational studies. A recent review covers these and further observational studies [45] but in general no difference was seen from standard FFP in such studies (often under-powered) other than:

- (1) many European services prefer use of OctaPlas for TTP treatment given its safety record (virus transmission, TRALI) [65], validation for prion removal and competitive pricing.
- (2) Three small nonrandomized studies have suggested MB plasma is less effective in TTP [62-64], despite retention of ADAMTS-13 [66].

**Table 3** Pathogen and Leucocyte Inactivation for IBS/Theraflex®/Mirasol® Platelets [11, 16, 18, 36-38]

Viruses	Bacteria			Parasites							
	IBS	THF	MIR	IBS	THF	MIR					
Enveloped Viruses											
HIV-1 (cell associated)	>6.1	~	4.5	<i>Escherichia coli</i>	>6.4	>4.0	4.4	<i>Plasmodium falciparum</i> (malaria)	>6	~	>3.2
HIV-1 (cell free)	>6.2	1.4	5.9	<i>Serratia marcescens</i>	>6.7	>4.0	4.0	<i>Trypanozoma cruzi</i> (Chagas' disease)	>5.3	~	6.0
Clinical isolate HIV-1	>3.4	~	~	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5.6	4.8	2.8	<i>Leishmania mexicana</i> (promastigote)	>5.0	~	~
Clinical isolate HIV-2	>2.5	~	~	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.5	>4.9	>4.6	<i>Leishmania major</i> (Jish (amastigote))	>4.3	~	>5.0
Latent proviral HIV-1	All detectable*	~	4.5	<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6.2	~	~	<i>Babesia microti</i> (babesiosis)	>5.3	~	>4.0
Hepatitis B	>5.5	~	[2.3]	<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5.9	~	3.3				
Hepatitis C	>4.5	~	[3.2]	<i>Enterobacter cloacae</i>	5.9	>4.3	>2.0				
				<i>Orientia tsutsugamushi</i> (scrub typhus)	>5.0	~	>5.0				
HTLV-I	4.7	~	~					Leucocyte			
HTLV-II	5.1	~	~	Gram-positive				T-cell viability (limiting dilution)	>5.4	~	>6.0
Cytomegalovirus (cell-associated)	>5.9	~	~	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6.6	4.8	4.2	DNA modification (one adduct per x base pairs)	1 per 83	~	~
Cytomegalovirus (cell-free)	All detectable*	[3.5]	[2.1]	<i>Staphylococcus aureus</i>	6.6	>4.8	4.0	Polymerase chain reaction	Inhibited	~	~
BVDV (HCV model)	>6.0	~	5.8	<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6.8	~	2.2	Cytokine synthesis: No IL-8 or IL-1β synthesis	✓	~	✓
Duck HBV (HBV model)	>6.2	~	~	<i>Listeria monocytogenes</i>	>6.3	~	~	Murine model TA-GVHD: Prevents disease	✓	~	✓
West Nile Virus	>6.0	5.4	>5.1	<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6.3	~	~				
SARS-CoV	>5.8	~	~	<i>Bacillus cereus</i> (live spores)	3.6	~	~				
Chikungunya	>6.4	~	2.1	<i>Bacillus cereus</i> (vegetative)	>6.0	4.3	1.9				
Influenza A virus H5N1	>5.9	~	[5.5]	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	>6.2	~	~				
				<i>Propionibacterium aenes</i>	>6.2	4.5	>2.0				
Non-enveloped Viruses				<i>Lactobacillus species</i>	>6.4	~	~				
Blue tongue virus type II	6.1-6.4	~	~	<i>Clostridium perfringens</i> (vegetative)	>6.5	>4.7	~				
Calicivirus	1.7-2.4	~	~								
Human adenovirus 5	>5.7	~	~	Spirochaete bacteria							
Parvovirus B19	3.5 to >5	[5.46]	[5.5]	<i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	>6.8	~	~				
hepatitis A	0	~	[1.8]	<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme disease)	>6.8	~	~				

Numbers show log reduction of various pathogens or leucocytes for IBS, Theraflex® (THF) and Mirasol® (MIR) technologies. Where log reduction is shown as > X, no detectable pathogen remained after treatment. \*inactivated to limit of detection. Similar data were obtained for plasma [22]. Only illustrative data for selected pathogens are shown; the cited references contain additional data. Data in parentheses show data for model pathogens analogous to those listed, for example animal parvovirus rather than human parvovirus B19; murine rather than human CMV. Some of the Mirasol® bacterial inactivation data were provided by R Goodrich, TerumoBCT (personal communication) but is also cited in reference 38. ~: no data available

Table 4 Recovery and Survival Data In Healthy Volunteers for Mirasol® and IBS-treated platelets after 5d storage

	Mirasol (n = 24) [47]			IBS (n = 16) [48]		
	Test	Reference	As % of Ref	Test	Reference	
Recovery (%)	50.0 ± 18.9	66.5 ± 13.4	75	42.5 ± 8.7	50.3 ± 7.7	85
Survival (d)	4.3 ± 1.01	5.9 ± 1.1	73	4.8 ± 1.3	6.0 ± 1.2	80

If it is assumed that fresh platelets have 65% recovery and a life span of 8 days then both technologies are close to the proposed FDA standard that stored platelets should have a recovery of 67% of fresh and a survival of 58% of fresh in paired healthy volunteer studies

(3) A study of MB, SD and quarantine plasmas in liver transplantation recipients found higher hepatic artery thrombosis rates for SD plasma recipients, and higher plasma use with MB [67, 68].

Recently, AFSSAPS, due to concerns over allergic reactions to MB plasma, have replaced this product with IBS plasma in France [46]. Higher rates of allergic reactions over 4 years, as well as two severe reactions to MB plasma, requiring hospitalization due to specific immune response to MB, have been reported [69, 70].

Companies have reported over 1.9 million units of MB and over 6.5 million units of OctaPlas® transfused without major side-effects [3], despite the liver study cited earlier. Data for IBS (>500 000 units) and Mirasol® (>1000 units) plasma were less extensive, but still encouraging. A formal study of 7483 IBS plasmas reported similar adverse reactions rates to conventional plasma [71].

### Platelet components

Most clinical trials of PI platelets assume products will be less effective and use a noninferiority randomized design with primary end-points of corrected count increment (CCI) or haemostatic/bleeding score (Table 6) [3, 11, 72–80]. Absolute platelet count is a poor surrogate for bleeding tendency and count increment is dependent on patient size, product dose and type, number of prior transfusions (most trials limit analysis to the first 8 transfusions, or assess single transfusions), storage medium, storage time, etc. To allow for this, longitudinal regression analysis, rather than ratio data (increments or CCIs), has been recommended [81]. Outcomes are affected by the type of reference product, older platelets and those stored in earlier platelet additive solutions performing less well. The negative impact of combining gamma-irradiation with PI also merits attention.

Of the trials listed in Table 6, four did not use a noninferiority design:

The EUROSPRITE study [72] found no difference in 1 h-CCI in 103 patients for IBS vs reference buffy coat platelets. While the 24h-CCI differed, linear regression analysis of CI at 1 or 24 h, and post-transfusion bleeding

score did not. Increments for reference platelets in T-sol additive or plasma did not differ [82].

Slichter *et al.* [75] showed comparable bleeding time correction in 10 patients for reference and IBS platelets. 1h-CCI differences (10 400 vs 13 600) were not significant.

Janetzko *et al.* [74] found no difference by longitudinal regression analyses or 1h-CCI (11 600 vs 15 100) for IBS and reference platelets. The corresponding study for buffy coat platelets yielded similar data (A. Stassinopoulos, Cerus, personal communication, 2011).

Other studies in Table 6 used a noninferiority design, with margins between 7.5% and 30% for the primary end-point.

In the 645 patient, SPRINT trial [73] primary end-points of grade 2 bleeding (assuming 12.5% noninferiority margin) or grade 3 and 4 bleeding (7.5% noninferiority) confirmed noninferiority. Differences were found for 1h-CCI (11 100 vs 16 000), transfusion interval (1.9 vs 2.4 days) and number of platelet transfusions (8.4 vs 6.2), but not adverse reactions [83] or transfusion interval adjusted for dose [84]. Snyder *et al.* [83] found no difference in WHO grade 1, 2, 3 or 4 bleeding rates, although more patients in the PI arm had petechiae or faecal occult blood. Kerkhoffs noted significant differences in grade 2 or greater bleeding in this study, by direct comparison (no non-inferiority assumption) [85].

A pilot study [76] for 7 days stored platelets, found no difference [15% noninferiority assumption] in 1h-CCI between IBS and reference platelets (6587 vs 8935) or in haemostatic score or adverse events. The larger TESSi study [77] compared single transfusions of reference platelets in T-Sol or SSP additive with IBS platelets, after 6 or 7 days storage. The primary end-point of 1h-CCI noninferiority (30% margin) was met (8163 vs 9383, ratio 0.87) in the 201 patient study. 1h-CCI, RBC use, time to next transfusion and bleeding score did not differ, whereas 24h-CCI (4589 vs 6549) and 24-CCI (11.1 vs 15.2 × 10<sup>9</sup>/l) did.

The HOVON study [78] used a 20% noninferiority design with a 1h-CCI primary end-point. It was not blinded, nor powered to detect differences in bleeding. The study included buffy coat platelets stored for up to 7 days in plasma (reference), PASIII additive or PASIII with IBS

Table 5 Clinical Trials of PI plasmas

Study	Design	Clinical Setting	Main Result
<b>Amodatalein (5–59)</b>			
Hambleton <i>et al.</i> [50]	Crossover volunteer N = 27 S-59 vs std FFP	Factor VII & PT kinetics in warfarinized volunteers	No difference PT or FVII kinetics
Hambleton <i>et al.</i> [51]	Crossover volunteer	Kinetics in warfarinized volunteers	No difference C or S kinetics
de Alarcon <i>et al.</i> [52]	Open label Pharmacokinetic 107 Transfusions in 34 patients with congenital coagulation deficiencies	Increment (6 half-life) in 31 (22): Fibrinogen: 2 (1) Prothrombin: 3 (3) Factor V: 7 (4) Factor VII: 3 (2) Factor X: 1 (1) Factor XI: 11 (6) Factor XIII: 3 (3) Protein C: 3 (3) Factor V+VIII: 0 (0)	Recovery, tolerance and efficacy OK Shorter half-life for fibrinogen, prothrombin and factor XIII vs literature values
Mintz <i>et al.</i> [53]	Randomized Controlled Trial n = 121. 60 S-59 and 61 std FFP	Acquired coagulopathy (Mainly liver disease, 75% had cirrhosis)	Noninferiority for changes in PT (< 4.6 sec) but not PTT (>4.8 sec). No differences in factor VII increment or component use were seen either
Mintz <i>et al.</i> [54]	Randomized Controlled Trial 17 S-59 & 18 std FFP	Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (TTP)	No clinical difference. (20% noninferiority would require 38 patients per arm)
<b>SD plasma<sup>a</sup></b>			
Horowitz, Pehta [55] & Pehta review [56]	Observational 396 Tx, 164 patients RCT in TTP. Plus 44 liver disease (57 Tx), 10 warfarin reversal & 6 chronic TTP patients	47 hereditary deficiencies (FII, FV, FVII, FX, FXI, FXII) 32 TTP (27 SD vs 17 standard FFP)	Prevents or arrests bleeding (87%) TTP; no different from FFP Effective in liver disease, warfarin reversal and chronic TTP
Williamson, Llewelyn, Fisher <i>et al.</i> [57]	Randomized Controlled Trial SD vs FFP (n = 49)	Complex coagulopathy: liver disease or transplantation	No difference clinical efficacy or haemostatic correction; 1 case B19 on standard FFP
Wieding, Rathgeber, Zenker <i>et al.</i> [58]	Randomized Controlled Trial SD vs MB plasma (n = 71)	Cardiopulmonary bypass surgery	No clinical difference. Poor protein S and antiplasmin rise after SDP
Beck, Mortelsmans, Kretschmer <i>et al.</i> [59]	Randomized Controlled Trial SD vs FFP (n = 40)	Severe coagulopathy	No difference clinical efficacy or haemostatic correction
Lerner, Nelson, Sorcia <i>et al.</i> [60]	Randomized Controlled Trial 22 SD vs 23 FFP	Severe coagulopathy with PT prolonged	No difference clinical efficacy or PT correction (32% vs 26%)
McCarthy [61]	Observational 35 SD, 62 FFP, 48 cryosupernatant	TTP	90% response with SD vs 70%–75% for others
<b>MB plasma<sup>a</sup></b>			
Wieding, Rathgeber, Zenker <i>et al.</i> [58]	Randomized Controlled Trial SD vs MB plasma (n = 71)	Cardiopulmonary bypass surgery	No clinical difference. Poor protein S and antiplasmin rise after SDP
de la Rubia, Arriaga, Linares <i>et al.</i> [62]	Observational 13 FFP vs 7 MB	Plasma exchange for TTP	MB 57% remission vs 69% FFP
Alvarez-Larrea, Del Rio, Ramirez <i>et al.</i> [63]	Retrospective 27 MB vs 29 FFP	TTP	Greater recurrence and mortality with MB
del Rio-Garza, Alvarez-Larrea, Martinez <i>et al.</i> [64]	Multicentric, observational, prospective cohort study. Compare MB (63) and quarantine FFP (39)	TTP remission by day 8 of plasma exchange	MB plasma was associated with a lower likelihood of remission on day 8 [Odds ratio 0.17]. MB patients required more exchanges (11 vs 5), a larger volume of plasma (485 vs 216 ml/kg) and presented more recurrences while on PE therapy (46% vs 21%)

<sup>a</sup>see also further small, observational studies summarized in Tables 6 & 7 in recent review [45].

Table 6 Phase III Platelet trials

Study	Technology (reference preparation)	Design	N (Test/Ref) Mean storage days (Test/Ref)	Primary end-point	Secondary end-points	Associated studies
EUROSPRITE van Rhenen <i>et al.</i> [72]	Amotalsen pooled BC platelets (pooled BC platelets in T-sol or plasma)	56d or 8 Tx observation with 2Bd follow-up Intention to treat RCT	52/51 (3.4 days/ 3.5 days)	CCI & CI at 1 h	CCI & CI at 24 h Haemostasis and bleeding score. Adverse events Tx interval	
SPRINT McCullough <i>et al.</i> [73]	Amotalsen apheresis platelets (apheresis platelets in plasma, 99.8% gamma irradiated for test and reference)	28-d treatment period or 8 Tx. Noninferiority RCT (12.5% or 7.5% assumption)	318/327 (3.4 days/ 3.6 days)	Grade 2 bleeding	Grade 3 & 4 bleeding. CCI and CI at 1 and 24h. Adverse events Tx interval	[83, 84]
Unpublished	Amotalsen BC integrated sets	28d or 8 Tx	20	Logistic regression of dose vs increment	CCI	
Janetzko <i>et al.</i> [74]	Amotalsen apheresis integrated sets (gamma irradiated apheresis platelets in plasma)	28d or 8 Tx	22/21 (3.1 days/ 3.2 days)	Logistic regression of dose vs increment	CCI	
Slichter <i>et al.</i> [75]	Amotalsen apheresis integrated sets (apheresis platelets in plasma)	Impact single transfusion on bleeding time Crossover design	32 patients but only 10 completed crossover (2.8 days/ 3.2 days)	Bleeding time	CI and CCI at 1 h Tx interval	
Simonsen <i>et al.</i> [76]	Amotalsen BC 7 days storage increments (pooled BC platelets in T-sol, 65% gamma irradiated)	RCT, single Tx with noninferiority of 15% design	11/9 (7 days/ 7 days)	CCI 1 h	Haemostatic score Adverse events Tx interval	
TESSI Lozano <i>et al.</i> [77]	Amotalsen 6 Et7 days platelets (IBS) (86% pooled BC, 14% apheresis platelets in T-sol or SSP+ additive, 74% gamma irradiated vs 14% for test)	RCT; < 30% noninferiority Single transfusion	100/101 (6.8d/6.8d)	CCI 1 h	CI-1 h CCI and CI at 24 h Interval to next Tx Haemostatic score Red cells Transfused Acute transfusion reactions	
HOVON Kerkhoffs <i>et al.</i> [78]	Amotalsen 1-7 days pooled BC (plasma vs PAS vs IBS) (pooled BC platelets in plasma or T-sol)	42 d or 5 Tx study RCT, 20% noninferiority	97/94/85 (4 days/ 3.8 days/ 4 days)	CCI 1 h	Bleeding score CI 1 h CI and CCI 24h Tx interval Red cell and platelet usage Adverse Events	IBS arm curtailed early

© 2012 The Author(s)  
Vox Sanguinis © 2012 International Society of Blood Transfusion  
Vox Sanguinis (2013) 104, 183-199

Table 6 (Continued)

Study	Technology (reference preparation)	Design	N (Test/Ref) Mean storage days (Test/Ref)	Primary end-point	Secondary end-points	Associated studies?
MIRACLE [79]	Riboflavin treated apheresis platelets stored 1-5 days (apheresis platelets in plasma)	RCT, 20% noninferiority	58/54 (2.8 days/ 2.6 days)	CCI-1h	CCI-24h Tx interval Red cell and platelets usage Refractoriness Infection rate WHO bleeding score Adverse Events CI and CCI at 1 and 24 h. Adverse events	
PREPARES [3, 11, 80]	Bleeding study of riboflavin BC platelets stored in plasma in Netherlands stored 1-7 days (apheresis platelets in plasma)	PLANNED 42 d observation or 8 Tx Non-inferiority (< 15%)	618	Grade 2 or greater bleeding (CTCAE grade 2 bleeding complications.)	CCI platelet and RBC transfusions transfusion interval allo-antibody formation from Lumindex assay	
IPIAS study THE ITALIAN PLATELET TECHNOLOGY ASSESSMENT STUDY [3, 11, 80]	Multicenter, nonrandomized, prospective controlled study involving 2 centres using Mirasol and 2 using IBS	ONGOING	420	Grade 2 or greater bleeding Prevention of alloimmunization	CCI platelet and RBC transfusions transfusion interval allo-antibody formation from Lumindex assay	
Pathogen Reduction - Extended Storage Study (PRESSE), Denmark [3, 11, 80]	Comparison of 2-3 days and then 7 days stored reference and Mirasol platelets	ONGOING	40	Thromboelastogram measurements and correlation with CCI	Adverse events bleeding CCI	

BC, buffy coat.

treatment. The IBS arm was curtailed early due to excess bleeding, including WHO grade 1 bleeds, often regarded as clinically insignificant. Low rates of grade 2 bleeding (6.7% vs ~60%) [84] compared with most trials [73, 77, 85-87] were observed. Differences were noted (intention to treat analysis) for 1h-CCI (17 100 vs 15 300, vs 11 400), the IBS data being 31% lower. However, confidence limits were within the prespecified 20% noninferiority margin.

The only Mirasol® trial (Miracle) [79] compared 1h-CCI in 110 patients given reference or treated platelets stored up to 5 days (20% noninferiority limit). The study failed the noninferiority end-point (mean 1h-CCI reduced by 24% from 16 939 to 11 725) and, although it was a small study, bleeding scores (any WHO bleed grade from 1 to 4) were different: 59% of Mirasol product recipients bled vs 43% for reference. Neither this, nor RBC or platelet usage, were

significantly different for the two arms. Further studies of Mirasol platelets are planned in the Netherlands, Italy and Denmark [3, 11, 80].

About 600 000 IBS platelets have been transfused vs 10 000 Mirasol® units [3, 11]. Safety surveillance reports for IBS product include use in Belgium, France, Spain, Norway and Italy [88-90]. Comparison of component usage, including RBC transfusions, during introduction of IBS platelets into routine use has revealed no significant change in either Belgium or France [91, 92]. Reports from Germany and Switzerland are also encouraging [93, 94]. French annual haemovigilance reports include adverse events (mainly allergic) for plasma and platelets. These are lower for IBS platelets stored in additive solution than for platelets in plasma (10-15 per 100 000), while MB plasma (~7 per 100 000) rates were higher than IBS or SD plasmas [95].

© 2012 The Author(s)  
Vox Sanguinis © 2012 International Society of Blood Transfusion  
Vox Sanguinis (2013) 104, 183-199



The observations of reduced CI for PI platelets with little impact on haemostasis [73] are consistent with the PLADO trial which reported no difference in haemostasis between high, medium and low dose groups of platelet recipients [87]. In contrast, a meta-analysis of PI platelet trials [96] reported reduced increments and haemostatic efficacy. The increment data is consistent with most individual trials [97], current study designs suggesting a 20% reduction in increment is acceptable. The increased bleeding tendency reported [96] has not been observed in IBS trials with this primary end-point (the major one, SPRINT, having a noninferiority design) or in a subsequent meta-analysis [98]. That point is partially conceded in a later report by the same author, no excess bleeding being found for IBS products [99]. Inclusion of grade 1 bleeds, possibly predictive of more severe bleeding, and period of observation are potential confounders [98, 100]. The absence of change in platelet, RBC or plasma use in services adopting PI, suggests no gross changes in haemostatic efficacy [91, 92].

### Outcomes from recent meetings on pathogen inactivation and its implementation

The 2007 Canadian PI consensus conference concluded PI was worth pursuing, particularly to safeguard against emerging infections [101]. The IBS system allowed maintenance of platelet supply in Réunion during a Chikungunya virus outbreak [102]. A 2010 meeting in Strasbourg of PI companies, blood services and regulatory agencies [3] emphasized the increasing adoption of PI in Europe. Sixteen countries have either partially or completely adopted plasma PI; 13 platelet PI. MB and SD plasmas are the only PI components licensed in Canada, with evaluations ongoing in Japan. The UK SABTO committee recommended that PI platelets not be introduced in 2010 [103]. The AABB published a 2010 monograph on available technologies and implementation experience [104].

### Regulatory aspects

Despite sales exceeding 1 000 000 IBS kits, no component PI technologies are licensed by the FDA. There is a

continuing discussion about the design of pivotal platelet PI trials with the FDA. A number of PI technologies are CE marked (marketing authorization) in Europe, where Octa-Plas<sup>®</sup> is licensed as a pharmaceutical. PI companies tended to gain CE marking using the medical devices directive class IIb route but there is now a strong trend towards class III registration, which requires regulatory review of pre-clinical and clinical data (Table 1).

Individual European countries require marketing authorization at national (France, Switzerland) or regional (Germany) level. Approval by insurance (Belgium) or government funders (UK) may also be required.

Methods, including chromatographic assay of amotosalen photodegradation products [105], use of UV sensitive labels [106] and PCR inhibition assays [107], have been established to confirm completion of processing on individual units.

### Cost-effectiveness

Table 7 summarizes published data on the cost-effectiveness of SD plasma. These do not take account of reducing bacterial or emerging infections. They do illustrate the significant impact of reduced TRALI risk (due to dilution of causative antibodies in the large plasma pools used [45]) on cost-effectiveness for this product [111], although male-only plasma provides an alternative. The TRALI benefit would not apply to single donor products and it not yet clear if it does for minipools (6–10 donations), as used in the IBS-treated, plasma minipool product PLASMIX [112, 113].

Cerus developed costing models, including bacterial and emerging infection risks, and applied these in Japan, Belgium, Netherlands and USA [114–117]. Independent assessments have also been published. Custer *et al.* [118] considered whole blood, as well as plasma and platelet, PI approaches and assessed infections, TA-GVH, febrile reactions and transfusion induced immune modulation, concluding the cost per Quality Adjusted Life Year remained above \$1 million for most patient groups, well above usually accepted limits. However, at the 2011 AABB conference, he included emerging infections

modelled on HIV or West Nile virus, concluding: 'Pathogen Reduction Technology would be "a bargain". For an acute agent the cost-effectiveness would be very favourable within the blood safety context. Meanwhile, for a chronic agent of similar prevalence there would be substantial cost savings based on avoided health-care (and litigation) costs' [119].

### Future directions

#### Development of RBC PI

Photoinactivation methods for optically dense RBC requires high doses of UV light, dilution or use of thin layers of product. Cerus have developed an alternative purely chemical approach. Their S-303 compound (Fig. 2) is a FRangible Anchor-Linker-Effector (FRALE) compound [120] designed to react quickly at neutral pH after binding NA but also to decompose, through hydrolysis of a strategic Linker bond. This separates the NA-reactive part from the NA-binding group and generates a compound with reduced affinity for NA. Initial clinical experience demonstrated efficacy in patients undergoing cardiovascular surgery, but antibodies to treated RBC formed in two multitransfused patients, without clinical consequence. The process has now been revised, using the same compounds but increased levels of protectant glutathione (going from 2 to 20 mM) to minimize side reactions and is restarting efficacy Phase III patient trials [121]. Preclinical toxicology (Table 2) [32] is acceptable and inactivation of pathogens is reported as similar to those shown in Table 3 [122].

TerumoBCT's Mirasol<sup>®</sup> technology is being developed for the treatment of whole blood through adjustment of the dose from 6 J/mL<sub>PLASMA</sub> for platelets and plasma to 80 J/mL<sub>RBC</sub> for whole blood [123–125].

Table 8 summarizes PI, RBC studies in man [126–130]. The 2003 finding of antibodies to treated RBC in multitransfused patients curtailed all clinical studies on PI RBC at that time. The Cerus revised, second-generation S-303 process demonstrated equivalent 24-h recovery to conventional RBC after 35 days of storage, *in vitro* characteristics meeting EU and US RBC standards and will be used in Phase 3 patient efficacy studies [127].

Recovery and survival studies of RBC from whole blood (WB) processed using Mirasol<sup>®</sup> technology found significant loss of viability associated with UV doses required to achieve PI [128]. For existing RBC PI processes, which have yet to be finalized or licensed, shelf life may be reduced to 35 days (S-303) or possibly even <28 days (extrapolated from Mirasol<sup>®</sup> data; Table 8) [126–128].

Studies on plasma and platelets from treated WB have yet to be reported.

Use of such an approach in forward military settings may be less restricted, with continued military interest in this field (R Goodrich, TerumoBCT BCT, personal communication). The US Department of Defence has also funded WB PI studies with S-303 since 2002 [122].

#### Other directions

The 2009 National Heart, Lung and Blood Institute workshop on research opportunities in blood component

Table 7 Solvent Detergent Plasma Cost-Effectiveness studies

Study	Mean Cost per QALY (US\$) (Range)	Comment
Aubuchon & Birkmeyer [108]	\$289 300 (All > \$55 300)	1 unit prolongs life 35 min
Jackson <i>et al.</i> [109]	\$9 743 000 (All > \$2 800 000)	
Pereira [110]	\$2 156 398 (\$710 000–\$7 600 000)	1 unit prolongs life 71 min
Reidler <i>et al.</i> [111]	\$90 000 (approx ESO 000) (£12 335–£99 005)	Includes TRALI avoidance (1 in 3500 with 10% mortality)

© 2012 The Author(s)  
Vox Sanguinis © 2012 International Society of Blood Transfusion  
Vox Sanguinis (2013) 104, 183–199

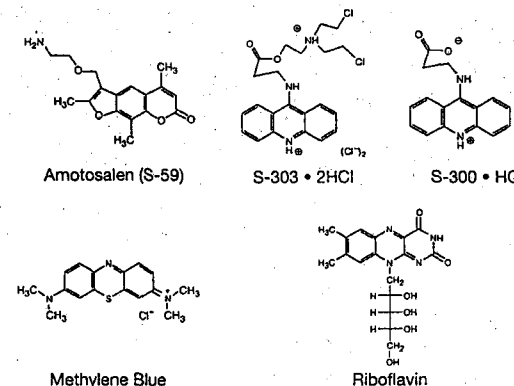


Fig. 2 Structures of Amotosalen, S-303 and its degradation product S-300, Methylene Blue and Riboflavin.

© 2012 The Author(s)  
Vox Sanguinis © 2012 International Society of Blood Transfusion  
Vox Sanguinis (2013) 104, 183–199

Table 8 Red Cell Studies

Study type	Study design	Patients	Reference
24-h Recovery (version 1 S-303)	Two period, cross over study	42	Rios et al. [126]
24-h Recovery (version 1 S-303)	Single arm, with some subjects having prior exposure to S-303 treated RBCs	28	
Phase 1 safety and tolerability (version 1 S-303)	Single-arm safety evaluation of full unit transfusions	10	
Recovery and Life span (version 1 S-303)	Two period crossover study design	29	Test 82% vs 85% 24 h recovery at 35 days (half-life 33 days for test and 40 days reference)
Phase 3 Acute anaemia (version 1 S-303)	Efficacy and safety of allogeneic transfusions. Noninferiority design.	200 but stopped at 148 (74 + 74) Primary end-point met	Benjamin et al. [129]
Phase 3 Chronic anaemia (version 1 S-303)	Efficacy and safety of allogeneic transfusions. Two period crossover study. Noninferiority design.	50 but stopped at 26	Conlan et al. [130]
Recovery and Life Span (version 2, S-303)	Two period crossover study	27	88% vs 90% 24 h recovery at 35 days (half-life 37 days for test and reference)
Recovery and Life span whole blood treated with Riboflavin h UV*	Recovery and Life span. Dose ranging	11	50-73% 24 h recovery at 42 days (half-life 10-35 days)

\*Results reported for 4 volunteers each at 22 and 33 J/ml RBC, and 3 at 44 J/ml RBC. Latest reports for whole blood cite using a dose of 80 J/ml RBC [123-125]

PI identified two fundamental questions, among others [131]:

First, could PI be applied to whole blood, making it more affordable and easier to implement? Based on preliminary data [126-128], this remains challenging and may be limited to whole blood use in military applications with minimal storage (see section Development of RBC PI).

Second, can PI render components 'virtually leucodepleted', with savings and improvements from filters facilitating PI introduction? Data from the TRAP trial, which found equivalent reductions in alloimmunization for leucodepleted and UVB-treated platelets, are promising [132]. Encouraging data from Belgium show alloimmunization with IBS platelets was reduced, despite use of non-PI leucofiltered RBC [133].

Since 1990, significant progress has been made in PI technology. In routine use, the anticipated benefits of PI become tangible, offering hope for an even safer blood supply. For example, French haemovigilance reports found no cases of sepsis associated with use of IBS platelets (0/104 118 between 2006 and 2011, whereas 33, including 5 deaths, were observed in conventional platelets recipients

[33/1 466 478], corresponding to 0 and 22.5 cases per million [95].

Where IBS plasma and platelet PI has been adopted, there has been little change in component usage, and the PI process has secured microbiological safety from viruses and bacteria. Concerns about adverse toxicological and immunological effects seem unfounded. Elsewhere cost of PI remains a concern, but PI inactivation of leucocytes can substitute for gamma-irradiation and leucodepletion. Together with the security against emerging pathogens, these considerations increasingly make PI technologies good value.

### Acknowledgements

Chris Prowse is the only author of this review and is responsible for its entire content.

### Declaration of Interest

The author received support from Cerus Corporation during the period this review was written.

### References

- Horowitz B, Bonomo R, Prince AM, et al.: Solvent/detergent-treated plasma: a virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma. *Blood* 1992; 79:826-831
- Prowse CV: Pathogen inactivation of blood components. *Transfus Alternat Transfus Med* 2008; 10:139-146
- Council of Europe, European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS), Symposium on Implementation of Pathogen Reduction Technologies for Blood Components September 2010 Executive Summary available at: [http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive\\_Summary\\_Pathogen\\_Reduction.pdf](http://www.edqm.eu/medias/fichiers/Executive_Summary_Pathogen_Reduction.pdf) Accessed 5th November 2011
- Corash L: Pathogen reduction technology: methods, status of clinical trials, and future prospects. *Curr Hematol Rep* 2003; 2:495-502
- Wollowitz S: Targeting DNA and RNA in pathogens: mode of action of amotosalen HCl. *Transfus Med Hemother* 2004; 31(Suppl 1):11-16
- Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, et al.: Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol*, 2004; 80:15-21
- Picker SM, Steisel A, Gathof BS: Cell integrity and mitochondrial function after Mirasol-PRT treatment for pathogen reduction of apheresis-derived platelets: results of a three-arm in vitro study. *Transfus Apher Sci* 2009; 40:79-85
- Goodrich RP, Edrich RA, Li J, et al.: The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006; 35:5-17
- Marschner S, Fast LD, Baldwin WM III, et al.: White blood cell inactivation after treatment with riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion* 2010; 50:2489-2498
- Goodrich RP, Doane S, Reddy HL: Design and development of a method for the reduction of infectious pathogen load and inactivation of white

blood cells in whole blood products. *Biologicals* 2010; 38:20-30

- Marschner M, Goodrich R: Pathogen reduction technology treatment of platelets, plasma and whole blood using Riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother* 2011; 38:8-18
- Lambrecht B, Mohr H, Knüver-Hopf J, et al.: Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light. *Vox Sang* 1991; 60:207-213
- Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV: Methylene Blue treated fresh frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 2003; 43:1322-1329
- Prowse CV: Pathogen inactivation of blood components. *Transfus Alternat Transfus Med* 2008; 10:139-146
- Seghatchian J, Struffl WG, Reichenberg S: Main properties of the THERAFLEX MB-plasma system for pathogen reduction. *Transfus Med Hemother* 2011; 38:55-64
- Mohr H, Steil L, Gravemann U, et al.: A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 2009; 49:2612-2624
- Seltsam A, Müller TM: UVC Irradiation for pathogen reduction of platelet concentrates and plasma. *Transfus Med Hemother* 2011; 38:43-54
- Irsch J, Lin L: Pathogen inactivation of platelet and plasma blood components for transfusion using the INTERCEPT blood system™. *Transfus Med Hemother* 2011; 38:19-31
- Chavarin P, Cognasse F, Argaud C, et al.: In vitro assessment of apheresis and pooled buffy coat platelet components suspended in plasma and SSP+ photochemically treated with amotosalen and UVA for pathogen inactivation (INTERCEPT Blood System™). *Vox Sang* 2011; 100:247-249
- Moog R, Frohlich A, Mayaudon V, et al.: In vitro evaluation of single-donor platelet concentrates using a preparation set and pathogen inactivation over a storage period of five days. *J Clin Apheresis* 2004; 19:185-191
- Isola H, Kientz D, Aleil B, et al.: In vitro evaluation of Haemonetics MCS+ apheresis platelet concentrates treated with photochemical pathogen inactivation following plasma volume reduction using the INTERCEPT Preparation Set. *Vox Sang* 2006; 90:128-130
- Singh Y, Sawyer LS, Pinkoski LS, et al.: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. *Transfusion* 2006; 46:1168-1177
- Wagner SJ, Skripchenko A, Myrup A, et al.: Evaluation of in vitro storage properties of pre-storage pooled whole blood-derived platelets suspended in 100 percent plasma and treated with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light. *Transfusion* 2009; 49:704-710
- de Valensart N, Rapaille A, Goossenaerts E, et al.: Study of coagulation function in thawed apheresis plasma for photochemical treatment by amotosalen and UVA. *Vox Sang* 2009; 96:213-218
- El-Ekly MA, Sayed MA, Caron C, et al.: Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010; 20:48-61
- Störmer M, Vollmer T, Kleesiek K, et al.: Spore-forming organisms in platelet concentrates: a challenge in transfusion bacterial safety. *Transfus Med* 2008; 18:371-376
- Schmidt MS, Kaprzak B, Pfeiffer H-U, et al.: Efficiency of the pathogen inactivation system INTERCEPT under experimental conditions. *Vox Sang* 2011; 101(Suppl 1): 226-227, P367
- Störmer M, Arroyo A, Brachert J, et al.: Establishment of the first international Repository for Transfusion-Relevant Bacteria Reference Strains: ISBT Working Party Transfusion-Transmitted Infectious Diseases (WP-TTID), Subgroup on Bacteria. *Vox Sang* 2012; 102:22-31
- Ciaravino V, McCullough T, Cimino G: The role of toxicology assessment in transfusion medicine. *Transfusion* 2003; 43:1481-1492
- Ciaravino V, McCullough T, Cimino G, et al.: Preclinical safety profile of

- plasma prepared using the INTERCEPT Blood System. *Vox Sang* 2003; 85:171-182
- 31 Ciaravino V, Hanover J, Lin L, *et al.*: Assessment of safety in neonates for transfusion of platelets and plasma prepared with amotosalen photochemical pathogen inactivation treatment by a 1-month intravenous toxicity study in neonatal rats. *Transfusion* 2009; 49:985-994
- 32 North A, Ciaravino V, Mufti N, *et al.*: Preclinical pharmacokinetic and toxicology assessment of red blood cells prepared with S-303 pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2011; 51:2208-2218
- 33 Lin L, Conlan MG, Tessman J, *et al.*: Amotosalen interactions with platelet and plasma components: absence of neoantigen formation after photochemical treatment. *Transfusion* 2005; 45:1610-1620
- 34 Reddy HL, Dayan AD, Cavagnaro J, *et al.*: Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Transfus Med Rev* 2008; 22:133-153
- 35 Ambruso DR, Thurman G, Marschner S, *et al.*: Lack of antibody formation to platelet neoantigens after transfusion of riboflavin and ultraviolet light-treated platelet concentrates. *Transfusion* 2009; 49:2631-2636
- 36 Mohr H, Gravemann U, Bayer A, *et al.*: Sterilization of platelet concentrates at production scale by irradiation with short-wave ultraviolet light. *Transfusion* 2009; 49:1956-1963
- 37 Ruane PH, Edrich R, Gamp D, *et al.*: Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion* 2004; 44:877-885
- 38 Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, *et al.*: Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009; 49(Suppl 2):15-295
- 39 Goodrich RP, Custer B, Keil S, *et al.*: Defining "adequate" pathogen reduction performance for transfused blood components. *Transfusion* 2010; 50:1827-1837
- 40 Prowse CV, Murphy WG: Kills 99% of known germs. *Transfusion* 2010; 50:1636-1639, correction *Transfusion* 2011; 51:447-448
- 41 Corash L, Lin L: Novel processes for inactivation of leukocytes to prevent transfusion-associated graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:1-7
- 42 Marschner S, Fast LD, Baldwin WM, *et al.*: White blood cell inactivation after treatment with riboflavin and ultraviolet light. *Transfusion* 2010; 50:2489-2498
- 43 Roback JD, Conlan M, Drew WL, *et al.*: The role of photochemical treatment with amotosalen and UV-A light in the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus infections. *Transfus Med Rev* 2006; 20:45-56
- 44 Mintz PR: Cesium cessation? An advantage of pathogen reduction treatments. *Transfusion* 2011; 51:1369-1376
- 45 Prowse C: Pathogen inactivated plasma. *Transfus Med Rev* 2009; 23:124-133
- 46 AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). L'Afssaps recommande l'arrêt progressif de l'utilisation du plasma thérapeutique traité par le bleu de méthylène - Communiqué (12/10/2011). [http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/L-Afssaps-recom-mande-l-arret-progressif-de-l-utilisation-du-plasma-therapeutique-traite-par-le-bleu-de-methylene-Communi-que/\(language\)/fr-FR](http://www.afssaps.fr/infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/L-Afssaps-recom-mande-l-arret-progressif-de-l-utilisation-du-plasma-therapeutique-traite-par-le-bleu-de-methylene-Communi-que/(language)/fr-FR) (downloaded 6th November 2011).
- 47 AuBuchon JP, Herschel L, Roger J, *et al.*: Efficacy of apheresis platelets treated with riboflavin and ultraviolet light for pathogen reduction. *Transfusion* 2005; 45:1335-1341
- 48 Snyder E, Raife T, Lin L, *et al.*: Recovery and life span of <sup>111</sup>indium-radio-labeled platelets treated with pathogen inactivation with amotosalen HCl (S-59) and ultraviolet A light. *Transfusion* 2004; 44:1732-1740
- 49 Picker SM, Schneider V, Oustianskaia L, *et al.*: Cell viability during platelet storage in correlation to cellular metabolism after different pathogen reduction technologies. *Transfusion* 2009; 49:2311-2318
- 50 Hambleton J, Wages D, Radu-Radulescu L, *et al.*: Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002; 42:1302-1307
- 51 Hambleton J, Wages D, Radu-Radulescu L, *et al.*: The Kinetics of Proteins C & S Activity are Retained in INTERCEPT Plasma (IFPP) poster at Paris IST Congress July, 2001 (abstract)
- 52 de Alarcon P, Benjamin R, Dugdale M, *et al.*: Fresh frozen plasma prepared with amotosalen HCl (S-59) photochemical pathogen inactivation: transfusion of patients with congenital coagulation factor deficiencies. *Transfusion* 2005; 45:1362-1372
- 53 Mintz PD, Bass NM, Petz LD, *et al.*: Photochemically treated fresh frozen plasma for transfusion of patients with acquired coagulopathy of liver disease. *Blood* 2006; 107:3753-3760
- 54 Mintz PD, Neff A, MacKenzie M, *et al.*: A randomized, controlled Phase III trial of therapeutic plasma exchange with fresh-frozen plasma (FFP) prepared with amotosalen and ultraviolet A light compared to untreated FFP in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2006; 46:1693-1704
- 55 Horowitz MS, Pehta JC: SD Plasma in TTP and coagulation factor deficiencies for which no concentrates are available. *Vox Sang* 1998; 74(Suppl 1): 231-235
- 56 Pehta JC: Clinical studies with solvent detergent-treated products. *Transfus Med Rev* 1996; 10:303-311
- 57 Williamson LM, Llewellyn CA, Fisher NC, *et al.*: A randomized trial of solvent/detergent-treated and standard fresh-frozen plasma in the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *Transfusion* 1999; 39:1227-1234
- 58 Wieding JU, Rathgeber J, Zenker D, *et al.*: Prospective randomized and controlled study on solvent/detergent versus methylene blue/light virus-inactivated plasma. *Transfusion* 1999; 39 (suppl):23s (abstract)
- 59 Beck KH, Mortelmans Y, Kretschmer VV, *et al.*: Comparison of solvent/detergent-inactivated plasma and fresh frozen plasma under routine clinical conditions. *Infusionsher Transfusionsmed* 2000; 27:144-148
- 60 Lerner RG, Nelson J, Sorcia E, *et al.*: Evaluation of solvent/detergent-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang* 2000; 79:161-167
- 61 McCarthy LJ: The experience of treating patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with solvent detergent plasma. *Br J Haematol* 2006; 133:107 author reply 108 (letter)
- 62 de la Rubia J, Arriaga F, Linares D, *et al.*: Role of methylene blue-treated fresh frozen plasma in the response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 114:721-723
- 63 Alvarez-Larrea A, Del Rio J, Ramirez C, *et al.*: Methylene blue-photoinactivated plasma vs. fresh-frozen plasma as replacement fluid for plasma exchange in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang* 2004; 86:246-251
- 64 del Rio-Garma J, Alvarez-Larrea A, Martinez C, *et al.*: Methylene blue-photoinactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol* 2008; 143:39-45
- 65 Renaudier P, Schlanger S, Mai MPV, *et al.*: Epidemiology of transfusion related acute lung injury in France: preliminary results. *Transfus Med Hemather* 2009; 35:89-91
- 66 del Rio-Garma J, Pereira A, Arroyo JL, *et al.*: ADAMTS-13 activity and von Willebrand factor levels in methylene blue photo-inactivated plasma processed by either the Springe method or an 'in house' system. *Vox Sang* 2008; 95:101-105
- 67 Ozier Y, Samain E, Gillon M-C, *et al.*: Plasma Transfusion in Liver Transplantation. <http://www.ClinicalTrials.gov>. Identifier: NCT00235183. July 1, 2011. viewed 27th Dec 2011
- 68 Bartelmaos T: S14-3 - Comparaison de l'efficacité clinique de trois plasmas sécurisés sur le plan viral soit par traitement chimique soit par quarantaine dans le cadre des transplantations hépatiques oral presentation. Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine, Lyon 4-6 Mai 2011 poster
- S14-3 [http://www.sfts.asso.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=92-8Itemid=80](http://www.sfts.asso.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=92-8Itemid=80)
- 69 Dewachter P, Castro S, Nicaise-Roland P, *et al.*: Anaphylactic reaction after methylene blue-treated plasma transfusion. *Br J Anaesth* 2011; 106:687-689
- 70 Nubret K, Delhoume M, Orsel I, *et al.*: Anaphylactic shock to fresh-frozen plasma inactivated with methylene blue. *Transfusion* 2011; 51:125-128
- 71 Cazenave JP, Waller C, Kientz D, *et al.*: An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. *Transfusion* 2010; 50:1210-1219
- 72 van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, *et al.*: Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003; 101:2426-2433
- 73 McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, *et al.*: Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Blood* 2004; 104:1534-1541
- 74 Janetzko K, Cazenave JP, Klüter H, *et al.*: Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set. *Transfusion* 2005; 45:1443-1452
- 75 Slichter SJ, Raife TJ, Davis K, *et al.*: Platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light correct prolonged bleeding times in patients with thrombocytopenia. *Transfusion* 2006; 46:731-740
- 76 Simonsen AC, Johansson PI, Conlan MG, *et al.*: Transfusion of 7-day-old amotosalen photochemically treated thrombocytopenia: a pilot study. *Transfusion* 2006; 46:424-433
- 77 Lozano M, Knutson F, Tardivel R, *et al.*: A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion. *Br J Haematol* 2011; 153:393-401
- 78 Kerkhoffs JF, van Putten WL, Novomy VM, *et al.*: Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction. *Br J Haematol* 2010; 150:209-217
- 79 The Mirasol Clinical Evaluation Study Group. (Cazenave J-P, Folléa G, Bardiaux L, *et al.*): A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology. *Transfusion* 2010; 50: 2362-2375.
- 80 Goodrich R: Clarify the negatives of the MIRASOL non-inferiority trial. *Transfusion* 2011; 51:1362-1364
- 81 Davis KB, Slichter SJ, Corash L: Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of post transfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion* 1999; 39:586-592
- 82 van Rhenen DJ, Gulliksson H, Cazenave JP, *et al.*: Therapeutic efficacy of pooled buffy-coat platelet components prepared and stored with a platelet additive solution. *Transfus Med* 2004; 14:289-295
- 83 Snyder E, McCullough J, Slichter SJ, *et al.*: Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion* 2005; 45:1864-1875
- 84 Murphy S, Snyder E, Cable R, *et al.*: Platelet dose consistency and its effect on the number of platelet transfusions for support of thrombocytopenia: an analysis of the SPRINT trial of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light. *Transfusion* 2006; 46:24-33
- 85 Kerkhoffs J-LH: Evaluation of platelet transfusion clinical trials - response to Corash & Sherman. *Br J Haematol* 2011; 153:531-532
- 86 Corash L, Sherman CD: Evaluation of platelet transfusion clinical trials. *Br J Haematol* 2011; 153:529-531
- 87 Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, *et al.*: Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010; 362:600-613

- 88 Osselaer JC, Messe N, Hervig T, *et al.*: A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2008; 48:1061-1071
- 89 Cazenave JP, Waller C, Mendel I, *et al.*: Clinical experience with pathogen inactivation of platelet components for transfusion support; in Scharf RE (ed.): Progress and Challenges in Transfusion Medicine, Haemostasis and Hemotherapy. Basel, Karger, 2008: 248-263.
- 90 Cazenave JP, Waller C, Kientz D, *et al.*: An active hemovigilance program characterizing the safety profile of 7483 transfusions with plasma components prepared with amotosalen and UVA photochemical treatment. *Transfusion* 2010; 50:1210-1219
- 91 Osselaer JC, Doyen C, Defolin L, *et al.*: Universal adoption of pathogen inactivation of platelet components: impact on platelet and red blood cell component use. *Transfusion* 2009; 49:1412-1422
- 92 Cazenave JP, Isola H, Waller C, *et al.*: Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period. *Transfusion* 2011; 51:622-629
- 93 Schlenke P, Hagenah W, Irsch J, *et al.*: Safety and clinical efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation in routine use for thrombocytopenic patients. *Ann Hematol* 2011; 90:1457-1465
- 94 Infanti L, Stebler C, Job S, *et al.*: Pathogen-inactivation of platelet components with the INTERCEPT Blood System™: a cohort study. *Transfus Apher Sci* 2011; 45:175-181
- 95 AFSSAPS annual haemovigilance reports for 2009-2011 available via [http://www.afssaps.fr/Activites/Hemovigilance/Hemovigilance\(offset\)/0](http://www.afssaps.fr/Activites/Hemovigilance/Hemovigilance(offset)/0) visited 18th May 2012.
- 96 Vamvakas EC: Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion* 2011; 51:1058-1071
- 97 Corash L: The hemostatic efficacy of platelet components prepared with pathogen inactivation. *Transfusion* 2011; 51: 1355-1356. Vamvakas EC, reply *Transfusion* 2011; 51: 1356-1359
- 98 Cid J, Esolar G, Lozano M: Therapeutic efficacy of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation method: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sang* 2012; 103:322-330
- 99 Vamvakas EC: Meta-analysis of the studies of bleeding complications of platelets pathogen-reduced with the Intercept system. *Vox Sang* 2012; 103:322-316
- 100 Sherman C, Reed W, Corash L: Assessment of hemostasis in platelet transfusion clinical trials with differential follow-up, SP385. *Transfusion* 2011; 51(Suppl 3):188A
- 101 Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, *et al.*: Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007; 47:2338-2347
- 102 Rasonglés P, Angelini-Tibert MF, Simon P, *et al.*: Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. *Transfusion* 2009; 49:1083-1091
- 103 Advisory Committee on the Safety of Blood Tissues & Organs (SABTO). Summary of the Ninth Meeting, 27 January 2010 available at [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh\\_112479.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_112479.pdf) Accessed 5th November 2011.
- 104 AuBuchon JP, Prowse CV (eds). Pathogen Inactivation: The Penultimate Paradigm Shift. Bethesda, MD, AABB Press, 2010, 294, ISBN: 978-1-56395-309-5
- 105 Liu W, Cimino GD, Corash L, *et al.*: The extent of amotosalen photodegradation during photochemical treatment of platelet components correlates with the level of pathogen inactivation. *Transfusion* 2011; 51:52-61
- 106 Isola H, Brandner D, Cazenave JP, *et al.*: Monitoring photochemical pathogen inactivation treatment using amotosalen and ultraviolet-A light: evaluation of an indicator label. *Vox Sang* 2010; 99:402
- 107 Allain JP, Hsu J, Franmeth M, *et al.*: Quantification of viral inactivation by photochemical treatment with amotosalen and UV A light, using a novel polymerase chain reaction inhibition method with preamplification. *J Infect Dis* 2006; 194: 1737-1744
- 108 AuBuchon JP, Birkmeyer JD: Safety and cost-effectiveness of solvent-detergent-treated plasma. In search of a zero-risk blood supply. *JAMA* 1994; 272:1210-1214
- 109 Jackson BR, AuBuchon JP, Birkmeyer JD: Update of cost-effectiveness analysis for solvent-detergent treated plasma. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 329-330
- 110 Pereira A: Cost-effectiveness of transfusing virus-inactivated plasma instead of standard plasma. *Transfusion* 1999; 39:479-487
- 111 Riedler GF, Haycox AR, Duggan AK, *et al.*: Cost effectiveness of solvent/detergent-treated fresh-frozen plasma. *Vox Sang* 2003; 85:88-95
- 112 De Valensart N, Rapaillé A, Meuter R, *et al.*: Plasma from whole blood treated with INTERCEPT Platelet processing set. *Vox Sanguinis* 2010; 99 (Suppl s1): 240. Poster P-0399
- 113 Sailliol A. Mise au point et perspectives sur le plasma lyophilisé. Congrès de la Société Française de Transfusion Sanguine, Lyon 4-6 Mai 2011. oral presentation S0r3-1 [http://www.sfs.asso.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=92&Itemid=80](http://www.sfs.asso.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=92&Itemid=80).
- 114 Stagninus U, Corash L: The economics of pathogen inactivation technology for platelet concentrates in Japan. *Int J Hematology* 2004; 80:317-324
- 115 Moeremans K, Warie H, Annemans L: Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium. *Transfus Med* 2006; 16:17-30
- 116 Postma MJ, van Hulst M, De Wolf JT, *et al.*: Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusions in the Netherlands. *Transfus Med* 2005; 15:379-387
- 117 Bell CE, Botteman MF, Gao X, *et al.*: Cost-effectiveness of transfusion of platelet components prepared with pathogen inactivation treatment in the United States. *Clin Ther* 2003; 25: 2464-2486
- 118 Custer B, Agapova M, Martinez RH: The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model. *Transfusion* 2010; 50:2461-2473
- 119 Boyer J: Pathogen Reduction: Worth the Effort? A report from the AABB annual meeting 2011. downloaded 7th Nov 2011 [http://www.aabb.org/events/annualmeeting/attendees/64amonline/Pages/tuesday\\_pathogen.aspx](http://www.aabb.org/events/annualmeeting/attendees/64amonline/Pages/tuesday_pathogen.aspx).
- 120 Henschler R, Seifried E, Mufti N: Development of the S-303 pathogen inactivation technology for red blood cell concentrates. *Transfus Med Hemother* 2011; 38:33-42
- 121 Cook D, Merritt JE, Nerio A, *et al.*: Frangible compounds for pathogen inactivation. US Patent US 6,514,987 B1. Feb.4th, 2003.
- 122 Mufti NA, Erickson AC, North AK, *et al.*: Treatment of whole blood (WB) and red blood cells (RBC) with S-303 inactivation pathogens and retains in vitro quality of stored RBC. *Biologicals* 2010; 38:14-19
- 123 Pidcock HF, Delgado KK, Mora AG, *et al.*: Pathogen reduction in whole blood with riboflavin and ultraviolet light does not affect platelet count or function. *Transfusion* 2011; 51 (Suppl. 3): 64A poster SP60.
- 124 Reddy H, Doane S, Marschner S, *et al.*: Riboflavin-and-UV-light-treated whole blood stored at room temperature for twenty-four hours compared to paired controls. *Transfusion* 2011; 51(Suppl 3): 72A-73A.poster SP79
- 125 Tonnetti L, Thorp M, Reddy HL, *et al.*: Evaluation of *Babesia microti* Reduction with the Mirasol® System for Whole Blood. *Transfusion* 2011; 51(Suppl 3):27A.poster SP60-030F
- 126 Rios JA, Hambleton J, Viele M, *et al.*: Viability of red cells prepared with S-303 pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 2006; 46:1778-1786
- 127 Cancelas JA, Dumont LJ, Rugg N, *et al.*: Stored red blood cell viability is maintained after treatment with a second-generation S-303 pathogen inactivation process. *Transfusion* 2011; 51:2367-2376
- 128 Cancelas JC, Rugg N, Fletcher D, *et al.*: In vivo viability of stored red blood cells derived from riboflavin plus ultraviolet light-treated whole blood. *Transfusion* 2011; 51:1460-1468
- 129 Benjamin RJ, McCullough J, Mintz PD, *et al.*: Therapeutic efficacy and safety of red blood cells treated with a chemical process (S-303) for pathogen inactivation: a Phase III clinical trial in cardiac surgery patients. *Transfusion* 2005; 45:1739-1749
- 130 Conlan MG, Stassinopoulos A, Garraty G, *et al.*: Antibody formation to S-303-treated RBCs in the setting of chronic RBC transfusion [abstract]. *Blood* 2004;104:112-113[382].
- 131 Klein HG, Glynn SA, Ness PM, *et al.*: Research opportunities for pathogen reduction/inactivation of blood components: summary of an NHLBI workshop. *Transfusion* 2009; 49: 1262-1268
- 132 The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group: Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997; 337:1861-1869
- 133 Osselaer JC, Vandendaele M-C, Guldenfennig M, *et al.*: Influence on HLA alloimmunisation frequency in hematology patients supported with INTERCEPT pathogen-inactivated (PI) platelet components (PC). *Transfusion* 2011; 51(Suppl. 3):122A

## MAJOR ARTICLE

## Relationship between Bacterial Load, Species Virulence, and Transfusion Reaction with Transfusion of Bacterially Contaminated Platelets

Michael R. Jacobs,<sup>1,2</sup> Caryn E. Good,<sup>1</sup> Hillard M. Lazarus,<sup>2</sup> and Roslyn A. Yomtovian<sup>1,2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pathology and <sup>2</sup>Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals Case Medical Center, and <sup>3</sup>Louis Stokes Veterans Administration Medical Center Quality Scholar Program, Cleveland, Ohio

**Background.** Bacterial contamination is currently the major infectious hazard of platelet transfusion, but associations between bacterial species and quantity and transfusion reactions have not been characterized.

**Methods.** Patients receiving platelets from July 1991 through December 2006 were observed using active surveillance by quantitative culture of platelets at the time of issue or passive surveillance by investigation of clinical reactions in patients and culture of implicated units. Patient reactions were classified by type and severity and were correlated with bacterial species and number. Endotoxin content of gram-negative contaminants was determined by limulus lysate assay.

**Results.** Fifty-two bacterially contaminated platelet units were detected (50 by active and 2 by passive surveillance). Rates of bacterial contamination and septic transfusion reactions were 32.0-fold and 10.6-fold higher, respectively, as determined by active versus passive surveillance ( $P < .001$ ). Including 2 index cases, bacterial contaminants included gram-negative bacilli in 4 units (3 of which were associated with fatal reactions), staphylococci in 44 units, streptococci in 4 units, and *Bacillus cereus* in 2 units. Endotoxin content of the 4 units that were contaminated with gram-negative bacilli ranged from 11,373 to 173,130 endotoxin units. Reaction severity was greater for units with bacterial counts of  $\geq 10^5$  colony-forming units/mL and higher bacterial virulence. A detection method with a  $10^5$  colony-forming units/mL threshold would detect  $>90\%$  of contaminants.

**Conclusions.** Active surveillance detected 32-fold more bacterially contaminated platelet units and 10.6-fold more septic reactions than did passive surveillance, and virulent species and bacterial counts of  $\geq 10^5$  colony-forming units/mL were associated with more-severe transfusion reactions. Improved detection methods or use of pathogen inactivation technology are needed to eliminate this problem.

Administration of platelets is an important supportive measure in the treatment of patients in the hematology-oncology unit and is required to maintain hemostasis during surgical procedures associated with extensive blood loss. Although the risk of viral infection has greatly decreased in recent years, bacterial contamination of platelet products is currently the major re-

maining infectious hazard, with 60 deaths reported to the US Food and Drug Administration from 1995 through 2004 [1]. Although low numbers of bacteria may initially contaminate platelet products, storage at 22°C for 5–7 days allows growth, with high bacterial loads present at the time of transfusion [2]. Although platelets are best used as soon as possible after collection, recruitment of donors and necessary delays associated with testing for the presence of infectious agents, as well as delays in distribution and use, result in many platelet products being used when they are 4 or 5 days old. Few data are available on the bacterial loads present in transfused, contaminated units and the severity and outcome of any resulting septic reactions. However, understanding these relationships is vital to the development of detection methods.

To address these issues, we have performed extensive

Received 22 October 2007; accepted 15 November 2007; electronically published 4 March 2008.

Presented in part: Annual Advancing Transfusion and Cellular Therapies Worldwide Meeting, Anaheim, California, October 2007.

Reprints or correspondence: Dr. Michael R. Jacobs, Dept. of Pathology, Case Western Reserve University School of Medicine and University Hospitals Case Medical Ctr., 11100 Euclid Ave., Cleveland, OH (mrj@cwru.edu).

Clinical Infectious Diseases 2008;46:1214–20  
© 2008 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.  
1058-4838/2008/4608-0012\$15.00  
DOI: 10.1093/cid/cin143

monitoring for bacterial contamination of platelet products at our institution for >15 years, using both active and passive surveillance, with quantitation of bacterial loads in contaminated units at time of use and association with reactions in patients [3]. This has allowed us to correlate reactions with bacterial species and bacterial loads present in contaminated units. These data are unique and provide a basis for recommendations for improving surveillance and preventing transfusion of contaminated units.

## PATIENTS, METHODS, AND MATERIALS

**Patient population.** Patients receiving whole blood-derived, random-donor platelet (RDP) units, usually in pools of 5 units, and single-donor apheresis platelet (SDP) units from July 1991 through December 2006 at University Hospitals Case Medical Center (Cleveland, Ohio), a 900-bed academic tertiary-care center, comprised the study population. Most platelet units were obtained from local transfusion services, with some collected in-house, and were given primarily to adult patients in the hematology-oncology unit, especially patients undergoing bone marrow transplantation and patients with acute leukemia who were undergoing chemotherapy.

**Surveillance for bacterial contamination of platelet units** Passive surveillance was performed by investigation of reported clinical reactions in patients who received platelet transfusions, including patient evaluation, and Gram stain and aerobic and anaerobic culture of the remains of implicated platelet units from March 2000 through February 2004.

After 2 cases of bacterial contamination of platelets were detected by passive surveillance in June and July 1991 (index cases) [4], active surveillance was instituted, as described elsewhere [3]. Surveillance included testing all units for 20 months (July 1991 through February 1993), only 4-day-old or 5-day-old units for 84 months (March 1993–February 2000), and all units from March 2004 through December 2006. Active surveillance was performed by collecting 1–2-mL aliquots of SDP units and RDP pools for culture at the time of issue [3]. Gram stain was also performed from August 1991 through January 1999. Culture was performed by plating 0.1 mL onto blood agar plates, which were incubated for 48 h in 5% CO<sub>2</sub> at 35°C; isolates recovered were preserved at –70°C. All cultures with positive results were verified by isolation of the same organism by a second culture from the same source and, for RDP pools, from 1 of the source units. Quantitative cultures were performed if the initial cultures had positive results by plating 0.1 mL of serial 10-fold dilutions of platelet specimens, which had been kept at 4°C to prevent further bacterial multiplication [3]. Culture results were recorded as colony-forming units (cfu) per mL of platelet specimens. Patients were evaluated for evidence

of transfusion reactions as soon as positive culture results were obtained.

**Endotoxin assay.** Gram-negative platelet contaminants found during the study were recovered from frozen storage and grown on agar plates overnight. Organisms were suspended in endotoxin-free water at 10<sup>8</sup>–10<sup>10</sup> cfu/mL, and endotoxin content was determined by the limulus lysate assay method using the Endosafe-PTS system (Charles River Laboratories). Endotoxin levels, expressed in endotoxin units (EU), were determined, and the endotoxin content of the original contaminated platelet units was calculated on the basis of organism loads and the volume of platelets transfused.

**Data sources.** After approval from the University Hospitals Case Medical Center Institutional Review Board, data were extracted from available sources, including surveillance records, clinical charts, blood bank investigation logs, and laboratory records. Patients exposed to bacterially contaminated platelets were classified by type and severity of transfusion reaction. A classification and grading method for describing the occurrence and severity of septic transfusion reactions was developed by combining the definitions used in the Common Terminology Criteria for Adverse Events from the National Institutes of Health [5] and in the updated classification scheme for acute transfusion reactions of Sanders et al. [6], particularly as relating to septic reactions, with modifications appropriate to the patient population. Reactions were graded on a 5-point scale, as shown in table 1.

**Data analysis.** Reaction grades were analyzed against bacterial counts in transfused products, bacterial species, the patient's underlying condition (particularly neutropenia), and whether the patient was receiving antibiotics active against the contaminating species at the time of exposure. Data were initially analyzed using scatter plots of bacterial counts against reaction type to determine the presence of any trends. Bacterial contamination at various detection sensitivities was plotted as an accuracy plot. Data were examined for all exposed patients, using reaction type as a dichotomous variable (no reaction vs. any reaction and severe vs. nonsevere reactions) against potentially contributory clinical conditions, including the presence or absence of neutropenia, use of effective antibiotics at the time of the transfusion, virulence of the organism, and sensitivity thresholds for detection of bacterial contamination at various levels. *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, and *Streptococcus bovis* were regarded as more virulent species, whereas other staphylococci and viridans group streptococci were regarded as less virulent species [7]. Differences were calculated as ORs with 95% CIs; *P* values were calculated by Pearson's  $\chi^2$  test, with Bonferroni correction for multiple comparisons of the same data set.

Table 1. Grading system for septic transfusion reactions.

Grade	Reaction type	Definition
0	None	Patients known to have received a bacterially contaminated platelet transfusion but who did not show either clinical or laboratory evidence of a septic reaction
1	Mild	A mild febrile reaction (1–2°C increase in temperature) or an asymptomatic clinical case with positive blood culture result or development of leukocytosis
2	Moderate	A transient change in vital signs (e.g., fever or hypotension) or clinical status that resolved within 24 h with minimal intervention (e.g., treatment with analgesics or antihistamine) or no intervention
3	Severe	A change in vital signs requiring intervention (e.g., intravenous fluid, antibiotic, or vasopressor administration) with resolution without persistent sequelae
4	Life threatening	A severe reaction with septic shock or impairment of vital organ functions
5	Fatal	A severe reaction with death partly or fully attributable to the contaminated platelet transfusion

## RESULTS

Surveillance was instituted in July 1991 following the occurrence of 2 index cases in June 1991 [4]. During the 15.5-year study period (July 1991 through December 2006), 238,983 platelet units were used, of which 56,883 were SDP units and 182,100 were RDP units issued in 36,420 pools. Fifty-two bacterially contaminated platelet units were detected during the surveillance period; 50 were detected by active surveillance, and 2 were detected by passive surveillance. Contamination rates were similar for SDP and RDP units, with rates for RDP pools being 5-fold higher than rates for SDP units, because RDP units were usually administered in pools of 5 units. Data were, therefore, analyzed for combined SDP and RDP units. The rate of detection of bacterial contamination was 32-fold higher by active surveillance than by passive surveillance (485 vs. 15 contaminated units per million units; OR, 32.0; 95% CI, 8.0–135.7; *P* < .001) (table 2).

**Transfusion of contaminated units.** The 2 index case units and 44 of the 52 contaminated units identified during surveillance were transfused. The 8 contaminated units that were not transfused were all contaminated with *Staphylococcus epidermidis* and included 2 units for which transfusions were cancelled and 6 units that were interdicted because of positive Gram stain results during the 7.5-year period in which Gram stains were performed. Eighteen contaminated units were transfused during this 7.5-year period, including 17 units for which Gram stain results were negative (14 units contaminated with *S. epidermidis*, 1 unit contaminated with *S. aureus*, 1 unit contaminated with *S. marcescens*, and 1 unit contaminated with a viridans group streptococcus), and 1 unit for which Gram staining was not performed (this unit was contaminated with *P. aeruginosa*).

**Detection of contaminated transfusions by active and passive surveillance during the surveillance period.** Of the 44 contaminated units transfused during the surveillance period, only 2 were detected by passive surveillance (a rate of 15 contaminated units detected per million units transfused), com-

pared with 42 units detected by active surveillance (408 contaminated units per million units transfused; OR, 27.7; 95% CI, 6.7–114.6; *P* < .001) (table 2). The rate of septic transfusion reactions from these 44 transfusions was 10.6-fold higher as determined by active surveillance, compared with passive surveillance (155 vs. 15 cases per million transfusions; 95% CI, 2.4–45.9 cases per million transfusions; *P* < .001), and the rate of septic reactions with bacteremia was 6.6-fold higher, but this difference did not reach statistical significance (49 vs. 7 cases per million transfusions; 95% CI, 0.77–56.5 cases per million transfusions; *P* = .047). However, the fatality rate did not differ between the 2 surveillance arms (10 vs. 7 deaths per million transfusions; 95% CI, 0.08–21.1 deaths per million transfusions; *P* = .84).

**Bacterial species, loads, and transfusion reactions.** Nine bacterial species were isolated from the 54 contaminated units (including the 52 units that were detected during surveillance and the units from the 2 index cases); 38 units were contaminated with *S. epidermidis*, 4 with *S. aureus* (including 1 unit that was contaminated with a methicillin-resistant strain), 2 with *B. cereus*, 2 with *P. aeruginosa*, 2 with *S. bovis*, 2 with *Staphylococcus lugdunensis*, 2 with *S. marcescens*, and 2 with viridans group streptococci (including 1 unit that was also contaminated with *Staphylococcus warneri*). Eight units or pools that were contaminated with *S. epidermidis* were not transfused, as noted above. Of the remaining 46 contaminated units or pools that were transfused, 20 were associated with transfusion reactions in recipients (figure 1).

Fatal reactions occurred in 3 of the 4 cases of contamination with gram-negative bacilli (*P. aeruginosa* in 2 cases and *S. marcescens* in 1 case); bacterial counts of platelets were >10<sup>8</sup> cfu/mL in these cases. Endotoxin levels, determined for organisms recovered from frozen storage, were 5.1 and 5.2 EU per million organisms for the 2 *P. aeruginosa* isolates and 2.5 EU per million organisms for the *S. marcescens* isolate, and the total endotoxin content in the units transfused, calculated from original bacterial levels in contaminated units and volumes transfused, were

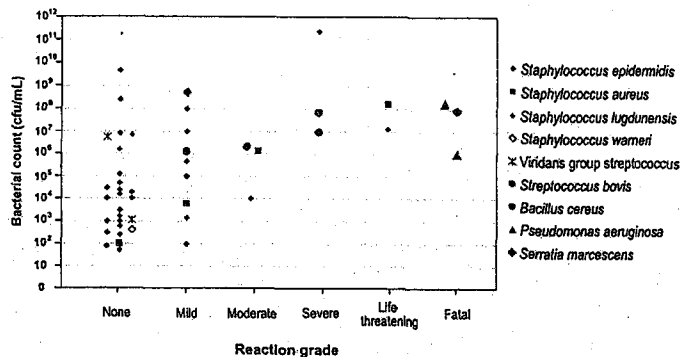


Figure 1. Relationship of bacterial species and bacterial load to occurrence and severity of transfusion reactions in 45 cases, 1991–2006. There are 46 data points shown, because 1 unit had 2 contaminants; quantitation was not performed for 1 case of *Staphylococcus epidermidis* contamination with no transfusion reaction.

182,700 EU, 11,373 EU, and 34,646 EU, respectively. In the fourth case of contamination with gram-negative bacilli, which was due to *S. marcescens* detected at a level of  $5 \times 10^4$  cfu/mL, no clinically detectable reaction other than transient leukocytosis occurred in a 2-week-old, premature neonate with congenital neutropenia and thrombocytopenia; endotoxin content of the organism was 4.3 EU per million organisms, and the total endotoxin content transfused was 173,100 EU.

Reaction severity was associated with bacterial load and virulence, with all severe reactions (grade 3 and higher) associated with loads of  $\geq 10^5$  cfu/mL and/or more-virulent bacterial spe-

cies (*P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *B. cereus*, and *S. bovis*) (figure 1). The mean bacterial load was higher in patients with transfusion reactions than it was in those without transfusion reactions ( $3 \times 10^4$  cfu/mL vs.  $2.4 \times 10^4$  cfu/mL;  $P < .002$ ) and was higher in patients with severe reactions than it was in those with mild or moderate reactions ( $9.2 \times 10^4$  cfu/mL vs.  $3 \times 10^5$  cfu/mL;  $P < .008$ ). Reaction rates for more virulent versus less virulent bacterial species were 3.5-fold higher (95% CI, 1.9–6.2-fold higher) in those with any reaction than in those with no reaction (91.7% vs. 26.5%;  $P = .001$ ) and 8.5-fold higher (95% CI, 2.0–36.6-fold higher) for severe reactions

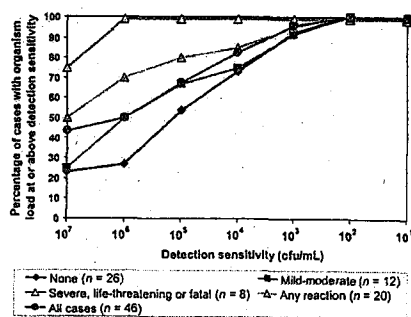


Figure 2. Plot of accuracy of detection of bacterial contamination of platelets based on detection limits of detection methods required to detect 46 bacterial contaminants in 45 cases for all cases and based on the presence and severity of transfusion reactions.

Table 2. Contamination of single-donor platelet (SDP) and random-donor platelet (RDP) units, by surveillance method, July 1991–December 2006.

Variable	No. of cases (no. of cases per million units)						OR (95% CI)	P
	Active surveillance			Passive surveillance				
	SDP units (n = 24,309)	RDP units (n = 78,889)	All units (n = 102,998)	SDP units (n = 32,574)	RDP units (n = 103,411)	All units (n = 135,985)		
Bacterially contaminated units detected	12 (484)	38 (483)	50 (485)	1 (31)	1 (10)	2 (15)	32.0 (6.0–135.7)	<.001
Bacterially contaminated units transfused	10 (411)	32 (407)	42 (408)	1 (31)	1 (10)	2 (15)	27.7 (6.7–114.6)	<.001
Septic transfusion reaction	5 (205)	11 (140)	16 (155)	1 (31)	1 (10)	2 (15)	10.6 (2.4–45.9)	<.001
Septic transfusion reaction and bacteremia	1 (41)	4 (51)	5 (49)	1 (31)	0 (0)	1 (7)	6.6 (0.77–56.5)	.047
Death	1 (41)	0 (0)	1 (10)	0 (0)	1 (10)	1 (7)	1.3 (0.09–21.1)	.84

NOTE. A total of 58,883 SDP units and 182,100 RDP units in 36,418 pools were transfused during the surveillance period.  $P < .01$ , by Pearson's  $\chi^2$  test with Bonferroni correction, was considered to be statistically significant.

than for mild or moderate reactions (50% vs. 5.9%;  $P = .002$ ) (table 3). These reaction rates were also significantly higher when bacterial load was  $\geq 10^5$  cfu/mL than when it was  $< 10^5$  cfu/mL (4-fold and >34-fold higher, respectively) but did not differ significantly on the basis of the presence of neutropenia or the absence of antibiotics effective against contaminants (table 3). Age of platelet units also showed no difference, but this analysis was limited by the age of the platelet units being either 4 or 5 days in most cases.

**Detection sensitivity.** The sensitivity of methods required to detect bacterial contamination of platelet products on the basis of counts of the 46 bacterial species present in 45 transfused, contaminated units or pools is shown in figure 2 (quantitation was not performed for the remaining case). Whereas a sensitive detection method (with a cutoff value of  $10^3$  cfu/mL) would be needed to detect >95% of all contaminants and >90% of contaminants resulting in transfusion reactions, less sensitive methods (with a cutoff value of  $10^4$  cfu/mL) would have detected all severe, life-threatening, and fatal reactions.

## DISCUSSION

Our study documented that a 32-fold higher rate of bacterially contaminated platelet units, a 27.7-fold higher rate of bacterially contaminated platelet units transfused, and a 10.6-fold higher rate of septic transfusion reactions were detected by active surveillance, compared with passive surveillance (table 2). Only 2

(4.5%) of 44 bacterially contaminated units transfused and 2 (12.5%) of 16 septic reactions were detected by passive surveillance, and we conclude that the real prevalence of these occurrences is greatly underreported in studies relying on passive surveillance. The fatality rate, however, did not differ between the surveillance methods, suggesting that these were appropriately recognized (albeit, our study was limited by a relatively small sample size). In addition, our surveillance showed that septic reactions, as defined in our study, occurred in 18 (41%) of 44 patients with contaminated transfusions and that 2 (11.1%) of 18 septic reactions were fatal.

Based on 2004 data, nearly 3 million platelet units were transfused in the United States in the form of 1.4 million SDP units and 1.5 million RDP units, the latter administered in an estimated 0.26–0.38 million pools of 4–6 units [8]. Contamination rates are similar for SDP and RDP units, but the contamination rate per transfusion, as expected, is 4–6-fold higher for RDP pool transfusions [9]. The fatality rate associated with bacterial contamination of platelets is estimated, based on recent data obtained by passive surveillance, to be ~2 deaths per million units transfused (~6 deaths per year in the United States), and the rate of septic transfusion reactions is estimated to be 10–13 cases per million units transfused (30–40 cases per year in the United States) [1, 10, 11]. Our data generated by passive surveillance reflect similar findings, with detection rates of 15 cases of septic transfusion reaction and 7 fatalities from

Table 3. Differences in the prevalence and severity of transfusion reactions based on virulence of the bacterial species, leukocyte counts of transfusion recipients, treatment with antimicrobial agents active against the bacterial contaminant at the time of transfusion, platelet unit age, and bacterial load.

Virulence	Virulence			P	Neutropenia		P	Receipt of antibiotics		
	More-virulent species	Less-virulent species	OR (95% CI)		Yes	No		OR (95% CI)	No	Yes
Any transfusion reaction	11/12 (91.7)	9/34 (26.5)	3.5 (1.5–6.2)	<.001	10/23 (43.5)	10/23 (43.5)	1.0 (0.5–1.9)	.23	6/8 (75.0)	14/38 (36.8)
Severe transfusion reaction	6/12 (50.0)	2/34 (5.9)	8.5 (2.0–36.6)	.002	6/23 (26.1)	3/23 (13.0)	2.0 (0.6–7.0)	.16	0/8 (0)	8/38 (21.1)

NOTE. Data are proportion (%) of transfusion recipients, unless otherwise indicated.  $P < .01$ , by Pearson's  $\chi^2$  test with Bonferroni correction, was considered to be statistically significant. Statistical significance is indicated by boldface type. cfu, colony-forming units; NA, not applicable.

bacterially contaminated platelet transfusions per million transfused units. However, our data generated by active surveillance suggest that as many as 900–1200 contaminated units could be transfused annually in the United States, resulting in 300–400 septic reactions and 6–20 deaths per year. These projections based on our data could also be underestimates, because the active surveillance culture method used had some limitations, including an analytical sensitivity of 10 cfu/mL, which would not have detected lower levels of contamination; using only aerobic incubation, which would have missed obligate anaerobes; and not culturing platelets that were <4 days old for 84 months.

Furthermore, our study demonstrated the relationships between bacterial species and levels, unit age, neutropenia, antibiotic administration, and the occurrence and severity of transfusion reactions (figure 1 and table 3). More-virulent bacterial species, particularly gram-negative bacilli, and higher bacterial loads were significantly associated with both the occurrence and severity of reactions. The presence or absence of neutropenia showed no significant association with reaction occurrence or severity. Receipt of appropriate antibiotic therapy at the time of transfusion showed some association with a lower occurrence of any transfusion reaction, with the 95% CI of the OR just reaching statistical significance. However, no association could be shown with severe reactions, because there were no patients with severe reactions who had not been receiving antibiotics. Unit age at time of use showed no association with occurrence or severity of reactions, but this analysis was limited by most units being either 4- or 5-days old at the time of use.

In the previous 3 decades, small doses of endotoxin (2–4 ng/kg, equivalent to 14–28 EU in a 70-kg adult), administered intravenously to thousands of volunteers to study acute inflammatory responses, have generally been found to be safe, although 4 cases of severe bradycardia or protracted asystole have been reported [12]. A study of patients with septic shock showed median plasma endotoxin loads of 13,000 EU [13], and a self-administered intravenous endotoxin dose of 1 mg (100,000 EU) resulted in shock and multiple-organ dysfunction in a patient [14]. The amounts of endotoxin present in the 3 units that were contaminated with gram-negative bacilli and were associated with septic shock and multiorgan failure were 11,373 EU, 34,646 EU, and 182,700 EU, with such levels ex-

pected to produce severe reactions. No reaction occurred in the case of contamination with *S. marcescens* in a neonate with congenital neutropenia who received the largest amount of endotoxin (173,130 EU), and deficiency in or desensitization of phagocytic effector cells or defects in the IFN- $\gamma$ -IL-12 axis may explain the lack of response and survival of this patient [15].

Our data also provide unique information on the relationships between bacterial levels and transfusion reactions. The bacterial load that differentiated between the occurrence and severity of reactions was  $10^5$  cfu/mL, indicating that the detection threshold of a clinically useful detection method at time of use should be at least  $10^5$  cfu/mL (table 3 and figure 2). In addition, a method with a detection threshold of  $10^3$  cfu/mL would have detected >95% of all cases and >90% of all reactions, whereas all cases would have been detected at  $10^2$  cfu/mL. These parameters can be used to guide the development of methods for at-issue testing.

Two recent changes in transfusion medicine practices—culture of SDP units 24 h after collection, with release for use if culture results were negative after an additional 12–24 h [16] and use of a diversion pouch on the inlet line of the plateletpheresis collection kit to trap and eliminate skin contaminants [17]—have been beneficial, although it is difficult to assess the relative roles of these changes at this time. In a recent study of 1 million apheresis platelet donations, these measures appreciably decreased the rate of septic reactions from 18 to 5.4 reactions per million transfused units, but they did not decrease the fatality rate (2.1 vs. 1.8 deaths per million transfused units), because fatalities were associated with bacteria that were not typical of skin flora [11]. Because two-thirds of the 60 deaths reported to the US Food and Drug Administration from 1995 through 2004 were associated with Enterobacteriaceae [1], the risk of septic and fatal reactions, particularly with these more virulent, non-skin-associated contaminants, is therefore likely to remain. There is also a need for a national hemovigilance system for adverse events from blood product use in the United States [18], an approach that has been successfully used in other countries to coordinate the recognition and documentation of transfusion-associated adverse events and, thereby, to improve the overall safety of transfusions [19].

Although these trends are encouraging, the well-recognized modalities currently in use to limit bacterial contamination of

platelets, such as the use of SDP units rather than RDP pools and the use of younger rather than older units [20], should be continued, with universal use of diversion pouches in collection systems. Several solutions have been proposed to further reduce these risks. The first is to increase the sensitivity of bacterial detection performed at 24 h by increasing the volume cultured or performing the culture at a later time [21]. However, increasing the volume cultured results in only a modest increase in detection rates of ~25% [2]. The second proposed solution is to use pathogen inactivation technology, which also obviates the need for bacterial detection, and although regulatory approval has been received in Europe, this is not likely to occur in the United States in the next few years [22]. The third solution is an at-issue bacterial-detection method, an approach that holds considerable promise, with several manufacturers working on a variety of methods [23]. Detection of endotoxin by the limulus lysate method, although limited to detecting gram-negative contaminants, would have detected all fatal cases in our series. Based on our findings, successful implementation of these solutions in the United States could prevent the transfusion of up to 900–1200 contaminated units annually, thus avoiding 300–400 septic reactions and 6–20 deaths per year.

#### Acknowledgments

We thank our clinical and laboratory services, for their contributions to the care of the patients studied, and the Charles River Laboratories, for providing the materials used for endotoxin determination.

**Potential conflicts of interest.** M.R.J. has received research support from Gambro, Hemosystem, Immunetics, Pall, and Verax. R.A.Y. has received research support from Pall, Gambro, Hemosystems, and Verax and is an advisor to Verax, Immunetics, GenPrime, and Pall. C.E.G. and H.M.L.: no conflicts.

#### References

- Niu MT, Knippen M, Simmons L, Holness LG. Transfusion-transmitted *Klebsiella pneumoniae* fatalities, 1995 to 2004. *Transfus Med Rev* 2006;20:149–57.
- Benjamin RJ, Wagner SJ. The residual risk of sepsis: modeling the effect of concentration on bacterial detection in two-bottle culture systems and an estimation of false-negative culture rates. *Transfusion* 2007;47:1381–9.
- Yomtovian RA, Palavecino EL, Dyskstra AH, et al. Evolution of surveillance methods for detection of bacterial contamination of platelets in a university hospital, 1991 through 2004. *Transfusion* 2006;46:719–30.
- Zaza S, Tokars JJ, Yomtovian R, et al. Bacterial contamination of plate-

- lets at a university hospital: increased identification due to intensified surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:82–7.
- National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events v3.0. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2006.
- Sanders RP, Geiger TL, Hedde N, Pui CH, Howard SA. A revised classification scheme for acute transfusion reactions. *Transfusion* 2007;47:621–8.
- Brecher ME, Hay SN. Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:195–204.
- Whitaker BJ, Sullivan M. The 2005 nationwide blood collection and utilization survey report. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2005. Available at: <http://www.aabb.org/apps/docs/05nbcusrpt.pdf>. Accessed 1 May 2007.
- Morrow JB, Braine HG, Kicker TS, Ness PM, Dick JD, Fuller AK. Septic reactions to platelet transfusions: a persistent problem. *JAMA* 1991;266:555–8.
- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41:1499–9.
- Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, et al. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004–2006). *Transfusion* 2007;47:1134–42.
- van Eijk LT, Pickkers P, Smits P, Bouw MP, van der Hoeven JG. Severe vagal response after endotoxin administration in humans. *Intensive Care Med* 2004;30:2279–81.
- Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771–8.
- Taveira da Silva AM, Kaulbach HC, Chuidian FS, Lambert DR, Sufredini AF, Danner RL. Brief report: shock and multiple-organ dysfunction after self-administration of *Salmonella* endotoxin. *N Engl J Med* 1993;328:1457–60.
- Lekstrom-Himes JA, Gallin JJ. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703–14.
- American Association of Blood Banks (AABB). Guidance on implementation of new bacteria and reduction standard. Bulletin 04–07. Bethesda, MD: AABB, 2004.
- McDonald CP, Roy A, Mahajan P, Smith R, Chajlett A, Barbara JA. Relative values of the interventions of diversion and improved donor-arm disinfection to reduce the bacterial risk from blood transfusion. *Vox Sang* 2004;86:178–82.
- Kaplan H. Safer design. *Transfusion* 2007;47:758–9.
- Lundy D, Laspina S, Kaplan H, Rabin Fastman B, Lawlor E. Seven hundred and fifty-nine (759) chances to learn: a 3-year pilot project to analyse transfusion-related near-miss events in the Republic of Ireland. *Vox Sang* 2007;92:233–41.
- Prowse C. Zero tolerance. *Transfusion* 2007;47:1106–9.
- Yomtovian R, Tomasulo P, Jacobs MR. Platelet bacterial contamination: assessing progress and identifying quandaries in a rapidly evolving field. *Transfusion* 2007;47:1340–6.
- Nussbaumer W, Allersdorfer D, Grabmer C, et al. Prevention of transfusion of platelet components contaminated with low levels of bacteria: a comparison of bacteria culture and pathogen inactivation methods. *Transfusion* 2007;47:1125–33.
- Palavecino EL, Yomtovian RA, Jacobs MR. Detecting bacterial contamination in platelet products. *Clin Lab* 2006;52:443–56.

Table 3. (Continued.)

OR (95% CI)	P	Unit age		OR (95% CI)	P	Bacterial count		OR (95% CI)	P
		5 days	<5 days			>10 <sup>5</sup> cfu/mL	<10 <sup>5</sup> cfu/mL		
2.0 (1.1–3.6)	.048	10/19 (52.6)	10/27 (37.0)	1.4 (0.74–2.7)	.23	16/23 (69.6)	4/23 (17.4)	4.0 (1.5–5.8)	.001
<0.05 (NA)	.19	3/19 (15.8)	5/27 (18.5)	0.85 (0.23–3.1)	.70	8/23 (34.8)	0/23 (0)	>34 (NA)	.002



## A laboratory comparison of pathogen reduction technology treatment and culture of platelet products for addressing bacterial contamination concerns

Raymond P. Goodrich, Denise Gilmour, Nick Hovenga, and Shawn D. Keil

**BACKGROUND:** Concerns over the risk of bacterial contamination of platelet products have led to implementation of bacteria culture and other screening methods. New approaches for dealing with this issue have also been proposed.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** A direct comparison of treatment with riboflavin and ultraviolet (UV) light (Mirasol pathogen reduction technology [PRT] system) versus bacterial culture testing (two-bottle system, 48-hour quarantine) was undertaken to compare their effectiveness. Thirteen clinically relevant bacterial organisms (20 strains) were used in this evaluation. Results were compared with spiking levels at 20 to 100 colony-forming units (CFUs) per product and at less than 20 CFUs per product.

**RESULTS:** At spiking levels of 20 to 100 CFUs per product, the riboflavin and UV light process demonstrated 91% effectiveness against a broad spectrum of bacteria. In comparison, the culture method demonstrated an ability to detect up to 91% of the same contaminants, when used in the two-bottle, 48-hour-to-release configuration. At lower initial titers of contaminating agents (<20 CFUs per product), the effectiveness of PRT increased to 98% whereas the culture method effectiveness decreased to 66%. Effectiveness of the culture method further decreased to 60% when a one-bottle system was used.

**CONCLUSION:** The results from this work suggest that the riboflavin and UV light process may provide up to 98% protection against transfusion of bacterially contaminated units at the most clinically relevant contamination levels (<20 CFUs per product). This compares favorably to the 60% to 66% effectiveness of bacterial culture testing using a 48-hour quarantine period before product release.

Bacterial contamination of platelet (PLT) products has been identified as one of the most significant risks associated with the transfusion of blood components, reportedly occurring at levels as high as 1:2000 to 1:3000 donated products.<sup>1-3</sup> The storage of PLT products at room temperature for extended periods of time provides a medium and a condition of storage that can sustain bacterial growth. Product contamination at the time of collection is typically from the donor, although contamination from external sources has been reported. Even though the contamination levels of bacteria are believed to be extremely low, bacteria can proliferate to high titers before transfusion.<sup>4,5</sup> The inability to detect these low levels of bacteria at collection can result in severe consequences to PLT transfusion recipients and include morbidity and fatal reactions. Given the frequency of bacterial contamination, the AABB promulgated a new Standard effective March 1, 2004, mandating the implementation of methods to detect and reduce bacteria in PLT units.<sup>6</sup>

The implementation of PLT product screening has been successful in identifying contaminated products and reducing their transfusion into patients.<sup>7-13</sup> The level of success that has been observed varies in accordance with the technique that is utilized and has several logistic consequences. Because the level of bacteria present at the time of PLT donation is low, detection is limited by several factors, including the initial titer of bacteria, the size and

**ABBREVIATION:** PRT = pathogen reduction technology.

From CaridianBCT Biotechnologies, LLC, Lakewood, Colorado.

Address reprint requests to: Raymond P. Goodrich, PhD, Chief Science Officer, CaridianBCT Biotechnologies, LLC, 1215 Quail Street, Lakewood, CO 80215; e-mail: ray.goodrich@caridianbct.com.

Received for publication February 13, 2008; revision received December 17, 2008; and accepted December 20, 2008.

doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02126.x

TRANSFUSION 2009;49:1205-1216.

timing of the test sample, and the growth kinetics of the specific bacterial species. Low levels of bacteria at the time of donation, particularly for slow-growing organisms, pose a challenge for most culture methods.<sup>10,12</sup>

To compensate for these factors, a postdonation product incubation before sampling and increased sample volumes for testing were evaluated.<sup>14</sup> While these methods do increase the sensitivity of the detection of contaminated units, they require an additional prerelease storage interval in which products are held before testing and then subsequently held for an additional period after sample is withdrawn to allow detection of contaminated units. This may result in as much as a 48-hour reduction in the initial storage period, a period in which product quality may be at a maximum, although the intent was to increase the storage interval for an additional 2 days to compensate for the testing period before release.<sup>14,15</sup> Because most PLT products in routine use historically are used within a 48- to 72-hour period of collection, this change in practice could represent a major shift in possible clinical experience necessitated by the additional culture time requirements.<sup>13,16,17</sup>

An alternative approach that has been proposed for assuring a decrease in the transfusion of PLT units contaminated with bacteria has been the use of pathogen reduction technology (PRT). Several of these methods are currently in development or in actual clinical use in Europe.<sup>19,21</sup> The technologies are based on the use of photochemical agents, which can be activated by ultraviolet (UV) light in specific spectral regions and then carry out chemical modifications to DNA and RNA that prevent their subsequent replication.<sup>22</sup> These modifications in essence render bacterial agents present in these products incapable of growth during storage and thus also incapable of causing complications after transfusion.

The challenge for PRT methods, unlike that of bacterial detection, are not low titer levels that are present at donation, but rather higher titer challenges that may develop during storage. For PRT to be effective at preventing transfusion of units that may cause complications in this regard, it must be able to effectively prevent growth of low levels of contaminating bacteria, which may be present soon after donation. The inability of these techniques to perform adequately in this fashion might lead to subsequent growth of bacteria during storage. Because growth of bacteria may lead to the formation of pyrogenic agents and endotoxin, inactivation of products at time intervals considerably after collection would likely be ineffective in preventing pyrogen- or endotoxin-mediated clinical reactions. As a result, these methods are usually carried out at short intervals after collection (e.g., <22 hr in the case of the riboflavin and UV light system specifications).

This study was undertaken to assess in a laboratory setting the ability of the riboflavin and UV light process to inactivate bacteria in products sufficiently soon after col-

lection to prevent growth of the bacteria during subsequent storage. Results from this work were compared directly to a culture method using a sufficient postcollection, presampling incubation period (24 hr) and postsampling detection window (24 hr) to assure the detection of low levels of contamination in spiked products. Comparisons were then made between the ability of the PRT method to inactivate bacteria spiked into these samples with the ability to detect low levels of these agents after the appropriate presample and postsample culture times.

## MATERIALS AND METHODS

A panel of organisms identified in prior hemovigilance programs was selected for evaluation in this study.<sup>23</sup> These included the following species: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter baumannii*, *Yersinia enterocolitica*, *Bacillus cereus* (spore-forming agent), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, and *Klebsiella pneumoniae*. Multiple strains of both *S. epidermidis* and *S. aureus* were tested: five strains of *S. aureus* and four strains of *S. epidermidis*. Several groups identified these organisms to be of interest.<sup>24-26</sup> A minimum of three replicates for each bacterial strain were tested in independent spiking studies. Although identified as an organism of interest, *Providencia rettgeri* was not tested in this study.

The range of contaminating bacteria used for this study was between 1 and 100 colony-forming units (CFUs) per product. Bacteria were grown in a nutrient broth for up to 36 hours, after which time they were centrifuged, concentrated, and then resuspended in a minimal nutrient medium. Bacteria stock culture concentrations were determined through the use of an endpoint plating scheme for all organisms except *P. acnes* and *B. cereus*. Bacteria cultures were stored at 4°C until they were ready to be used. An endpoint plating scheme was not used to determine the stock culture titer of *P. acnes* and *B. cereus* due to the relative instability of these organisms when stored at 4°C; instead, historical data were used to estimate the titer of the culture and the organism was used on the day it was harvested. Inoculating doses were determined mathematically using the initial culture titer value. Results from actual clinical experience with detection times and growth curves for these organisms in culture suggest that this level of contamination is consistent with actual clinical experience.<sup>13,27-30</sup> Notable exceptions with regard to the spike titer limits were *B. cereus* at 103 CFUs per product and *P. acnes* at 596 CFUs per product. The *B. cereus* titer was an unintended result; however, it was determined the 103 CFUs per product value was within the range of experimental error used to measure the titer of the stock culture. It also represented a worst-case scenario for riboflavin and UV light-treated units given

the 1 to 100 CFUs per product range this study was investigating. The initial titer for *P. acnes* was increased to ensure that an adequate amount of organism would be present at Day 7 so that it could be detected in the positive control.

## General study design

Figure 1 provides a diagram of the overall study design utilized in this work. A direct comparison of the riboflavin and UV light process to bacterial screening was performed using double PLT units. Each incoming double PLT product was split into 2 units and each unit was inoculated with a clinically relevant bacterial dose. This was done to allow ample volumes to be available for each test condition. One unit was treated with the riboflavin and UV light process according to methods described previously while the other unit underwent bacterial screening using a culture method.<sup>31</sup> The volume of the unit used for culture was maintained at 280 mL on average to simulate mean product volumes experienced in the clinical setting. For the riboflavin and UV light treatment, the units had on average a final volume of 225 mL. Additionally, a small volume of the original double PLT product (before inoculation with bacteria) was set aside and allowed to incubate

at 22°C for 7 days. The sample served as the negative control. This was the study design that was followed when Gram-positive bacteria were tested. However, due to the susceptibility of Gram-negative bacteria to complement activity found in plasma-derived products, heat treatment was used to deplete the native complement activity. For Gram-negative bacteria, each incoming double PLT product was centrifuged and the non-complement-depleted plasma was expressed, off. Pooled, recovered human AB+ plasma was heat treated at 56°C for 45 minutes in a water bath and clarified via centrifugation to remove any precipitate. The PLTs were then resuspended in a comparable amount of complement-depleted recovered human AB+ plasma and allowed to rest overnight. Because many organisms can be inactivated by complement, this process assured that we were evaluating a worst-case situation, which promoted optimal growth conditions. All work, not including collection of the apheresis PLTs, took place at CaridianBCT Biotechnologies (Lakewood, CO).

## Bacteria culture testing

The bacterial screening procedure utilized here involved incubating all collected PLTs for 24 hours at 22°C on a

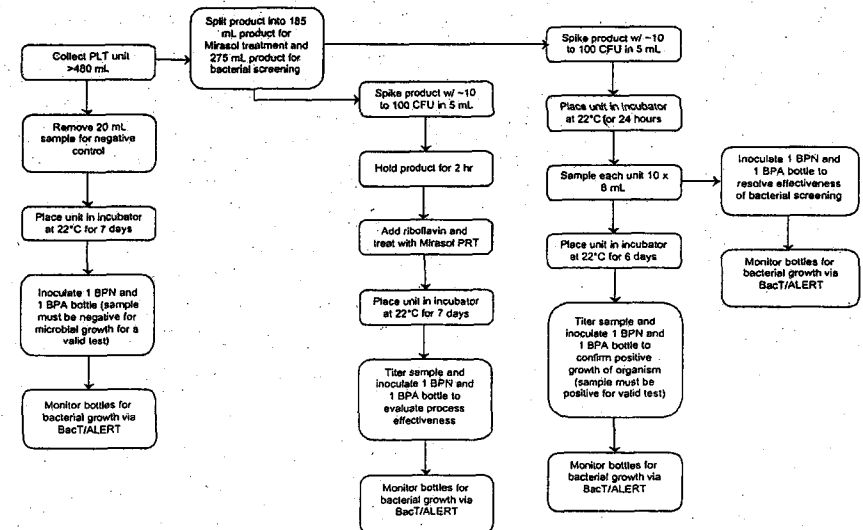


Fig. 1. Study diagram overview. The figure depicts the general sampling and treatment schemes used for both the bacteria culture testing and riboflavin and UV light treatment arms of the study.

PLT shaker before sampling to allow growth of contaminants to high enough titers to increase the probability of detection in small-volume samples. The specific sampling protocol followed was consistent with the recommendations of the PASSPORT protocol, which was under evaluation in the United States as a method for reducing transfusion of bacterially contaminated products stored for up to 7 days.<sup>14</sup> This protocol was carried out according to the following procedure: After 24 hours of incubation, 10 individual 8 mL samples were withdrawn from each unit and two 4 mL aliquots from each sample were inoculated into two bottles (aerobic and anaerobic media, BacT/ALERT, bioMérieux, Durham, NC) respectively. These individual samples were used to represent multiple sampling events. In the PASSPORT protocol, if the product remained negative after 24 hours of monitoring (after 24 hr of storage presampling; total of 48 hr), it was released for transfusion; however, monitoring for bacterial contamination continued for 7 days to allow an increased sensitivity to detect organisms later in storage that may have been at too low a titer level to detect earlier. This same approach was utilized in this study plan. The 10 sample pairs withdrawn from each unit were considered as 10 individual sampling events. Paired bottles that did not test positive during monitoring were considered as a failure to detect. The data were also reanalyzed to simulate the effectiveness of the procedure when only a single 4-mL aerobic bottle was used.

After sampling, the remaining PLT units were placed back into the PLT incubator at 22°C for an additional 6 days. An aliquot from each product was then sampled at Day 7 as a positive growth control for the paired PLT products. Inoculated bottles were then monitored for a period of 7 days after sampling. Any negatives that would have been observed during this period would have eliminated paired bacterial screening and riboflavin and UV light-treated units from the final data analysis due to a failure of the organism to proliferate in the positive control. There were no positive control units in any of the studies where the inoculated organism failed to survive. The positive control was also tested for the 7-day bacterial load using a conventional endpoint dilution-plating method with agar plates.

#### PRT-treated units

Each unit of the split double collection was spiked with 1 to 100 organisms, incubated for a minimum of 2 hours after spiking, and then treated according to the riboflavin and UV light method for PLTs (Mirasol PRT process, CaridianBCT) as described previously.<sup>31</sup> This entire unit was then placed into incubation at 22°C under standard PLT storage conditions for 7 days. At the end of the 7-day period, an 8-mL sample was removed and placed into

culture using the method described above. Inoculated bottles were then monitored for a period of 7 days after sampling. Any positives observed during this period were counted as a positive event.

#### Test inclusion requirements

The following requirements had to be met or paired PLT units were removed from the study and a replacement pair used:

The collected double PLT product must have had a PLT concentration range of  $1180 \times 10^3$  to  $2100 \times 10^3$  cells per  $\mu\text{L}$  and a volume greater than 480 mL. Apheresis double PLT units were collected using the CaridianBCT Trima Accel platform. PLTs were allowed to rest 2 hours before manipulation.

- The negative control must have remained negative for bacterial growth.
- The positive control must have been positive for bacterial growth.
- The bacterial load dosed to each unit must have been between 1 and 100 CFUs per product as determined by an independent culture and titer determination, which involved titrating of the actual dilution used to spike the product. Exceptions with regard to the spike titer limits were *B. cereus* at 103 CFUs per product and *P. acnes* at 596 CFUs per product.

#### Determination of overall efficacy

For the determination of overall performance, the contamination frequency reported in hemovigilance studies was used to calculate the expected clinical performance of the product.<sup>23</sup> For this calculation, the overall effectiveness of the method for detecting (culture method) or inactivating (PRT method) the species present was multiplied by the occurrence frequency reported in the literature. For multiple strains of the same organism, overall mean values for all strains were used to estimate effectiveness for that particular species. This multiple thus provides a rough estimate of the potential ability of each method to interdict a proportion of the expected contamination events in the clinical setting: Occurrences = Reports from hemovigilance studies of the number of cases observed, Frequency = Occurrences of this individual species normalized for total number of reported events, and % Effectiveness = Ability to detect or to inactivate the particular agent. Each sample was evaluated in a minimum of three separate replicate spiking experiments for each strain of a given species of bacteria: Overall effectiveness = The multiple of the % Effectiveness with the Frequency of Occurrence for this agent reported in the cited hemovigilance studies.

## RESULTS

An overall summary of bacteria testing results is provided in Table 1. A total of 29 separate studies were conducted with at least three replicates for each strain tested. Emphasis was placed on organisms according to the prevalence reported in published hemovigilance studies to simulate actual clinical experience as much as possible.<sup>23</sup> Table 2 shows a comparison of overall efficacy of the culture and PRT methods evaluated in this study at spiking levels of 20 to 100 CFUs per product.

Both the culture method and the riboflavin and UV light treatment demonstrated 91% effectiveness at detection or inactivation respectively, when culture testing was performed using the two-bottle, 48-hour-to-release method. These results appear to be within the ranges of clinical observations for culture detection methods employing similar sampling and incubation techniques.<sup>14,28,30</sup> At lower levels of contamination (<20 CFUs per product), the effectiveness of the riboflavin and UV light treatment increased to 98% (Table 3), whereas the

culture method decreased to 66% (Table 4), which is more consistent with clinical observations, possibly suggesting that actual clinical contamination levels are more frequently in this range. Using a one-bottle method, the effectiveness of the culture method under these conditions decreased further to 60% (Table 5). As one might expect, the culture method showed a reduced ability to capture a contaminant when the sample titer is lower, making detection less likely, while the ability of a PRT method to achieve complete inactivation increased at lower bacteria levels (see Fig. 2).

Several agents were not uniformly detected by the culture method employed in this study. Not unexpectedly, these are primarily organisms exhibiting a slow growth rate at 22°C. Such behavior makes detection by a culture method difficult due to the inability to obtain an adequate bacterial inoculum for culture detection. In this study, any detection that occurred in the bacteria culture arm of the study was counted as a positive detection event, even if this occurred outside of the 24-hour release window, with the exception of *P. acnes*, which took

TABLE 1. A summary table of organisms that were evaluated in this study\*

Organism type	Grain (+/-)	ATCC number	Culture time until detection (mean hr)	Inoculum titer (CFUs/product)	7-day positive growth control titer (CFUs/mL)
<i>A. baumannii</i>	-	17961	7.6 ± 1.1	61	3.6 × 10 <sup>8</sup>
<i>A. baumannii</i>	-	17961†	NT	12	8.8 × 10 <sup>7</sup>
<i>B. cereus</i>	+	NA	4.4 ± 0.1	103	6.5 × 10 <sup>8</sup>
<i>E. cloacae</i>	-	29005	5.9 ± 0.5	41	1.5 × 10 <sup>8</sup>
<i>E. cloacae</i>	-	29005†	NT	12	1.4 × 10 <sup>8</sup>
<i>E. coli</i>	-	25922	6.6 ± 2.3	65	2.7 × 10 <sup>8</sup>
<i>E. coli</i>	-	8045	12.6 ± 0.7	55	6.2 × 10 <sup>8</sup>
<i>K. pneumoniae</i>	-	51277	106.7 ± 45.8	596	<1.0
<i>P. acnes</i>	+	43662	4.3 ± 0.2	79	>3.0 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. marcescens</i>	+	29213	9.7 ± 1.1	75	2.2 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	29213†	12.1 ± 2.1	14	4.0 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	10832	14.4 ± 0.9	63	3.8 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	25923	9.3 ± 0.3	68	4.3 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	25923†	NT	12	3.8 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	700787	19.5 ± 2.6	53	1.6 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	700787†	NT	70	2.4 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	27217	9.0 ± 0.6	70	5.3 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i>	+	27217†	NT	12	3.1 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	12228	17.3 ± 1.7	54	3.6 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	12228†	19.1 ± 0.8	41	1.8 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	14890	18.0 ± 1.9	57	1.2 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	700578	23.2 ± 1.7	23	2.9 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	700578†	NT	11	2.0 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. epidermidis</i>	+	35984	19.4 ± 1.5	39	2.7 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. agalactiae</i>	+	700046	9.1 ± 0.8	54	6.1 × 10 <sup>8</sup>
<i>S. agalactiae</i>	+	700046†	NT	8	3.0 × 10 <sup>7</sup>
<i>S. mitis</i>	+	6249	16.2 ± 2.9	28	2.9 × 10 <sup>7</sup>
<i>S. pyogenes</i>	+	BAA-1064	10.2 ± 0.6	42	4.4 × 10 <sup>8</sup>
<i>Y. enterocolitica</i>	-	23715	10.1 ± 2.3	76	8.5 × 10 <sup>8</sup>

\* These agents were selected from the reports of several hemovigilance studies (BACON, BacTHEM, SHOT), which provided estimates of the types and frequency of contamination of PLT products with bacteria. Several strains of predominant organisms were used to represent possible variation in the nature of the contaminants and test the effectiveness for both the culture and the inactivation method as a function of the strain within a given bacterial species. Incubation times after inoculation of culture bottles to detection using the BacT/ALERT method are listed as well as the final titers measured at Day 7 of incubation of the positive control products.

† Samples tested at less than 20 CFUs per product.

+ = positive; - = negative; NA = not applicable; NT = not tested.

TABLE 2. A summary table for comparison and calculation of overall efficacy of the two methods used in this study (PRT and culture)\*

Occurrences	% Frequency	Organism	ATCC number	% Effectiveness		Overall effectiveness	
				Culture	Mirasol	Culture	Mirasol
20	33	<i>S. epidermidis</i>	12228	80	100	29	31
			14990	93	100		
			700578	97	100		
			35984	87	100		
8	13	<i>E. coli</i>	25922	100	100	13	13
			NI-0001	100	100		
7	12	<i>B. cereus</i>	29213	90	100	12	12
			10832	90	100		
6	10	<i>S. aureus</i>	25923	100	100	10	8
			700787	97	88		
5	8	<i>S. agalactiae</i>	700046	100	67	8	7
			27217	100	67		
4	7	<i>S. mitis</i>	6249	100	100	7	4
			BAA-1064	100	100		
3	5	<i>E. cloacae</i>	29005	100	87	5	5
			51277	0	100		
3	5	<i>P. acnes</i>	43862	100	100	5	5
			8045	100	100		
2	3	<i>S. marcescens</i>	43862	100	100	3	3
			8045	100	100		
1	2	<i>K. pneumoniae</i>	17961	100	33	2	1
			23715	100	100		
1	2	<i>A. baumannii</i>	17961	100	33	2	2
			23715	100	100		
Effectiveness:						91	91

\* All samples were spiked at 20 to 100 CFUs per product initially with each of the species indicated. Occurrences = Reports from hemovigilance studies of the number of cases observed; Frequency = Occurrences of this individual species normalized for total number of reported events; % Effectiveness = Ability to detect or to inactivate the particular agent. Each sample was evaluated in a minimum of three separate replicate spiking experiments for each strain of a given species of bacteria. Overall effectiveness = the multiple of the % Effectiveness with the Frequency of Occurrence for this agent reported in the cited hemovigilance studies.

TABLE 3. Summary table for riboflavin and UV light effectiveness

Occurrences	% Frequency	Organism	ATCC number	Mirasol		
				% Effectiveness	Overall effectiveness	
20	33	<i>S. epidermidis</i>	12228	100	33	
			14990	100		
			700578*	100		
			35984	100		
8	13	<i>E. coli</i>	25922	100	13	
			NI-0001	100		
7	12	<i>B. cereus</i>	29213	100	12	
			10832	100		
6	10	<i>S. aureus</i>	25923*	50	9	
			700787*	100		
5	8	<i>S. agalactiae</i>	700046*	100	8	
			27217*	100		
4	7	<i>S. mitis</i>	6249	100	7	
			BAA-1064	100		
3	5	<i>S. pyogenes</i>	29005	100	5	
			51277	100		
3	5	<i>E. cloacae</i>	43862	100	5	
			8045	100		
2	3	<i>P. acnes</i>	43862	100	3	
			8045	100		
1	2	<i>S. marcescens</i>	17961*	66	2	
			23715	100		
1	2	<i>K. pneumoniae</i>	17961	66	2	
			23715	100		
Effectiveness:						98

\* Samples tested at less than 20 CFUs per product.

significantly longer to detect (Table 1). As the data in Table 1 suggest, this window may be inadequate for several of the slow growing organisms given that mean detection times for several strains of *S. epidermidis* were on the order of 19 to 23 hours and well beyond this value for *P. acnes* (107 hr). The late positives detected in the

case of *P. acnes* were not included in the effectiveness sums that are reported here.

Agents not uniformly inactivated by the PRT method employed in this evaluation included *S. aureus* and *A. baumannii*. Interestingly, separate high spike tier studies with *A. baumannii* and *S. aureus* (data not shown) have

TABLE 4. Summary table for culture method effectiveness using two-bottle culture method

Occurrences	% Frequency	Organism	ATCC number	Culture method		
				% Effectiveness	Overall effectiveness	
20	33	<i>S. epidermidis</i>	12228*	27	9	
			25922	100		
			NI-0001	100		
			29213*	53		
7	12	<i>B. cereus</i>	700046	100	12	
			6249	100		
6	10	<i>S. aureus</i>	BAA-1064	100	8	
			29005	100		
5	8	<i>S. agalactiae</i>	29005	0	7	
			51277	0		
4	7	<i>S. mitis</i>	43862	100	5	
			8045	100		
3	5	<i>S. pyogenes</i>	17961	100	3	
			23715	100		
3	5	<i>E. cloacae</i>	23715	100	2	
			23715	100		
2	3	<i>P. acnes</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>S. marcescens</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>K. pneumoniae</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>A. baumannii</i>	23715	100	2	
			23715	100		
Effectiveness:						66

Results demonstrate the reduced ability to detect these organisms, likely due to the lower initial titers present at the 24-hour sampling time point. Occurrences = Reports from hemovigilance studies of the number of cases observed; Frequency = Occurrences of this individual species normalized for total number of reported events; % Effectiveness = Ability to detect or to inactivate the particular agent. Each sample was evaluated in a minimum of three separate replicate spiking experiments for each strain of a given species of bacteria. Overall effectiveness = the multiple of the % Effectiveness with the Frequency of Occurrence for this agent reported in the cited hemovigilance studies.

\* Samples tested at less than 20 CFUs per product.

TABLE 5. Summary table for culture method effectiveness using one-bottle (aerobic) culture method

Occurrences	% Frequency	Organism	ATCC number	Culture method		
				% Effectiveness	Overall effectiveness	
20	33	<i>S. epidermidis</i>	12228*	13	4	
			25922	100		
			NI-0001	100		
			29213*	43		
7	12	<i>B. cereus</i>	700046	100	12	
			6249	93		
6	10	<i>S. aureus</i>	BAA-1064	100	8	
			29005	100		
5	8	<i>S. agalactiae</i>	29005	0	7	
			51277	0		
4	7	<i>S. mitis</i>	43862	100	5	
			8045	100		
3	5	<i>S. pyogenes</i>	17961	100	3	
			23715	100		
3	5	<i>E. cloacae</i>	23715	100	2	
			23715	100		
2	3	<i>P. acnes</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>S. marcescens</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>K. pneumoniae</i>	23715	100	2	
			23715	100		
1	2	<i>A. baumannii</i>	23715	100	2	
			23715	100		
Effectiveness:						60

\* Samples tested at less than 20 CFUs per product.

demonstrated the ability to inactivate up to 2.6 and 3.6 logs/mL of these agents. For the culture method, *A. baumannii* was more readily detected due to its rapid growth characteristics. This observation raises the point that the effectiveness of eliminating bacteria contamination also needs to consider the type of organism involved, as some Gram-negative species tend to be of greater concern in terms of potential adverse outcomes in patients. For this particular Gram-negative species (*A. baumannii*), however, no fatalities were observed in the hemovigilance programs referenced above.<sup>23</sup> This analysis is not capable of taking clinical outcomes into full account.

Surprisingly, a spore-forming agent tested in this study, *B. cereus*, did show complete inactivation in the

PRT-treated samples, suggesting that the ability to inactivate this class of agents in general may be dependent on the levels of spores that are present in the product at the time of treatment and not on whether the agent can be classified as spore-forming. The culture method consistently failed to detect *P. acnes* even at the higher spiking levels studied. In all other cases where failures occurred, partial efficacy was demonstrated with either the bacterial detection or PRT method.

DISCUSSION

The results from this study allow comparison of the riboflavin and UV light PRT method for pathogen reduction of PLT products and the bacterial culture method for

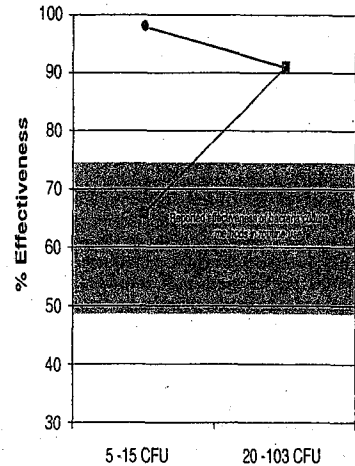


Fig. 2. Illustration of the effectiveness of PRT (●) versus bacteria culture testing (◐) at two bacterial contamination levels. Shaded area reflects reported effectiveness of bacteria culture methods in routine clinical use.<sup>14,29,30</sup>

detection of bacteria contamination in PLT products. Not surprisingly, the bacterial culture method requires extended incubation times of the product before and after sampling to increase the likelihood of detection events. Such a requirement may quarantine PLTs when they are at the height of their clinical performance. Although studies have shown that PLTs stored for an extended period to compensate for this time loss during quarantine exhibit similar *in vivo* recovery and survival properties, there is a paucity of information concerning the clinical performance of these products when they are used in the routine treatment of patients with thrombocytopenia.<sup>32</sup> Little information is available on the performance of these older products relative to count increments, transfusion frequency, transfusion requirements, and efficacy in preventing bleeding.<sup>32</sup> The data that are available in this regard demonstrate reduced levels of corrected count increment values for products stored for extended time, dependent on the storage medium utilized.<sup>33-37</sup>

The PRT methods that have been proposed also have the potential to affect PLT quality and performance. Their propensity to alter cell metabolic and activation properties as measured *in vitro* has been well documented in the literature.<sup>31,38</sup> Recovery and survival studies of these products also demonstrate differences relative to untreated controls at the same time point in storage, although these

values fall within the limits established for historical products currently in routine clinical use.<sup>39</sup> These products have also been evaluated in randomized prospective clinical studies for several of the parameters listed above.<sup>17,18,20</sup> For riboflavin and UV light-treated products, clinical data obtained in a randomized, prospective, blinded clinical study demonstrated that there was no change in PLT or red cell transfusion requirements and no increase in bleeding or adverse events in thrombocytopenic patients receiving PRT-treated PLT products as compared to patients receiving untreated products.<sup>40</sup>

Proof of the efficacy of a PRT method in the clinical setting would require tens of thousands of samples in order to establish the ability of the procedure to prevent transfusion of bacterially contaminated units. Some authors have suggested that the lack of such data justifies not implementing PRT methods in clinical settings.<sup>41</sup> This seems, however, to be a circular argument in that such data will not be available until these methods are more routinely applied in the clinical setting and appropriate analyses can be carried out. Since such a condition does not presently exist, we undertook this study to evaluate the effectiveness of the process for inactivating the most commonly identified bacterial species from several hemovigilance reports on contamination of PLT products with bacteria. A direct comparison with bacterial culture methods was employed to compare effectiveness levels and provide a reference with current practices designed to decrease transfusion of bacterially contaminated PLT products.

The effectiveness of both methods was compared for two different levels of bacterial contamination: less than 20 CFUs per product and 20 to 100 CFUs per product. At the higher contamination levels, equivalent performance (91% effectiveness) was observed for the two methods studied here when bacteria detection was performed using a two-bottle method with 24-hour incubation and a 24-hour minimum culture period. However, at lower initial bacteria titers (<20 CFUs per product), the riboflavin and UV light procedure (performed on the day of collection) demonstrated significantly greater effectiveness as compared to bacteria culture using the methods described here, that is, 98% versus 66%. Interestingly, outcomes reported from larger-scale clinical evaluations of bacteria culture performance in detecting and abrogating transfusion of bacterially contaminated units suggest that these methods are only about 50% to 70% effective (see Fig. 2). This has been reported by Dumont and colleagues,<sup>14</sup> Benjamin and colleagues,<sup>29</sup> and Foley and colleagues<sup>30</sup> based on extensive routine use experience with bacteria culture methods. The approach used by Foley and colleagues involved holding apheresis products only 12 hours before culture and thus may explain the lower detection rates reported in that study. A similar performance is also predicted based on modeling of available

data from several sources.<sup>42</sup> When combined with these reported findings and as suggested by Eder and coworkers<sup>15</sup> and with results from the PASSPORT study,<sup>16</sup> the results from our study indirectly confirm that contaminating events are likely to occur at levels of less than 20 CFUs per product and hence that the outcomes for this range of bacteria titers may be the most clinically relevant.

It is important to point out that the bacterial detection method used in our study involved a two-bottle culture method with a 24-hour postcollection sampling period and a 24-hour postsampling culture period (total of 48-hr quarantine). Not all culture methods currently in use in the routine clinical practice employ this approach.<sup>13,43,44</sup> Reduction in the amount of sample tested (one bottle vs. two bottles) or reduction in the presampling hold time or the postsampling culture time to release are likely to significantly decrease the ability of culture methods to detect contaminated units. The outcome for bacteria detection efficacy in our study (66% effectiveness) is comparable to actual observations made in the clinical setting (approx. 50%-70% effectiveness).<sup>14,29,30</sup> Our results indeed demonstrated that the bacteria detection effectiveness dropped from 66% to 60% when using only a one-bottle test.

The data contained in this report also provide evidence that neither method may be expected to provide 100% protection against all septic transfusion events. Given that all contaminated units do not lead to sepsis,<sup>45</sup> the frequency of significant clinical events that are observed should decrease dramatically with a PRT method in place.

The reason for failures in the case of the bacterial detection system seems clearly based on the growth kinetics of the organisms employed and the titer of the bacteria that are present in these preparations. Lower titers of slow-growing organisms at donation are not only harder to detect initially, but also less likely to reach detection limits during quarantine.

In the case of PRT-treated products, the reasons for failures are less clear. It would be reasonable to assume that low titers of a given species present during treatment (20-100 CFUs per product) should easily be inactivated by these techniques given results from high-titer studies, which report efficacy levels exceeding 4 to 6 log/mL (equivalent of 300 million CFUs per product for a 300-mL product). The results in this work suggest that this is not the case. Some suggestion for a possible mechanism of action here comes from the work of Clawson and White,<sup>46</sup> who described as long as 30 years ago the propensity for certain species of bacteria to interact with PLT surfaces, primarily through protein A receptors. We speculate that the possible adherence or engulfment of certain bacterial strains by PLTs via these types of mechanisms may act as a shield to sensitizer uptake and light exposure, affording protection of these agents against the PRT method being

applied. If such is the case, a correlation should exist between the ability of these organisms to interact with PLTs via these mechanisms and their ability to be inactivated to completion even at low spike titers, where a larger proportion of the population may actually be bound. Internal studies conducted separately using these species spiked into plasma products (no PLTs present) demonstrate complete inactivation, consistent with this possible mechanism (data not shown).

It is also possible that interactions with other bacteria at higher concentrations create shielding effects against treatment. One may also not rule out the potential of bacteria defense mechanisms against PRT treatment. Regardless of the precise mechanism involved, the results do suggest that inactivation of the larger proportion of free organisms may provide an inadequate or incomplete picture of the ability to maintain culture negative products during storage.

Similar concerns are also present when addressing spore-forming bacteria in their spore form. These agents would be expected to be naturally highly impermeable to photosensitizers and thus resistant to these treatments. If such is the case, this work has profound implications regarding appropriate methods for evaluating the effectiveness of both PRT treatment methods and bacteria detection methods. Because these properties may vary from strain to strain within a given species of bacteria, it would be important for such work to employ several strains of test organisms and not extrapolate results from a single strain to cover all strains within a given species. Such was the case for several organisms studied in this work where results varied as a function of strain within a given species of the same organism. As demonstrated by the results of this work, selection of a particular strain with low interaction potential could provide a false estimate of inactivation efficacy extrapolated to all other strains. Detection methods may also be biased in a similar fashion depending on the presence or absence of cellular agents in the testing matrix during culture or detection. Clearly the particular strains seen clinically would appear to be those most relevant for this type of analysis. Likewise, the use of high-titer spike studies alone for demonstrating efficacy against bacteria in general can be only a partial and potentially misleading estimation of clinical efficacy, given that this is far removed from the actual clinical experience with regard to contamination levels in donated products at the point at which PRT methods may be practically and appropriately applied. Inactivation of high titers would also seem clinically irrelevant if accompanied by high endotoxin levels that are not reduced by these processes, which, upon infusion, can generate severe reactions even in the absence of viable bacteria.

The work of Nussbaumer and coworkers<sup>47</sup> with an alternative, approved PRT system describes 100% efficacy of the process for all of the clinical strains that were tested.

The use of clinical strains isolated from contaminated blood samples may afford samples that are more relevant to the actual clinical setting, but the ability to demonstrate reproducible results with such strains, due to their limited characterization and availability, is often constrained. As suggested from our work as well, the use of single strains of a given organism may provide a false sense of overall effectiveness for a given species of bacteria. The use of multiple strains, as demonstrated here, may yield variable results. Prowse<sup>6</sup> described several concerns with the approach utilized in prior analyses of the effectiveness of inactivation with other PRT methods. This included the lack of a positive control. In this study, samples which failed to grow in the positive control caused the elimination of both samples from the test and control groups from the study population as it would be impossible to determine if inactivation had occurred due to the treatment process or if the bacteria were simply inactivated by complement or other blood product components alone, not directly associated with the treatment method. In addition, in this study, for Gram-negative bacteria, which are known to be sensitive to complement, we eliminated the possibility of bacteria elimination by complement action alone through heat inactivation of test sample plasma before spiking with bacteria.

In summary, the purpose of this work was to address the ability of the riboflavin and UV light method to inactivate bacteria in contaminated PLT products and to compare outcomes with those obtained using a culture method that is being employed routinely today. The results from this work suggest that the riboflavin and UV light process may provide up to 98% protection against transfusion of bacterially contaminated units at clinically relevant contamination levels (<20 CFUs per product) as compared to the 60% to 66% effectiveness of bacterial culture testing observed in this study. Thus, use of a PRT method may afford greater levels of protection than bacterial detection by any particle-based detection method, even with larger sampling volumes and extended incubation times. A true determination of the validity of this analysis and this approach for approximating clinical outcome can only be provided once more routine application of PRT methods occurs.

This analysis does not take into account other properties that the PRT methods may provide relative to prevention of viral, parasitic, or white cell-mediated complications of transfusion of blood products.<sup>31,49-53</sup> These may be additional targets for hemovigilance analysis of products treated with these processes once they are used in a more routine fashion. The PRT approach may thus afford a means to address multiple transfusion-related concerns related to blood safety in a single platform. Clearly, bacterial detection methods are not intended to provide prevention of viral, parasitic, or white cell-mediated complications or other utility. This too may be a

consideration in decision-making processes by transfusion medicine professionals.

#### CONFLICT OF INTEREST

All authors are employees of CaridianBCT Biotechnologies, LLC.

#### REFERENCES

- Yomtovian R, Lazarus HM, Goodnough LT, Hirschler NV, Morrissey AM, Jacobs MR. A prospective microbiologic surveillance program to detect and prevent the transfusion of bacterially contaminated platelets. *Transfusion* 1993;33:902-9.
- Hillyer CD, Josephson CD, Blajchman MA, Vostal JG, Epstein JS, Goodman JL. Bacterial contamination of blood components: risks, strategies, and regulation: joint ASH and AABB educational session in transfusion medicine. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2003;575-89.
- Yomtovian RA, Palavecino EL, Dysktra AH, Downes KA, Morrissey AM, Bajaksouzian S, Pokorny MA, Lazarus HM, Jacobs MR. Evolution of surveillance methods for detection of bacterial contamination of platelets in a university hospital, 1991 through 2004. *Transfusion* 2006;46:719-30.
- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41:1493-9.
- Wagner SJ. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang* 2004;86:157-63.
- AABB. Standards for blood banks and transfusion services. Bethesda (MD): AABB; 2004.
- Fang CT, Chambers LA, Kennedy J, Strupp A, Fucci MC, Janas JA, Tang Y, Hapfl CA, Lawrence TB, Dodd RY, American Red Cross Regional Blood Centers. Detection of bacterial contamination in apheresis platelet products: American Red Cross experience, 2004. *Transfusion* 2005;45:1845-52.
- Holme S, Bunch C, Selman B. Bacterial contamination in stored platelets: performance of the Pall eBDS system under routine use conditions (P-194). *Vox Sang* 2005;89 Suppl 1:95.
- Ramírez-Arcos S, Jenkins C, Dion J, Bernier F, Delage G, Goldman M. Canadian experience with detection of bacterial contamination in apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:421-9.
- Janssen MP, van der Poel CL, Buskens E, Bonneux L, Bonsel GJ, van Hout BA. Costs and benefits of bacterial culturing and pathogen reduction in the Netherlands. *Transfusion* 2006;46:956-65.
- Kleinman SH, Kamel HT, Harpool DR, Vanderpool SK, Custer B, Wiltbank TB, Nguyen KA, Tomasulo PA. Two-year experience with aerobic culturing of apheresis and whole blood-derived platelets. *Transfusion* 2006;46:1787-94.
- Schrezenmeier H, Walther-Wenke G, Müller TH, Weinauer F, Younis A, Holland-Letz T, Geis G, Asmus J, Bauerfeind U, Burkhart J, Deienbeck R, Förstermann E, Gebauer W, Höchsmann B, Karakassopoulos A, Liebscher UM, Sänger W, Schmidt M, Schunter F, Sireis W, Seifried E. Bacterial contamination of platelet concentrates: results of a prospective multicenter study comparing pooled whole blood-derived platelets and apheresis platelets. *Transfusion* 2007;47:644-52.
- Eder AF, Kennedy JM, Dy BA, Notari EP, Weiss JW, Fang CT, Wagner S, Dodd RY, Benjamin RJ, American Red Cross Regional Blood Centers. Bacterial screening of apheresis platelets and the residual risk of septic transfusion reactions: the American Red Cross experience (2004-2006). *Transfusion* 2007;47:1134-42.
- Dumont L, Kleinman J, Murphy S, Lippincott J, Schuyler BR, Houghton J, Metzler P. Early screening of apheresis platelets reduces the risk of bacterially contaminated platelets—the PASSPORT study. *Transfusion* 2008;48 Suppl; 3A.
- Vostal JG. Update on FDA review of bacterial detection devices for a platelet release test indication and extension of platelet dating. [monograph on the Internet]. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2005 [cited August 12, 2005]. Available from: <http://www.hhs.gov/ohps/bloodsafety/presentations/may2005.html>
- The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. *N Engl J Med* 1997;337:1861-9.
- McCullough J, Vesole DH, Benjamin RJ, Slichter SJ, Pineda A, Snyder E, Stadtmayer EA, Lopez-Plaza I, Coutre S, Strauss RG, Goodnough LT, Frisley JL, Raife T, Cable R, Murphy S, Howard F 4th, Davis K, Lin JS, Metzler P, Corash L, Koutsoukos A, Lin L, Buchholz DH, Conlan MG. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation. The SPRINT Trial. *Blood* 2004;104:1534-41.
- Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J. The riboflavin and UV light system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006;35:5-17.
- van Rhenen D, Gulliksson H, Cazenave JP, Pamphilon D, Ljungman P, Küter H, Vermeij H, Kappers-Klunne M, de Greef G, Laforet M, Lioure B, Davis K, Marble S, Mayaudon V, Flament J, Conlan M, Lin L, Metzler P, Buchholz D, Corash L, euroSPRITE trial. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial. *Blood* 2003;101:2426-33.
- Snyder E, McCullough J, Slichter SJ, Strauss RG, Lopez-Plaza I, Lin JS, Corash L, Conlan MG; SPRINT Study Group. Clinical safety of platelets photochemically treated with amotosalen HCl and ultraviolet A light for pathogen inactivation: the SPRINT trial. *Transfusion* 2005;45:1864-75.
- Mohr H, Redeker-Klein A. Inactivation of pathogens in platelet concentrates by using a two-step procedure. *Vox Sang* 2003;84:96-104.
- Kumar V, Lockerbie O, Keil S, Ruane P, Platz M, Martin C, Ravanat J, Cadet J, Goodrich R. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol* 2004;80:15-21.
- Brecher ME, Hay SN. Bacterial contamination of blood components. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:195-204.
- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, Arduino MJ, Holt SC, Carson LA, Banerjee SN, Jarvis WR. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001;41:1493-9.
- Perez P, Salmi LR, Follera G, Schmit JL, de Barbeyrac B, Sudre P, Salamon R; BACTHEM Group; French Haemovigilance Network. Determinants of transfusion-associated bacterial contamination: results of the French BACTHEM Case-Control Study. *Transfusion* 2001;41:862-72.
- Love EM, Soldan K. The Serious Hazards of Transfusion Steering Group. SHOT Annual Report 2000-2001. London: The Serious Hazards of Transfusion Group; 2002.
- Castro E, Bueno JL, Barea L, Gonzalez R. Feasibility of implementing an automated culture system for bacteria screening in platelets in the blood bank routine. *Transfus Med* 2005;15:185-95.
- Anderson KC, Lew MA, Gorgone BC, Martel J, Leamy CB, Sullivan B. Transfusion-related sepsis after prolonged platelet storage. *Am J Med* 1986;81:405-11.
- Benjamin RJ, Dy BA, Kennedy JM, Eder AF. Frequent single bag bacterial contamination in split units of apheresis platelets suggests low concentrations at the time of sampling for quality control cultures and appreciable false negative detection rates. *Transfusion* 2007;47 Suppl:37A.
- Foley MJ, Doherty C, Salami A, Cadden E, Coakley P, Murphy WG. Resting platelet concentrates for bacterial contamination at day 4 prior to extended storage for 7 days. *Transfusion* 2007;47 Suppl:37A.
- Ruane P, Edrich R, Gamp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion* 2004;44:877-85.
- Dumont LJ, AuBuchon JP, Whitley P, Herschel LH, Johnson A, McNeil D, Sawyer S, Roger JC. Seven-day storage of single-donor platelets: recovery and survival in an autologous transfusion study. *Transfusion* 2002;42:847-54.
- Diedrich B, Sandgren P, Jansson B, Gulliksson H, Svensson L, Shanwell A. In vitro and in vivo effects of potassium and magnesium on storage up to 7 days of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution. *Vox Sang* 2008;94:96-102.

34. Shanwell A, Diedrich A, Falker C, Jansson B, Sandgren P, Sundkvist L, Svensson L, Vesterinen M, Gulliksson H. Paired in vitro and in vivo comparison of apheresis platelet concentrates stored in platelet additive solution for 1 versus 7 days. *Transfusion* 2006;46:973-9.
35. Dijkstra-Tiekstra MJ, Pietersz RN, Hendriks EC, Reesink HW, Huijgens PC. In vivo PLT increments after transfusions of WBC-reduced PLT concentrates stored for up to 7 days. *Transfusion* 2004;44:330-6.
36. Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, Schipperus MS, van Wordragen-Viaswinkel RJ, Brand R, Harvery MS, de Vries RR, Barge R, van Rhenen DJ, Brand A. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusion with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210-5.
37. de Wildt-Eggen J, Nauta S, Schrijver JG, van Marwijk Kooy M, Bins M, van Prooijen HC. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective, randomized study. *Transfusion* 2000;40:398-403.
38. Li J, Goodrich L, Hansen E, Edrich R, Gampp D, Goodrich RP. Platelet glycolytic flux increases stimulated by ultraviolet-induced stress is not the direct cause of platelet morphology and activation changes: possible implications for the role of glucose in platelet storage. *Transfusion* 2005;45:1750-8.
39. AuBuchon JP, Snyder EL. The rationale for a standardized approach to assessment of platelet kinetics. *Transfusion* 2006;46:44S-48S.
40. Goodrich R, Folléa G, Roberts T. Clinical evaluation of mirasol PRT treated apheresis platelets in thrombocytopenic patients. *Transfusion* 2008;48:20a.
41. Pietersz RN, Engelfriet CP, Reesink HW, Wood EM, Winzar S, Keller AJ, Wilson JT, Henn G, Mayr WR, Ramirez-Arcos S, Goldman M, Georgsen J, Morel P, Herve P, Andeu G, Assal A, Seifried E, Schmidt M, Foley M, Doherty C, Coakley P, Salami A, Cadden E, Murphy WG, Satake M, de Korte D, Bosnes V, Kjeldsen-Kragh J, McDonald C, Brecher ME, Yomtovian R, AuBuchon JP. Detection of bacterial contamination of platelet concentrates. *Vox Sang* 2007;93:260-77.
42. Benjamin RJ, Wagner SJ. The residual risk of sepsis: modeling the effect of concentration on bacterial detection in two-bottle culture systems and an estimation of false-negative culture rates. *Transfusion* 2007;47:1381-9.
43. Kleinman SH, Kamel HT, Harpool DR, Vanderpool SK, Custer B, Wiltbank TB, Nguyen KA, Tomasulo PA. Two-year experience with aerobic culturing of apheresis and whole blood-derived platelets. *Transfusion* 2006;46:1787-94.
44. Silva MA, Gregory KR, Carr-Greer MA, Holmberg JA, Kuehner MJ, Brecher ME; Task Force. Summary of the AABB Interorganizational Task Force on Bacterial Contamination of Platelets: Fall 2004 impact survey. *Transfusion* 2006;46:636-41.
45. Yomtovian RA, Palavecino EL, Dyskstra AH, Downes KA, Morrissey AM, Bajaksouzian S, Pokorny MA, Lazarus HM, Jacobs MR. Evolution of surveillance methods for detection of bacterial contamination of platelets in a university hospital, 1991 through 2004. *Transfusion* 2006;46:719-30.
46. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria II. Fate of the bacteria. *Am J Pathol* 1971;65:381-95.
47. Nussbaumer W, Allersdorfer D, Grabner C, Rheinschmidt M, Lin L, Schönitzer D, Lass-Flörl C. Prevention of transfusion of platelet components contaminated with low levels of bacteria: a comparison of bacteria culture and pathogen inactivation methods. *Transfusion* 2007;47:1125-33.
48. Prowse C. Zero tolerance. *Transfusion* 2007;47:1106-9.
49. Fast LD, DiLeone GJ, Li J, Goodrich R. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion* 2006;46:642-8.
50. Fast LD, DiLeone G, Carderelli G, Li J, Goodrich R. Riboflavin and UV light treatment of donor white blood cells prevents the development of xenogeneic graft-versus-host disease in Rag2<sup>yc</sup>/double knockout mice. *Transfusion* 2006;46:1553-60.
51. Cardo LJ, Rentas FJ, Ketchum L, Salata J, Harman R, Melvin W, Weina PJ, Mendez J, Reddy H, Goodrich R. Pathogen inactivation of *Leishmania donovani* infantum in plasma and platelet concentrates using riboflavin and ultraviolet light. *Vox Sang* 2006;90:85-91.
52. Rentas FJ, Harman R, Gomez C, Salata J, Childs J, Silva T, Lippert L, Montgomery J, Richards A, Chan C, Jiang J, Reddy H, Li J, Goodrich R. Inactivation of *Orientia tsutsugamushi* in red blood cells, plasma, and platelets with riboflavin and light, as demonstrated in an animal model. *Transfusion* 2007;47:240-7.
53. Asano H, Lee CY, Fox-Talbot K, Koh CM, Erdinc MM, Marschner S, Keil S, Goodrich RP, Baldwin WM. Treatment with riboflavin and ultraviolet light prevents alloimmunization to platelet transfusions and cardiac transplants. *Transplantation* 2007;84:1174-82. □

# blood

2012 119: 6326-6334  
 Prepublished online April 12, 2012;  
 doi:10.1182/blood-2011-12-393637

## Infectivity in chimpanzees (*Pan troglodytes*) of plasma collected before HCV RNA detectability by FDA-licensed assays: implications for transfusion safety and HCV infection outcomes

Michael P. Busch, Krishna K. Murthy, Steven H. Kleinman, Dale F. Hirschhorn, Belinda L. Herring, Eric L. Delwart, Vito Racanelli, Joo Chun Yoon, Barbara Rehermann and Harvey J. Alter

Updated information and services can be found at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/119/26/6326.full.html>

Articles on similar topics can be found in the following Blood collections  
 Transfusion Medicine (236 articles)

Information about reproducing this article in parts or in its entirety may be found online at:  
[http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#repub\\_requests](http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#repub_requests)

Information about ordering reprints may be found online at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/misc/rights.xhtml#reprints>

Information about subscriptions and ASH membership may be found online at:  
<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/site/subscriptions/index.xhtml>



## Infectivity in chimpanzees (*Pan troglodytes*) of plasma collected before HCV RNA detectability by FDA-licensed assays: implications for transfusion safety and HCV infection outcomes

Michael P. Busch,<sup>1,2</sup> Krishna K. Murthy,<sup>3</sup> Steven H. Kleinman,<sup>1,4</sup> Dale F. Hirschhorn,<sup>5</sup> Belinda L. Herring,<sup>1</sup> Eric L. Delwart,<sup>1,2</sup> Vito Racanelli,<sup>6</sup> Joo Chun Yoon,<sup>5</sup> Barbara Rehmann,<sup>5</sup> and Harvey J. Alter<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA; <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, CA; <sup>3</sup>Texas Biomedical Research Institute and Southwest National Primate Research Center, San Antonio, TX; <sup>4</sup>Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, BC; <sup>5</sup>Immunology Section, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD; and <sup>6</sup>Infectious Disease Section, Department of Transfusion Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, MD

Serial plasma aliquots (50 mL) obtained from 10 commercial donors who converted from hepatitis C virus (HCV) RNA negative to positive were transfused into 2 chimpanzees to assess infectivity during early HCV infection. Plasma, obtained 4 days before HCV RNA detectability by licensed assays, transmitted HCV infection to chimpanzee X355. The infectious PCR-negative plasma was subsequently shown to be positive in 2 of 23 replicates using a sensitive transcription-mediated

amplification (TMA) assay, and estimated to contain 1.2 HCV RNA copies/mL (60 copies/50 mL transfused). Plasma units obtained up to 8 weeks earlier were not infectious in a second susceptible chimp, even when from donors with low-level, intermittent HCV RNA detection. Chimp x355 developed acute viremia with subsequent seroconversion, but cleared both virus and Ab in 17 weeks. When rechallenged 38 months later with 6000 RNA copies/mL from the same donor, X355 was

transiently reinfected and again rapidly lost all HCV markers. We conclude that: (1) transfusions can transmit HCV infection before RNA detection, but the interval of test-negative infectivity is very brief; (2) early "blips" of HCV RNA appear noninfectious and can be ignored when calculating residual transfusion risk; and (3) markers of HCV infection can be lost rapidly after exposure to low-dose inocula. (*Blood*. 2012;119(26):6326-6334)

### Introduction

The phase between the onset of hepatitis C virus (HCV) infection and sustained systemic viremia is known as the eclipse or previremic window phase of infection.<sup>1,3</sup> At its conclusion, plasma HCV RNA concentrations rise exponentially in what has been termed the ramp-up phase of infection.<sup>1,2</sup> The eclipse phase, by definition, is characterized by lack of detectable plasma viremia by commercially available HCV RNA assays, which are primarily based on PCR technologies. However, by performing quadruplicate analyses of plasma donations from acutely infected source plasma donors using more sensitive qualitative transcription-mediated amplification (TMA) assays for HCV RNA, we found previously that 108 of 225 eclipse-phase donations from 50 donors unexpectedly demonstrated the presence of intermittent, low-level HCV RNA.<sup>1</sup> A second study of source plasma donors found a similar phenomenon,<sup>4</sup> as did studies in injection drug users (IDU)<sup>5,6</sup> and transfusion recipients.<sup>7</sup> Thus, HCV dynamics in the eclipse phase may follow one of 2 patterns: no viremia until a sustained rapid increase in serum RNA levels occurs (ramp-up) or intermittent low-level HCV RNA detection (previously referred to in HIV and SIV infections as "blip" viremia)<sup>8,9</sup> that precedes ramp-up by varying intervals up to 2 months.

Because HCV RNA levels are very low in this very early phase of infection, it has not been possible to determine whether the RNA

is contained in infectious virions or to characterize the sequence integrity of HCV RNA genomes during these "blips" relative to the sequences observed during the ramp-up period from the same subjects. With respect to blood safety, if the "blips" are found to be infectious, then current residual risk modeling might be underestimating HCV transfusion-transmission risk because such modeling assumes that donations given before the extrapolated beginning of the ramp-up period are noninfectious.<sup>10-12</sup>

The chimpanzee model of HCV infection has played a key role in our understanding of determinants of viral transmission and replication, the development of antiviral immune responses, assessment of potential viral and host factors that lead to resolved versus chronic infection, and evaluation of therapeutics and vaccines. Of particular note, the chimpanzee model is considered an extremely sensitive model for assessment of parenteral infectivity relevant to transfusion safety.<sup>13-24</sup> For this reason, we conducted multistep inoculation experiments in 2 chimpanzees, designed to study the infectivity of serially collected plasma donations from source plasma donors recently infected with HCV. First, we evaluated infectivity from donations initially assessed as occurring immediately before the onset of ramp-up-phase viremia. Next, we evaluated infectivity of nonviremic and low-level HCV RNA-positive (blip) donations from donors who demonstrated intermittent HCV RNA

Submitted December 8, 2011; accepted March 26, 2012. Prepublished online as *Blood First Edition* paper, April 12, 2012; DOI 10.1182/blood-2011-12-393637. There is an Inside *Blood* commentary on this article in this issue. The online version of this article contains a data supplement.

The publication costs of this article were defrayed in part by page charge payment. Therefore, and solely to indicate this fact, this article is hereby marked "advertisement" in accordance with 18 USC section 1734.

detection in the eclipse phase of HCV infection. We also studied the early immunology of HCV infection after a low-dose exposure and the influence of this exposure on subsequent reinfection with the same HCV isolate. In addition to contributing to our understanding of transfusion-transmission, these experiments provide data relevant to broader issues of HCV transmissibility, the ability to document previous HCV infection using RNA and Ab diagnostics, and the early immunologic events in HCV infection.

### Methods

#### Preparation of HCV-RNA-positive plasma donor panels

Plasma for chimp inoculation studies was selected from a collection of 50 source plasma panels used in a previous study of early HCV viral dynamics (see supplemental Methods, available on the Blood Web site; see the Supplemental Materials link at the top of the online article).<sup>1</sup> Each panel consisted of aliquots of a series of donations (serial donations) from a given donor. These donations occurred at approximately twice-weekly intervals in both the eclipse and ramp-up phases of acute HCV infection. We based the classification of ramp-up phase infection on the specific rate of increase in HCV viral load for each individual donor.<sup>1</sup> We then back-extrapolated from the slope of ramp-up viremia for each donor to establish a time when the estimated viral load would have been < 0.05 copies/mL; all RNA-positive donations collected before this time point were classified as occurring in the eclipse phase (ie, before the extrapolated beginning of the ramp-up phase). Donations given before quantifiable ramp-up viremia were then further evaluated for HCV RNA by performing TMA testing (Procleix discriminatory HCV [dHCV] assay; Gen-Probe) on 4 replicates of 0.5 mL of plasma for each donation.<sup>1</sup> Multiple additional replicates (n = 20 or 23) of selected eclipse-phase samples were also further tested for HCV RNA either by the dHCV assay or by the Procleix duplex (HIV-HCV) assay (Gen-Probe) as part of a previously published study.<sup>25</sup> Based on this testing, we characterized 37 of the 50 panels as having intermittent HCV RNA-positive donations (at least 1 dHCV TMA-positive replicate result) during the eclipse phase interspersed with nonviremic (all replicates negative by TMA) donations.

#### Selection of plasma donor panels for infusion into chimps

We selected 10 ABO-compatible serial donation panels for chimpanzee infectivity studies. We used 5 of the 13 panels that did not have evidence of intermittent viremia as well as 5 of the 37 that showed intermittent HCV RNA detection (blips). The 5 cases without intermittent viremia were selected to have the most frequent serial donations over the 3 weeks preceding RNA detection by quantitative HCV PCR and qualitative HCV TMA assays. The 5 cases with intermittent HCV RNA during the eclipse phase were selected to have at least 3 reactive results among the 4 replicate HCV TMA results on 2 or more specimens collected > 2 weeks before ramp-up viremia; they were also selected to include intervening donations that tested negative on a total of up to 27 replicate TMA assays.

#### General format of chimp inoculation experiments

Two healthy adult female chimpanzees (X331 and X355) were housed in a containment facility maintained by the Texas Biomedical Research Institute and Southwest National Primate Research Center, an Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care-accredited facility. Housing conditions and animal manipulations were approved by the institutional animal care and use committee and all animal procedures were performed with prior administration of appropriate sedatives and anesthesia. Fifty milliliters of donor plasma units were intravenously administered; these could be either individual unit infusions, multiple units infused one after another, or a premixed pool of 5 U (250-mL total volume). Further details of the timing of the infusions in the various experiments are provided in Figure 1 and supplemental Figure 1, and in "Results."

The animals were monitored by testing blood samples for HCV RNA by PCR, anti-HCV by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), liver enzyme levels, and T-cell assays. If infected, weekly or biweekly monitoring continued; however, if there was no detectable infection after 6 weeks, the animal was rested for an interval of up to 3 weeks and then became eligible for infusion with another donor plasma sample. This sequence was repeated with several different donor plasma samples until evidence of infection could be ascertained. After confirmation of infection, animals were monitored for a period of 1 year to determine the outcome of infection. No additional infusions with donor plasma were performed until completion of this 1-year period.

#### Laboratory assays

**HCV RNA quantification in plasma donor panels.** Two different assays were performed as previously described.<sup>1</sup> The COBAS Amplicor HCV Monitor (Version 2.0 assay; Roche Molecular Systems) HCV PCR assay was able to quantify HCV RNA down to a lower limit of 600 IU/mL. Samples that were negative on this assay were tested using the dHCV TMA assay using multiple 0.5-mL replicates of plasma. The limit of detection (LOD) of each replicate assay is 12.1 copies/mL (50% LOD; 95% confidence interval [CI] 11.1-13.2).<sup>26</sup> HCV RNA concentration was determined based on the percentage of replicates that gave positive results using probit analyses.

**HCV RNA detection and quantification in the recipient chimps.** HCV RNA detection was performed using the COBAS Amplicor Hepatitis C Virus Test (Version 2.0; Roche Molecular Systems) and quantification of HCV RNA was performed using the COBAS Amplicor HCV Monitor (Version 2.0 assay).

**HCV Ab detection.** Initial screening of plasma donor panels was done using a third-generation HCV Ab EIA (Ortho Diagnostics). Repeat reactive samples were further evaluated by the Recombinant Immunoblot Assay (RIBA; Version 3; Novartis Diagnostics). Initial screening of chimp sera was done using an anti-HCV 2.0 EIA (Abbott Laboratories) with confirmation by RIBA.

**HCV RNA extraction, amplification, cloning, sequencing, and phylogenetic analysis.** HCV RNA was extracted from 140  $\mu$ L of plasma from one viremic time point from each of the 5 plasma donors implicated in HCV transmission to chimp X331 and from 2 viremic time points from the infected chimp using the QIAamp Viral RNA Mini Kit following the manufacturer's instructions (QIAGEN). Extraction and amplification of donor and chimp samples were performed on different days to eliminate the possibility of cross-contamination. Details of the amplification, cloning, sequencing, and phylogenetic analysis procedures are in supplemental Methods.

**ALT and AST measurements.** Serum samples collected from the study animals were analyzed for alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels with a Unicel DXC600 serum chemistry analyzer (Beckman Coulter). Enzyme levels were considered normal if they were within the normal range (AST 11-25 U/L; ALT 21-55 U/L) established at the primate center.

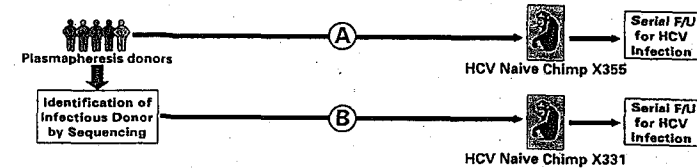
**CD4 proliferative responses to HCV Ags.** PBMCs were isolated from ACD-anticoagulated chimpanzee blood via gradient centrifugation as described.<sup>27</sup> Triplicate cultures of 200 000 PBMCs were stimulated with 1  $\mu$ g/mL HCV core, NS3, helicase, NS4, NS5A, NS5B proteins (Mikrogen) or buffer control as previously described.<sup>28</sup> Cultures were labeled with 1  $\mu$ Ci [<sup>3</sup>H]thymidine (Amersham) on day 5 and harvested 16 hours later. Separate cultures stimulated with or without PHA (1  $\mu$ g/mL; Murex Biotech Limited) were labeled with [<sup>3</sup>H]thymidine on day 2. The stimulation index (SI) was calculated as a ratio of the average number of counts per minute of 4 replicate cultures in the presence of Ag compared with control buffer or medium.

### Results

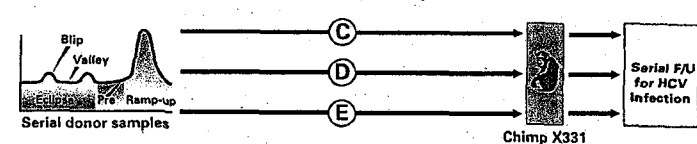
Three chimp inoculation experiments were performed in multiple phases as described below and in Figure 1.



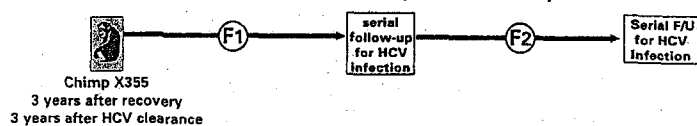
### Experiment I (Infectivity of very early ramp-up plasma)



### Experiment II (Infectivity of eclipse phase plasma)



### Experiment III (Rechallenge of transiently infected chimp)



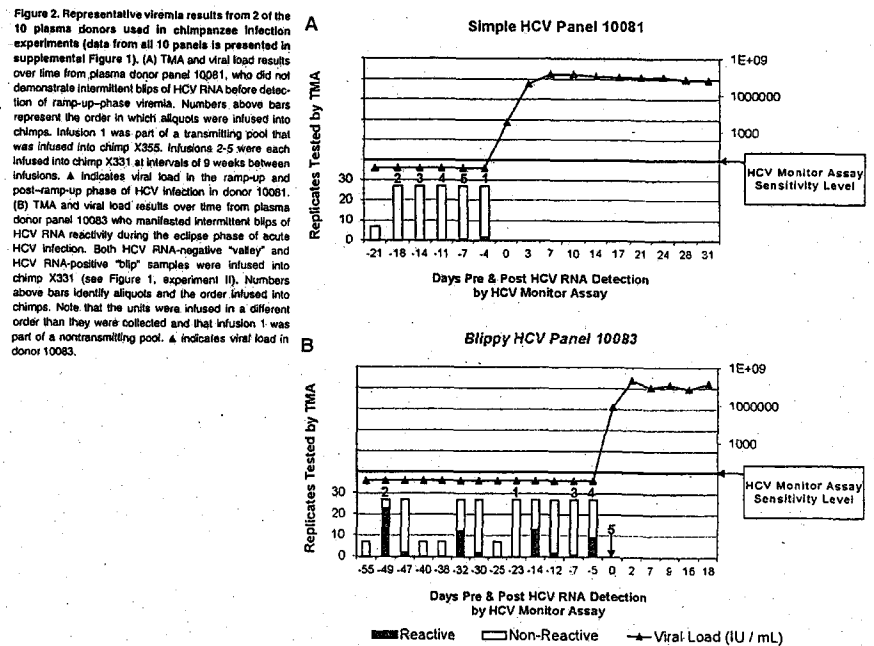
**Figure 1. Experimental design and sequence of plasma infusions and follow-up of chimpanzees.** Experiment I assessed the infectivity of plasma that tested HCV RNA negative by licensed diagnostic assays and was obtained in the days just before ramp-up viremia. (A) Fifty milliliters of pre-ramp-up phase plasma from each of 5 commercial apheresis donors was infused sequentially during a single experimental procedure into chimp X355. (B) When transmission was linked to 1 donor by phylogenetic sequencing, 50-mL plasma samples from each of 4 earlier donations from that implicated donor were transfused to a second animal (X331) at 8-week intervals. Both animals were followed for virologic, serologic, and cell-mediated immune responses to assess evidence of HCV infection. Experiment II examined the infectivity of samples from 5 donors who had intermittent low-level HCV RNA ("blips") detected during the eclipse phase of HCV infection by infusions into chimp X331. (C) Phase 1: Infusion of a pool of 250 mL (50 mL of plasma/donor from donations collected subsequent to blips) of HCV RNA-negative plasma from the eclipse phase. (D) Phase 2: 50-mL plasma samples from blip viremic units from the eclipse phase from the same 5 donors were sequentially infused at 8-week intervals. Phase 1 and phase 2 infusions did not transmit HCV infection to the recipient animal (chimp X331). (E) Phase 3: To confirm this chimp's susceptibility to HCV infection, 50-mL plasma samples from each of 3 progressively higher titer HCV RNA-positive donations collected during the early ramp-up phase of infection from one of these 5 donors were infused at 8-week intervals. In experiment III, chimp X355 who had spontaneously recovered from HCV infection and lost anti-HCV as well as virus, was rechallenged 3 years later to determine whether prior infection conferred protection against reinfection. (F1) Infusion of 50 mL of plasma containing an estimated 80 HCV RNA copies (1.6 copies/mL) from the previous infecting donation. (F2) Rechallenge with 50 mL of plasma containing an estimated 300 000 HCV RNA copies (6000 copies/mL) from a subsequent early ramp-up-phase donation from the same donor.

#### Experiment I: testing the infectivity of plasma immediately before the ramp-up phase

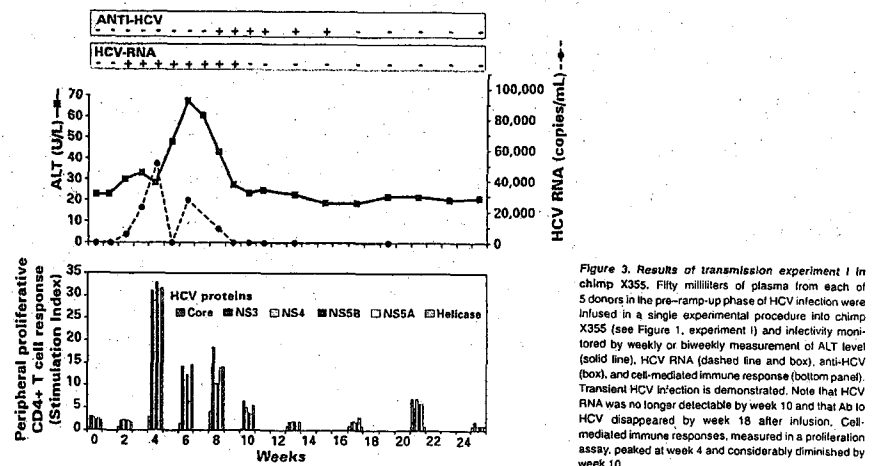
Experiment I, phase 1 involved infusions of 50 mL of plasma (during a single infusion episode) from each of 5 different source plasma donors into an HCV naive chimp (X355). The infused donations were from donors in whom there was no HCV RNA detected during the eclipse phase and were selected so as to be the donations that immediately preceded the first ramp-up viremia donation (Figure 2A, and supplemental Figure 1A-E). These donations, which tested negative for HCV RNA by quadruplicate dHCV TMA and viral load assays, were estimated by back-extrapolation from measured viral loads during the subsequent ramp-up phase of each donor to have been collected from 4 to 16 days before the onset of the ramp-up phase (defined as one HCV RNA copy present in 20 mL of plasma).

After infusion, chimp X355 was evaluated weekly for the first 11 weeks, then biweekly until week 29 after infusion, with a final assessment at 1 year after infusion. Tests performed were HCV

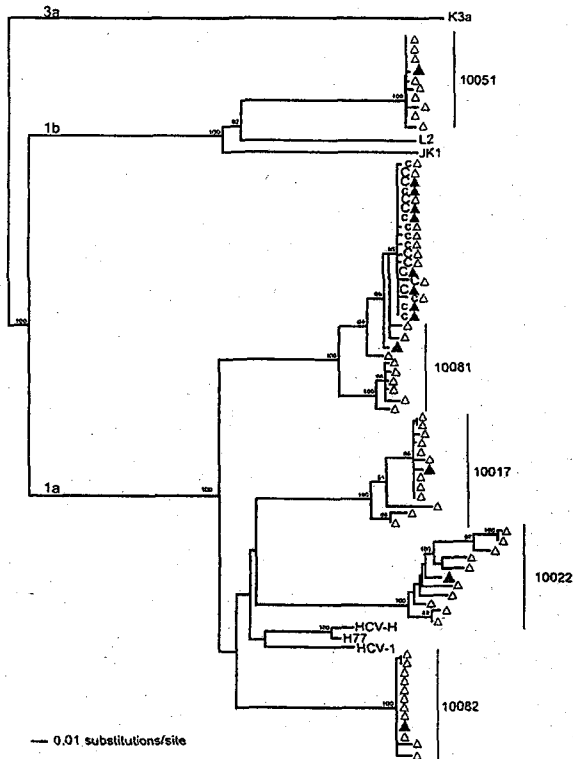
RNA (qualitative and, when indicated, quantitative), HCV Ab, ALT, and AST. Assays for PBMC proliferative responses to HCV proteins were performed before infusion and biweekly until week 10 after infusion. As shown in Figure 3, chimp X355 developed mild hepatitis (peak ALT 68 IU/L) and transient HCV infection with viremia developing at week 2 and persisting until week 9. Peak viral load was  $5.2 \times 10^4$  copies/mL at week 4. HCV Ab was first detected at week 8 and persisted until week 17, after which it became undetectable throughout follow-up (seroreversion). Samples collected from weeks 9 through 13 were RIBA positive but never showed Ab reactivity to the core (c22) Ag. Samples at weeks 15 and 17 showed very low Ab reactivity by RIBA (c33 at 1+, 511 and NS5 at +/-, and c22 nondetectable). ALT was elevated from weeks 5 through 8 with a peak value of 68 U/L. Proliferation of PBMC to HCV Ags was not detectable preinfection or at week 2, but a clear peak was detectable at week 4. Responses were exclusively targeted against nonstructural HCV Ags as evidenced by SIs of 33 and 27 against NSSB and NSSA, respectively, 29 against NS4 and



**Figure 2. Representative viremia results from 2 of the 10 plasma donors used in chimpanzee infection experiments (data from all 10 panels is presented in supplemental Figure 1).** (A) TMA and viral load results over time from plasma donor panel 10081, who did not demonstrate intermittent blips of HCV RNA before detection of ramp-up-phase viremia. Numbers above bars represent the order in which aliquots were infused into chimps. Infusion 1 was part of a transmitting pool that was infused into chimp X355. Infusions 2-5 were each infused into chimp X331 at intervals of 8 weeks between infusions. A indicates viral load in the ramp-up and post-ramp-up phase of HCV infection in donor 10081. (B) TMA and viral load results over time from plasma donor panel 10083 who manifested intermittent blips of HCV RNA reactivity during the eclipse phase of acute HCV infection. Both HCV RNA-negative "valley" and HCV RNA-positive "blip" samples were infused into chimp X331 (see Figure 1, experiment II). Numbers above bars identify aliquots and the order infused into chimps. Note that the units were collected in a different order than they were collected and that infusion 1 was part of a nontransmitting pool. A indicates viral load in donor 10083.



**Figure 3. Results of transmission experiment I in chimp X355.** Fifty milliliters of plasma from each of 5 donors in the pre-ramp-up phase of HCV infection were infused in a single experimental procedure into chimp X355 (see Figure 1, experiment I) and infectivity monitored by weekly or biweekly measurement of ALT level (solid line), HCV RNA (dashed line and box), anti-HCV (box), and cell-mediated immune response (bottom panel). Transient HCV infection is demonstrated. Note that HCV RNA was no longer detectable by week 10 and that Ab to HCV disappeared by week 18 after infection. Cell-mediated immune responses, measured in a proliferation assay, peaked at week 4 and considerably diminished by week 10.



**Figure 4.** Phylogenetic reconstruction of HCV E1/E2 region sequences from 5 plasma donors (10081, 10051, 10082, 10017, and 10022) and a chimpanzee (X355) infused with a pool of 50 mL of plasma from each of the donors. ▲ indicates population sequences corresponding to the first hypervariable region (HVR-1) of E1/E2 (404nt) for donors and the chimp; and ●, cloned sequences. Samples from 2 time points 19 days apart were obtained from the chimpanzee. The first time point sequences are indicated with c and the second time point sequences by C. Viral sequences in the chimp are shown to be closely related to donor 10081. Reference sequences from genotypes 1a (HCV-H, H77, and HCV-1), 1b (L2, JK1), and 3a (K3a) were included. The maximum likelihood tree was rooted with the 3a reference sequence. Bootstrap values > 70% are indicated.

HCV infection except for the cell-mediated immune response which remained detectable as late as week 21 after infusion.

Sequencing of HCV RNA and phylogenetic analysis revealed that the chimp HCV isolate was very closely related to an HCV isolate obtained from a subsequent highly viremic donation from one of the 5 source plasma donors used in the infecting inocula (Figure 4). The transmitting donation had been collected 4 days before the first quantifiable HCV RNA-positive donation (viral load of  $6 \times 10^3$  HCV RNA copies/mL) from this donor (donor 10081). To increase the sensitivity for detection of HCV RNA in the transmitting and nontransmitting source plasma donations, 23 additional 0.5-mL plasma replicates from the infused donations were tested under code for HCV RNA by the TMA assay. In total, 2 of the 27 replicate TMA assays were positive with plasma from the donation implicated as infectious by phylogenetic analysis, whereas similar multiple replicate TMA testing performed on identically processed frozen-thawed plasma from the other 4 donations in the transmitting pool gave negative results. A probit analysis indicated that the HCV TMA-positive donation had an estimated HCV RNA

concentration of 1.2 copies/mL (95% CI 0.5-1.9 copies/mL). In retrospect, this initially HCV RNA-negative donation was probably in the very early ramp-up phase of infection such that multiple replicate testing was required to detect the very low level of HCV RNA that was present. Because 50 mL of plasma from this donation was infused, we estimate that chimp X355 acquired HCV infection after being transfused with a total of ~60 HCV RNA copies (95% CI: 25-95 copies).

To confirm that the donation that initially infected chimp X355 was the earliest infectious donation in the panel of serial donation samples from the implicated donor, we conducted phase 2 of this experiment. A second HCV naive chimp (chimp X331) was infused on separate occasions with 50 mL of plasma from HCV RNA-negative units donated by the transmitting donor that had been collected 14, 10, 7, and 3 days before the transmitting donation (Figure 2A). Chimp X331 was monitored weekly for 6 weeks after each 50-mL infusion (total of 24 weeks) to document evidence of HCV infection by HCV RNA, HCV Ab, and ALT/AST testing. There was no evidence for HCV infection in this second recipient chimp.

**Table 1.** Estimated HCV RNA concentrations of eclipse-phase donations with blip viremia infused into chimp X331 (experiment II, phase 2)

Donor/donation no.	Days preceding ramp-up*	No. of TMA-positive replicates (%)	Imputed HCV RNA copies/mL (95% fiducial limits)†	Infused HCV RNA copies
10080-04	41	6/27 (22)	2.22 (1.23-3.17)	111
10083-02	49	23/27 (85)	11.22 (8.36-13.67)	561
10011-02	49	2/27 (7)	1.18 (0.63-1.91)	60
10029-01	48	10/27 (38)	3.37 (2.15-4.47)	165
10088-02	49	10/27 (37)	3.29 (2.08-4.38)	164

TMA indicates transcription-mediated amplification.

\*Plasma from HCV RNA-negative donations from each of these five donors were previously infused into chimp X331 and resulted in no evidence of HCV infection. These donations were collected prior to ramp-up viremia at days -31, -23, -19, -21, and -18, respectively.

†RNA copy levels were estimated from probit analysis of replicate testing of the HCV WHO International Standard (NIBSC Codes: 97/690); copies per milliliter were based on a conversion factor of 3.4 RNA copies/ILU.

#### Experiment II: testing the infectivity of plasma during the eclipse phase

In experiment II, eclipse-phase RNA-positive and RNA-negative donations were selected from 5 of the 37 source plasma donors who had intermittent HCV RNA detected in the eclipse phase of infection (Figure 1, supplemental Figure 1F-J). Chimp X331, who had not been infected in phase 2 of experiment I, was used for these studies, which were begun 22.5 months after the completion of experiment I. In phase 1 of experiment II, a 250-mL plasma pool from nonviremic donations obtained during the eclipse phase of infection from 5 different source plasma donors was infused into chimp X331 (see supplemental Figure 1F-J for time points used in these infusions); these HCV RNA-negative donations were collected during the RNA-negative "valleys" between intermittent HCV RNA-positive eclipse-phase donations (blips). This chimp was monitored weekly for 6 weeks for HCV RNA, HCV Ab, ALT, and AST. There was no evidence for viremia, Ab seroconversion, or transaminase elevation, indicating that these HCV RNA-negative eclipse-phase donations were not infectious.

One month later, phase 2 of this second experiment involved infusions of 50 mL of low-level HCV RNA-positive eclipse-phase plasma from each of the same 5 source plasma donors into the same chimp (Table 1, supplemental Figure 1F-J). The infusions of the 5 units were separated by 6-week intervals during which the recipient chimp was monitored for evidence of HCV infection. There was no virologic evidence for transmission of HCV infection, and no evidence for humoral or cellular immune responses.

Finally, after an additional 6-month interval, phase 3 of this experiment was conducted. In light of the multiple exposures to HCV RNA from eclipse-phase infusions, the aim of this phase was to establish that chimp X331 was susceptible to HCV infection when infused with a sufficient HCV RNA dose. Three 50-mL plasma infusions from HCV RNA-positive units obtained either immediately before ramp-up or during the ramp-up phase of infection from one of the 5 donors (plasma donor 10083) used in

phases 1 and 2 were infused at 8-week intervals (Figure 2B, Table 2). These 3 units had increasing HCV viral loads (1.5 copies/mL, 3.0 copies/mL, and  $6.8 \times 10^5$  copies/mL). The chimp was monitored weekly for 8 weeks for HCV RNA, HCV Ab, and ALT/AST after the first 2 infusions and then weekly for 12 weeks and biweekly until week 24 after the third infusion. Liver biopsies were performed immediately before the infusion containing  $6.8 \times 10^5$  copies/mL and at weeks 2, 3, 5, and 7 after that infusion. No HCV infection was detected over an 8-week follow-up period after each of the first 2 infusions (infusion of 74 HCV RNA copies [1.5 copies/mL  $\times$  50 mL] and 149 HCV RNA copies [3.0 copies/mL  $\times$  50 mL]). In contrast, after infusion of the donation with  $6.8 \times 10^5$  HCV copies/mL (total infusion of  $3.4 \times 10^5$  copies [6.8  $\times$  10<sup>5</sup> copies/mL  $\times$  50 mL]), the recipient chimp developed viremia at 1-week postinfusion (peak titer  $1.3 \times 10^5$  copies/mL) which persisted until week 16 (Figure 5). All liver biopsies were normal. Unexpectedly, HCV Ab never developed over the 24 weeks of follow-up.

#### Experiment III: testing whether transient HCV infection protected against rechallenge

Experiment III (Figure 1) was conducted to determine whether the acquisition of HCV infection from a low-dose inoculum, followed by viral clearance, would protect against rechallenge by the same HCV strain. In this experiment, performed 34 months after recovery from the initial experimental transmission of HCV to chimp X355, this same chimp was challenged with a 50-mL plasma infusion from the same low-viremic (1.6 copies/mL), early window-phase donation that had transmitted the initial HCV infection. The chimp was monitored weekly for 12 weeks during which time there was no evidence of a second HCV infection, implying some level of immunity even though anti-HCV and HCV-specific cell-mediated immunity were not detectable before or after the HCV challenge.

**Table 2.** Estimated HCV RNA concentrations of donations infused into chimp X331 to prove susceptibility to HCV infection (experiment II, phase 3)

Donor/donation no.	Phase of infection	Days preceding ramp-up	No. of TMA-positive replicates (%)	HCV RNA copies/mL (imputed from replicate TMA testing* or measured by VL assay)	Infused HCV RNA copies
10083-12	Prior to ramp-up	7	3/27 (11)	1.48 (0.71-2.28)	74
10083-13	Prior to ramp-up	5	9/27 (33)	2.99 (1.83-4.05)	149
10083-14	Ramp-up	0	NA†	$6.8 \times 10^5$	$3.4 \times 10^7$

TMA indicates transcription-mediated amplification; VL, viral load; and NA, not applicable.

\*RNA copy levels were estimated from probit analysis of replicate testing of the HCV WHO International Standard (NIBSC Codes: 97/690); copies per milliliter were based on a conversion factor of 3.4 RNA copies/ILU.

†This donation was positive by quantitative HCV RNA testing at a concentration of  $6.8 \times 10^5$  copies/mL and was not subjected to replicate TMA testing.

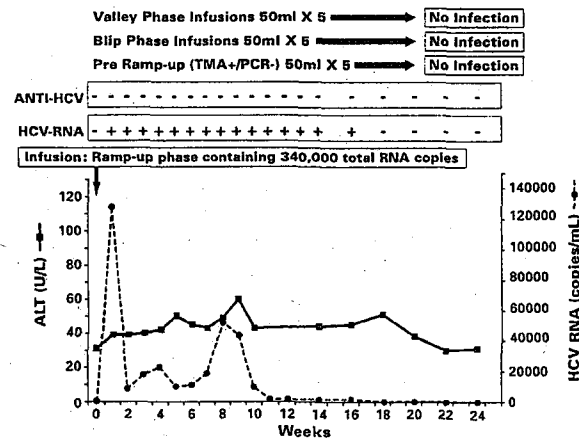


Figure 5. Results of transmission experiments in chimp X331 (see Figure 1, experiment II). After demonstrating that valley phase, blip phase, and pre-ramp-up phase infusions (50 mL) from each of 5 plasma donors were not infectious in chimp X331, this animal was challenged with a ramp-up phase inoculum containing 340 000 total RNA copies in a volume of 50 mL. Chimp X331 was infected as indicated by the detection of HCV RNA from weeks 1 to 16, but then HCV RNA cleared; HCV Abs and cell-mediated immune responses to HCV were not detected and the ALT level was not elevated. By week 18, there was no residual evidence that this infection had occurred.

To further assess protective immunity, 4 weeks later, the chimp was rechallenged with a 50-mL plasma infusion from the subsequent ramp-up phase donation (donated 4 days later) given by this same donor, which contained 6000 HCV RNA copies/mL (for a total infusion of 300 000 HCV RNA copies). The chimp was monitored weekly for 10 weeks, then biweekly until week 24, and then monthly until week 52. Chimp X355 was reinfected with HCV as evidenced by development of low-level HCV viremia that was only present at weeks 1, 2, and 3 and only quantifiable at week 1 (1620 copies/mL). HCV Ab developed at week 5 and persisted through week 20, was intermittently detected at weeks 28 and 32 and then reverted to negative on 3 subsequent measurements. ALT remained normal throughout the 1-year follow-up period and this chimp did not mount any PBMC proliferative responses to the challenge inoculum. At week 52, the chimp expired from an unrelated pyelonephritis and *Escherichia coli* sepsis precluding any further follow-up.

## Discussion

We studied the infectivity of human plasma collected in various stages of acute HCV infection to define the relationship between HCV RNA as detected by the most sensitive RNA assays and infectivity in the well-established chimp infection model. We demonstrated that infusions of 50 mL of plasma from each of 5 human source plasma donors thought to be in the late eclipse phase of infection (just before or at the beginning of the ramp-up phase) at the time of donation into an HCV-naïve chimpanzee resulted in a mild and transient HCV infection characterized by low-level viremia, HCV Ab production, and HCV-specific T-cell immune responses. This was followed by viral clearance, rapid loss of HCV Ab, and marked diminution of the cellular immune response. Sequencing of isolates established that the infection was from a single plasma donor in the group of 5 used in the experimental infusion. Based on performing HCV TMA on 27 replicate samples from the transmitting donation, we established that this plasma had an estimated HCV RNA concentration of

1.2 copies/mL and hence the donor was probably in the early phase of HCV ramp-up viremia (rather than the eclipse phase) at the time of this donation. The definition of the transition between the eclipse and ramp-up phases is not precise and the mechanisms leading to this transition are not known, as discussed in Glynn et al.<sup>1</sup> Based on the 50-mL plasma infusion from this donation, we estimated that 60 HCV RNA copies were infused into the recipient chimp. Samples collected from 3 to 14 days previously from the same donor were infused in 50-mL aliquots into another HCV naïve chimp and did not cause infection, indicating that the transmitting donation was obtained at or near the time when the donor first became infectious. This also indicated that the duration of infectious viremia before detectable RNA by donor screening nucleic acid assay technology (NAT) assays was very brief.

This experimental transmission has some parallels with the first reported human case of transfusion-transmitted HCV infection from a unit retrospectively shown to be HCV RNA negative by a sensitive individual donation NAT (ID NAT) assay.<sup>29</sup> In this human transmission, HCV RNA could be demonstrated inconsistently in the transmitting donation when evaluated in multiple replicates by dHCV TMA testing, leading to the conclusion that HCV RNA was present, but at a very low level (estimated at < 10 copies/mL). The donor of this unit may have been in the very early ramp-up phase with HCV RNA levels below the level of consistent detection by even the most sensitive ID NAT screening method, as occurred in our chimp transmission experiment. Data from this study in chimpanzees, other chimp experimental studies using serially diluted ramp-up phase plasma infusions,<sup>14,16</sup> and the clinical case report of a breakthrough transmission<sup>29</sup> demonstrate that ID NAT cannot completely eliminate the risk of transfusion transmission of HCV, given the high level infectivity of ramp-up phase virus. Of relevance to transfusion safety, it appears that blood transfusions from donors in the early stage of acute HCV infection can be infectious before the time of RNA detection by routinely performed NAT screening, including the most sensitive ID NAT test currently available which has a 50% limit of detection of 12.1 copies/mL (95% CI 11.1-13.2).<sup>26</sup> Hence, conversion to individual donation NAT from currently used mini-pool NAT (MPNAT) screening will

not close the infectious window period completely and may not be warranted given its projected very low incremental yield and poor cost-effectiveness.<sup>10,23,30</sup>

A further set of experiments was performed to evaluate the infectivity of 2 types of donations from the surprisingly prolonged eclipse phase of infection observed in 74% of the plasma donor panels we studied. These included donations that were HCV RNA positive and estimated to contain from 1 to 20 HCV RNA copies/mL (60 to 561 HCV RNA copies per infusion) and other intervening donations from the same donors that were HCV RNA negative by sensitive multireplicate testing. Infusions of 50 mL of plasma from either of these 2 donation types from each of 5 donors with such intermittent HCV RNA "blips" did not cause infection when transfused into a single chimp, who was later proven to be susceptible to HCV infection when infused with a ramp-up phase viremic sample from one of these same donors.

Thus, although HCV RNA was intermittently detected during the eclipse phase of infection for up to 8 weeks before ramp-up viremia, our results show that transfusion of such units was not infectious in chimpanzees. In contrast, we demonstrated infectivity with an early ramp-up phase sample at a total infusion dose of 60 HCV RNA copies. Japanese investigators have shown that even lower doses of HCV RNA (total inocula of 20 HCV RNA copies) from an acutely infected chimp transmitted HCV infection to recipient chimps.<sup>14</sup> Hence, during the ramp-up phase of early HCV infection, infusions with very low copy numbers are highly infectious whereas infusions having equal or higher copy numbers of HCV RNA obtained during the eclipse phase are not infectious. This suggests critical differences in the presentation or packaging of HCV RNA during the eclipse and ramp-up phases of HCV infection as discussed below.

There are multiple possible explanations for the finding of intermittent HCV RNA detection in some donors during the eclipse phase. This may represent persistent low-level viremia that occurs at a concentration that is at or near the limit of assay detection and thus, based on assay limitations, is detectable in some samples and nondetectable in other serially collected specimens. Another explanation is that periods of HCV viremia alternate with nonviremic periods as a result of intermittent release of viral particles into the plasma from focal replication sites such as the liver and possibly even peripheral blood cells. Third, these episodes could represent repeated HCV exposures or reinfections which abort, until a particularly fit variant is finally transmitted and disseminates. Perhaps the most likely explanation is that early in HCV infection, HCV RNA can be released into plasma as nonviral-associated nucleic acid or as defective, nonreplication competent virions. The data appear to be most consistent with the hypothesis that complete infectious particles likely do not circulate until immediately before the ramp-up phase of HCV infection, leaving a very narrow window of infectivity before detectability by sensitive blood donor screening and diagnostic assays.

Whatever the explanation, this series of experiments, and those of others,<sup>14,16</sup> establish that HCV RNA intermittently detected during the eclipse phase of HCV infection can be ignored when performing mathematical modeling of residual transfusion-transmitted HCV risk. This lack of infectivity (or perhaps very rare infectivity, which we were not able to demonstrate in our small study) is consistent with reports of only a very few transfusion-transmissions from HCV NAT-screened units. Thus, risk modeling can use the time period from the extrapolated beginning of ramp-up phase viremia to detectable virus by the screening method used (ID

NAT, MP NAT, fourth generation Ag/Ab assays), as reviewed in detail elsewhere.<sup>2</sup>

We have shown that a chimp infected with HCV from infusion of a low-dose early ramp-up inoculation developed a transient HCV infection as evidenced by low-level and short-lived viremia, and both humoral and cellular immune responses; by week 17, virologic, serologic, and biochemical evidence of HCV infection had disappeared and very low-level T-cell responses were the only residua of past HCV infection. A second chimp also inoculated with plasma from the early ramp-up phase of HCV infection developed transient viremia but failed to seroconvert. Similar examples of transient infections without seroconversion or with seroconversion followed by seroreversion have been reported in experimental chimp infectivity studies,<sup>15</sup> and rarely in human HCV infections after transfusion and injection drug-use exposures.<sup>6,7,31-36</sup> Our experimental findings corroborate these previously reported human observations in establishing that more HCV infections occur in persons than are clinically, virologically, or serologically identified by cross-sectional serologic or NAT screening.

Lastly, these experiments in a single chimp indicate that HCV infection from a low-dose inoculum did not confer protective immunity to rechallenge, as we demonstrated only limited protective immunity when the chimp who developed but then lost detectable adaptive humoral and cellular immunity was rechallenged with a higher dose of the identical HCV strain.

A noteworthy limitation of our study is that we had access to only 2 HCV naïve chimps to evaluate the infectivity of a large number of donations from 10 donors with different patterns of eclipse and ramp-up phase viremia. Consequently, we had to judiciously design experiments with reuse of the same chimps for multiple infusion experiments. This could have resulted in either immunization or tolerance to HCV, perturbing our ability to ascertain infectivity of donor plasma. However, we do not believe this seriously compromised interpretation of our experiments because all the chimps were carefully evaluated using sensitive assays for detection of HCV RNA and both humoral and cell-mediated immunity and each animal was negative by all these parameters before viral challenge. Furthermore, in the chimp (X331) that was uninfected after challenge with blip and valley eclipse-phase infusions, we confirmed HCV susceptibility by transfusing a high titer inoculum from the ramp-up phase of infection.

In summary, these studies demonstrate that: (1) Large volume plasma transfusions can transmit HCV infection before RNA detection by current donor screening assays, but the interval of infectivity before RNA detection appears to be very brief (4 days in this experiment). (2) The noninfectivity of eclipse-phase "blips" indicates that these may represent incomplete virions and can be ignored when calculating HCV residual transfusion risk. (3) Markers of HCV infection can be rapidly lost after exposure to low-dose inocula, suggesting that more HCV infections occur than are currently documented. (4) HCV infection from a low-dose inoculum does not necessarily confer protective immunity to rechallenge, from a higher dose of the homologous strain.

## Acknowledgments

The authors thank Stuart Armstrong and Abigail Schrock for expert assistance with figure development and preparation.

This work was supported in part by National Heart, Lung, and Blood Institute grant R01 HL-076902 and contract N01-HB-27091.

## Symptomatic parvovirus B19 infection caused by blood component transfusion

Masahiro Satake, Yuji Hoshi, Rikizo Taira, Shun-ya Momose, Satoru Hino, and Kenji Tadokoro

### Authorship

Contribution: M.P.B., S.H.K., B.R., and H.J.A. designed the study; K.K.M. and H.J.A. conducted and monitored the animal research; D.F.H., B.L.H., E.L.D., V.R., J.C.Y., and B.R. conducted research on samples, and compiled and analyzed data; M.P.B., K.K.M., S.H.K., E.L.D., B.R., and H.J.A. analyzed data, and contributed to the final design and the development of the manuscript; and M.P.B., S.H.K., and H.J.A. wrote the manuscript.

Conflict-of-interest disclosure: The authors declare no competing financial interests.

The current affiliation for B.L.H. is University of Sydney, Sydney, NSW, Australia. The current affiliation for V.R. is Department of Internal Medicine and Clinical Oncology, University of Bari Medical School, Bari, Italy. The current affiliation for J.C.Y. is Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea.

Correspondence: Michael P. Busch, MD, PhD, Blood Systems Research Institute, 270 Masonic Ave, San Francisco, CA 94118; e-mail: mbusch@bloodsystems.org.

### References

- Glynn SA, Wright DJ, Kleinman SH, et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. *Transfusion*. 2005;45(8):994-1002.
- Kleinman SH, Lelle N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49(11):2454-2489.
- Irving WL, Brown RJP. Acute hepatitis C virus infection: a dynamic and challenging concept. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1765-1767.
- Widell A, Busch M. Exposed or not exposed—that is the question: evidence for resolving and abortive hepatitis C virus infections in blood donors. *Transfusion*. 2009;49(7):1277-1281.
- Page-Shaler K, Pappalardo BL, Tobler LH, et al. Testing strategy to identify cases of acute hepatitis C virus (HCV) infection and to project HCV incidence rates. *J Clin Microbiol*. 2008;46(2):499-505.
- Page K, Hahn JA, Evans J, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J Infect Dis*. 2009; 200(8):1216-1225.
- Mosley JW, Operakalaki EA, Tobler LH, et al. The course of hepatitis C viremia in transfusion recipients prior to availability of antiviral therapy. *J Viral Hepat*. 2008;15(2):120-128.
- Flebig EW, Heidebrant CM, Smith RI, Conrad AJ, DeWart EL, Busch MP. Interim low-level viremia in very early primary HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39(2):133-137.
- Ma ZM, Stone M, Platak M Jr, et al. High specific infectivity of plasma virus from the pre-ramp-up and ramp-up stages of acute simian immunodeficiency virus infection. *J Virol*. 2009;83(7):3268-3297.
- 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(2):254-264.
- Glynn SA, Kleinman SH, Wright DJ, Busch MP. International application of the incidence rate/window period model. *Transfusion*. 2002;42(8): 966-972.
- Kleinman S, Busch MP, Koretz J, Schweiber GB. The incidence/window period model and its use to assess the risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infection. *Transfus Med Rev*. 1997;11(3):155-172.
- Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest*. 2009; 119(7):1745-1754.
- Kateyama K, Kumagai J, Komiya Y, et al. Titration of hepatitis C virus in chimpanzees for determining the copy number required for transmission. *Intervirology*. 2004;47(1):57-64.
- Prince AM, Pawlotsky JM, Soulier A, et al. Hepatitis C virus replication kinetics in chimpanzees with self-limited and chronic infections. *J Viral Hepat*. 2004;11(3):238-242.
- Shahai MT, Ticoche N, Perkus M, et al. Exposure to low infective doses of HCV induces cellular immune responses without consistently detectable viremia or seroconversion in chimpanzees. *Virology*. 2003;314(2):601-616.
- Carroll SS, Ludmerer S, Handl L, et al. Robust antiviral efficacy upon administration of a nucleoside analog to hepatitis C virus-infected chimpanzees. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3): 926-934.
- Chen CM, He Y, Lu L, et al. Activity of a potent hepatitis C virus polymerase inhibitor in the chimpanzee model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(12):4290-4296.
- Eimovassid GA, Ciao M, Jeong SH, et al. Immunization with hepatitis C virus-like particles results in control of hepatitis C virus infection in chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(20): 8427-8432.
- Felgogi A, Capone S, Ruggeri L, et al. A T-cell, HCV vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med*. 2008;12(2):190-197.
- Grakoui A, Shoukry NH, Woodard DJ, et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*. 2003;302(5645): 659-662.
- Houghton M, Abrignani S. Prospects for a vaccine against the hepatitis C virus. *Nature*. 2005; 436(7053):961-966.
- Rollier C, Depia E, Dreuxhage JA, et al. Control of heterologous hepatitis C virus infection in chimpanzees is associated with the quality of vaccine-induced peripheral T-helper immune response. *J Virol*. 2004;78(1):187-195.
- Shoukry NH, Grakoui A, Houghton M, et al. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J Exp Med*. 2003;197(12):1645-1655.
- Busch MP, Glynn SA, Wright DJ, et al. Relative sensitivities of nucleic acid amplification

**BACKGROUND:** Although a risk of transfusion-transmitted human parvovirus B19V (TT-B19V) infection has been a concern, there have been very few reports of clinically relevant TT-B19V caused by the transfusion of a B19V-containing blood component. It has therefore been a matter of debate whether a universal B19V screening with an appropriate sensitivity is required. **STUDY DESIGN AND METHODS:** Through the Japanese Red Cross hemovigilance system, clinical reports on possible TT-B19V were collected from 1999 to 2008, during which B19V donor screening (sensitivity, 10<sup>10</sup> IU/mL) was conducted and repository blood samples from donors were available. **RESULTS:** Eight patients with TT-B19V caused by component transfusion have been identified. Four patients developed sustained anemia and pure red blood cell (RBC) aplasia and one patient developed pancytopenia. The underlying diseases in these five patients were either hematologic malignancy or hemolytic diseases. The viral loads of the responsible components for these cases ranged from 10<sup>3</sup> to 10<sup>6</sup> IU/mL. Two patients who underwent surgical treatment without any hematologic disorder exhibited only moderate symptoms. The B19V DNA sequence identity between a patient and the linked blood donor was confirmed in five of the eight patients. All of the components responsible for the eight cases were positive for anti-B19V immunoglobulin (Ig)M. **CONCLUSION:** Vulnerability to serious B19V-related hematologic disorders depended on the patient's underlying disease state of an enhanced erythropoiesis, not on the viral load of the component transfused. To prevent clinically relevant TT-B19V, a strategy is suggested in which patients at risk of acquiring RBC aplasia or pancytopenia are targeted.

Infection by human parvovirus B19 (B19V) is common in any geographic area and causes erythema infectiosum or fifth disease in childhood. The infection in adults is usually asymptomatic but may cause a transient red blood cell (RBC) aplasia in patients in the state of an enhanced erythropoiesis or may cause persistent anemia in immunocompromised patients.<sup>1-3</sup> The prevalence of anti-B19V immunoglobulin (Ig)G increases steadily even after childhood, suggesting that B19V infection occurs frequently during adulthood.<sup>3-6</sup> In acute infection, the viral load in peripheral blood reaches as high as 10<sup>12</sup> IU/mL.<sup>7</sup> The frequent primary infection among adults and the high viral load without symptoms imply the presence of a considerable number of blood donors with a high viral load, which raises the possibility of a considerable risk of transfusion-transmitted B19V infection (TT-B19V).

Although TT-B19V cases have often been reported after the transfusion of plasma derivatives,<sup>8-10</sup> there have been very few reports of clinically relevant B19V infection that is considered as a result of the transfusion of a B19V-containing blood component (i.e., RBCs, fresh-frozen plasma [FFP], or platelet [PLT] concentrates).<sup>11-15</sup> It has

**ABBREVIATIONS:** AML = acute myeloid leukemia; B19V = human parvovirus B19; JRC = Japanese Red Cross; nt = nucleotide(s); RHA = receptor-mediated hemagglutination; TT-B19V = transfusion-transmitted human parvovirus B19V; TTI(s) = transfusion-transmitted infection(s).

From the Japanese Red Cross Central Blood Institute and the Japanese Red Cross Blood Service Headquarters, Tokyo, Japan.

Address correspondence to: Masahiro Satake, Japanese Red Cross Tokyo Metropolitan West Blood Center, Midori-cho 3256, Tachikawa, Tokyo 190-0014, Japan; e-mail ma-satake@tokyo.bc.jrc.or.jp.

There was no support for this article in the form of grants, equipment, or drugs.

Received for publication November 2, 2010; revision received December 11, 2010, and accepted December 13, 2010. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03047.x TRANSFUSION 2011;51:1887-1895.

therefore been a matter of debate whether a universal B19V screening with an appropriate sensitivity is indeed required for securing blood component safety. In this regard, several studies have been conducted to establish the frequency of blood products harboring TT-B19V risk and the frequency of clinically relevant TT-B19V cases. In most such studies, a reason to implement a B19V screening method that covers all blood donations has not been verified because no case of clinically relevant TT-B19V was identified during the study period.<sup>16-18</sup>

Japanese Red Cross (JRC) blood centers established a hemovigilance system in 1993 and have been collecting voluntary reports on transfusion-transmitted infections (TTIs) and other adverse effects as a result of transfusion. Through the system, JRC has so far obtained five established and three probable cases of TT-B19V. In this article, we describe the details of TT-B19V cases, each of which represented a typical clinical course of B19V infection.

## PATIENTS AND METHODS

### Hemovigilance system

JRC blood centers are the sole facilities in Japan that deal with blood procurement and processing, testing, and delivery of blood components. The JRC hemovigilance system has been functioning since 1993 and covers the entire country with 1 million patients being transfused every year. Although the reporting of suspected TTI cases to JRC is not mandatory, it is obligatory for every physician to report TTI cases to the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, which in turn refers this information to JRC. Eventually, JRC is able to obtain all information on suspected TTIs and other serious adverse reactions caused by blood transfusion. The system also includes a complete sample archive from all blood donations since 1999, which enables us to investigate the cause of a TTI using the repository blood samples obtained from the donation associated with the TTI. For TT-B19V cases, a lookback study for the possibility of previous donation with viremia has not been performed.

### Receptor-mediated hemagglutination assay

In 1998, JRC implemented a receptor-mediated hemagglutination (RHA) assay as a screening test for B19V and used it for all donated blood until 2007. The theoretical basis of the RHA assay system was described elsewhere<sup>19,20</sup>; briefly, it is a B19V antigen detection method in which the indicator RBCs agglutinate via B19V particle binding to globosides on the RBC membrane at a critical pH (pH 5.6 ± 0.1). The sensitivity of RHA is approximately 10<sup>10</sup> IU/mL, and by this method, 300 to 400 B19V-positive donors with very high titer viremia have been identified every year.<sup>21</sup> Although the sensitivity of RHAs is not satis-

factory, it has greatly contributed to the lowering of the viral load in a plasma pool that is manufactured into plasma derivatives.<sup>22</sup> In 2008, JRC implemented a chemiluminescence enzyme immunoassay-based screening assay that is also an antigen detection assay with a sensitivity of approximately 10<sup>7</sup> IU/mL.

### Polymerase chain reaction analysis of B19V and antibody detection

On receiving a report of a suspected case of TT-B19V, polymerase chain reaction (PCR) analysis was carried out to detect the B19V DNA in patient sera obtained before and after the index blood transfusion as well as in repository tube(s) obtained from the donation(s) from which the blood component(s) suspected of causing TT-B19V had been processed. B19V DNA was extracted using a total nucleic acid isolation kit (MagNA Pure LC, Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) and amplified and quantified using a B19V quantification kit (LightCycler, Roche Diagnostics, Tokyo, Japan). The forward and reverse primers were located at Nucleotides (nt) 2046 to 2064 and nt 2110 to 2092, respectively. The probe used was mapped at 24 bp of nt 2067 to 2090. The 95% detection limit of the PCR system is 289 IU/mL, as determined by probit analysis. Direct B19V DNA sequencing was performed targeting 1069 bp (nt 1884-2952) in the NS1/VP1 region for Cases 1 to 4.<sup>23</sup> As for Case 5, B19V DNA was sequenced for a total of 1913 bp covering the NS (489 bp [nt 1396-1884] and 225 bp [nt 1962-2187]), NS-VP1 (597 bp [nt 2370-2966]), and VP1 (602 bp [nt 2984-3585]) regions. Sequence identity was assessed for these regions between the patient sample and the blood donor sample. IgM and IgG specific for B19V were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (Parvo-IgM and Parvo-IgG, Denka Seiken, Tokyo, Japan).

## RESULTS

The annual number of blood donations in Japan is approximately 5 million and the annual number of components released to medical facilities for RBCs, FFP, and PLT concentrate are 3.3 million, 960,000, and 730,000, respectively. Data presented in this article were collected during the period from 1999 through 2008 when repository blood samples from donors were available. During that period, JRC received only 15 reports of suspected TT-B19V from physicians, among which we were able to identify eight cases of TT-B19V. This indicates that the case frequency of documented TT-B19V is eight per 50 million or approximately one in 6 million donations. Details of the five TT-B19V cases that were confirmed by B19V-DNA sequence analysis are described below (Table 1).

### Case 1

A 41-year-old man with hairy cell leukemia underwent a treatment regimen including a course of cladribine

Case	Patient profile	Before transfusion	After transfusion	Symptoms and laboratory findings	Transfused components
1	41, male Hairy cell leukemia After chemotherapy		DNA (+) IgM (+) IgG (+)	RBC aplasia (3 months) Reticulocytopenia (1 month) Viremia level of $1 \times 10^{12}$ copies/mL	RBCs (irradiated) DNA (+) $1.8 \times 10^5$ IU/mL* $2 \times 10^6$ IU/bag† IgM (+) IgG (+)
2	57, male AML (M4) After chemotherapy	DNA (-) IgM (-) IgG (-)	DNA (+) IgM (+) IgG (+)	Pure RBC aplasia (approx. 2 months)	PC (irradiated) DNA (+) $9.7 \times 10^6$ IU/mL $2 \times 10^{10}$ IU/bag IgM (+) IgG (-)
3	35, female Placenta previa	DNA (-) IgM (-) IgG (-)	DNA (+) IgM (+) IgG (+)	Fever Systemic eruption (3 weeks)	RBCs (irradiated) DNA (+) $3.0 \times 10^5$ IU/mL $3 \times 10^4$ IU/bag IgM (+) IgG (+)
4	59, male Rectal cancer	DNA (-) IgM (-) IgG (-)	DNA (+) IgM (+) IgG (+)	Sustained high fever (5 days)	RBCs (irradiated) DNA (+) $5.1 \times 10^7$ IU/mL $5 \times 10^4$ IU/bag IgM (+) IgG (+)
5	61, male AML After chemotherapy	DNA (-)	DNA (+)	High fever Disseminated erythema Pure RBC aplasia (7 weeks) Reticulocytopenia	PC (irradiated) DNA (+) IgM (+) IgG (+)

\* Viral concentration in the donated blood.

† Estimated viral load in the component.

PC = PLT concentrate.

(2-chlorodeoxyadenosine) for 7 days in May 2005. On Day 0, 9 days after the completion of cladribine treatment, he was transfused with 1 unit of RBCs because of anemia. The reticulocyte proportion in his peripheral blood decreased from 3.6% on Day 6 to 2.4 and 0.3% on Days 8 and 10, respectively. B19V PCR analysis was performed on his Day 11 serum, which revealed a viremia level of  $1 \times 10^{12}$  copies/mL. The JRC central laboratory also detected B19V DNA and anti-B19V of both IgM and IgG classes in sera obtained on Day 22. On the basis of these findings, the diagnosis of RBC aplasia due to TT-B19V was made. Reticulocyte counts ranged from 0.1% to 0.2% since then, and the patient remained RBC transfusion dependent requiring occasional granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) administration. His reticulocyte count started to increase in late June and the complete resolution of anemia was confirmed in late August. The repository sample from the index donation for the RBCs was found to contain  $1.8 \times 10^5$  IU/mL B19V DNA as well as anti-B19V of both IgM and IgG classes. The patient was administered G-CSF because of existing leukopenia caused by the preceding chemotherapy with cladribine, not by B19V infection (Y. Tsukada, manuscript in preparation).

### Case 2

A 57-year-old man received chemotherapy for acute myeloid leukemia (AML, M4). After the completion of chemotherapy in May 2005, he received multiple blood transfusions because of sustained marrow suppression. The index blood transfusion of the PLT concentrate responsible for TT-B19V was carried out on June 14 (Day 0). A delayed recovery of RBC generation was noted despite a complete recovery of white blood cell and PLT generation. Marrow examination was carried out on Day 21 revealing pure RBC aplasia as well as a complete remission of AML. His peripheral blood sample collected on Day 24 was positive for B19V DNA and anti-B19V of both IgM and IgG classes. He became negative for anti-B19V IgM on Day 35 and RBC generation recovery was recognized 1 month later. A pretransfusion sample obtained on Day -21 was negative for both B19V DNA and anti-B19V of both classes. The repository sample from the index donation for the PLT concentrate contained  $9.7 \times 10^6$  IU/mL B19V DNA and the anti-B19V of the IgM class but not that of the IgG class. Seventeen blood components had been transfused to this patient before the marrow examination, but only the repository sample from the index PLT concentrate was positive for B19V DNA.

**Case 3**

A 35-year-old woman with placenta previa received a transfusion of 5 units of RBCs in June 2005 because of massive bleeding on delivery. On Day 7 after the index transfusion, she developed a fever of 38°C. Four days later she developed systemic small eruptions, which led her physician to suspect a viral infection. Laboratory testing revealed the presence of anti-B19V IgM in the blood sample collected on Day 12. All the symptoms disappeared 1 month after transfusion without specific medication. The pretransfusion sample collected on Day 0 was found to be negative both for B19V DNA and anti-B19V of both IgM and IgG classes. Posttransfusion samples obtained on both Day 47 and Day 60 contained B19V DNA and anti-B19V of both classes. A retrospective study revealed that a repository sample from 1 of the 5 units of the RBCs contained  $3.0 \times 10^5$  IU/mL B19V DNA as well as anti-B19V of both classes.

**Case 4**

A 59-year-old man with rectal cancer received a transfusion of 2 units of RBCs during a surgical operation in April 2006. Although his postoperative course was uneventful for 5 days, he developed a high fever of 38 to 40°C on Day 6 postoperation and the fever remained for 5 days despite medication with antibiotics and antipyretics. The fever thereafter resolved spontaneously. It was reported that a surgical complication was unlikely from the viewpoints of the operative procedure and postoperative course. A post-transfusion sample collected on Day 22 was found to be positive for B19V DNA and anti-B19V of both IgM and IgG classes; these three markers were all negative in a pre-transfusion sample obtained 1 day before operation. A repository sample from the donation for 1 of the 2 units of the RBCs transfused contained  $5.1 \times 10^3$  IU/mL B19V DNA as well as anti-B19V of both IgM and IgG classes.

**Case 5**

A 61-year-old man undergoing chemotherapy for AML received 24 blood transfusions for 4 months in 2002. He developed a high fever and disseminated erythema 22 and 26 days after the index transfusion (Day 0), respectively. Reticulocytopenia developed and pure RBC aplasia was confirmed by marrow examination. B19V DNA was not detected in his pretransfusion sample collected on Day -49 but was detected in his posttransfusion sample collected on Day 25. He recovered from pure RBC aplasia 7 weeks after the transfusion. The responsible blood component was a PLT concentrate transfused in mid-May, which was found to be positive for anti-B19V of both IgM and IgG classes and B19V DNA. Data on the B19V DNA concentration in the repository sample from the index component are not available.

In the first four cases presented above, complete genome sequence identity was established for nt 1884 to 2952 of B19V between the patient posttransfusion samples and the associated donor repository samples. For Case 5, viral sequence identity was established for a total of 1913 bp (see Patients and Methods). Figure 1 presents a phylogenetic tree of the B19V DNA sequences for the five established cases.

In addition to these five cases with established B19V DNA sequence identity between donors and recipients, JRC blood centers have three reports of probable cases of TT-B19V (Table 2). In all three cases, B19V DNA was detected in posttransfusion samples and linked donor repository samples, but data on B19V DNA sequence analysis were not available. The first case was reported elsewhere in detail<sup>15</sup>; briefly, a 52-year-old woman with paroxysmal nocturnal hematuria was regularly receiving RBC transfusions with prednisolone administration. She developed pancytopenia with high fever and general malaise 13 days after the index transfusion (Day 0). She thereafter received a continuous course of transfusions with RBCs and PLT concentrates together with G-CSF. She recovered from pancytopenia approximately 1 month after the index transfusion, although the reticulocyte proportion remained low for a longer period. Anti-B19V IgM was detected in her posttransfusion samples with increasing titer in the following months. Before the onset of pancytopenia, the patient had received transfusion of 1 unit of RBCs on Days -56, -32, 0, and +1. Repository blood samples from the four components were subjected to PCR analysis and only one sample from the index blood component was verified to be positive for B19V DNA. Strikingly, the B19V DNA-positive blood component attributed to this infection was a washed RBC unit processed from a donation containing  $6.8 \times 10^3$  IU/mL B19V and anti-B19V of both IgM and IgG classes. The blood obtained 4 months later from the same donor still had a viral load of  $1.6 \times 10^3$  IU/mL but no specific IgM. The second patient was a 28-year-old woman with hemolytic anemia. She sustained a prolonged severe anemia after transfusion of 1 unit of RBCs. Marrow examination verified hypoplasia of a RBC lineage. The proportion of peripheral blood reticulocytes remained as low as 0.1% for 1 month. B19V DNA was not detected in her pretransfusion sample. The blood component responsible for this case was an RBC unit positive for anti-B19V of both IgM and IgG classes. The third patient was a 79-year-old man who received transfusion of 1 unit of RBC during pelvic tumor resection. He did not develop any clinical symptoms after the transfusion but routine postoperative blood analysis revealed a decreased reticulocyte count that lasted for 1 week. Further investigation verified the anti-B19V IgM conversion. The responsible RBC unit contained anti-B19V of both IgM and IgG classes.

In one of the three probable cases presented above, B19V DNA was negative in the pretransfusion sample,

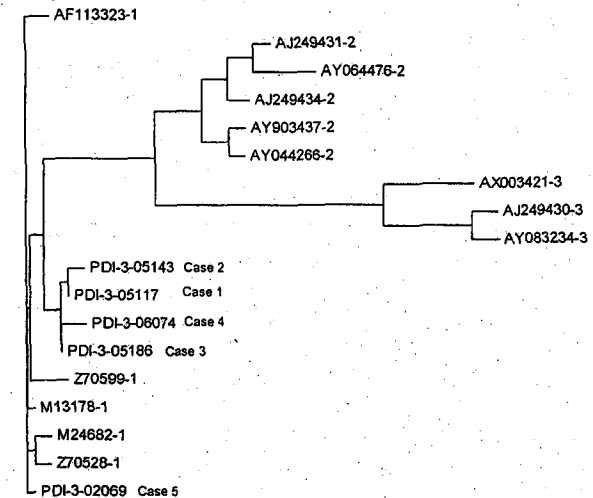


Fig. 1. Phylogenetic tree of B19V DNA for five established cases. PDI-3-05117, -05143, -05186, -06074, and -02069 correspond to Cases 1, 2, 3, 4, and 5, respectively. For these cases, the B19V DNA sequence was identical between those obtained from blood donors and those from transfused patients for the region indicated under Patients and Methods. As references, other sequences published in GenBank from Genotypes 1 to 3 are also shown.

TABLE 2. Probable cases of TT-B19V infection

Case	Patient profile	Before transfusion	After transfusion	Symptoms and laboratory findings	Transfused components
1	52, female Paroxysmal nocturnal hematuria		DNA (+) IgM (+)	High fever General malaise Pancytopenia (1 month)	Washed RBCs (irradiated) DNA (+) $6.8 \times 10^3$ IU/mL* IgM (+) IgG (+)
2	28, female Hemolytic anemia	DNA (-)	DNA (+)	Prolonged severe anemia RBC hypoplasia Reticulocytopenia (1 month)	RBCs (irradiated) DNA (+) IgM (+) IgG (+)
3	79, male Pelvic tumor		DNA (+) IgM (+)	No symptoms Reticulocytopenia (1 week)	RBCs (irradiated) DNA (+) IgM (+) IgG (+)

\* The washed RBCs were processed from blood containing  $6.8 \times 10^3$  IU/mL B19V DNA.

whereas in the other two cases, anti-B19V IgM was positive in the posttransfusion samples, which supports the notion that these three are TT-B19V cases as well.

**DISCUSSION**

We described in this report five established and three probable TT-B19V cases, seven of which showed overt

clinical illness. The association of the B19V infection with transfusion was proved by serologic data available and viral sequence homology analysis. From a phylogenetic tree of B19V DNA for the five established cases (Fig. 1), it is apparent that the five pairs of B19V DNA all belonging to Genotype 1 are very close but distinct genomes.

There have been only five previously reported cases of TT-B19V caused by the transfusion of blood

components,<sup>11-15</sup> one of which was cited in this article as a probable case.<sup>15</sup> Although the TRIP Dutch National Hemovigilance reported one possible case of TT-B19V in 2007,<sup>24</sup> there has been no report of TT-B19V in the literature published by hemovigilance systems in other countries including SHOT in the United Kingdom and hemovigilance in France. One asymptomatic case of TT-B19V has recently been reported during a donor-linked prospective study.<sup>18</sup> The possible reasons for the paucity of the reports are as follows: 1) a considerable proportion of transfusion recipients are immune to B19V. 2) B19V infection usually does not cause a serious illness even in nonimmune adults but results in a deleterious outcome only in a small proportion of patients who are in the specific conditions described above. 3) Passive immunization by the transfer of neutralizing anti-B19V often occurs with concurrent transfusion.<sup>6</sup> 4) The risk factors that increase susceptibility of recipients to severe B19V disease, and the signs and symptoms of TT-B19V infection, are not well recognized among physicians.

In view of almost the same B19V seroprevalence in Japan and western countries,<sup>21,25</sup> it is inconceivable that we encountered these cases because B19V infection is more common in Japan. It is also unlikely that the B19V genotype commonly found in Japan is more virulent and causes more serious illnesses in transfusion recipients because the B19V genome variance is small in a defined genotype and the B19V genotypes found in the established cases are all Genotype 1, the type commonly found in western countries. Moreover, B19V-related serious illnesses as a result of infusion of B19V-contaminated plasma derivatives have often been reported in western countries.<sup>2</sup> We speculate that we were able to collect TT-B19V cases owing to the efficient hemovigilance system of JRC. It should also be noted that physicians are very cooperative in reporting suspected TTIs to blood centers, which is possibly facilitated because JRC laboratories are capable of investigating the causality of TTIs using complete sample archives from all blood donations.

If the implementation of a universal B19V screening is under consideration or required by a national authority regulating blood program, it is necessary to establish a cutoff level for screening. In this regard, the infectious dose of B19V DNA in blood components that might cause TTIs has been a subject of debate.<sup>17,26-28</sup> In general, a viral load of approximately  $10^5$  IU/mL is becoming to be accepted as an infectious dose for TT-B19V. In our clinical observation, the viral concentrations of the components that caused RBC aplasia in susceptible patients were  $1.8 \times 10^5$  IU/mL in Case 1 and  $9.7 \times 10^4$  IU/mL in Case 2. The viral concentrations of the components that caused less severe symptoms such as febrile reaction or skin eruption were  $3.0 \times 10^5$  IU/mL in Case 3 and  $5.1 \times 10^5$  IU/mL in Case 4. Another patient with probable TT-B19V in our case series developed a sustained pancytopenia after the trans-

fusion of a washed RBC unit processed from a donation containing  $6.8 \times 10^3$  IU/mL B19V. Although these data may indicate that the components with very low viral loads are infectious, it is yet to be determined whether the lower limit of infectivity is  $10^3$  or  $10^2$  IU/mL, because most previous studies have not dealt with the blood components with viral loads in this range and few data are available to determine the lower limit.

While data necessary to determine the infectious dose of B19V in the blood components are still lacking, clinical symptoms due to B19V infection acquired by blood component transfusion appear to be related to the clinical state of the transfusion recipient. Each clinical course of the five established cases described in this report represents typical characteristics of acute B19V infection after a respiratory tract infection that have been described in the literature.<sup>1,3</sup> When a patient with an enhanced erythropoiesis receives a transfusion with a B19V-containing component, the cell production of a lineage susceptible to B19V, mainly the RBC lineage,<sup>29,30</sup> is totally impaired by B19V, which directly leads to RBC aplasia in the marrow and anemia in the peripheral blood because the RBC count or hemoglobin level in their peripheral blood was maintained by the enhanced erythropoiesis as presented in Cases 1, 2, and 5. If a patient has been in the state of immunosuppression, it will delay the elimination of B19V and the recovery of the affected cell lineage in the marrow. The underlying diseases for the two of the three probable cases (i.e., paroxysmal nocturnal hematuria and hemolytic anemia) also represent the typical conditions that could lead to serious hematologic disorders after B19V infection. On the other hand, in recipients who are immunologically competent and not in the state of an enhanced erythropoiesis, B19V transmission may not occur or if TT-B19V occurs it may result in outcomes limited to laboratory findings (e.g., seroconversion or DNA conversion) or moderate symptoms not more severe than a sustained fever, generalized skin lesions, or arthropathy, as shown in Cases 3 and 4. These symptoms subsequently resolved without medication possibly owing to a rapid viral neutralization by their intact immune response before anemia developed. It is possible that the patient in Case 4 presented only mild symptoms not because the viral load of the component was low but because he was not in the state of an enhanced erythropoiesis when transfused. It is, thus, more explainable to consider that the clinical state of the patient rather than the viral load of the component determines the clinical course of TT-B19V. In Cases 2 and 5, there is a slight possibility that the clinical course of acute B19V infection was modified by the passive transfer of neutralizing antibodies from other PLT concentrates transfused. None of the patients presented above received FFP transfusion.

It could, however, be argued that we have identified TT-B19V cases associated with a relatively low viral load

and specific IgM because these cases were identified under the screening by RHA, which detects and excludes very high titer viremic donations. It is therefore possible that TT-B19V associated with low-viral-load component transfusion is only a portion of all TT-B19V cases that could be represented by cases transfused with high-viral-load components.

It is of note that all the components for the three probable TT-B19V cases as well as the five established cases were positive for anti-B19V IgM. In the four cases of TT-B19V reported in the literature except for one probable case described in this article, 2 of the 3 units of transfused components tested were also specific IgM positive.<sup>11,12,14</sup> These findings strongly suggest that the presence of specific IgM in the component with or without specific IgG is a risk factor for TT-B19V. The positivity for specific IgM implies that the donors were in the early recovery phase from an acute primary infection. It is therefore conceivable that the seven blood donors in this study who were also positive for specific IgG had anti-B19V IgG of insufficient titer or an immature specificity that is incapable of full neutralization of B19V, although it has been considered that infectivity is absent or at least modulated once specific IgG is present.

Deep insight is needed to determine whether universal preventive measures should be implemented to eradicate TT-B19V. First, the degree of seriousness of B19V-related illnesses has to be taken into consideration. Sustained fever is uncomfortable and skin lesions are painful to patients but they are essentially benign and self-limited with bearable duration. Although the condition of TT-B19V-related pure RBC aplasia sometimes requires RBC transfusion, patients eventually recover from anemia. Pancytopenia presents a real problem necessitating a course of intensive therapy.<sup>31</sup> It must be carefully deliberated which of these illnesses should be the target of a new preventive measure that might be implemented. Second, cost-effectiveness must be considered relative to the frequency of TT-B19V. In Japan, more than 5 million people donate blood and approximately 1 million patients receive blood transfusion annually. In such a circumstance, TT-B19V was found to occur at such a low frequency that only seven cases with symptoms were reported during the past 10 years, four of which had an impaired RBC production and one had pancytopenia. These cases were among only 15 reports of suspected TT-B19V, suggesting either that TT-B19V occurrence is very rare or that most clinicians are not aware of TT-B19V. Moreover, most symptoms eventually spontaneously resolve, which might lead to the overlooking or misdiagnosis of the infection. These clinical outcomes of TT-B19V may not support the idea of implementation of a universal donor screening strategy to cope with TT-B19V. However, if more evidence is accumulated showing TT-B19V-related serious illnesses, its implementation may be required in the future.

The universal screening of donated blood for B19V by nucleic acid testing (NAT)-based algorithm is currently carried out in Germany.<sup>27</sup> With the detection limit of  $10^5$  IU/mL, it is surely contributing to the decrease in not only the viral load in pooled source plasma but also the frequency of seroconversion or symptomatic infection after component transfusion. Our finding of the infectivity of blood components with  $10^3$  IU/mL viral load suggests that this measure may not completely eliminate TT-B19V cases with serious hematologic disorders. The implementation of NAT screening with a much higher sensitivity for B19V is, however, unlikely because it would impair the current blood program because it would result in the discarding of a considerable number of components.

Another strategy may be feasible in which an indication for the transfusion of B19V-safer blood components is defined and components with negligible B19V infectivity are identified, the strategy currently being recommended in the Netherlands.<sup>32</sup> Our experience with TT-B19V enabled us to define patients at risk of B19V-related serious illnesses; that is, patients with the indication of TT-B19V-safer components, namely, B19V-seronegative patients with an enhanced erythropoiesis or with hereditary RBC disorders having an increased RBC turnover.<sup>3</sup> Seronegative pregnant women are another population at risk because of the high risk of hydrops fetalis.<sup>1</sup> Blood components with no or negligible viral loads will be identified by screening a proportion of the current component inventory using NAT with high sensitivity. To avoid a donation during the NAT window period and early recovery phase after acute infection, components should be selected among donations that show positivity for specific IgG as well as negativity for specific IgM continuously over a long period (e.g., >6 months or 1 year).<sup>32</sup>

Pathogen reduction and/or inactivation is a novel strategy for the prevention of TTIs.<sup>33</sup> It is, however, considered to be difficult in general to mitigate the B19V infectivity of blood components because of the rigid viral capsid of B19V that hinders the entry of the photosensitizer and the extremely high viral load found in blood donors in acute-phase B19V infection.

In conclusion, eight cases of TT-B19V caused by transfusion with B19V-contaminated blood components have been identified through the hemovigilance system. Whether a patient developed a serious B19V-related hematologic disorder as a result of component transfusion depended on the patient's underlying disease state such as an enhanced erythropoiesis, not on the viral concentration of the component transfused.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Y. Tsukada, Department of Hematology, Keio University, Tokyo; Dr E. Omoto, Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital, Yamagata; Dr E. Takano, Blood



Transfusion Service, St Maria Hospital, Fukuoka; Dr Y. Igarashi, Department of Surgery, Yamagata City Hospital, Yamagata; and Drs A. Ozaki and M. Yamazaki, Department of Hematology, Kanazawa University, Kanazawa for providing TT-B19V case reports to JRC blood centers. We also thank Dr H. Mizoguchi, a JRC senior advisor, for the critical reading of the manuscript and discussions.

#### CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflict of interest for this article.

#### REFERENCES

- Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004; 350:586-97.
- Parsyan A, Candotti D. Human erythrovirus B19 and blood transfusion: an update. *Transfus Med* 2007;17:263-78.
- Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
- Zaaijer HL, Koppelman MH, Farrington CP. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. *Epidemiol Infect* 2004; 132:1161-6.
- Vyse AJ, Andrews NJ, Hesketh LM, Pebody R. The burden of parvovirus B19 infection in women of childbearing age in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2007;135:1354-62.
- Brown KE, Simmonds P. Parvoviruses and blood transfusion. *Transfusion* 2007;47:1745-50.
- Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 1989;321:519-23.
- Blümel J, Schmidt I, Effenberger W, Seitz H, Willkommen H, Brackmann HH, Löwer J, Eis-Hüblinger AM. Parvovirus B19 transmission by heat-treated clotting factor concentrates. *Transfusion* 2002;42:1473-81.
- Kawamura M, Sawafuji M, Watanabe M, Horinouchi H, Kobayashi K. Frequency of transmission of human parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1098-100.
- Erdman DD, Anderson BC, Török TJ, Finkel TH, Anderson LJ. Possible transmission of parvovirus B19 from intravenous immune globulin. *J Med Virol* 1997;53:233-6.
- Cohen BJ, Beard S, Knowles WA, Ellis JS, Joske D, Goldman JM, Hewitt P, Ward KN. Chronic anemia due to parvovirus B19 infection in a bone marrow transplant patient after platelet transfusion. *Transfusion* 1997;37:947-52.
- Zanella A, Rossi F, Cesana C, Foresti A, Nador F, Binda AS, Lunghi G, Cappellini MD, Furlone M, Sirchia G. Transfusion-transmitted human parvovirus B19 infection in a thalassemic patient. *Transfusion* 1995;35:769-72.
- Yoto Y, Kudoh T, Haseyama K, Suzuki N, Oda T, Katoh T, Takahashi T, Sekiguchi S, Chiba S. Incidence of human parvovirus B19 DNA detection in blood donors. *Br J Haematol* 1995;91:1017-8.
- Jordan J, Tiangco B, Kiss J, Koch W. Human parvovirus B19: prevalence of viral DNA in volunteer blood donors and clinical outcomes of transfusion recipients. *Vox Sang* 1998;75:97-102.
- Abe R, Shichishima T, Ogawa K, Saitoh Y, Maruyama Y. Neutropenia due to parvovirus B19 infections in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood transfusion and natural infection cases. Acta Haematol* 2006;116: 245-8.
- Plentz A, Hahn J, Knöll A, Holler E, Jilg W, Modrow S. Exposure of hematologic patients to parvovirus B19 as a contaminant of blood cell preparations and blood products. *Transfusion* 2005;45:1811-5.
- Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, Tobler LH, Schlumpf KS, Todd DS, Qiao H, Yu MY, Busch MP, National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (NHLBI REDS-II). A linked donor-recipient study to evaluate parvovirus B19 transmission by blood component transfusion. *Blood* 2009;114:3677-83.
- Yu MY, Alter HJ, Virata-Theimer ML, Geng Y, Ma L, Schechterly CA, Colvin CA, Luban NL. Parvovirus B19 infection transmitted by transfusion of red blood cells confirmed by molecular analysis of linked donor and recipient samples. *Transfusion* 2010;50:1712-21.
- Sato H, Takakura F, Kojima E, Fukada K, Okochi K, Maeda Y. Screening of blood donors for human parvovirus B19. *Lancet* 1995;346:1237-8.
- Wakamatsu C, Takakura F, Kojima E, Kiriyama Y, Goto N, Matsumoto K, Oyama M, Sato H, Okochi K, Maeda Y. Screening of blood donors for human parvovirus B19 and characterization of the results. *Vox Sang* 1999;76:14-21.
- Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Blood and Blood Products Division. *Ketsuekijigyou houkoku* 2008. Tokyo: Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare publication; 2009. p. 24-8.
- Takeda Y, Wakisaka A, Noguchi K, Murozuka T, Katsubayashi Y, Matsumoto S, Tomono T, Nishioka K. Receptor-mediated haemagglutination screening and reduction in the viral load of parvovirus B19 DNA in immunopurified Factor VIII concentrate (Cross Eight M). *Vox Sang* 2001;81: 266-8.
- Servant A, Laperche S, Lallemand F, Marinho V, De Saint Maur G, Meritet JF, Garbag-Chenon A. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *J Virol* 2002;76:9124-34.
- TRIP National Hemovigilance Office. TRIP annual report 2007. Haag, Netherlands: Transfusion Reactions In Patients Foundation for Hemovigilance; 2009. p. 18-9.
- Kleinman SH, Glynn SA, Lee TH, Tobler L, Montalvo L, Todd D, Kiss JE, Shyamala V, Busch MP, National Heart, Lung, and Blood Institute Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS-II). Prevalence and quantitation of parvovirus B19 DNA levels in blood donors with a sensitive polymerase chain reaction screening assay. *Transfusion* 2007;47:1756-64.
- Davenport R, Geohas G, Cohen S, Beach K, Lazo A, Lucchesi K, Pehtia J. Phase IV study of Plas+QSD: hepatitis A (HAV) and parvovirus B19 (B19) safety results. *Blood* 2000; 96:451a. Abstract 1942.
- Schmidt M, Themann A, Drexler C, Bayer M, Lanzer G, Menichetti E, Lechner S, Wessin D, Prokoph B, Allain JP, Seifried E, Hourfar MK. Blood donor screening for parvovirus B19 in Germany and Austria. *Transfusion* 2007;47:1775-82.
- Schmidt M, Mayr-Wohlfart U, Hourfar MK, Schrezenmeier H, Sireis W, Seifried E. Infectivity of B19 positive blood products. *Vox Sang* 2009;96(Suppl 1):54. Abstract 3D-S23-05.
- Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262: 114-7.
- von dem Borne AE, Bos MJ, Joustra-Maas N, Tromp JF, van't Veer MB, van Wijngaarden-du Bois R, Tetteroo PA. A murine monoclonal IgM antibody specific for blood group P antigen (globoside). *Br J Haematol* 1986;63:35-46.
- Osaki M, Matsubara K, Iwasaki T, Kurata T, Nigami H, Harigaya H, Baba K. Severe aplastic anemia associated with human parvovirus B19 infection in a patient without underlying disease. *Ann Hematol* 1999;78:83-6.
- Groeneveld K, van der Noordaa J. Blood products and parvovirus B19. *Neth J Med* 2003;61:154-6.
- Alter HJ. Pathogen reduction: a precautionary principle paradigm. *Transfus Med Rev* 2008;22:97-102. □



資料4-3

平成25年度第2回  
安全技術調査会使用

日本赤十字社

平成25年9月20日  
薬事・食品衛生審議会  
安全技術調査会  
提出用資料

シャーガス病の安全対策・疫学調査について

I. 安全対策・疫学調査の進捗状況

1. 安全対策

○平成24年10月15日採血分より開始

- 下表の1~3のいずれかに該当する方に、献血の受付時に申告をお願いする。
- 該当献血者の血液は、血漿分画製剤用の原料血漿として利用する。(製造制限)

○実施状況

平成25年7月30日現在(全採血者数:4,076,883人)

分類	安全対策 対象者延べ人数	対採血者数比
1.中南米諸国で生まれた、又は育った。	1,748人 <sup>1)</sup>	0.04%
2.母親が、中南米諸国で生まれた、又は育った。	239人 <sup>2)</sup>	0.006%
3.(1.に該当しない方)で中南米諸国に通算4週間以上滞在した。	5,248人	0.13%
計	7,235人	0.18%

- 1) 分類1+2に該当する人を含む。  
2) 分類2+3に該当する人を含む。

2. 疫学調査

- ① 実施期間：平成25年1月8日~7月30日(全採血者数：1,528,175人)  
愛知・岐阜・三重・静岡県血液センター先行実施：平成25年1月8日開始  
全センター実施：平成25年4月23日開始
- ② 検査法：ELISA法(Ortho社)

分類	疫学調査 対象者数	安全対策対象者 延べ人数 (実人数*)	調査応諾率
1.中南米諸国で生まれた、又は育った。	705人 <sup>1)</sup>	944人 <sup>1)</sup> (938人)	74.7% (75.2%)
2.母親が、中南米諸国で生まれた、又は育った。	67人 <sup>2)</sup>	118人 <sup>2)</sup> (111人)	56.8% (60.4%)
3.(1.に該当しない方)で中南米諸国に通算4週間以上滞在した。	1,514人	2,289人 (1881人)	66.1% (80.5%)
計 [対採血者数比]	2,286人 [0.16%]	3,351人 (2930人)	68.2% (78.0%)
検査実施状況	陰性：2,254人		
	陽性：1人		
	検査未了：31人		

- 1) 分類1+2に該当する人を含む。  
2) 分類2+3に該当する人を含む。

\*：概算数

3. T.cruzi 抗体陽性献血者情報

- ・中南米滞在歴等確認票の1及び2に該当する、40歳代男性。
- ・本年6月に献血された血液から、T.cruzi 抗体検査陽性及びT.cruzi DNAが検出された。
- ・献血歴があり、そのうち赤血球製剤9本、血漿製剤2本が医療機関に、また、原料血漿7本が分画製剤メーカーに供給されていた。
- ・供給された輸血用血液の保管検体のT.cruzi 抗体検査はいずれも陽性であった。

II. 遡及調査結果

	献血	採血種類	製剤名	献血者 保管検体 PCR 結果	採血～ 輸血 [日]	患者 性別	患者 年代	原疾患名	輸血理由	検査結果等	輸血～ 死亡 [日]	備考
1	2009年1月	400	白除赤血球	Pos	8	男	60	急性骨髄性 白血病	貧血	死亡(原疾患)	29	
			白除新鮮 凍結血漿		194	男	60	肺カルチノイド	術中出血	抗体陰性(ELISA)		
2	2008年8月	400	白除赤血球	Neg	11	男	60	腹部 大動脈瘤	術中出血	抗体陰性(ELISA)		
3	2008年4月	400	白除赤血球	Pos	8	男	60	急性骨髄性 白血病	貧血	抗体陰性(ELISA)		
			白除新鮮 凍結血漿		212	男	50	頸部外傷	出血	抗体陰性(ELISA)		
4	2007年12月	400	白除赤血球	Neg	4	女	80	吐血 心不全 (完全房室ブロック)	貧血	未検査 (同意得られず)		
5	2007年7月	400	白除赤血球	Neg	11	女	70	エバンス症候群・MDS	貧血	死亡(敗血症)	357	
6	2007年3月	400	白除赤血球	Neg	8	女	80	肝細胞がん	貧血	死亡(原疾患)	38	
7	2006年11月	400	未白除 赤血球	Pos	7	男	80	肺炎	鉄欠乏性貧血	死亡 (MRSA肺炎・心不全)	7	白除フィルター未使用
8	2006年7月	400	未白除 赤血球	Neg	8	女	30	前置胎盤	帝王切開時の 出血	抗体陰性(ELISA)		白除フィルター未使用
9	2006年2月	400	未白除 赤血球	Pos	9	男	60	肝がん	静脈瘤からの 出血	死亡(原疾患)	35	白除フィルター使用

Pos: Positive  
Neg: Negative

III. 輸血による感染

TABLE 1. Patient, donor, and product characteristics involved in transfusion-transmitted *T. cruzi* infections

Reference, year, recipient location	Recipient condition	Other risk factors	Donor implicated	Donor origin	Products	Transfusion transmission
1. Grant et al., 1989, New York	Hodgkin's disease	No	Yes	Bolivia	PLTs	Definite
2. Leiby et al., 1999, Florida	Multiple myeloma	No	Yes	Chile	PLTs (whole blood)	Definite
3. Nickerson et al., 1989, Canada	Acute lymphoblastic leukemia	No	Yes	Paraguay	PLTs	Definite
4. Young et al., 2007, Rhode Island	Neuroblastoma	No	Yes	Bolivia	PLTs (irrad. & leuko.)	Definite
5. Kessler et al., 2010, New York	Unknown	No	Yes	Argentina	PLTs (irrad. & leuko. apheresis)	Definite
6. Kessler et al., 2010, New York	Unknown	No	Yes	Argentina	PLTs (leuko. apheresis)	Definite
7. Flores-Chavez et al., 2008, Madrid	Leukemia	No	Yes	Brazil	PLTs	Definite
8. Perez et al., 2008, Malaga	Aplastic anemia	No	Yes	Bolivia	PLTs	Definite
9. Perez et al., 2008, Malaga	Choroid plexus papilloma	No	Yes	Bolivia	PLTs	Definite
10. Abalo et al., 2007, Galicia	Unknown	No	Yes	Bolivia	PLTs	Definite
11. Ozaeta Orono et al., 2008, Basque	Unknown	No	Yes	Bolivia	PLTs	Definite
12. Lane et al., 2000, Canada	Promyelocytic leukemia	Travel to Mexico	Yes	Paraguay	Not defined (299 PLT units, 8 RBC units)	Probable
13. Geiseler et al., 1987, California	Leukemia	Travel to Mexico	Yes	Not stated	Not defined	Probable
14. Stramer et al., 2008, Tennessee	Pregnancy	Born in El Salvador	Yes	El Salvador	PLTs	Possible
15. Kirchhoff et al., 2006, Mexico	Unknown	Endemic region	Yes	Mexico	Fresh whole blood or PLTs	Possible
16. Kirchhoff et al., 2006, Mexico	Unknown	Endemic region	Yes	Mexico	Fresh whole blood or PLTs	Possible
17. Kirchhoff et al., 2006, Mexico	Unknown	Endemic region	Yes	Mexico	Fresh whole blood or PLTs	Possible
18. Kirchhoff et al., 2006, Mexico	Unknown	Endemic region	Yes	Mexico	Fresh whole blood or PLTs	Possible
19. Cimo et al., 1993, Texas	Colon cancer	Travel to Mexico	No	No donor identified	~500 RBC, PLT, and plasma units	Possible
20. Villaiba et al., 1992, Cordoba	Leukemia	No	No	No donor identified	20 products, not defined	Possible

\* Found on recipient tracing.  
Irrad. = irradiated; leuko. = leukoreduced.

IV. 海外における献血制限、検査の実施状況

国	献血制限	検査	遡及	出典
米国		スクリーニング検査として抗体検査を1回行い、陰性であれば可	○	FDA Guidance for Industry
カナダ	中南米での6ヵ月以上の滞在歴がある場合、本人、母又は祖母が中南米で出生した場合には、血小板製剤や凍結血漿には使用しない。	左記の該当者に対し抗体検査を実施	○	Canadian Blood Services Homepage
スペイン		流行地域で、本人が出生した、母が出生した、輸血を受けた供血者、流行地域で居住した供血者についてスクリーニング検査を実施	○	MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO Promoción de la donación de sangre II
英国	中南米での出生(本人又は母)、輸血、4週間以上農村部に居住又は就労の場合	最終曝露から6ヵ月以上経過し、認証された T.cruzi 抗体検査が陰性ならば可とも良い	不明	UKBTS & NIBSC Whole Blood and Components Donor Selection Guidelines
オーストラリア	流行地域で出生した、又は流行地域で輸血を受けた供血者からは分画原料のみ		不明	Australian Red Cross Blood Service Homepage
WHO	最終曝露から6ヵ月以内ならば献血延期。 検査しないのであれば永久制限	中南米での出生(本人又は母、母系祖母)、輸血、4週間以上農村部に居住又は就労した者について、最終曝露から6ヵ月以上経過し、認証された高感度の T.cruzi 抗体検査 (EIA 法) が陰性ならば可。	-	WHO Guidelines on Assessing Donor Suitability for Blood Donation

V. 海外で実施された検査、遡及調査の結果  
1. 米国：New York Blood Center の遡及調査結果

TRANSFUSION 2013;53:1083-1087

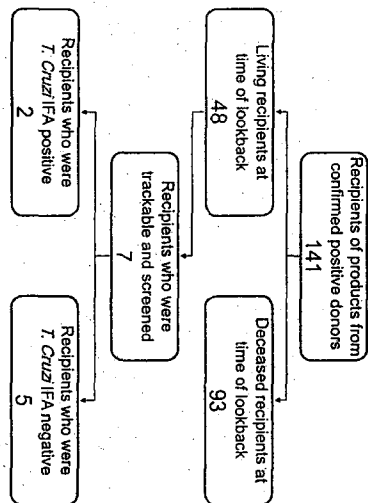


Fig. 1. Results of T. cruzi screen of recipients of products from T. cruzi confirmed-positive donors.

2. Canadian Blood Services の遡及調査結果

TRANSFUSION 2013;53:1706-1713.

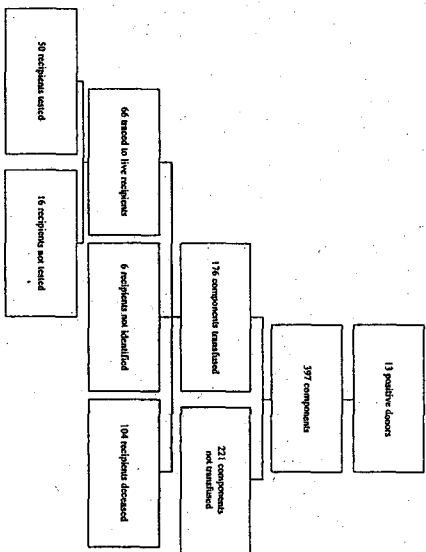


Fig. 1. Disposition of units prepared from donors who had tested positive for T. cruzi (the lookback investigation).

抗体陽性献血者 13 人中 11 人は中南米出身、残りの 2 名は母親が中南米出身で本人にも短期間の滞在歴があった。  
生存が確認された 66 名の受血者中、遡及調査が可能であった 50 名(赤血球:30、血小板:6、その他:14)はすべて陰性(PCR 陽性 3 を含む)であった。

3. England 及び West Wales における限定的スクリーニング検査結果

Safe Supplies: Completing the Picture  
Annual review from the NHS Blood and  
Transplant/PHE Epidemiology Unit, 2012

Table 2.5: Additional testing for anti-HBc, anti-*Trypanosoma cruzi*, anti-malaria and anti-West Nile virus in England and north Wales, 2012

Marker	No. donations tested	% Of all donations tested	No. repeat reactive at screening <sup>1</sup>	% Repeat reactive	No. confirmed positive <sup>2</sup>	% Confirmed positive
Anti-HBc <sup>1,2</sup>	32,606	1.56	106	0.33	40	0.12
Anti- <i>T. cruzi</i>	2,144	0.10	0	0.00	0	0.00
Anti-malaria	36,541	1.79	1345	3.68	453	1.24
West Nile virus NAT	30,000	1.47	0	0.00	0	0.00

1. Reactive at screening for anti-HBc and anti-HBs negative or <100 mIU/ml.  
2. Confirmed anti-HBc positive AND anti-HBs <100 mIU/ml.

2012 年は対象者 2,144 名を検査したが、陽性者は一人もいなかった。また、UK で 1998 年からこれまでに抗体陽性が確認された献血者は 3 名である。

4. フランスにおける限定的スクリーニング検査結果

2007 年 5 月から 2008 年 12 月まで 17 か所の血液センターで限定的スクリーニングを実施した。全献血者の 3.5% にあたる 163,740 名の血液を検査した結果、5 名が陽性であり、全員が流行地域の出身者であった。

VI. 疫学調査に用いた抗体検査法のバリデーション

No.	ID	背景	年	性別	年齢	国	T. cruzi 抗体検査				PCR
							ELISA オート	CLIA アポット	IFA in-house	イムノクロマト法(迅速検査) StatPak Inbios Inbios Plus	
1	Y.A		2000	F	62	Bolivia	Positive (0.300)	Positive (2.05)	x80	Positive	N.T
2	AK		2000	NA	NA	NA	Positive (0.394)	Positive (11.25)	>x160	Positive	N.T
3	M.O		2000	F	49	Brazil	Positive (1.954)	Positive (11.32)	>x160	Positive	N.T
4	S.U		2001	F	52	Bolivia	Positive (2.831)	Positive (14.54)	>x160	Positive	N.T
5	R.M.A	患者	2004	F	62	Brazil	Positive (Over)	Positive (11.69)	>x160	Positive	N.T
6	A.L.H	検体	2007	M	50	Bolivia	Positive (2.261)	Positive (12.62)	x80	Positive	N.T
7	D.M.S		2007	F	51	Brazil	Positive (2.412)	Positive (11.79)	x80	Positive	N.T
8	N.A.S		2009	NA	NA	NA	Positive (2.552)	Positive (12.04)	x256	Positive	Negative
9	A.S.S.		2010	M	55	Brazil	Positive (2.624)	Positive (10.77)	>x160	Positive	Positive
10	K.K		2010	M	59	Brazil	Positive (2.457)	Positive (11.46)	>x160	Positive	negative
11	Tc-1		2011	F	49	Bolivia	Positive (2.810)	Positive (14.62)	>x160	Positive	Positive
12	Tc-2		2011	M	13	Japan	Positive (3.130)	Positive (12.24)	x80	Positive	Negative
13	Tc-3	患者	2012	F	32	Bolivia	Positive (Over)	Positive (7.44)	x80	Positive	Positive
14	Tc-4	検体	2012	F	67	Brazil	Positive (3.404)	Positive (10.52)	x80	Positive	Positive
15	Tc-5		2012	F	53	Brazil	Positive (Over)	Positive (7.89)	x80	Positive	Positive
16	PMT204-01		NA	NA	NA	Honduras	Positive (1.189)	Positive (8.36)	x80	Positive	Negative
17	PMT204-02		NA	NA	NA	Argentina	Positive (1.196)	Positive (10.70)	x80	Positive	Positive
18	PMT204-03		NA	NA	NA	Honduras	Positive (0.943)	Positive (12.74)	x80	Positive	Positive
19	PMT204-04		NA	NA	NA	NA	Positive (2.340)	Positive (5.47)	x80	Positive	Positive
20	PMT204-05		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.446)	Positive (7.49)	x80	Positive	Positive
21	PMT204-06		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.427)	Positive (10.48)	>x160	Positive	Positive
22	PMT204-07		NA	NA	NA	Honduras	Positive (2.011)	Positive (5.51)	x80	Positive	Positive
23	PMT204-08		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.652)	Positive (7.90)	x80	Positive	Positive
24	PMT204-09		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (0.753)	Positive (8.82)	x80	Positive	Positive
25	PMT204-10	購入	NA	NA	NA	Mexico	Positive (0.894)	Positive (9.03)	x80	Positive	Positive
26	PMT204-11	パネル	NA	NA	NA	U.S.	Positive (1.143)	Positive (10.50)	x80	Positive	Positive
27	PMT204-12		NA	NA	NA	U.S.	Positive (1.154)	Positive (7.44)	x80	Positive	Positive
28	PMT204-14		NA	NA	NA	Honduras	Positive (2.193)	Positive (10.48)	>x160	Positive	Positive
29	PMT204-15		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.970)	Positive (5.51)	x80	Positive	Positive
30	PMT204-16		NA	NA	NA	Argentina	Positive (2.090)	Positive (1.61)	x80	Positive	Positive
31	PMT204-17		NA	NA	NA	Mexico	Positive (1.185)	Positive (7.90)	x80	Positive	Positive
32	PMT204-18		NA	NA	NA	Guatemala	Positive (1.029)	Positive (8.82)	x80	Positive	Positive
33	PMT204-19		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.178)	Positive (9.03)	x80	Positive	Positive
34	PMT204-20		NA	NA	NA	Nicaragua	Positive (1.890)	Positive (10.50)	x80	Positive	Positive
35	PMT204-21		NA	NA	NA	Guatemala	Positive (2.143)	Positive (10.50)	x80	Positive	Positive

PCR: 領域: 核タンパク質領域(反復配列)、検体量: 40 μL 相当 参考文献 Marcon et al. Diagn Microbiol Infect Dis 43:2002, 39-43

(OD値)

献血血液におけるシャーガス病に対する安全性対策

1. 本事例への対応

- (1) 献血者への連絡について
- 疫学調査の結果は、陰性・陽性に保わらずご本人に通知している。
  - 本件はご本人が直接、医療機関を受診され、主治医より治療に関する情報等をご本人に伝達された（ご本人了承のもと、主治医から情報あり）。

- (2) 輸血を受けた患者への対応について
- 遡及調査の結果は、以下のとおり（詳細は資料1で説明）。

死二例	抗体陽性	献血者		
		白濁赤血球	未白濁赤血球	生付例
5※3	0	3	2	
	抗体不明(同慶傳られず)	1※2	1※2	
	抗体陰性	5	2※2	1※2

※1: 供血保管検体はPCR陽性  
 ※2: 供血保管検体はPCR陰性  
 ※3: 死因は原疾患増悪3名(急性骨髄性白血病1名、肝がん2名)、敗血症(原疾患MS)1名、肺炎・心不全1名

2. 今後の方針

(1) 基本方針

平成24年10月以降の献血による血液製剤については、シャーガス病伝播に対する安全性は確保されている。しかし、平成24年10月より前の献血による輸血製剤について、感染の可能性がゼロとは言えない。  
 シャーガス病は無症候性潜伏期が長く、献血者が感染に気づかないまま献血したことも想定される。万が一、受血者の輸血感染が明らかになった場合には早期にその事実を把握し、必要に応じた治療や経過観察を行う必要がある。したがって、実施可能性を踏まえつつ過去の献血に対する調査を実施することが必要であると考える。

(2) 過去の献血に対する具体的な対応と検討事項

- ① 疫学調査(問診該当者への抗体検査)について、調査の効率化を工夫するとともに、目標症例数達成後も抗体検査の継続を検討。
- ② これまでの献血者の中南米出身者等の保管検体検査を可能な限り検討。

\*検査は米国等で承認されている抗体検査(Ortho and/or Abbott)を実施(なお、献血血液や製造工程中の検査に際して、必ずしも体外診断薬としての薬事承認は必要ない)。

(3) その他

この機会に改めて、医療機関に対し、血液製剤使用時の説明・同意や遡及調査への協力について広く周知を行う。

別添

献血血液におけるシャーガス病に対する安全対策

現行の安全対策(平成24年10月~)

問診で

- ① 中南米出身者
  - ② 母親が中南米出身者
  - ③ 中南米に4週間以上の滞在
- 該当者の献血は製造制限  
(血漿分画製剤の原料血漿のみ使用)

血液製剤の投与を受ける方への安全性は確保されていることから、当該安全対策を継続

過去の献血の安全評価

- ① 疫学調査(問診該当者への抗体検査)の強化、継続

<課題>

- 複数回献血者が限られるため
- ・調査に時間を要する(10年程度)
  - ・対象者全てを網羅できない

and/or

- ② 渡航歴該当者の保管検体による抗体検査(平成16年以降分について問診データあり)

<課題>

- ・中南米出身者が漏れる可能性
- ・対象製剤の種類
- ・献血者への連絡等

献血者  
40歳代男性  
(1例目)

複数回の献血歴



シャーガス病への  
安全対策の実施  
(平成24年10月)

中南米の出身者等の献血は、血漿分画製剤用の原料血漿のみを利用  
(血漿分画製剤は不活化によりシャーガス病の感染のおそれのないことを確認済)

併せて疫学調査として、献血時に  
同意を得た方の抗体検査を実施

平成25年  
6月  
今回献血  
シャーガス病  
抗体検査結果判明

原料血液

・血漿分画製剤用の  
原料血漿  
(不活化によりシャーガス病の感染  
のおそれのないことを確認済)

原料血液

・赤血球製剤  
・新鮮凍結血漿製剤

輸血された患者(11人)

投与

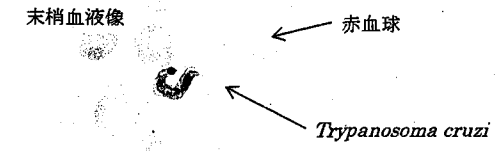
抗体検査結果判明後  
出荷不可

【遡及調査の結果】  
輸血によるシャーガス病の  
感染は確認されなかった。  
原疾患で死亡:5名  
抗体検査で陰性:5名  
高齢等のため検査拒否:1名

(参考)

シャーガス病とは

- 病原体：原虫トリパノソーマ・クルージ (*Trypanosoma cruzi*)



- 流行地域：中南米
- 媒介昆虫：サシガメ（中南米に生息するカメムシの一種）



\* 日本では、サシガメによる感染は考えにくい。

- 感染経路（主なもの）：
  - 1) 媒介昆虫であるサシガメの糞便を経由した暴露
  - 2) 母子感染
  - 3) 輸血や臓器移植による感染
- 症状：
  - ・ 急性期：感染数週間後に発熱、肝脾腫大等が見られる。
  - ・ 慢性期：10～20年間は無症候であるが、10～30%の患者が心疾患（不整脈、心肥大等）、消化器疾患（巨大結腸等）を発症。
- 治療：
  - ・ 治療薬：ベンズニダゾール又はニフルチモックス（本邦未承認）有効性にばらつきがあり、薬剤が有効なのは主に急性期である。

平成24年度第1回 安全技術調査会資料より抜粋  
画像：Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ホームページより引用

血液製剤のウイルスに対する安全性確保を目的とした核酸増幅検査 (NAT)  
の実施に関するガイドライン  
(改正案 新旧対照表)

改正案	旧
<p>1. ガイドラインの目的及び適用範囲</p> <p>1-1) 目的</p> <p>ウイルス遺伝子の検出法として用いられる核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Test、以下「NAT」という。)は、主として目的とするウイルス遺伝子の有無を陽性又は陰性として判定する定性的な検査手法であり、数コピーから数十コピーのウイルス遺伝子の検出が可能とされている。特に、このような微量のウイルス遺伝子の検出が要求される NAT をスクリーニング検査として用いる場合、検出感度等に係る精度管理が適切に行われていることが極めて重要である。</p> <p>本ガイドラインは、血液製剤の安全性確保を目的として NAT を行う場合において適切な精度管理が実施されるよう、検査精度の確保及び試験方法の標準化のための方策等に関する基本事項を示すことを目的とするものであり、「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日付け医薬発第1047号)」を補完するものとして位置付けられるものである。</p> <p>なお、血漿分画製剤の製造工程におけるウイルスクリアランスを評価する場合や国際あるいは国内ウイルス標準品から自社の標準品を作製する場合など、ウイルス遺伝子の定量的な検出にも NAT は利用されることがある。このため、本ガイドラインにおいては、</p>	<p>1. ガイドラインの目的及び適用範囲</p> <p>1-1) 目的</p> <p>ウイルス遺伝子の検出法として用いられる核酸増幅検査 (Nucleic Acid Amplification Test、以下「NAT」という。)は、目的とするウイルス遺伝子の有無を陽性又は陰性として判定する定性的な検査手法であり、数コピーから数十コピーのウイルス遺伝子の検出が可能とされている。特に、このような微量のウイルス遺伝子の検出が要求される NAT をスクリーニング検査として用いる場合、検出感度等に係る精度管理が適切に行われていることが極めて重要である。</p> <p>本ガイドラインは、血液製剤の安全性確保を目的として NAT を行う場合において適切な精度管理が実施されるよう、検査精度の確保及び試験方法の標準化のための方策等に関する基本事項を示すことを目的とするものであり、「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日付け医薬発第1047号)」を補完するものとして位置付けられるものである。</p> <p>なお、血漿分画製剤の製造工程におけるウイルスクリアランスを評価する場合や国際あるいは国内ウイルス標準品から自社の標準品を作製する場合など、ウイルス遺伝子の定量的な検出にも NAT は利用されることがある。このため、本ガイドラインにおいては、</p>

<p>NATは原則的に定性的な検査法として用いられるものとして記載しているが、必要に応じ定量的に用いる際に考慮すべき必要事項についても言及することとしている。</p> <p>1-2) 適用範囲</p> <p>本ガイドラインは、国内で使用されるすべての輸血用血液製剤及び血漿分画製剤に係るドナースクリーニング検査、原料血漿の製造工程への受入れ時の試験、さらには必要に応じて行われる血漿分画製剤の製造過程における工程内管理試験におけるウイルス検査として NAT を行う場合に適用されるものであるが、他のヒトあるいは動物から抽出した生物由来の医薬品についても参照することができる。また、対象となるウイルスは、主としてヒト免疫不全ウイルス (HIV)、C型肝炎ウイルス (HCV) 及び B型肝炎ウイルス (HBV) であるが、その他のウイルスについても試験系の開発や感度・精度のバリデーションに適用することができる。</p> <p>2. 検査精度の確保及び試験方法の標準化のための方策</p> <p>ウイルス遺伝子の検出を目的として定性試験である NAT を採用する場合、その分析法を検証するための重要な項目は特異性と検出感度である。特に、<u>プール血漿やミニプール血漿</u>のスクリーニング検査に NAT を採用する場合には、特異性と検出感度が一層重要なものとなる。特に、検査機関等において、NATを恒常的に実施し検査法として確立するには、ウイルス遺伝子の抽出、目的塩基配列の増幅、検出、定量、及びこれらを行うための機器の設定と試験に関する最適化した規</p>	<p>NATは原則的に定性的な検査法として用いられるものとして記載しているが、必要に応じ定量的に用いる際に考慮すべき必要事項についても言及することとしている。</p> <p>1-2) 適用範囲</p> <p>本ガイドラインは、国内で使用されるすべての輸血用血液製剤及び血漿分画製剤に係るドナースクリーニング検査、原料血漿の製造工程への受入れ時の試験、さらには必要に応じて行われる血漿分画製剤の製造過程における工程内管理試験や最終製品のウイルス検査として NAT を行う場合に適用されるものであるが、他のヒトあるいは動物から抽出した生物由来の医薬品についても参照することができる。また、主として対象となるウイルスは、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) とするが、その他のウイルスについても準用可能な点については参照することができる。</p> <p>2. 検査精度の確保及び試験方法の標準化のための方策</p> <p>ウイルス遺伝子の検出を目的として定性試験である NAT を採用する場合、その分析法を検証するための重要な項目は特異性と検出感度の2点である。特に、<u>プール血漿</u>のスクリーニング検査に NAT を採用する場合には、特異性と検出感度の確保はより一層重要なものとなる。特に、検査機関等において、NATを恒常的に実施し検査法として確立するには、ウイルス遺伝子の抽出、目的塩基配列の増幅、検出、定量、及びこれらを行うための機器の設定と試験に関する最適化した規</p>
--	--

格・基準を定めておく必要がある。

さらに、NATの場合、分析条件の小さな変動が結果に大きな影響を与えることもあるため、分析法の頑健性についても、分析条件を小さい範囲で変化させても測定値が影響されないという信頼性を示すことで評価する必要がある。具体的には、塩化マグネシウム、プライマー、dNTPのような試薬の濃度を小さい範囲で変動させて最適な条件を求めるなど、試験法を確立していく過程で示すことができる。市販キットを用いる場合には、これらのデータについては、試薬製造メーカーのデータをもって代えることができる。

頑健性を示すための具体的方法には、例えば陰性試料（目的とするウイルスが陰性のプール血漿、あるいは試験を行うのと同様の組成の試料）及び陽性試料（目的ウイルスが陰性の血漿プールあるいは試験を行うのと同様の組成の試料）に検出感度（95%の確率で検出されるウイルス量）の3倍量のウイルスをスパイク（添加）したものを、それぞれ少なくとも20検体を用いて試験を実施し、すべての陰性試料が陰性となり、すべての陽性試料が陽性となることによって示すことができる。ウイルス遺伝子の抽出前に超遠心を使用する方法などでは頑健性に関して特に注意を払う必要がある。この場合、可能であれば目的とするウイルスに対する特異的抗体を持たないが目的とするウイルス遺伝子について陽性を認める複数の血漿を使用して試験することにより示すことができる。

一方、一つのNAT反応系で複数のプライマー/プローブを同時に使用することにより複数のウイルスや遺伝子構造の大きく異なる

格・基準を定めておく必要がある。

さらに、NATの場合、分析条件の小さな変動が結果に大きな影響を与えることもあるため、分析法の頑健性についても、分析条件を小さい範囲で変化させても測定値が影響されないという信頼性を示すことで評価する必要がある。具体的には、塩化マグネシウム、プライマー、dNTPのような試薬の濃度を小さい範囲で変動させて最適な条件を求めるなど、試験する方法を確立していく過程で示すことができる。市販キットを用いる場合には、これらのデータについては、試薬製造メーカーのデータをもって代えることができる。

具体的に頑健性を示すためには、陰性試料（目的とするウイルスが陰性のプール血漿、あるいは試験を行うのと同様の組成の試料）及び陽性試料（目的ウイルスが陰性の血漿プールあるいは試験を行うのと同様の組成の試料）に検出感度（95%の確率で検出されるウイルス量）の3倍量のウイルスをスパイク（添加）したものを、それぞれ少なくとも20検体を用いて試験を実施し、すべての陰性試料が陰性となり、すべての陽性試料が陽性となることによって示すことができる。ウイルス遺伝子の抽出前に超遠心を使用する方法などでは頑健性に関して特に注意を払う必要がある。この場合、可能であれば目的とするウイルスに対する特異的抗体を持たないが目的とするウイルス遺伝子について陽性を認める複数の血漿を使用して試験することにより示すことができる。

る複数のジェノタイプを同時に検出するマルチプレックス NAT が実施されることも多い。マルチプレックス NAT では、複数のプライマー/プローブを使用することから温度やプライマー濃度などの増幅条件の最適化や非特異反応防止のための条件設定が煩雑とされている。この場合、個々のウイルスやジェノタイプごとに検出感度等のバリデーションが十分になされている必要がある。また、対象とする検体に複数のウイルスが存在する場合、NATの増幅反応でdNTPの取り込みで競合が起きる可能性があり、目的とするウイルス全てにたいして十分な検出力を持つつかについても検討を行っておくこと。

またマルチプレックス NAT で陽性反応が出た場合のウイルス種確認のための試験法を規定しておく必要がある。

2-1) 施設・設備の整備等に関する事項

NATは、数分子から数十分子のウイルス遺伝子を検出できるため、増幅産物による汚染等に細心の注意を払う必要がある。このため、NATに用いる施設については、原則として下記の条件を満たしていることが望まれる。(※1)

(1) 試薬の保管場所及び試薬の調製場所可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。

(2) 核酸抽出を行う場所可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。

(3) 核酸増幅を行う場所  
可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。

2-1) 施設・設備の整備等に関する事項

NATは、数コピーから数十コピーのウイルス遺伝子を検出できるため、増幅産物による汚染等に細心の注意を払う必要がある。このため、NATに用いる施設については、原則として下記の条件を満たしていることが望まれる。(※1)

(1) 核酸抽出を行う場所  
可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。

(2) 試薬の保管場所及び試薬の調製場所  
可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。

(3) 核酸増幅を行う場所  
可能な限り独立した施設ないしは設備を用いて行うこと。



<p>(4) 増幅産物の検出を行う場所 増幅前の試料を取り扱う部屋と増幅産物を取り扱う部屋とを区別すること。</p> <p><u>一方、NAT に用いる緩衝液、酵素、プライマー／プローブ等をあらかじめ混合した調製済み試液を使用したり、さらにその試液を反応容器に充填してキット化された製品が広く利用されるようになってきている。このようなキット製品と閉鎖系のウイルスゲノムの自動抽出装置や自動反応装置を利用して NAT を行う場合には、上記のような独立した施設・設備を必ずしも使用する必要はない。但し、このような自動反応装置を使う場合であっても機器からの廃液等からの汚染についても十分考慮すること。特に複数の機器を同時に使用している場合、機器間の交差汚染に対して十分な対策をとっておくことが求められる。</u></p>	<p>(4) 増幅産物の検出を行う場所 増幅前の試料を取り扱う部屋と増幅産物を取り扱う部屋とを区別すること。</p>
<p>また、NAT では、感染性のある標準品や陽性試料を取り扱うことから、試験・検査は、製造区域とは明確に区別された場所で行うことが必要である。</p> <p>2-2) 機器、器具の保全、管理に関する事項 ピペット、サーマルサイクラーの校正等、機器操作による検査結果の変動に関して評価を行うこと。この評価に加え、分析法全体の有効性と信頼性について評価を行うこと（システム適合性試験）。また、重要な装置（例えば自動抽出機やサーマルサイクラーなど）を何台か使用する場合、検査精度の確保及び試験方法の標準化に準じ各装置のパリデーションを行っておくこと。<u>機器のシステム適合性としては、検出の確認や検出の再</u></p>	<p>また、NAT では、感染性のある標準品や陽性試料を取り扱うことから、試験・検査は、製造区域とは明確に区別された場所で行うことが必要である。</p> <p>2-2) 機器、器具の保全、管理に関する事項 ピペット、サーマルサイクラーの校正等、機器操作による検査結果の変動に関して評価を行うこと。この評価に加え、分析法全体の有効性と信頼性について評価を行うこと（システム適合性試験）。また、重要な装置（例えば自動抽出機やサーマルサイクラーなど）を何台か使用する場合、検査精度の確保及び試験方法の標準化に準じ各装置のパリデーションを行っておくこと。</p>

<p><u>現性があげられる。</u></p> <p>2-3) (被験) 検体の移送・保管、試薬の保管・管理に関する事項 (1) 検体の移送・保管に関する事項 検体の移送あるいは保管中の温度等が NAT の結果に与える影響についてあらかじめ評価 をしておくこと。また得られた結果に基づいて、移送や保存中の温度等について条件設定をしておくこと。 また凍結保存を行う場合には、凍結融解が NAT の結果に及ぼす影響について評価しておくこと。</p> <p>(2) 試薬の保管・管理に関する事項 核酸の抽出や NAT に用いる試薬について、後述する品質確保の他、保存期間中の安定性について評価を行いその実測値に基づいて保存条件を決めておくこと。</p> <p>市販キットを使用する場合は、試薬製造メーカーのデータをもって代えることができるが、<u>キット内容が変更された場合に変更内容の情報提供がされる対策が求められる。また必要に応じて性能の確認を行うべきである。</u> (*2)</p> <p>2-4) 核酸の抽出・増幅及び増幅産物の検出に関する事項 (1) 抽出に関する事項 スパイク実験等により、用いる抽出法について評価を行うこと。 市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることもできるが、<u>キットの性能通りの抽出が行えること</u></p>	<p>2-3) (被験) 検体の移送・保管、試薬の保管・管理に関する事項 (1) 検体の移送・保管に関する事項 検体の移送あるいは保管中の温度等が NAT の結果に与える影響についてあらかじめ評価 をしておくこと。また得られた結果に基づいて、移送や保存中の温度等について条件設定をしておくこと。 また凍結保存を行う場合には、凍結融解が NAT の結果に及ぼす影響について評価しておくこと。</p> <p>(2) 試薬の保管・管理に関する事項 核酸の抽出や NAT に用いる試薬について、後述する品質確保の他、保存期間中の安定性について評価を行いその実測値に基づいて保存条件を決めておくこと。</p> <p>市販キットを使用する場合は、試薬製造メーカーのデータをもって代えることができる。 (*2)</p> <p>2-4) 核酸の抽出・増幅及び増幅産物の検出に関する事項 (1) 抽出に関する事項 スパイク実験等により、用いる抽出法について評価を行うこと。 市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができる。</p>
--	---

を確認しておく必要がある。またキット内容が変更された場合に変更内容に関する情報が得られるような対策が求められる。

(2) プライマー及びプローブに関する事項  
プライマー及びプローブ（以下「プライマー等」という。）は核酸検出系の中心的役割を果たしており、その品質が NAT の重要な要素となっている。このため、選択したプライマー等の科学的合理性を説明できることが必要であり、プライマー等の大きさ、GC 含量、Tm 値、想定されるヘアピン構造や 2 次構造についての情報を明らかにしておくとともに、次のような情報も明らかにしておくこと。

- ・ 目的とするウイルス遺伝子 (亜) 型 (ジェノタイプ) 等 (\*5) への対処として、採用しようとしている NAT が目的とするウイルスについてできる限り多くのサブタイプ/バリエーションを検出できるようにデザインされていることを示す情報。
- ・ 検出しようとするウイルス遺伝子の最も共通する配列の選択等、どのように複数のサブタイプ/バリエーションを検出できるようにしているのかを説明する情報。
- ・ 使用濃度等の条件設定に関する情報

血清学的試験により陽性となった検体を含めて陽性検体のウイルスゲノムの解析を適宜実施することが有用である。ウイルスゲノムの変異を検出した場合には、使用しているプライマー/プローブによる検出能について再評価を行うことが求められる。また必要に応じてプライマー/プローブの再設計を考慮すること。例えば複

(2) プライマー及びプローブに関する事項  
プライマー及びプローブ（以下「プライマー等」という。）は核酸検出系の中心的役割を果たしており、その品質が NAT の重要な要素となっている。このため、選択したプライマー等の科学的合理性を説明できることが必要であり、プライマー等の大きさ、GC 含量、Tm 値、想定されるヘアピン構造や 2 次構造についての情報を明らかにしておくとともに、次のような情報も明らかにしておくこと。

- ・ 目的とするウイルス遺伝子 (亜) 型 (ジェノタイプ) 等 (\*5) への対処として、採用しようとしている NAT が目的とするウイルスについてできる限り多くのサブタイプ/バリエーションを検出できるようにデザインされていることを示す情報。
- ・ 検出しようとするウイルス遺伝子の最も共通する配列の選択等、どのように複数のサブタイプ/バリエーションを検出できるようにしているのかを説明する情報。
- ・ 使用濃度等の条件設定に関する情報

数の遺伝子配列をターゲットとする Dual target PCR などとも考慮すること。

市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができるが、キットの性能通りの感度でウイルスゲノムの検出が可能であることを確認しておくことが求められる。またキット内容が変更された場合に変更内容に関する情報が得られるような対策が求められる。

(3) プライマー等の純度、ロット間差等の品質の確保に関する事項

プライマー等の純度について適切な測定法を用いて解析し、解析結果を示すとともに、必要に応じてその規格値を定めておくこと。さらに、プライマー等の最適値について、段階的希釈法での検出能を指標とするなどして解析するとともに、ロット間の一定性についての情報や、複数のロットの合成プライマー等の特性解析結果やイールド等についての詳細な情報を明らかにしておくこと (\*3)。なお、プライマー等の化学修飾を行う場合には、その詳細に係るデータを含む説明資料を作成しておくこと。

市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができるが、キット内容が変更された場合に変更内容に関する情報が得られるような対策が求められる。

(4) 使用する酵素の品質の確保に関する事項

NAT に用いるすべての酵素について、その由来と機能を明らかにしておくこと。酵素の

市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができる

(3) プライマー等の純度、ロット間差等の品質の確保に関する事項

プライマー等の純度について適切な測定法を用いて解析し、解析結果を示すとともに、必要に応じてその規格値を定めておくこと。さらに、プライマー等の最適値について、段階的希釈法での検出能を指標とするなどして解析するとともに、ロット間の一定性についての情報や、複数のロットの合成プライマー等の特性解析結果やイールド等についての詳細な情報を明らかにしておくこと (\*3)。なお、プライマー等の化学修飾を行う場合には、その詳細に係るデータを含む説明資料を作成しておくこと。

市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができる。

(4) 使用する酵素の品質の確保に関する事項

NAT に用いるすべての酵素について、その由来と機能を明らかにしておくこと。酵素の

<p>純度、力価、比活性について受入れ規格を定めておくこと。調製した酵素について、エクソヌクレアーゼ活性、DNA 及び RNA 依存性のポリメラーゼ活性等を明らかにしておくこと。市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができる。</p> <p>(5) 受入れ基準の設定 試薬や反応液の受入れ規格を、適切な評価に基づいて作成しておくこと。</p> <p>2-5) 試験の最適化と特異性の確認、非特異的反應の除去に関する事項</p> <p>(1) 特異性の確認(目的とするウイルス遺伝子の検出)</p> <p>NAT における特異性とは、試料中に共存すると考えられる物質の存在下で、目的とする<u>ウイルス遺伝子</u>を確実に検出する能力をいう。NAT の特異性は、プライマー等の選択、プローブの選択(最終産物の検出に関する)、試験条件の厳密さ(増幅及び検出工程の両方)に依存している。プライマー等をデザインする際には、用いるプライマー等が目的とする<u>標的とする核酸配列</u>を特異的に検出できるとする根拠を示せること。</p> <p>さらに、検出しようとする<u>ウイルス遺伝子</u>の配列については、遺伝的によく保存されている配列が用いられる。検出しようとする<u>ウイルス遺伝子の配列</u>、GC 含量の程度、さらには長さなどについて科学的合理性を説明できる必要がある。また、複数種のジェノタイプを検出できる根拠を、説明できること。定量的なアッセイを行う場合には、プライマー等のデザインと定量のための標準品の性質</p>	<p>純度、力価、比活性について受入れ規格を定めておくこと。調製した酵素について、エクソヌクレアーゼ活性、DNA 及び RNA 依存性のポリメラーゼ活性等を明らかにしておくこと。市販の試薬を用いる場合には、試薬メーカーによる解析結果をもって代えることができる。</p> <p>(5) 受入れ基準の設定 試薬や反応液の受入れ規格を、適切な評価に基づいて作成しておくこと。</p> <p>2-5) 試験の最適化と特異性の確認、非特異的反應の除去に関する事項</p> <p>(1) 特異性の確認(目的とする遺伝子の検出)</p> <p>NAT における特異性とは、試料中に共存すると考えられる物質の存在下で、目的とする核酸を確実に検出する能力をいう。NAT の特異性は、プライマー等の選択、プローブの選択(最終産物の検出に関する)、試験条件の厳密さ(増幅及び検出工程の両方)に依存している。プライマー等をデザインする際には、用いるプライマー等が目的とする<u>ウイルス遺伝子のみ</u>を検出できるとする根拠を示せること。</p> <p>さらに、検出しようとする核酸の配列については、遺伝的によく保存されている配列が用いられる。検出しようとする核酸の配列、GC 含量の程度、さらには長さなどについて科学的合理性を説明できる必要がある。また、複数種のジェノタイプを検出できる根拠を、説明できること。定量的なアッセイを行う場合には、プライマー等のデザインと定量のための標準品の性質について説明できる</p>
---	--

<p>質について説明できること。(*4)</p> <p>(2) 交差反応性(非特異的反應)の排除 類似ウイルスへの交差反応性の可能性についても特に注意すること。この場合、公開されているデータバンクにより、選んだ全ての配列をデータ検索する方法が有効である。さらに、解析に用いたソフト、解析条件についても説明できること。なお、多くの場合、プライマー等を設計する際には、遺伝的によく保存されているウイルス遺伝子の領域が用いられる。(*4)</p> <p>(3) 増幅産物の特異性の確認 <u>増幅産物が目的としたものであることを2段 PCR、制限酵素マッピング、配列解析、増幅産物の分子サイズ、特異的なプローブを用いたハイブリダイゼーションなどにより確認する必要がある。</u> NAT により目的とするウイルスの種々の遺伝子型を検出できる能力はプライマー等、反応条件に依存する。これは<u>適切な参照パネル</u>を使用することによって証明すること。 <u>プライマー・プローブが非特異的な反應を示さないことを評価するために、例えば陰性の血漿又はミニプール血漿、100 検体を対象とするか、あるいは可能な限り多くの陰性検体を対象として試験を実施し、陰性結果が得られることを確認し、記録を保存しておくこと。またリアルタイム PCR による NAT ではできる限り多くの陰性血漿ないしは陰性ミニプール血漿を用いて評価を行い、後述するカットオフ値の妥当性を示すこと。</u></p> <p>・ウイルス遺伝子(亜)型(ジェノタイプ)等(*5)に対する検出感度</p>	<p>こと。(*4)</p> <p>(2) 交差反応性(非特異的反應)の除去 類似ウイルスへの交差反応性の可能性についても特に注意すること。この場合、公開されているデータバンクにより、選んだ全ての配列をデータ検索する方法が有効である。さらに、解析に用いたソフト、解析条件についても説明できること。なお、多くの場合、プライマー等を設計する際には、遺伝的によく保存されているウイルス遺伝子の領域が用いられる。(*4)</p> <p>(3) 増幅産物が特異的である確認 増幅した産物は、ネステッド・プライマーによる増幅、制限酵素による解析、シーケンシングあるいは特異的なプローブによるハイブリダイゼーション等の方法によって確実に同定できることを示すこと。 NAT により目的とするウイルスの種々の遺伝子型を検出できる能力はプライマー等、反応条件に依存する。これは<u>適当な参照パネル</u>を使用することによって証明すること。 分析法の特異性をバリデートするために目的とするウイルスについて陰性の血漿又はミニプール血漿を少なくとも 100 検体を試験し、陰性であることを確認し、記録を保存しておくこと。</p> <p>・ウイルス遺伝子(亜)型(ジェノタイプ)等(*5)に対する検出感度</p>
---	--

複数のジェノタイプ等のウイルスパネルを用いて試験を行い、各ジェノタイプ等に対してどれほどの検出能があるか評価しておくべきである。ウイルスパネルの選択にあたってはウイルスの分布と流行に関する地理的な疫学データ等を参照すること。(\*4)

## 2-6) 検出感度に関する事項

### (1) 検出感度

検出感度とは、試料中に含まれる目的ウイルス遺伝子の検出可能な最低の量で、定量できるとは限らない量のことをいう。NATによるウイルス否定試験は通常定性試験であって、結果は陰性が陽性のいずれかである。NATでは95%の確率で検出される検体一定量あたりのウイルス遺伝子の最低量である陽性カットオフ値を検出感度として設定する。検出感度は、検体中のウイルス遺伝子の分布や酵素の効率のような因子により影響され、個々のウイルス NAT でそれぞれの検出感度が存在する。

### (2) 検出感度の求め方

#### ・希釈系列の作製

標準品の希釈系列を作製すること。希釈液の数を処理しやすい数にするためには、予備試験(例えば指数系列での段階的な希釈液を作製するなど)を行い予備的な陽性検出感度値(すなわち陽性シグナルが得られる最大希釈倍率)を決定する。本試験の希釈範囲は、予備的な検出感度値付近を選択する(希釈液として陰性血漿を用い、希釈率として0.5logまたはそれ以下を使用する。)。あるいはバリデートされた定量的 NAT を用いることも可能である。95%の確率で検出されるウイルス遺伝子の量は適切な統計的な手法等によ

複数のジェノタイプ等のウイルスパネルを用いて試験を行い、各ジェノタイプ等に対してどれほどの検出能があるか評価しておくべきである。ウイルスパネルの選択にあたってはウイルスの分布と流行に関する地理的な疫学データ等を参照すること。(\*4)

## 2-6) 検出感度に関する事項

### (1) 検出感度

検出感度とは、試料中に含まれる目的ウイルス遺伝子の検出可能な最低の量で、定量できるとは限らない量のことをいう。NATによるウイルス否定試験は通常定性試験であって、結果は陰性が陽性のいずれかである。NATでは95%の確率で検出される検体一定量あたりのウイルス遺伝子の最低量である陽性カットオフ値を検出感度として設定する。検出感度は、検体中のウイルス遺伝子の分布や酵素の効率のような因子により影響され、個々のウイルス NAT でそれぞれの検出感度が存在する。

### (2) 検出感度の求め方

#### ・希釈系列の作製

標準品の希釈系列を作製すること。希釈液の数を処理しやすい数にするためには、予備試験(例えば指数段階的に希釈を作製するなど)を行い予備的な陽性検出感度値(すなわち陽性シグナルが得られる最大希釈倍率)を決定する。希釈範囲は、予備的な検出感度値付近を選択する(希釈液として陰性血漿を用い、希釈率として0.5logまたはそれ以下を使用する。)。あるいはバリデートされた定量的 NAT を用いることも可能である。95%の確率で検出されるウイルス遺伝子の量は適切な統計的な手法等により算出し、その妥当

り算出し、その妥当性について説明できること。

検出感度を求めるためのウイルス標準品等の希釈では、通常の被検検体からの抽出と同じ条件での抽出を行うために、例えば検体が血漿であれば陰性血漿を用いた希釈系列の作製を行う必要がある。

NATにおいては、各試験の精度や感度を管理するためには標準品あるいは標準物質(参照品)が必須である。通常、NATの開発過程において、ウイルス濃縮、遺伝子の抽出、増幅、ハイブリダイゼーション、定量、汚染をモニターするためには、ウイルス標準品又は参照品、ランコントロールを用いた解析を行う必要がある。

ランコントロールとしては、95%の確率で検出される検出感度の3倍量のウイルスを含む陽性コントロール(strikethrough:標準検体)を用いることが推奨される。試験では、この陽性コントロール(strikethrough:標準検体)は必ず陽性にならなければならない。このように陽性コントロール(strikethrough:標準検体)を用いることにより、各試験の成立をモニターすることが可能となる。

一方、NAT関連技術の向上によりNATでのウイルス検出が非常に高感度化されてきているため、95%の確率で検出される検出感度の3倍量のウイルスを含むランコントロールは極めて低濃度で調製が容易でない場合もある。このためにランコントロールの設定として、例えばHBV、HCV、HIVを対象としたNATで検出感度が極めて高いウイルスに関しては原則的に100IU/mL以下で、かつ再現性良く試験が成立する最小のウイルス標準検体をランコントロールとして設定する

性について説明できること。

NATにおいては、各試験の精度や感度を管理するためには標準品あるいは標準物質(参照品)が必須である。通常、NATの開発過程における、ウイルス濃縮、遺伝子の抽出、増幅、ハイブリダイゼーション、定量、汚染をモニターするための標準品又は参照品、ランコントロールを用いた解析を行う必要がある。

ランコントロールにおいては、95%の確率で検出される検出感度の3倍量のウイルスを含む陽性コントロール(strikethrough:標準検体)を用いることが推奨される。試験では、この陽性コントロール(strikethrough:標準検体)は必ず陽性にならなければならない。このように陽性コントロール(strikethrough:標準検体)を用いることにより、各試験の成立をモニターすることが可能となる。

<p>ことも可能である。</p> <p>・3回以上の独立した試験の実施 少なくとも3つの独立した希釈系列を用い、十分な回数の試験を繰り返し、各希釈段階での総試験回数が24になるように試験を実施する。例えば、3つの希釈系列を別々の日に8回行う、4つの希釈系列を別々の日に6回行う、6つの希釈系列を別々の日に4回行うなどである。これらの結果は試験法の日差変動を示す役目も果たしている。</p> <p>・使用する標準品 ① 国際標準品、 ② 国際標準品とのデータの互換性が保証された国内標準品 ③ 国際標準品又は国内標準品に対して校正された自社標準物質等（参照品）のいずれかを使用すること。</p> <p>バリデーション試験が実施された自動抽出装置や自動反応装置を用いる場合には、機器の製造メーカーが実施したバリデーション試験を引用することも可能であるが、導入に当たっては各施設で機器の性能が担保されていることを確認する試験を行う必要がある。</p> <p>2-7) 交差汚染がないことの評価</p>	<p>・3回以上の独立した試験の実施 少なくとも3つの独立した希釈系列を用い、十分な回数の試験を繰り返し、各希釈段階での総試験回数が24になるように試験を実施する。例えば、3つの希釈系列を別々の日に8回行う、4つの希釈系列を別々の日に6回行う、6つの希釈系列を別々の日に4回行うなどである。これらの結果は試験法の日差変動を示す役目も果たしている。</p> <p>交差汚染が防止できていることを示すために、陰性プール血漿と高い濃度で目的とするウイルスをスパイクした陰性プール血漿（濃度としては95%の確率で検出されるウイルス量の100倍量以上）を、少なくとも20検体をランダムに配置するなどして、試験することにより確認しておくこと。（*6）</p> <p>・使用する標準品 ① 国際標準品、 ② 国際標準品とのデータの互換性が保証された国内標準品 ③ 国際標準品又は国内標準品とのデータの互換性が保証された自社標準物質等（参照品）のいずれかを使用すること。</p>
---	---

<p><u>交差汚染が防止できていることを示すために、陰性プール血漿と陰性プール血漿に高い濃度で目的とするウイルスをスパイクした陽性検体（濃度としては95%の確率で検出されるウイルス量の100倍量以上）について、少なくとも20検体をランダムに配置するなどして、試験することにより確認しておくこと。（*6）</u></p> <p>2-8) 判定基準の設定に関する事項 (1) 陽性及び陰性の判定基準の文書化 陽性及び陰性の判定基準を文書化しておく必要がある。 (2) 再試験を行う時の基準及び判定基準の文書化 再試験を行うときの基準、再試験での判定基準についても文書化しておく必要がある。<u>例えばミニプールで陽性反応を検出したにもかかわらず個別検体では全て陰性であった場合の対応について明確にしておくこと。</u></p> <p>2-9) 従事者の技術の標準化と向上に関する事項 NATは、数コピーから数十コピー（*7）のウイルス遺伝子の検出が可能とされる高感度検査であるため、操作中の汚染やピペット操作や試験チューブの開閉等を含め従事者の技能がその試験の成否を大きく左右する。市販のキットを試験法の一部または全てに使用する場合で、キットの製造元で実施されたバリデーション資料がある場合はユーザーによるバリデーションデータに加えることができる。しかし、その目的に応じたキットの性能を示す必要がある。 例えば、二人以上の者が試験を実施する場合、試験者ごとに、目的とするウイルスの陽</p>	<p>2-7) 判定基準の設定に関する事項 (1) 陽性及び陰性の判定基準の文書化 陽性及び陰性の判定基準を文書化しておく必要がある。 (2) 再試験を行う時の基準及び判定基準の文書化 再試験を行うときの基準、再試験での判定基準についても文書化しておく必要がある。</p> <p>2-8) 従事者の技術の標準化と向上に関する事項 NATは、数コピーから数十コピー（*7）のウイルス遺伝子の検出が可能とされる高感度検査であるため、操作中の汚染やピペット操作や試験チューブの開閉等を含め従事者の技能がその試験の成否を大きく左右する。市販のキットを試験法の一部または全てに使用する場合で、キットの製造元で実施されたバリデーション資料がある場合はユーザーによるバリデーションデータに加えることができる。しかし、その目的に応じたキットの性能を示す必要がある。 例えば、二人以上の者が試験を実施する場合、試験者ごとに、目的とするウイルスを、</p>
--	--

<p>性コントロール（95%の確率で検出される検出感度の3倍量の標準品あるいは標準物質等を陰性プール血漿あるいは試験を行うのと同様の組成の陰性試料にスパイクしたものの）について試験を実施すること。この試験（8本の試験検体）を別々の日に3回繰り返すこと（すなわちのべ3日の試験により計24試験が実施されることになる）。その結果が全て陽性になることを確認し、結果を保存しておくこと。</p>	<p>95%の確率で検出される3倍量の標準品あるいは標準物質等をスパイクした陰性プール血漿あるいは試験を行うのと同様の組成の陰性試料について試験を実施すること。この試験（8本の試験検体）を別々の日に3回繰り返すこと（すなわちのべ3日の試験により計24試験が実施されることになる）。その結果が全て陽性になることを確認し、結果を保存しておくこと。</p>
<p>(1) 作業手順の標準化と作業手順書の作成 NATは分析法のバリデーションや試験結果そのものが種々の要因の影響をうけ易いので、試験操作法を標準化し、正確な作業手順書を作成すること。作業手順書には以下の項目を含むものとする。</p>	<p>(1) 作業手順の標準化と作業手順書の作成 NATのような試験は、分析法のバリデーションや試験結果そのものが種々の要因の影響をうけ易いので、試験操作法を標準化し、正確な作業手順書を作成すること。作業手順書は以下の項目を含むものとする。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ サンプルングの方法（容器の種類等）</li> <li>・ ミニプールの調製方法</li> <li>・ 試験までの保存条件</li> <li>・ 交叉汚染やウイルス遺伝子・試薬・標準検体（陽性コントロール）の劣化を防止するための試験条件の正確な記述</li> <li>・ 使用する装置の正確な記述</li> <li>・ 統計解析を含む結果の詳細な計算式</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ サンプルングの方法（容器の種類等）</li> <li>・ ミニプールの調製方法</li> <li>・ 試験までの保存条件</li> <li>・ 交叉汚染やウイルス遺伝子・試薬・標準検体の劣化を防止するための試験条件の正確な記述</li> <li>・ 使用する装置の正確な記述</li> <li>・ 統計解析を含む結果の詳細な計算式</li> </ul>
<p>(2) 検査従事者を対象とした教育・訓練、技能検査の実施 NATの恒常性を担保するには検査従事者の教育と技能向上が非常に重要である。NAT従事者に対して教育・訓練を行うとともに必要に応じて定期的にその技能検査を行うことが推奨される。</p>	<p>(2) 検査従事者を対象とした教育・訓練、技能検査の実施 NATの恒常性を担保するには検査従事者の教育と技能向上が非常に重要である。NAT従事者に対して教育・訓練を行うとともに必要に応じて定期的にその技能検査を行うことが推奨される。</p>
<p>(3) 作業記録の作成、保管・管理</p>	<p>(3) 作業記録の作成、保管・管理</p>

<p>作業記録を作成し、必要に応じ照会できるように必要な期間にわたって適切に保管・管理を行うこと。</p>	<p>作業記録を作成し、必要に応じ照会できるように必要な期間にわたって適切に保管・管理を行うこと。</p>
<p>2-10) 汚染防止に関する事項</p>	<p>2-9) 汚染防止に関する事項</p>
<p>(1) 試験操作中の器具などを介した汚染の防止策</p>	<p>(1) 試験操作中の器具などを介した汚染の防止策</p>
<p>試験操作中において器具などを介した汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>	<p>試験操作中において器具などを介した汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>
<p>(2) 着衣、履物等を介した汚染拡大の防止策 着衣、履物等を介した汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>	<p>(2) 着衣、履物等を介した汚染拡大の防止策 着衣、履物等を介した汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>
<p>(3) 増幅産物の飛散等による汚染の防止策 増幅産物の飛散による汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>	<p>(3) 増幅産物の飛散等による汚染の防止策 増幅産物の飛散による汚染の防止策を講じておく必要がある。</p>
<p><u>バリデーション試験が実施された自動抽出装置や自動反応装置を用いることにより閉鎖系としてウイルスゲノムの抽出・増幅・検出が行える場合には、これらの対応が必ずしも必要というわけではない。ただしそれ以外に、不測の事態・不具合が起こったとき等、機器の性能が担保されていることを確認すること。また、このような自動反応装置を使う場合であっても機器からの廃液等からの汚染についても十分考慮すること。特に複数の機器を同時に使用している場合、機器間の交差汚染に対して十分な対策をとっておくことが求められる。</u></p>	
<p>3. 試験、検出結果の意義づけ</p>	<p>3. 試験、検出結果の意義づけ</p>
<p>3-1) 「陽性」と判定した結果の意義 NATで「陽性」と判定した際に、取るべき手順を文書化しておくこと。</p>	<p>3-1) 「陽性」と判定した結果の意義 NATで「陽性」と判定した際に、取るべき手順を文書化しておくこと。</p>
<p>3-2) 「陰性」と判定した結果の意義</p>	<p>3-2) 「陰性」と判定した結果の意義</p>

<p>NATで「陰性」と判定した結果について、検出限界を考慮したその意義を考察しておくこと。また、他の事由から結果が偽陰性の可能性がでてきた場合、取るべき手順を文書化しておくこと。</p>	<p>NATで「陰性」と判定した結果について、検出限界を考慮したその意義を考察しておくこと。また、他の事由から結果が偽陰性の可能性がでてきた場合、取るべき手順を文書化しておくこと。</p>
<p>3-3)必要とされる検出限界値 (*8) について必要とされる検出限界値については、対象となるウイルス毎に別途に示す。</p>	<p>3-3)必要とされる検出限界値 (*8) について必要とされる検出限界値については、対象となるウイルス毎に別途に示す。</p>
<p>4. 新技術の導入に関する事項 NAT 及び NAT 関連技術の進歩は急速であるため、可能な限り最新の科学的水準に基づいた技術導入を図ること。なお、その際には、導入される新技術について適切な評価を行っておくこと。</p>	<p>4. 新技術の導入に関する事項 NAT 及び NAT 関連技術の進歩は急速であるため、可能な限り最新の科学的水準に基づいた技術導入を図ること。なお、その際には、導入される新技術について適切な評価を行っておくこと。</p>
<p>(付 録) 【用語集】 ○ 標準品 国際的ないしは国内の公機関によって策定された国際標準品あるいは国内標準品 ○ 標準物質 (参照品) 標準品に対して校正された標準となる物質</p>	<p>(付 録) 【用語集】 ○ 標準品 国際的ないしは国内の公機関によって策定された国際標準品あるいは国内標準品 ○ 標準物質 (参照品) 標準品に対して校正された標準となる物質</p>
<p>注意事項*1 「原則として下記の条件を満たしていることが望まれる」とは、自動化された閉鎖系での抽出装置を用いるなど、交差汚染を防ぐ装置が用いられていたり、調製済みのキット製品等が採用されている場合などでは、「下記の条件」を満たすことが可能な場合もあることを意味している。この場合、そうした対策の妥当性を説明するとともに、必要に応じて交差汚染防止が十分に成されていることを</p>	<p>注意事項*1 「原則として下記の条件を満たしていることが望まれる」とは、自動化された閉鎖系での抽出装置を用いるなど、交差汚染を防ぐ装置が用いられていたり、交差汚染を防ぐ適切な手段が採用されている場合などでは、そのような手段を用いることによって「下記の条件」を満たすことが可能な場合もあることを意味している。この場合、そうした対策の妥当性を説明するとともに、必要に応じて交差</p>

<p>示すデータの提示が求められるであろう。</p>	<p>汚染防止が十分に成されていることを示すデータの提示が求められるであろう。言い換えれば下記の4条件を満たすような独自の対策とその妥当性を示すことによって、用いる施設や装置についてはケースバイケースで判断できるということである。</p>
<p>注意事項*2 2-3) 及び 2-4) 等で試薬製造メーカーのデータを提出することによって必要とされるデータに代えようとする場合にどの程度のデータが必要とされるかは採用しようとしている試験法等に依存するためにケースバイケースで判断する必要がある。しかし、少なくともガイドラインの趣旨に添ったデータが提出される必要があり、もし十分なデータが試薬製造メーカーによって提供されない場合には各申請者が必要なデータを作成しなくてはならないケースも想定される。また企業の知的財産等の関係で試薬製造メーカーから全てのデータが申請者に提出されない場合、診断薬等としてすでに承認を受けている場合には、その承認書に関するデータを試薬製造メーカーより直接規制当局へ提出するか、あるいはドラッグマスターファイルに準じた取り扱いが必要となると考えられる。但し、診断薬としての承認に必要とされるデータと血漿分画製剤の NAT において必要とされるデータは必ずしも同一ではない可能性があり、追加のデータが必要となることも考慮すべきである。</p>	<p>注意事項*2 2-3) 及び 2-4) 等で試薬製造メーカーのデータを提出することによって必要とされるデータに代えようとする場合にどの程度のデータが必要とされるかは採用しようとしている試験法等に依存するためにケースバイケースで判断する必要がある。しかし、少なくともガイドラインの趣旨に添ったデータが提出される必要があり、もし十分なデータが試薬製造メーカーによって提供されない場合には各申請者が必要なデータを作成しなくてはならないケースも想定される。また企業の知的財産等の関係で試薬製造メーカーから全てのデータが申請者に提出されない場合、診断薬等としてすでに承認を受けている場合には、その承認書に関するデータを試薬製造メーカーより直接規制当局へ提出するか、あるいはドラッグマスターファイルに準じた取り扱いが必要となると考えられる。但し、診断薬としての承認に必要とされるデータと血漿分画製剤の NAT において必要とされるデータは必ずしも同一ではない可能性があり、追加のデータが必要となることも考慮すべきである。</p>
<p>注意事項*3 ここで述べられている詳細な情報とは、プライマー等の特性解析結果としての純度、最適量、ロット間の一定性等を含めた情報であ</p>	<p>注意事項*3 ここで述べられている詳細な情報とは、プライマー等の特性解析結果としての純度、最適量、ロット間の一定性等を含めた情報であ</p>

<p>り、さらにロット間のイールド等のデータも含めて情報を明らかにしておくことにより、イールド等がその基準に達しないときには製造されたプライマーの品質が何らかの問題がないか検討する必要性を指摘したものである。</p>	<p>り、さらにロット間のイールド等のデータも含めて情報を明らかにしておくことにより、イールド等がその基準に達しないときには製造されたプライマーの品質が何らかの問題がないか検討する必要性を指摘したものである。</p>
<p>注意事項*4 2-5)試験の最適化と特異性の確認や2-6)検出感度は NAT によるウイルス検出の根幹であり、市販試薬等でその製造メーカーからの情報ではその妥当性が立証されない場合が想定され、必要に応じて複数のウイルスジェノタイプ等の検出能や国内あるいは国際標準品を用いた検出感度の評価が必要になることもあると思われる。この点に関して、試薬製造メーカーからガイドラインで求められている程度に必要なデータが提供される場合には、それで代えることも可能である。</p>	<p>注意事項*4 2-5)試験の最適化と特異性の確認や2-6)検出感度は NAT によるウイルス検出の根幹であり、市販試薬等でその製造メーカーからの情報ではその妥当性が立証されない場合が想定され、必要に応じて複数のウイルスジェノタイプ等の検出能や国内あるいは国際標準品を用いた検出感度の評価が必要になることもあると思われる。この点に関して、試薬製造メーカーからガイドラインで求められている程度に必要なデータが提供される場合には、それで代えることも可能である。</p>
<p>注意事項*5 遺伝子型の分類として、HBV と HCV ではジェノタイプが、HIV については主としてサブタイプという表現が使用されている。 ここでの記載の目的は、NAT によるウイルスゲノム検出に当たって、ウイルスゲノムの塩基配列の差異によらずできる限り多くのジェノタイプやサブタイプを検出できることを示すことを求めているものである。従ってここでは、それらを全て包含することを目的として「等」としている。</p>	<p>注意事項*5 遺伝子型の分類として、HBV と HCV ではジェノタイプが、HIV については主としてサブタイプという表現が使用されている。 ここでの記載の目的は、NAT によるウイルスゲノム検出に当たって、ウイルスゲノムの塩基配列の差異によらずできる限り多くのジェノタイプやサブタイプを検出できることを示すことを求めているものである。従ってここでは、それらを全て包含することを目的として「等」としている。</p>
<p>注意事項*6 陰性血漿とウイルスをスパイクした血漿を合わせて 20 本以上を適切な比率でならべて</p>	<p>注意事項*6 陰性血漿とウイルスをスパイクした血漿を合わせて 20 本以上を適切な比率でならべて</p>

<p>試験を行う。具体的な比率については自動化された機器をもちいるのか、用手法によるのか等によって異なると考えられる。</p>	<p>試験を行う。具体的な比率については自動化された機器をもちいるのか、用手法によるのか等によって異なると考えられる。</p>
<p>注意事項*7 ここで述べる数コピーから数十コピーのウイルスゲノムの検出は、一般的な NAT に関する情報を示すものであり、検出感度の設定に当たってコピー数での表示を求めるものではない。<u>国際標準品が設定されている場合は IU での表示が望ましい。</u></p>	<p>注意事項*7 ここで述べる数コピーから数十コピーのウイルスゲノムの検出は、一般的な NAT に関する情報を示すものであり、検出感度の設定に当たってコピー数での表示を求めるものではない。</p>
<p>注意事項*8 <u>NAT による検出感度について、安全技術調査会で議論を行い HCV、HBV についてはプール前の原血漿で 2000IU/mL、HIV については 4000IU/mL とするとの結論を出している。</u></p>	<p>注意事項*8 NAT による検出感度について、安全技術調査会で議論を行い HCV についてはプール前の原血漿で 5000IU/mL とするとの結論を出している。HBV、HIV についても別途定める必要がある。これらの検出感度については、プールサイズの変更、NAT の技術進歩、周辺技術の改良等により適宜見直しをすることが必要と考えられる。従って、最新の科学技術の進歩に応じて柔軟に設定すべきものと考えられるので、指針本体ではなく別途定め通知するものとする。</p>



平成25年度運営委員会

議題5関連 資料

資料 5-1

血液製剤及び献血に関する感染症報告事項について ……P 1

資料 5-2

フィブリノゲン製剤等に関する報告事項について ……P 5

資料 5-3

HIV陽性血液を投与された患者の遡及調査結果について ……P 7

資料 5-4

今般のHIV陽性者献血の事案をうけた検討項目 ……P 9

資料 5-5

「献血血液の研究開発等での使用に関する指針」に基づく公募の評価等  
結果について(平成25年度) ……P 11

## 供血者から始まる遡及調査実施状況

平成25年9月30日現在

	平成21年4月1日 ～ 平成22年3月31日			平成22年4月1日 ～ 平成23年3月31日			平成23年4月1日 ～ 平成24年3月31日			平成24年4月1日 ～ 平成25年3月31日			平成25年4月1日 ～ 平成25年9月30日		
	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV	HBV	HCV	HIV
<b>(1) 遡及調査実施内容</b>															
<b>① 調査の対象とした献血件数(個別NAT実施件数)</b>															
1) 総数	1,806			1,852			2,491			10,997			4,593		
2) 個別件数	1,688	69	49	1,730	74	48	2,407	59	25	10,892	80	45	4,563	16	14
<b>② 上記①のうち、調査の対象とした輸血用血液製剤の本数</b>															
1) 総数	2,014			2,072			2,749			11,428			4,934		
2) 個別本数	1,877	84	53	1,934	82	56	2,659	67	23	11,313	61	54	4,900	18	16
<b>③ 上記②のうち、医療機関に情報提供を行った本数</b>															
1) 総数	2,014			2,072			2,749			11,428			3,942		
2) 個別本数	1,877	84	53	1,934	82	56	2,659	67	23	11,313	61	54	3,914	13	15
<b>(2) 個別NAT関連情報</b>															
<b>① 遡及調査実施対象[(1)①]のうち、個別NATの結果が陽性となった献血件数</b>															
1) 総数	144			100			116			149			48		
2) 個別件数	144	0	0	100	0	0	116	0	0	149	0	0	47	1	0
<b>② 上記①のうち、医療機関へ供給された製剤に関する報告件数</b>															
1) 使用された本数	140	0	0	98	0	0	119	0	0	146	0	0	47	1	0
2) 医療機関調査中	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3) 院内で廃棄	6	0	0	5	0	0	3	0	0	6	0	0	2	0	0
4) 不明	6	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	152	0	0	106	0	0	122	0	0	152	0	0	49	1	0
<b>③ 上記②のうち、受血者情報が判明した件数</b>															
1) 陽転事例	1	0	0	5	0	0	6*	0	0	5	0	0	1	1	0
2) 非陽転事例	55	0	0	28	0	0	46	0	0	59	0	0	17	0	0
3) 死亡	55	0	0	44	0	0	56	0	0	56	0	0	21	0	0
4) 退院・未検査	19	0	0	15	0	0	7	0	0	23	0	0	8	0	0
5) 陽性だが輸血前不明	10	0	0	6	0	0	4	0	0	3	0	0	0	0	0
計	140	0	0	98	0	0	119	0	0	146	0	0	47	1	0
<b>④ 上記③のうち、医薬品副作用感染症報告を行った件数</b>															
報告件数	1	0	0	5	0	0	4	0	0	5	0	0	1	1	0

\*6例中2例はHBs抗体のみの陽転であり、輸血血液からの移行抗体等と医療機関において判断された事例である。

※血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(平成24年3月6日一部改正)に基づく遡及調査対応基準を適用。

HBV : HBs抗原CLEIA法確認試験(中和試験)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

HCV : HBs抗体CLEIA法陽転の場合は遡及調査を行う。

HIV : HCV抗体CLEIA法陽転の血液及び前回の血液について個別NATを実施し、いずれかが陽性の場合は遡及調査を行う。

共通 : HIV抗体CLEIA法で陽転し、確認試験(WB法)又は個別NAT陽性の場合は遡及調査を行う。

共通 : スクリーニングNAT陽転の場合は遡及調査を行う。

## 感染症報告事例のまとめについて

(平成24年11月～平成25年10月報告分)

1 平成24年11月～平成25年10月に報告(新規及び追加)があった感染症報告(疑い事例を含む)は、輸血用血液製剤120件である。

輸血用血液製剤の内訳は、

- (1) HBV 感染報告事例 : 48件  
 (2) HCV 感染報告事例 : 33件  
 (3) HIV 感染報告事例 : 0件  
 (4) その他の感染症報告例 : 39件 (HEV 2件、CMV 8件、細菌等 29件)

## 2 HBV 感染報告事例

- (1) 輸血前後に感染症検査でHBV-DNA、HBs抗原等が陽転した事例は48件。輸血前及び輸血後ともに陽性であった事例は0件。  
 (2) 上記(1)の陽転事例のうち、献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は8件。  
 (3) 劇症化又は輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0件。

## 3 HCV 感染報告事例

- (1) 輸血前後にHCV-RNA、抗体検査等が陽転した事例は33件。輸血前及び輸血後ともに陽性であった事例は0件。  
 (2) 上記(1)の陽転事例のうち、献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は1件。  
 (3) 劇症化又は輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0件。

## 4 HIV 感染報告事例

- (1) 輸血前後に抗体検査等が陽転した事例は0件。  
 (2) 上記(1)の陽転事例のうち、献血者の保管検体の個別NAT陽性の事例は0件。  
 (3) 輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は0件。

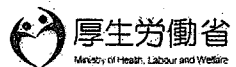
## 5 その他の感染症報告事例

- (1) B型肝炎及びC型肝炎以外の肝障害報告事例は2件。  
 (2) 細菌等感染報告事例において、使用された輸血用血液製剤を提供した献血者の保管検体の無菌試験陽性事例は0件。  
 (3) 上記(2)のうち、輸血後に死亡(原疾患又は他の原因による死亡を除く)したとの報告を受けた事例は2件。

献血件数及びHIV抗体・核酸増幅検査陽性件数

年	献血件数 (検査実施数)	陽性件数 ( ) 内女性 [ ] 内核酸増幅検査のみ陽性	10万件 当たり
1987年 (昭和62年)	8,217,340	11 (1)	0.134
1988年 (昭和63年)	7,974,147	9 (1)	0.113
1989年 (平成元年)	7,876,682	13 (1)	0.165
1990年 (平成2年)	7,743,475	26 (6)	0.336
1991年 (平成3年)	8,071,937	29 (4)	0.359
1992年 (平成4年)	7,710,693	34 (7)	0.441
1993年 (平成5年)	7,205,514	35 (5)	0.486
1994年 (平成6年)	6,610,484	36 (5)	0.545
1995年 (平成7年)	6,298,706	46 (9)	0.730
1996年 (平成8年)	6,039,394	46 (5)	0.762
1997年 (平成9年)	5,998,760	54 (5)	0.900
1998年 (平成10年)	6,137,378	56 (4)	0.912
1999年 (平成11年)	6,139,205	64 (6)	1.042
2000年 (平成12年)	5,877,971	67 (4) [3]	1.140
2001年 (平成13年)	5,774,269	79 (1) [1]	1.368
2002年 (平成14年)	5,784,101	82 (5) [2]	1.418
2003年 (平成15年)	5,621,096	87 (8) [2]	1.548
2004年 (平成16年)	5,473,140	92 (4) [2]	1.681
2005年 (平成17年)	5,320,602	78 (3) [2]	1.466
2006年 (平成18年)	4,987,857	87 (5) [1]	1.744
2007年 (平成19年)	4,939,550	102 (3) [6]	2.065
2008年 (平成20年)	5,077,238	107 (3) [0]	2.107
2009年 (平成21年)	5,287,101	102 (6) [2]	1.929
2010年 (平成22年)	5,318,586	86 (3) [1]	1.617
2011年 (平成23年)	5,252,182	89 (8) [3]	1.695
2012年 (平成24年)	5,271,103	68 (6) [1]	1.290
2013年 (平成25年) (1~9月)	3,908,307 (速報値)	55 (1) [1]	1.407

- (注1)・昭和61年は、年中途から実施したことなどから、3,146,940件、うち、陽性件数11件(女性0)となっている。  
 (注2)・抗体検査及び核酸増幅検査陽性の血液は廃棄され、製剤には使用されない。  
 ・核酸増幅検査については、平成11年10月より全国的に実施している。  
 (注3)・平成25年は、1月~9月の速報値で集計している。



資料 5-2

平成25年度第5回  
運営委員会資料

平成25年12月3日  
【照会先】  
医薬食品局血液対策課  
(担当・内線)課長補佐 上田 (2905)  
血液安全係長 野田 (2914)  
((代表電話)) 03(5253)1111  
((直通電話)) 03(3595)2395

## フィブリノゲン製剤納入先医療機関の追加調査について

平成16年12月9日に公表したフィブリノゲン製剤納入先医療機関を対象として、平成19年11月7日付で実施した追加調査について、平成25年11月29日時点の調査結果の内容は、平成25年6月28日に公表した調査結果からの変更はありません。

なお、現在、再調査を実施中であり、本再調査の集計が完了次第、調査結果を更新する予定です。

(参考)C型肝炎ウイルス検査受診の呼びかけ



〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 電話:03-5253-1111(代表)  
Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Right reserved.

HIV陽性血液を投与された患者の遡及調査の結果について

医薬食品局血液対策課

1. 概要

- 本年11月初旬、献血血液のHIV抗体検査で陽性が確認された（この献血血液は、製剤化されていない）。
- 当該の献血者の前回の献血（本年2月。HIV抗体検査陰性、20プールNAT（核酸増幅検査）陰性）の保管検体について、個別にNATを3回実施したところ、1回のみ陽性の結果が得られた。
- 前回の献血を原料として、赤血球製剤及び新鮮凍結血漿が製造され、2医療機関に納入。各々1名ずつに投与されたことが確認されたことから、この2名に対する遡及調査を実施。
- なお、当該の献血者の前回および今回の献血時の問診票には、本来申告すべきHIVのリスク行動等（※）に関して、申告がされていなかった。  
※献血者に対する問診票では、HIV検査目的の献血、6ヶ月以内の不特定の異性と性的接触、男性間の性的接触の有無等に関する設問があり、該当する場合は献血を断っている。

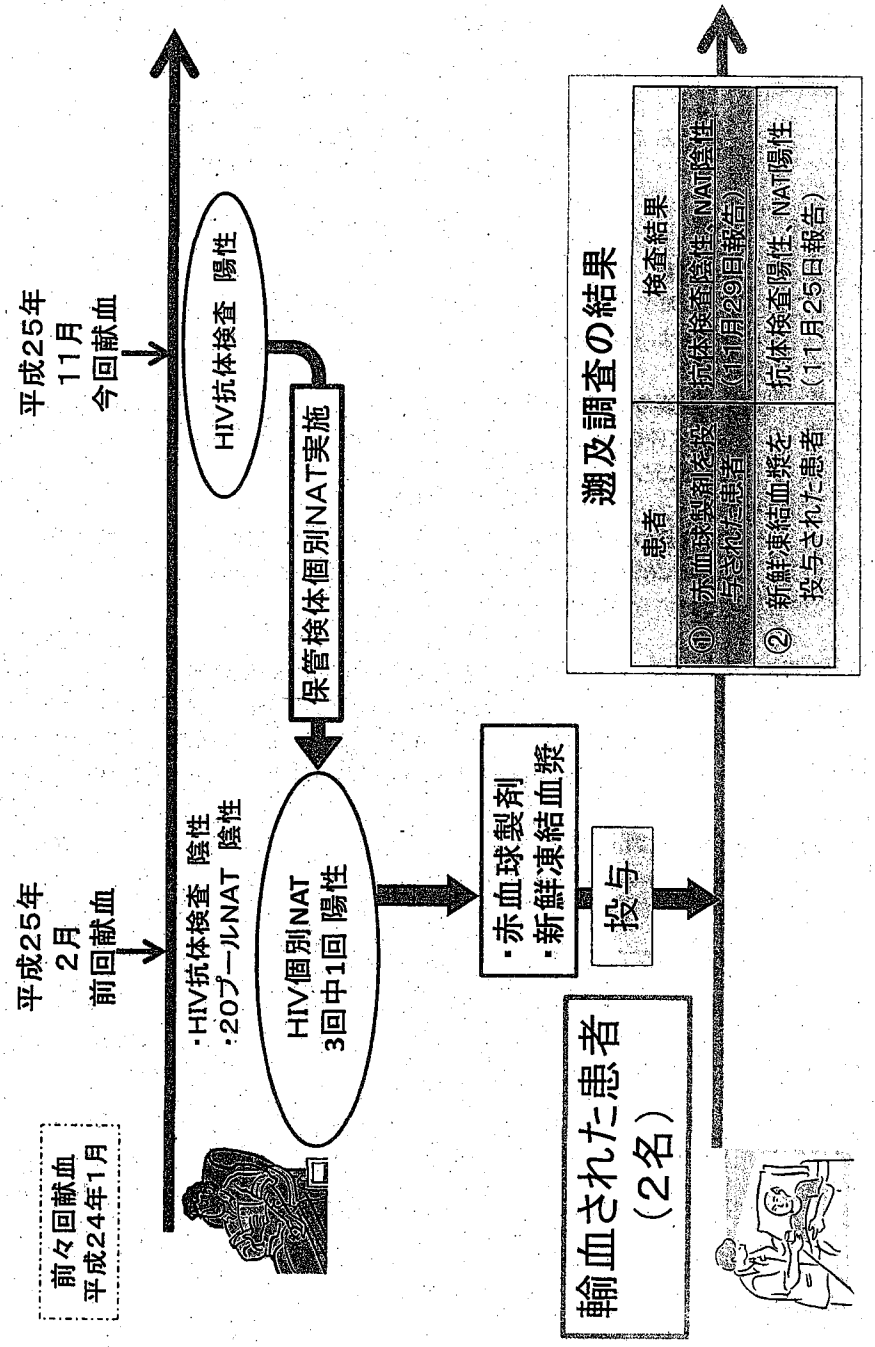
2. 遡及調査の結果

	受血者1 (11月29日報告)	受血者2 (11月26日に運営委員会で報告済)
年齢	80歳代	60歳代
性別	女性	男性
輸血製剤	赤血球製剤 (Ir-RCC-LR2)	新鮮凍結血漿 (FFP-LR240)
輸血年月	2013年2月	2013年10月
原疾患	骨折	慢性消化器疾患
検査結果 (抗体検査)	陰性 (11月29日報告)	陽性 (11月25日報告)
検査結果 (個別 NAT)	陰性 (11月29日報告)	陽性 (11月25日報告)

献血者  
40歳代男性

別添

H25.12.4作成



今般の HIV 陽性者献血の事案を受けた検討項目

医薬食品局血液対策課

1. 問診等の見直しの検討
2. 海外調査の検討
3. NAT 個別化の導入の検討
4. 輸血用製剤の不活化技術の導入の検討
5. 遡及調査等のリマインド



資料 5 - 5



承認課題一覧

評価等結果(平成25年度)について

1. 事前評価を必要とするもの

(1) 平成24年度第4回運営委員会での評価結果

(日本赤十字社への申請)

- 「承認」.....88件(うち、取り下げ1件)
「修正の上で承認」.....8件
「保留」.....0件
「却下」.....16件

(一般社団法人日本血液製剤機構への申請)

- 「承認」.....1件

(2) 平成25年度第3回運営委員会での評価結果

(一般社団法人日本血液製剤機構、一般社団法人化学及血清療法研究所、日本製薬株式会社への申請)

- 「修正の上で承認」.....1件

2. 事前評価を必要としないもの

(日本赤十字社への申請)

- 「承認」.....140件(うち、取り下げ4件)

3. 承認課題一覧



〒100-8916 東京都千代田区霞が関1-2-2 電話:03-5253-1111(代表)
Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare, All Right reserved.

【日本赤十字社に対する申請】 平成25年11月1日現在

Table with columns: 受付番号, 事評評価, 研究開発等課題名, 研究責任者, 所属・役職, 献血血液の使用目的(※1), 献血血液の区分(※2), 献血血液の種類・量など. Contains 42 rows of research project data.

受付番号	審査 評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液 の使用目 的(表1)	献血血 液の區分 (表2)	献血血液の種類、量など
25.0044		地域の輸血検査の安全性向上のための取組	伊藤 善久男	香川県臨床検査技師会・輸血研究部長	(1)	(1)	赤血球2単位 20本、血漿2単位 30本
25.0045	○	マラリア原虫感染後の赤血球内部に構築される膜に対する機能解析	早川 雅幸	島根医科大学・助教	(2)	(1)	赤血球 200mL
25.0046	○	既承認体外診断用医薬品における品質管理実践	宮田 健太郎	株式会社シマ研究所・品質管理サブディレクター	(2)	(2)	検査用体外診断用医薬品または血液 100~300本
25.0047		人工赤血球(ヘモグロビン小体)原料の費用削減を目指す研究	高野 聖水	早稲田大学・上席研究員(研究助教授)	(1)	(1)	赤血球 600単位
25.0048	○	ヒト赤血球膜蛋白質バンド3の構造-機能相関研究	渡辺 康幸	長崎国際大学薬学部・教授	(2)	(1)	200mL由来赤血球、月5本
25.0049		輸血品質検査精度管理調査	長島 徹	熊本県医師会・常任理事	(1)	(1)	赤血球 400mL 2本、血漿2単位 2本
25.0050		血小管装置の長期保存に関する研究	菊池 亮	熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科・准教授	(1)	(1)	AL7等血小管1~2本
25.0051		輸血・移植検査学実習	菊池 亮	熊本保健科学大学保健科学部医学検査学科・准教授	(1)	(1)	赤血球 2本、血漿 1本、血漿 100mL
25.0052	○	ARI/酸酔倒による新規のマラリア治療・予防法の開発研究	高橋 誠	東京慈恵会医科大学 熱帯医学講座・助教	(2)	(1)	赤血球2単位 月1本、血漿10単位 2回
25.0053		学生実習(輸血検査学実習)	樋井 英司	福島大学医学部保健学科・教授	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 6本、赤血球セグ メント 840本、検査用体外診断 用医薬品 90本、血漿または血漿 50mL
25.0054		ABO式、Rh式血液型判定の検査実習	加藤 洋	富山県立大学・教授	(1)	(1)	赤血球2単位 10本、血漿2単位 18本
25.0055		凝集反応試験(顕微鏡法)(W)	京 伸樹	東京大学大学院薬学系研究科・准教授	(1)	(1)	赤血球2単位 4本
25.0058		日本輸血・細胞治療学会認定制度認定施設実査	津井 隆幸	日本輸血・細胞治療学会・認定施設審議委員会	(1)	(2)	検査用体外診断用医薬品5mL、150 本
25.0057		輸血認定施設検査技術研修等及び巡回技術研修	香浦 洋子	福岡大学病院(輸血認定施設研修施設)・臨床検査技師	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血漿 960mL
25.0058	○	ABO式血液型の判定	藤元 真治	山口県立総合医療センター・所長	(2)	(2)	検査用体外診断用医薬品 月12本
25.0059		平成25年度 輸血検査実習研修会(四国四県)	西原 えり子	高知大学医学部附属病院・検査部副部長	(1)	(1)	赤血球 20単位、血漿 22単位
25.0060		学生実習(血液型、不規則抗体検査)	小野寺 利寛	山崎女子短期大学 臨床検査学科・講師	(1)	(1)	赤血球2単位 13本、血漿2単位 2本
25.0061		学生の輸血検査学実習	山田 久	学校法人明徳学園 鹿児島臨床医学専門学校・教員	(1)	(1)	赤血球2単位 1本、血漿2単位 1本 年1回
25.0062	○	ゲノム解析を用いたマラリア薬剤耐性の研究	菅野 純夫	京都大学大学院新学域創成科学研究科・教授	(1),(2)	(1)	赤血球2単位 20本
25.0063		新人管理職輸血取り扱い研修	安村 聡	岡山大学附属病院・輸血・細胞治療部副部長	(1)	(1)	赤血球2単位 40本、血漿2単位 1本、血小管10単位 1本
25.0064	○	体外診断用医薬品の品質保証のためのモニタリング	阿部 敬	アボットジャパン株式会社 診断薬・検査事業部 品質保証 ロジスティクス本部 品質保証課・セクションマネージャー	(2)	(1)	200mL由来赤血液、50本
25.0067		平成25年度臨床検査実習技術研修2(輸血)	松本 純夫	独立行政法人国立病院機構・個体医療ブロック推進理事	(1)	(1)	赤血球2単位 5本、血漿2単位 5本
25.0069	○	安全な血液製剤の開発・改良に関する研究	高橋 勉	秋田大学医学部附属病院輸血部・教授 輸血部長	(1)	(1)	赤血球2単位 5本、血漿2単位 5 本、血小管10単位 5本
25.0070	○	献血血液を用いた医学部での教育研修	高橋 勉	秋田大学医学部附属病院 輸血部・教授 輸血部長	(1)	(1)	赤血球2単位、血漿2単位 各15本
25.0071		福島県臨床検査技師会 平成25年度・移植検査部門における教育	菊池 良子	福島県臨床衛生検査技師会 輸血・移植検査部門長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血漿2単位 3本
25.0072	○	体外における微量培養技術の開発	佐々 東	東京理科大学 総合研究機構・教授	(2)	(2)	赤血球2単位 月10本
25.0073	○	細胞レスナール測定装置及びブリブリセラノメーターの性能評価試験等の際に自家使用する高濃度リポ蛋白質試料の開発	須占 哲也	株式会社 セロテック・研究所長	(2)	(1)	検査用体外診断用医薬品、150L
25.0074	○	マラリア原虫のゲノム情報に立脚した新剤の開発・治療、予防法の開発研究	河津 信一郎	徳島大学 原虫病研究センター・教授	(2)	(1)	赤血球2単位 月1本、血漿10単位 2回
25.0076		輸血検査実習 精度管理	本田 昌樹	群馬県臨床検査技師会・学術部 輸血移植検査部門長	(1)	(1),(2)	赤血球 7本、血漿 5本、検査 用体外診断用医薬品 60人分
25.0077		石川県臨床衛生検査技師会輸血検査研究実習研修会	津野 友二	石川県臨床衛生検査技師会・会長	(1)	(1)	赤血球 3本、血漿 4本
25.0078		学生実習(輸血検査)	笠原 聡	新潟医療技術専門学校・講師	(1)	(1)	赤血球 200mL 6本、血漿 238 mL 4本
25.0079		輸血検査技師研修会	藤澤 憲治	社団法人群馬県臨床衛生検査技師会・会長	(1)	(1)	赤血球1単位 1本、血漿1単位 1本
25.0080		平成25年度大分県医師会精度管理調査(血液検査)	近藤 健	大分県医師会・会長	(1)	(1)	赤血球 2本
25.0081		平成25年度大分県医師会精度管理調査(血液検査)	近藤 健	大分県医師会・会長	(1)	(1)	赤血球2単位 1本、血漿2単位 2本
25.0082		第18回群馬県臨床検査精度管理調査	新 藤典	社団法人群馬県臨床検査技師会 精度管理事業部精 度管理調査部会・部会長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、成分別由来 赤血球 3本
25.0083	○	移植検査の検査血液として使用	河島 一夫	石川県臨床衛生検査技師会・検査科・免疫血清主任(検査 技師)	(2)	(1)	赤血球 月2本
25.0084		岡山県臨床検査精度管理調査(輸血部門)	岡田 健	岡山県臨床検査技師会・会長	(1)	(1)	赤血球2単位 4本、血漿2単位 2本
25.0085		平成25年度 臨床検査精度管理調査	大村 弘文	長野県臨床衛生検査技師会 精度管理委員会・委員長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血漿2単位 2本

受付番号	審査 評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液 の使用目 的(表1)	献血血 液の區分 (表2)	献血血液の種類、量など
25.0087	○	加齢等のゲノムキレシムによる人体影響と遺伝的要因との関連の解明に関する研究(検査管理に よる使用)	廣原 洋雄	福岡県臨床検査研究所・生活化学部長	(2)	(1)	400mL由来赤血球2本
25.0088	○	知床圏における臨床検査等としての利用	久岡 真志	北海道警察本部刑事部 科学捜査研究所・専門研究官	(2)	(1)	セグメント 月30本
25.0089	○	細胞分化制御作用を有する新種細菌寄生性バクテ リオファグの複製・輸血血液の副作用、血液量 の予防への応用	廣原 洋也	東京医科大学 生命科学部 心血管医科学・教授	(1),(2)	(1)	全血 計400mL、血漿 計800mL、 年2回
25.0090		山口県臨床検査精度管理調査	中村 英子	山口県臨床検査技師会・臨床検査技師	(1)	(1)	赤血球2単位 9本、血漿2単位 7本
25.0091		輸血・移植検査実習(学生実習)	永岡 博夫	神戸常盤大学保健科学部 医療検査学科・教授	(1)	(1),(2)	検査用体外診断用医薬品 498本、 赤血球 200mL、血漿 400mL
25.0092		輸血検査実習	石田 洋一	京都府保健衛生専門学校 臨床検査学科事務部長	(1)	(1)	血漿 1,800mL、赤血球2単位 6 本
25.0093	○	法医学実習、高層検分センター実習、および 法医学検分実習法によるもの実習	岩井 雅哉	愛知医科大学 医学部 法医学・助教	(2)	(1),(2)	血漿6本10本、検査用体外診断用 医薬品4本
25.0094		臨床検査実習(輸血検査)	丹下 重士男	一般社団法人 広島県臨床検査技師会	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 2本、血漿2単位 2本、検査用体外診断用医薬品 12 本
25.0095		岩手県輸血・移植部門研修	新沼 真穂子	岩手県臨床検査技師会 輸血・移植部門長	(1)	(1),(2)	赤血球 2本、血漿 2本、検査 用体外診断用医薬品 4本
25.0096		岩手県臨床検査実習 輸血・移植部門	新沼 真穂子	岩手県臨床検査技師会 輸血・移植部門長	(1)	(1),(2)	赤血球 2本、血漿 2本、検査 用体外診断用医薬品 4本
25.0099		山梨県医師会精度管理調査	大澤 智彦	一般社団法人山梨県臨床衛生検査技師会	(1)	(1)	赤血球 10単位、血漿 10単位
25.0100	○	小児および若年成人におけるT細胞活性化シ ン/性白血球に対する多量照射共同研究(臨 牀試験(ALL-T1))	鶴岡 正仁	愛知県医科大学小児科	(2)	(2)	検査用体外診断用医薬品 両週10本
25.0101		医学教育用	江原 弘一	久留米大学病院 臨床検査部	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 10本、血漿2単位 10本、検査用体外診断用全血 2 0本、血漿もしくは血清 47本
25.0102		福岡県臨床衛生検査技師会輸血検査実習	江原 弘一	福岡県臨床衛生検査技師会 輸血・移植検査部門長	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 50本、血漿2単位 50本、検査用体外診断用全血 2 0本、血漿もしくは血清 47本
25.0103	○	ABO式血液型検査	中本 真一	広島県警察本部刑事部科学捜査研究所	(2)	(2)	検査用体外診断用90本
25.0104		新潟県臨床検査実習 輸血・移植分野実 習講習会	上村 正巳	新潟県臨床検査技師会 移植検査部門長	(1)	(2)	検査用体外診断用18本
25.0105		東京都病院検査本部 東京都立病院輸血分 野別試験 統一管理実習(凝集サーベイ)	井澤 幸子	東京都保健医療公社 荏原病院 検査科部長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血漿2単位 2本
25.0106		免疫検査実習	望月 幸男	昭和医療技術専門学校 臨床検査技師 教授課 学科長	(1)	(1)	赤血球2単位 12本(4本×3回)、 血漿2単位 9本(3本×3回)
25.0107	○	抗凝剤の赤血球形変態の研究	西内 由紀子	大阪市立大学医学部附属刀根山樹木研究所	(2)	(1)	赤血球2単位、血漿2単位 月各1 本
25.0108	○	急性リンパ性白血病(ALL)における定量PCR を用いた微小残存病変(MRD)測定法の確立 と臨床的意義の検討	藤部 政三	独立行政法人国立病院機構 名古屋臨床センター 臨床研 究センター	(2)	(2)	検査用体外診断用全血 週10本
25.0110	○	肥満症のための血液検査法	塚城 英夫	福島県警察本部 刑事部科学捜査研究所 所長	(2)	(1)	赤血球 月9本、血漿 月9本
25.0111		九州・沖縄地区臨床検査精度管理調査	柳原 真二	熊本県立大学 教授	(1)	(1)	赤血球2単位 20本、血漿2単位 48本
25.0112		血液センターから供給を受けた血液を使用した 輸血検査実習	井筒 徹	千葉大学医学部附属病院臨床・細胞検査部 部長	(1)	(1)	血漿 600mL、赤血球 2本
25.0115		山形県臨床検査実習 輸血・移植検査部 門実習研修会	上野 南生子	山形県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 実習研修会	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 7本、血漿2単位 5本、検査用体外診断用全血 9本
25.0118	○	新生児・妊婦におけるマススクリーニングの 改善と検出向上	宮田 洋	札幌市衛生研究所 所長	(2)	(1)	200mL由来赤血球率1、2本
25.0117		山形県臨床検査実習 輸血・移植検査部門 精度管理	上野 南生子	山形県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 精度管理	(1)	(1),(2)	赤血球2単位 5本、血漿2単位 2本、検査用体外診断用全血 3本
25.0118		公益社団法人 兵庫県臨床検査技師会 輸 血研究部活動	坊浦 雅浩	公益社団法人 兵庫県臨床検査技師会 輸血研究部長	(1),(2)	(2)	赤血球2単位 10本、血漿2単位 10本 検査用体外診断用全血 5本
25.0119		静岡県医師会臨床検査精度管理調査	渡瀬 博文	静岡県医師会臨床検査精度管理委員会	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血漿2単位 3本
25.0120		医学部学生実習	堀池 昌夫	京都府立医科大学 血液・腫瘍内科学教室 准教授	(1)	(1)	赤血球2単位 20本、血漿2単位 20本
25.0121	○	経血の検出特異抗体等を用いた中絶薬物 実用化システムの開発	水村 聡	昭和大学横浜市北部病院 准教授・検査部長	(1),(2)	(2)	検査用体外診断用全血 約200本
25.0122		平成25年度山形県臨床検査精度管理調査	佐藤 賢仁	山形県臨床検査技師会	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血漿2単位 2本
25.0123	○	法医学実習のABO式血液型検査	樋口 洋之	三重県警察本部刑事部科学捜査研究所	(2)	(1)	赤血球2単位 月9本
25.0124		学生実習(輸血)	曾川 ひとみ	香川県中央病院 輸血部 副室長	(1)	(1)	赤血球 100mL 5本、血漿 100 mL 5本
25.0125		平成25年度 厚生労働省外部精度管理調査	前田 盛	兵庫県立臨床生体科学研究所 所長	(1)	(1)	血漿 200mL以上 1本
25.0126		東京都臨床実習(輸血検査)	野田 大太郎	東京都立大学第二病院 病棟・臨床検査・輸血部 副部長	(1)	(2)	検査用体外診断用全血 32本×5回
25.0128		長崎県臨床検査実習 輸血検査実習研修 会	古賀 真一	長崎県臨床検査技師会 輸血検査研究部 長	(1)	(1)	赤血球 15本、血漿 1,000mL



発付番号	事野 評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液 の使用量 (献1)	献血血 液の成分 (献2)	献血血液の種類、量など
25J0129	○	同種遺伝子移植患者のサイトメガロウイルスに対する細胞性免疫モニタリングに関する研究	近藤 英三	岡山大学病院 血液腫瘍内科 助産	(2)	(1), (2)	赤血球2単位 6本、白血球除去フィルター15個
25J0130		京都府臨床検査技師会 検査管理調査	福田 幸雄	京都府臨床検査技師会 検査管理 部長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血球2単位 2本
25J0131	○	山中根細胞の細胞遺伝学検査技術に関する研究	横村 浩哉	シスメックス株式会社 中央研究所 部長	(1)	(1), (2)	赤血球10単位 月12本
25J0132	○	ヒト胚性細胞の対する癌幹細胞の増殖と遺伝子発現の調節	佐藤 勇志	札幌医科大学 病理学第一	(2)	(2)	検査用検体採血血液、月100mL
25J0133		質の高い輸血学教育研修の実践	横濱 道子	東京医科大学 医学部附属病院輸血科 部長・講師	(1)	(1)	赤血球2単位 10本、血球2単位 10本
25J0134		赤血球検査装置	坂本 大	昭和大学病院	(1)	(1)	赤血球2単位 月7本
25J0135		鳥取県臨床検査精度管理調査	西川 清司	鳥取県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血球 800mL
25J0136		学生実習(臨床免疫学における輸血検査実習)	田分 美	広島国際大学 教授	(1)	(1)	赤血球2単位 5本、血球2単位 5本
25J0137		日本臨床検査学会専門医試験	小栗 賢洋	日本臨床検査学会専門医試験 実行委員長	(1)	(1)	赤血球2単位 12本、血球 1,800mL
25J0138		輸血学ニカセミナー実践講習会	高橋 孝幸	日本輸血・細胞治療学会	(1)	(1)	赤血球2単位 10本、血球2単位 10本
25J0139		二級臨床検査士(免疫血清学、薬品臨床検査士)認定試験および免疫血清学技術講習会	水口 國雄	一般社団法人日本臨床検査技師会 理事長	(1)	(1)	赤血球2単位 64本、血球2単位 62本
25J0140		佐賀県臨床検査技師会臨床実習研究会	山田 麻直江	(社)佐賀県臨床検査技師会 臨床研究部 部長	(1)	(1)	赤血球2単位 4本、血球 450mL
25J0141		多項目実用型用剤の作成と評価	藤原 真幸	特定非営利活動法人 日本臨床検査技師会 常任理事	(1)	(2)	検査用検体採血血液 30L/年
25J0142		輸血検査の学生実習	長井 一雄	長崎大学病院 准教授	(1)	(1)	赤血球40本に付しての金セメント(各4本程度)
25J0143	○	胎毒性マリアラ原虫人工染色体による遺伝子ライブラリー作成とそれをを用いた薬剤耐性遺伝子の検出	岩永 文雄	三重大学 医学部 准教授	(2)	(1)	赤血球1単位 隔週2本
25J0144	○	感染症流行予測調査	中嶋 敏介	厚生労働省健康局感染症感染症 感染症情報管理室長	(2)	(2)	全血、2.5mL/約5000人分
25J0145		臨床検査技師実習教育における輸血検査実習	藤澤 金人	学校法人 湘央大学 湘央医療専門学校 校長	(1)	(1)	赤血球2単位 23本、血球2単位 7本
25J0146	○	ヒト血漿を用いた血液適合性材料のスクリーニング試験	西川 英子	東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング 准教授	(1), (2)	(1)	赤血球、血小板、血漿各200mL 月3回
25J0147		京都府臨床検査技師会臨床実習研究会	万木 紀美子	京都大学医学部附属病院 輸血細胞療法部	(1)	(1)	赤血球2単位 8本、血球2単位 10本
25J0149		臨床検査実習	齊藤 幸弘	神奈川県臨床検査技師会 会長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 4本、血球2単位 8本
25J0150		輸血・血液型検査実習	齊藤 幸弘	神奈川県臨床検査技師会 会長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 7本、血球2単位 6本、検査用検体採血血液 5本
25J0151	○	マリアラ原虫の分子細胞生物学的解析および細胞内動態解析	金子 修	長崎大学総合医学研究所 教授	(2)	(1)	赤血球200mL 週1回、血球10単位 年4回
25J0152		輸血検査精度管理	小林 孝人	三重県臨床検査技師会	(1)	(1)	赤血球2単位 5本、血球2単位 8本
25J0153		学生教育における血液型実習	大島 世	金沢大学医療保健研究地域学系 教授	(1)	(2)	検査用検体採血血液 15本
25J0154		東北臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 実習研究会	二部 寿典	東北臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 部長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 7本、血球2単位 5本、検査用検体採血血液 8本
25J0155		秋田県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 実習研究会	林崎 久美子	秋田県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 部長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 7本、血球2単位 5本、検査用検体採血血液 6本
25J0156		秋田県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 精度管理	林崎 久美子	秋田県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 部長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 7本、血球2単位 8本、検査用検体採血血液 9本
25J0157		輸血検査実習研究会	亀山 裕徳	(社)静岡県臨床検査技師会	(1)	(1)	赤血球2単位 4本、血球2単位 4本
25J0158		輸血学教育	島崎 純	東京医科大学 医学部 教授	(1)	(1)	赤血球2単位 22本、血球2単位 17本
25J0159		鳥取県臨床検査技師会 精度管理調査 輸血検査部門	角野 正徳	鳥取県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血球2単位 2本
25J0160		佐賀県臨床検査技師会臨床実習研究会	野村 修平	佐賀県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球 5本、血球 3本
25J0161	○	ヘルペスウイルスを基軸とした免疫制御機構の解明と次世代がんワクチンの開発に関する研究	西村 孝司	北海道大学遺伝子制御研究所 免疫制御分野 教授	(2)	(2)	検査用検体採血血液、約100mL、月1回
25J0162	○	アデノネクチンの特性及び機能解析	小杉 茂次	大塚大学 特任教授	(2)	(1), (2)	血球20L
25J0163		滋賀県臨床検査技師会臨床実習研究会(輸血部門)	西田 和夫	(公)滋賀県臨床検査技師会 精度管理委員会 副委員長	(1)	(1), (2)	赤血球1単位 1本、検査用検体採血血液 287人分
25J0165		広島県臨床検査精度管理調査	平松 重一	広島県医師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血球2単位 6本
25J0166		臨床検査実習用資料として	北村 顕	社団法人 岐阜県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本、血球2単位 2本
25J0167		臨床検査技師対象実習研究会の試料として	北村 顕	社団法人 岐阜県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 4本、血球2単位 4本

発付番号	事野 評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液 の使用量 (献1)	献血血 液の成分 (献2)	献血血液の種類、量など
25J0168		滋賀県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 実習研究会	吉田 正明	滋賀県臨床検査技師会 輸血・移植検査部門 部長	(1)	(1)	赤血球2単位 10本、血球2単位 5本
25J0169		NAT(PCR)ローサーベイ事業	岡田 昭昭	国立感染症研究所 血液・安全地質研究部 第一室長	(1)	(1)	血球 16本(約3L)
25J0170		輸血検査実習調査	橋本 孝文	千葉県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 6本、血球2単位 6本
25J0171		千葉県臨床検査技師会臨床実習研究会並びに千葉県臨床検査技師会	橋本 孝文	一般社団法人 千葉県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本
25J0172		移植・輸血免疫学実習	鈴木 明夫	北里大学保健衛生専門学校 臨床検査技師養成科 学科長	(1)	(1)	赤血球2単位 8本、血球2単位 5本
25J0173	○	胎毒性マリアラ原虫の増殖	久住 一	群馬大学大学院医学系研究科 教授	(2)	(1)	血球2単位 年5-10本
25J0174		学生実習(輸血検査)	本田 孝行	徳川大学医学部附属病院輸血科 教授	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血球2単位 6本
25J0175		輸血検査実習調査	橋本 孝文	千葉県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血球2単位 6本
25J0176	○	マリアラワクチンの研究	野村 孝文	愛媛大学無細胞センター 教授	(2)	(1)	赤血球1単位 月2本、血球約2L 3回
25J0177	○	マリアラ原虫の赤血球寄生分子機構の解析	島崎 正美	愛媛大学医学部寄生病原体学 教授	(2)	(1)	赤血球1単位 月1本、血球約2L 3回
25J0178		医学士の輸血検査実習 血液型別・文差 調査試験	長谷川 謙一	筑波大学医学部臨床系 准教授	(1)	(1)	赤血球 8本、血球 8本
25J0179		学生実習(輸血検査)	紀野 修一	福井医科大学病院 臨床検査・輸血科 部長	(1)	(1)	赤血球 12本、血球 12本、赤血球セグメント 80本
25J0182		赤血球M-A-P「自身」(PBC)の新芽生血液「自身」(PPP)、濃厚血小板「自身」(PL)を原料とした場合の性状に関する研究	小川 典久	東京都済生会小児科 小児科第一部長	(1)	(1)	赤血球2単位 30本、成分採血 由血液 2本、血小板5単位 2本
25J0183		輸血用血液の安全性確保のための研究	高橋 孝幸	東京大学医学部附属病院輸血科 教授	(1)	(1)	赤血球2単位 10本、血球2単位 10本、血小板10単位 10本
25J0184		福島県臨床検査実習研究会 臨床実習調査	佐々木 龍和	福島県臨床検査技師会 臨床実習調査部 副委員長	(1)	(1), (2)	赤血球2単位 2本、血球2単位 4本、検査用検体採血血液 75本
25J0185		人工赤血球(赤血球代替剤)の開発	小松 繁之	中央大学理工学部 教授	(1), (2)	(1)	赤血球2単位 8本/年
25J0186		単純疱疹ウイルス感染症における新芽生血液(FP-L)の増殖抑制	中嶋 信	兵庫県立呼吸器科病院小児集中治療科 科長	(1)	(1)	血球2単位 10本
25J0187		学生および研修医臨床実習	島山 都夫	臨床検査科 技師長	(1)	(1)	赤血球2単位 4本、血球2単位 4本
25J0188	○	検査者中TMS/KK度変化に関する研究	藤村 芳一	熊本大学生命科学研究科 生体組織生理学分野 助教	(2)	(2)	検査用検体採血血液 200人分
25J0189		高度培養系化による特定細菌・特定ウイルスの臨床検査に関する基礎的エビデンスの取得を促進する臨床実習試験の作成と活用	橋本 浩文	一般社団法人 日本臨床検査技師会 検査実習部 委員長	(1)	(2)	検査用検体採血血液 30,000人分
25J0190	○	マリアラ原虫のin vitro培養系を用いた薬剤耐性研究	藤澤 弘良	東京女子医科大学 教授	(2)	(1)	赤血球1単位 月1本、血球6単位
25J0191	○	平成25年度臨床実習予測調査	工藤 茂博	北海道保健福祉部健康安全地域保健課 課長	(2)	(2)	検査用検体採血血液 154人分
25J0192	○	肥後県における新芽生血液としての利用	大瀧 雅彦	沖縄県警察本部刑事部 科学捜査研究所	(2)	(1)	セグメント 月3本
25J0193		輸血検査実習研究会	野村 孝文	社団法人 熊本県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 2本
25J0194		福井県臨床検査実習 平成24年度臨床実習研究会 実習試験	三谷 清子	福井医科大学病院 輸血科 教授	(1)	(1)	赤血球 400mL×4、血球2単位 4本
25J0195	○	胎毒性マリアラの新芽生血液の開発	川谷 実	岡山医科大学 准教授	(2)	(1)	赤血球 月1本
25J0196	○	血液検査の精度	二川 敬文	株式会社 栄光 医療機器開発部長	(2)	(2)	検査用検体採血血液、全血3mL×100人分、0.5mL×300人分、血球0.5mL×150人分
25J0197		学生における輸血検査教育・実習調査	大戸 秀	福島県立医科大学 教授	(1)	(1)	赤血球 年10本(10本×8回)
25J0198	○	PPP標準化の進展による製剤品質への影響	大戸 秀	福島県立医科大学 教授	(1)	(1)	血球各100mL、140mL、480mL)各20本
25J0199	○	カリウム緩衝フィルター使用による血液製剤品質への影響	大戸 秀	福島県立医科大学 教授	(1)	(1)	赤血球1単位 50本
25J0200	○	マリアラワクチン-薬剤耐性に関する研究	野村 孝文	国立国際医療研究センター研究所 臨床医学・マリアラ研究 部長	(2)	(1)	赤血球2単位 隔週1本ずつ 血球 8単位 隔週
25J0201		検査実習	菅原 秀一	北九州市立医療センター	(1)	(1)	赤血球1単位 2本、血球2単位 2本、成分採血由血液 2本
25J0202		初期臨床研修医 輸血検査実習	高野 善代	聖の聖会 聖マリア病院 中央臨床検査センター長	(1)	(1)	赤血球2単位 3~4本、血球2単位 3~4本
25J0203	○	胎毒性マリアラ原虫を用いた薬剤耐性分子の解析研究	金澤 謙一	岡山大学 准教授	(2)	(1)	赤血球2単位 隔週1本
25J0204	○	ヒト免疫細胞におけるシグナル伝達分子の発現と免疫制御機構の解析	山下 健一郎	北海道大学大学院医学研究科・移植科学講座 特任准教授	(2)	(2)	白血球除去フィルター内血液3mL 月2回
25J0205	○	福島県モーター車検査機関及び改良局	鈴木 康二	(株)ジェイ・エム・エス 中央研究所 第6研究課長	(1)	(2)	検査用検体採血血液、200本
25J0207	○	マリアラ原虫のオルガネラの解析	北原 文彦	東京大学大学院医学系研究科 生物医学化学教室 教授	(2)	(1)	赤血球、血球 各9.6L
25J0208	○	胎毒性マリアラの新芽生血液の開発	大西 雅博	公立大学法人大阪府立大学 大学院生命科学部理学研究科 准教授	(2)	(1)	400mL全血又は赤血球2単位 1本 2~3週に1回
25J0209	○	新生児マススクリーニングの精度管理	原田 正平	(財)国立成育医療研究センター研究所 成育検査科学 研究部 研究室長	(2)	(1)	400mL由全血血液を22本、赤血球および血球 400mL 各4本

受付番号	事前評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液の使用目的(※1)	献血血液の成分(※2)	献血血液の種類、量など
							財)日本免疫学会新生免疫スクリーニング研究開発センター 委員長
25.J0210		輸血検査技術調査会	大西 雅司	社団法人 大阪府臨床検査技師会 事務局 輸血検査部門 世話人責任者	(1)	(1)	赤血球2単位 7本、血漿2単位 2本
25.J0211	○	マリアウイルスコドンアミノ酸配列の解析	松下 正	名古屋大学医学部附属病棟輸血部 教授	(1),(2)	(1)	赤血球1単位 隔週1本
25.J0212	○	遺伝子組み換え植物を利用したマリアウイルス増殖迅速ロウソク実用化調査	池 和雅	日本獣医生命科学大学 獣医学部・獣医学科 准教授	(2)	(1)	赤血球 400mL 月1本
25.J0213	○	幹細胞増殖制御に注目した敗血症菌肺炎の診断と治療調査	野村 正洋	岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 薬理学分野 教授	(2)	(1)	血漿 月20本、又は血漿 月4800 mL
25.J0214		輸血検査技術調査会	丸山 義洋子	三重県臨床検査技師会 輸血検査研究部 部長	(1)	(1)	赤血球 4本、血漿 2本
25.J0215	○	東京血液由来の赤芽球を用いた病原体感染の検出	岡田 義昭	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第一室長	(1)	(1)	全血漿 10本
25.J0216	○	抗HIV-1ヒト免疫グロブリンによるHIV-1の高価的感染予防モデルの開発とその有効性の検討	水上 拓郎	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第四室長	(2)	(1)	400mL由來全血漿 月12本、血漿 2単位 半年1本
25.J0217		輸血用血液の病原体不活化法、及び検出法の開発	岡田 義昭	国立感染症研究所 血液・安全性研究部 第一室長	(1)	(1)	赤血球 15本、血漿 10本
25.J0219		東京臨床検査技師会 輸血検査研究部調査技術調査会	下田 健二	東京都臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球1単位 2本、赤血球2単位 8本、血漿2単位 3本、成分由來全血漿 3本
25.J0220	○	肥満症を目的とした血液の利用について	横濱 昭人	奈良県看護科学検査研究所 法医学 係長	(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿 15本
25.J0223	○	自動画像解析システムを用いた抗体検出陽性判定(FAMA)の基礎的性質と臨床的有用性の検討	菊地 強	(株)コスミックコーポレーション 取締役 技術部長	(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿 300人分
25.J0225		調査調査会(輸血検査)	松田 真穂	福岡県臨床検査技師会 会長	(1)	(1),(2)	赤血球 15mL 6本、血漿 15mL 6本
25.J0226	○	院内におけるフィリピン製輸入にむけてのマニュアル作成	八橋 隆行	群馬大学医学部附属病棟	(1),(2)	(1)	血漿 30本
25.J0227	○	血漿由来フェニルアラニン含有成分の精製	藤村 晋博	奈良県立医科大学 教授	(2)	(1)	血漿 15L
25.J0228	○	ホルマリン固定血小版の作成	野村 晋博	奈良県立医科大学 教授	(2)	(1)	血小版50単位
25.J0230	○	ヘリコク(クワター)ポリ抗体検出試薬の標準品・コントロール製品の製造	内藤 勉	東研化学株式会社 薬工工場 工場長	(2)	(1)	血漿2単位 10本
25.J0231	○	体外診断薬製造の品質管理	内藤 勉	東研化学株式会社 薬工工場 工場長	(2)	(1)	血漿1単位 50本
25.J0232	○	超高度HbA1c測定法による献血血液の有効性	高本 伸也	東研化学株式会社 生物化学第一研究所 研究部長	(1)	(2)	検査用抗体検査全血漿 500本以上
25.J0233	○	免疫学的臨床検査法における抗体反応性の検討	高本 伸也	東研化学株式会社 生物化学第一研究所 研究部長	(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿・血漿、1000人分
25.J0234		輸血検査実習	竹下 朝樹	浜松医科大学附属病院 教授	(1)	(1)	赤血球 100mL 4本、血漿 100 mL 4本
25.J0235	○	質量分析法を用いたヒト抗体中の異種動物抗体成分の検出	石井 秀	名古屋大学大学院医学系研究科法医学・生命倫理学 教授	(2)	(1)	200mL由來全血漿20本
25.J0236		学生実習(輸血検査学、臨床検査技術調査など)	一原 直人	神奈川大学 保健医療学部検査科学科	(1)	(1)	血漿2単位 8本、赤血球2単位 8本、血漿2単位 8本、赤血球 400mL、血漿 400mL
25.J0237	○	HTLV抗体陽性抗体の検査試薬への使用	久保田 隆	富士レボロ株式会社 生産部門長	(1),(2)	(1)	血漿6L
25.J0238	○	赤血球濃厚液の検査試薬への使用	久保田 隆	富士レボロ株式会社 生産部門長	(2)	(1)	赤血球400単位
25.J0239	○	検査用抗体検査全血漿の検査試薬への使用	久保田 隆	富士レボロ株式会社 生産部門長	(1),(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿、200L
25.J0240	○	検査用抗体検査全血漿の検査試薬性能確認用への使用	久保田 隆	富士レボロ株式会社 生産部門長	(1),(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿、8300mL
25.J0241	○	HTLV抗体検出試薬の新規開発	二宮 忍寛	富士レボロ株式会社 研究開発部門長	(1),(2)	(1)	血漿2単位 300本程度
25.J0243		第2学年 輸血・移植検査実習	橋本 智子	新岐阜文化短期大学 臨床検査学	(1)	(1)	赤血球2単位 24本、血漿2単位 18本
25.J0244	○	赤血球濃厚液を用いた抗体陽性の病原性検査の検討	藤田 孝幸	独立行政法人医薬品総合研究所 バイオ創薬プロジェクト サブプロジェクトリーダー	(2)	(2)	白血球除去フィルター 20人分
25.J0245		新人看護師への輸血手順トレーニング	境 加津代	地方独立行政法人 大牟田市立病院 中央検査部 部長	(1)	(1)	赤血球 10本
25.J0246	○	血漿中プラスミノーゲンの内因性阻害における機能解析	清野 野聖	浜松医科大学 教授	(2)	(1)	血漿400~500mL 5回
25.J0248		宮城県臨床検査技師会 輸血検査部門 実技研修会	山形 信	宮城県臨床検査技師会 輸血検査部門長	(1)	(1)	赤血球 5本、血漿 5本
25.J0249		宮城県臨床検査技師会 検査管理調査	山形 信	宮城県臨床検査技師会 輸血検査部門長	(1)	(1)	赤血球 3本、血漿 5本
25.J0250	○	動物マリアウイルスの赤血球凝集阻害剤および凝集阻害剤の検出	久手 美幸	鳥取大学・医学部 医動物学分野 助教	(2)	(1)	赤血球2単位 12本、血漿2単位 12本
25.J0251		熊本県における臨床検査管理調査	前口 康	社団法人 熊本県臨床検査技師会 会長	(1)	(1)	赤血球2単位 6本、血漿2単位 5本
25.J0252	○	子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)における分析対象化学物質優先順位付け	新田 裕史	独立行政法人 国立環境研究所 エコチル調査コアセンター 一長代行	(2)	(1)	赤血球 血漿 200mL、550本
25.J0253	○	血液製剤に対する抗体反応の調査	吉澤 洋	京都大学医学部附属病院 臨床移植医療部(肝臓科・移植科) 特任助教	(2)	(2)	白血球除去フィルター、8~12人分
25.J0254	○	体外診断薬品質管理調査(承認試験)に用いる国内献血由来全血漿・血漿・血小板の製造	小林 和夫	国立感染症研究所 免疫部長	(2)	(1)	血漿 120パック

受付番号	事前評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液の使用目的(※1)	献血血液の成分(※2)	献血血液の種類、量など
25.J0255	○	マリアウイルス感染抑制剤のウイルス増殖抑制効果の検証	竹尾 純	香林大学医学部 感染症学講座 寄生学部門 准教授	(2)	(1)	赤血球2単位 1本 月2回
25.J0256		石川県臨床検査技術管理調査	新野 小百合	石川県臨床検査技師会	(1)	(1)	赤血球 300mL、血漿 540mL
25.J0257		宮崎県内の輸血検査実習	畑井 文博	(社)宮崎県臨床検査技師会 輸血研究部 部長	(1)	(1)	赤血球2単位 3本、血漿2単位 3本
25.J0258		輸血検査技術調査会	坂元 あい子	富岡大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	(1)	(1)	赤血球 8単位、血漿 6単位
25.J0259	○	高糖質血症(定長分析)用対照血液の調製と評価	塚田 英雄	長崎県警察本部 警察部自衛検査研究科	(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿 20人分 年5回
25.J0260	○	急慢性肝炎抗体検査のための特種血液及び試薬	藤井 輝久	広島大学病院 輸血部 部長	(2)	(2)	検査用抗体検査全血漿、20mLを数本
25.J0261		臨床化学検査の外部精度管理調査における最適な調査試料の作成と評価	藤原 寛幸	社団法人 福岡県臨床検査技師会 理事	(1)	(2)	検査用抗体検査全血漿 45L/年
25.J0262	○	検査の血液試料によるリトドリン濃度測定法の開発とその応用	相馬 まゆ子	天徳病院 薬剤科 主任薬剤師	(2)	(1)	血漿 月1本
25.J0263		学生実習(輸血検査)	山根 京子	大阪府看護専門学校 臨床検査技師科	(1)	(1)	赤血球 4本、赤血球 10mL、血漿 3本

【一般社団法人日本血液製剤協会に対する申請】

受付番号	事前評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液の使用目的(※1)	献血血液の成分(※2)	献血血液の種類、量など
1001	○	ヒトアルブミンの性状比較	斎藤 敬治	味の素株式会社イノベーション研究所 研究所次長	(2)	(1),(2)	アルブミン製剤(13550mL)を4本

【一般社団法人日本血液製剤協会、一般社団法人化学と血液療法研究所、日本製薬株式会社に対する申請】

受付番号	事前評価	研究開発等課題名	研究責任者	所属・役職	献血血液の使用目的(※1)	献血血液の成分(※2)	献血血液の種類、量など
	○	献血の安全性確保を目的とした感染安全対策体制構築のための研究	浜口 功	国立感染症研究所 血液・安全性 研究部部長	(1)	(2)	血液成分製剤の製造所が製造する原料血液の全(※1)原料血液プール(約200mL)

※1 献血血液の使用目的  
 ※2 献血血液の成分

(1) 血液製剤の有効性・安全性及び献血の安全性の向上  
 (2) 広く国民の公衆衛生の向上を目的とした使用

(1) 血液製剤の製造に適合しない血液(検査等により不適合となった血液、有効期限切れの血液)  
 (2) 血液製剤の製造に伴って副次的に得られるもの(検査用抗体の残余血液、保管年限を超えた検査用の血液、血液成分製剤の製造過程で得られた濃厚成分)  
 (3) 血液製剤としての規格に適合する血液



〒100-8919 東京都千代田区千代田1-2-2 電話:03-5253-1111(代表) Copyright © Ministry of Health, Labour and Welfare. All Right reserved.

平成25年度適正使用調査会

議題6関連 資料

資料 6-1

平成24年度血液製剤使用実態調査(要点) ……P 1

資料 6-2

平成24年度血液製剤使用実態調査(牧野委員) ……P 5

資料 6-3

平成24年度血液製剤使用実態調査(北澤参考人) ……P 33

資料 6-4

平成24年度血液製剤使用実態調査(田中参考人) ……P 45

## 平成24年度血液製剤使用実態調査(要点)

## 1) 基本項目

- ① 一般病床数：2011年に日赤より輸血用血液製剤が供給された実績のある11,397施設のうち、返却もしくは辞退された49施設を除く11,348施設をアンケート対象施設とした。回答施設は4,812施設であり回答率42.40%であり、過去5年間で最も高かった(表1)。また、回答施設で使用された総血液製剤(1330万単位)は、日赤から2010年に供給された総血液製剤量(1892万単位)の70.31%に相当した。0床施設が512施設あり、100床未満施設は全体の56.34%と半分以上を占めて、逆に300床以上施設は16.27%であった。施設の種類としては、医療法人関連病院が1881施設(39.09%)と多く、国立病院・大学病院は250施設(5.2%)であった(表2)。
- ② DPC取得施設は1090施設(26.2%)であり、300床未満施設の13.96%、300-499床施設の75.41%、500床以上施設の90.18%においてDPC/PDPSを導入しており、年々増加している(表3)。
- ③ 輸血管理料取得施設は、2012年4月の保険改定にて、輸血管理料と輸血適正使用加算に分かれて、輸血管理体制が整備され基準を満たせば、取得可能になったことから、輸血管理料Ⅰが428施設(10.49%)、Ⅱが1049施設(25.71%)になり、急速に増加した。Ⅰ+Ⅱ取得施設は300床未満施設で25.77%、300-499床施設で78.73%、500床以上施設で87.28%にまで達した。輸血適正使用加算を取得している施設は1066施設(27.66%)であり、取得していない施設での理由は、FFP/RBCとAlb/RBCの両方の基準をクリアできない施設が70.63%であった。
- ④ 各施設における全身麻酔手術件数(全麻)、心臓手術件数、造血幹細胞移植件数、血漿交換件数を病床規模別に解析したところ、全麻年間平均件数は300床未満施設で285件、300-499床施設で1259件、500床以上施設で3338件であり、施設規模が大きくなるにつれて件数は増加した(表6a)。一方、心臓手術、造血幹細胞移植術、血漿交換件数は実施している施設は300床以上施設、特に500床以上の大規模医療施設に限られていた。そこで回答施設を病床数(<300床、300-499床、≥500床)、全麻件数(無、少ない:<2.0件/床、多い:≥2.0件/床)、心臓手術(無、有り)、造血幹細胞移植術(無、有り)、血漿交換療法(無、有り)の項目にて分類し、1病床当たりの血液使用量と適正輸血使用加算の基準であるFFP/RBCとAlb/RBCについて解析した。医療施設の規模が大きくなるにつれて、各血液製剤の使用量は増加し、全麻件数の多い施設や、心臓手術、造血幹細胞移植術、血漿交換療法実施施設が病床当たりの血液製剤使用量は3~8倍多かった。またFFP/RBC比[(FFP-血漿交換使用量/2)÷RBC(赤血球濃厚液+自己血)]も約1.5~3倍高値を示した。しかし、Alb/RBC比は0.79~1.07倍とほぼ差が無かった(表6b)。

## 2) 医療機関の管理体制について

- ① 輸血業務の一元管理はすべての施設では67.88%で実施されており、特に300床以上施設では90%以上(92.58%)の実施率であった。300床未満施設でも一元管理は徐々に整備されており、3分の2の施設では、すでに実現している(表7)。

- ② 輸血責任医師の任命はすべての施設では57.36%で実施されており、300床以上施設では88.52%の施設で任命されていた。この傾向は2005年と比較すると大きく改善しているが、300床未満の小規模医療施設では50.31%の任命率である(表8)。
- ③ 輸血担当臨床検査技師の配置は、すべての施設では60.82%で実施されており、特に300床以上施設では94.17%で配置している。20床以上施設における年次推移をみた場合、専任の輸血検査技師が2005年の8.71%(370施設)から2012年は18.43%(593施設)に増加している(表9)。
- ④ 輸血検査の24時間体制は300床以上施設では96.06%の施設で実施されているが、1-299床施設では61.10%の実施率である。しかし、20床以上施設でみた場合、2005年は20-299床で59.63%、300床以上では85.40%の実施率が、2012年には、それぞれ71.78%と96.06%まで改善した(表10)。
- ⑤ 輸血療法委員会の設置は、すべての施設では61.40%の実施率であり、300床以上施設では96.18%で設立していた。輸血療法委員会設置施設における年間開催回数も6回以上が76.51%を占めていた。しかし、1569施設(38.77%)には院内に輸血療法委員会が設置されていない(表11)。
- ⑥ 2005年と比較して輸血管理体制は大きく整備されてきた。特に300床以上施設では90%の施設で上記5項目の整備がなされてきたが、300床未満施設では50~60%の整備である(表12b)。都道府県ごとの輸血管理体制の整備率は最も高い県(山形県)と低い県(宮崎県)で約2倍(1.92倍)の差があり、合同輸血療法委員会や日赤などによる地域での補い合う体制作りが今後の課題である(表12d)。

## 3) 検査等について

- ① ABO型およびRhD血液型検査の実施および検査内容については、300床以上の施設は97%以上で院内検査技師がABO/Rh血液型検査を担当して、オモチウラ試験とD抗原検査を行うが、300床未満施設では35%程度は外注検査に依頼している(表13a)。またウラ試験未実施が12.88%存在する。
- ② 不規則抗体スクリーニングは、300床以上施設では93.49%で院内検査技師が実施しており、間接抗グロブリン法を用いているのに対し、300床未満施設では57.51%は院外の検査企業に依頼している。交差適合試験は300床以上施設ではほとんど院内検査技師が行っているが、300床未満施設では72.91%である。
- ③ コンピュータークロスマッチの実施率は、すべての施設では、わずか3.69%であり、500床以上施設でも半数以上で全く使用していない。自動輸血検査機器導入率は300床以上施設では66.27%と高いが、300床未満施設では5.35%とかなり低い。自動輸血検査機器を利用していない理由としては、輸血検査件数が少ないことと機器が高価であることが挙げられる(表17)。
- ④ 輸血前の感染症検査は入院時検査と同時に行っている場合を含め83.48%の実施率であり、輸血前検体保存は300床以上施設では96.84%で実施しているが、300床未満施設では65.05%とやや差を認めた。輸血後感染症検査は、必ず実施している施設は26.93%に過ぎず、2008年からほとんど変化がなく、後検体保存も20.15%程度であった。これらの輸血前後の感染症検査や検体保存に関するマニュアルがある施設は全体の46.42%である(表18)。
- ⑤ 輸血副作用報告体制は、輸血用血液製剤67.02%に対し、血漿分画製剤61.29%と、や

や差を認めた。輸血用血液製剤の副作用報告体制は、300床以上施設では95.13%で整備されているのに対し、300床未満施設では60.47%の整備率であった。報告体制を2008年と比較した場合、300床以上施設において、輸血部門への報告施設が増加していた。また血漿分画製剤では300床以上施設83.52%に対し、300床未満施設は55.98%と差が認められた(表19)。

- ⑥ 適正輸血に関する取り組みは、300床以上施設では76.95%の施設で、院内輸血療法委員会 で検討し、病院全体で取り組んでいるのに対し、300床未満施設では37.18%であった(表20)。
- ⑦ 輸血療法に伴う事故防止対策に関しては、300床以上施設では、91.81%の施設で、輸血療法委員会 で検討し、輸血療法マニュアルを作成し実施しているのに対し、300床未満施設では60.27%程度であった(表21)。

#### 4) 輸血療法の実績について

##### ① 輸血実施患者数

過去5年の推移と比較すると、最近2年は同種血輸血患者数は増加傾向にあったものが低下し、自己血患者数は減少傾向が顕著となったように見えるが、今後もこの傾向が続くのか注視する必要がある。

##### ② 製剤別血液製剤使用量(1病床当たりの使用量)

日赤からの総供給量と本調査で回答された総使用量とを比較すると、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤でそれぞれ捕捉率69%、78%、75%であり、総使用量はいずれも増加した。血液製剤使用状況の年次推移では赤血球製剤ではゆるやかな増加傾向、血小板製剤と血漿製剤では微増傾向、アルブミン製剤はほぼ横ばいであった。診療科別の血液製剤使用状況は前年と同様の傾向を示し、赤血球製剤は血液内科と心臓血管外科での使用が目立ち、血小板製剤では血液内科、血漿製剤では心臓血管外科の使用が突出して多かった。昨年と比較すると使用量上位の診療科で増加を示すことが多かった。等張アルブミン製剤は外科系診療科で、高張アルブミン製剤は消化器系診療科で多く使用されたが、昨年と使用量に差異のある診療科は少なかった。

##### ③ 製剤別血液製剤廃棄量

病床数が多くなるに従い血液製剤購入量も増加し、赤血球製剤と血漿製剤ではその廃棄率が減少する傾向がみられたが、血小板製剤では必ずしもそうではなかった。または廃棄率を昨年と比較すると、ほぼ全規模の施設で各製剤とも低下していた。

##### ④ 未照射血液製剤の使用について

院内同種血全血では前年同様の使用があり、今後とも放射線照射を徹底するための取り組みが必要と考えられた。

##### ⑤ 赤血球輸血1日10単位以上使用症例の調査

赤血球輸血を1日に10単位以上使用した症例は症例数では全輸血症例の約3%であるが、赤血球製剤の使用量は全体の16%、FFPの使用量は全体の29%を占めた。診療科別にみると心臓血管外科、次いで救急救命科、消化器外科、産婦人科の順に多かった。クリオプレシビテートやフィブリノゲン製剤を使用している症例は少数であった。

#### 5) 貯血式自己血輸血について

自己血輸血の全体の使用量は低下傾向である。各診療科別の使用量をみると、整形外科、

泌尿器科、産婦人科の順に多かったが、昨年よりも増加していたのは産婦人科のみであった。今回初めて調査した希釈式・回収式自己血の状況としては、回収式自己血の使用量が多い事が判明した。

#### 6) 抗HBs人免疫グロブリン(HBIG)の使用実績について

使用件数では母子感染予防が多いが、1000単位換算の使用本数でみると肝移植後の発症予防が最も多く、この症例数がHBIGの需要に大きく影響することがわかった。

#### 7) アルブミン製剤の管理・使用状況

アルブミン製剤の採用状況は国産・海外産の両者を採用する施設の割合は等張製剤で若干増加したが、高張各製剤ではほぼ横ばいであった。また国産のみの採用比率は等張製剤でわずかに増加したが、高張製剤ではほぼ横ばいであった。使用量の比率でも等張製剤ではわずかに増加したものの、高張製剤では低下した。

# 血液製剤使用実態調査

平成25年第1回  
適正使用調査会使用

2005年～2012年度調査

● 目的

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)の基本方針に掲げている適正使用の推進の観点から、「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」を都道府県に通知しているが、未だ十分周知徹底しているとは言えない。このため、各医療機関における輸血管理体制の整備、および血液製剤の使用状況を正確に把握することを目的とする。本調査は、国の委託事業として、日本輸血・細胞治療学会が、日本臨床衛生検査技師会および日本赤十字社の協力を得て実施している。

● 回答集計

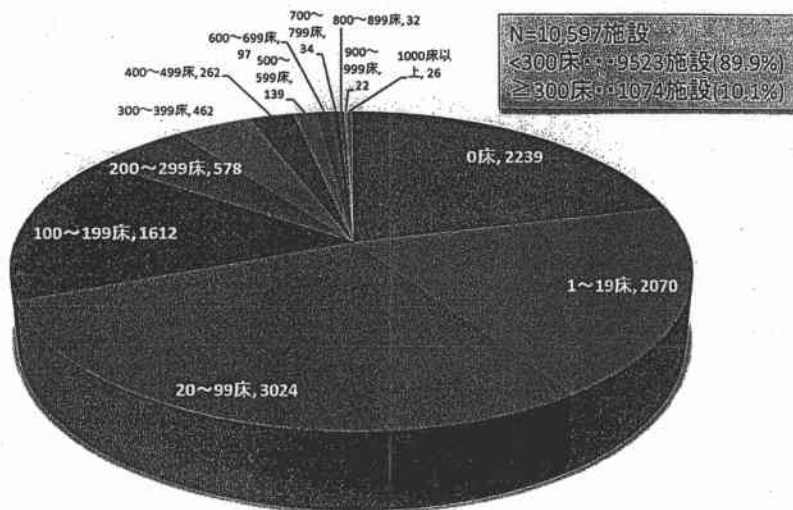
	2005年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
依頼施設数	7,952	7,857	7,762	11,435	10,428	11,348
回答施設数	5,452	3,208	2,332	4,352	4,322	4,812
回答率	68.6%	40.8%	30.0%	38.1%	41.4%	42.4%

\* 2005年調査は厚労省主体の調査であり、20床以上の病床を有する一般病院を対象とした。2008年調査からは国の委託事業として日本輸血・細胞治療学会が実施し、2010年からは日赤から輸血用血液製剤が供給された全施設を対象とした。尚、2011年調査は東日本大震災の被災地である東北4県は除外して実施された。

2012年血液製剤使用実態調査報告

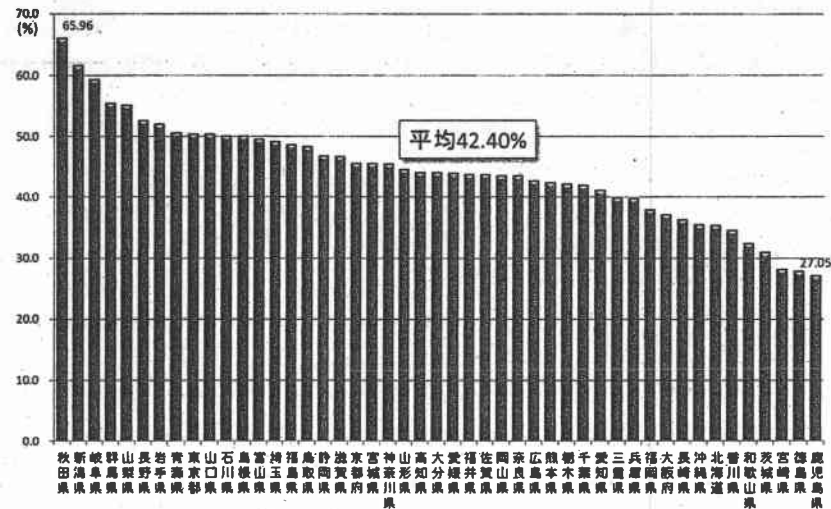
## 調査依頼施設

—2011年に日本赤十字社より血液製剤が供給された全施設のうちで病床数が確認できている10,597施設の内訳—



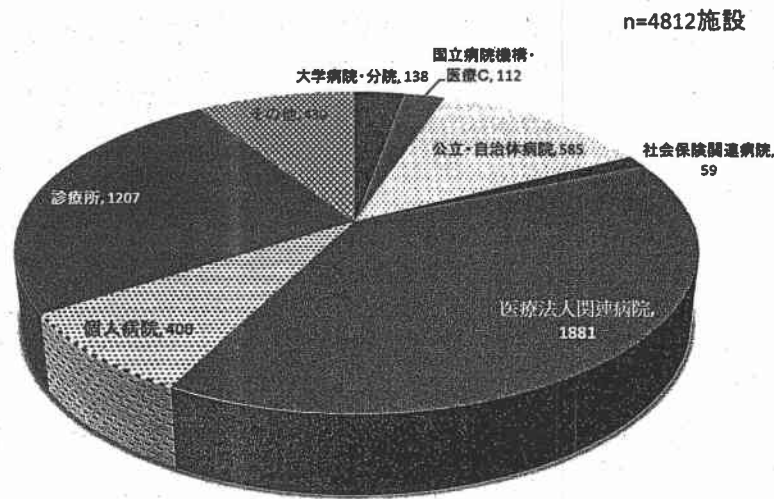
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 都道府県別血液製剤使用実態調査回答率



2012年血液製剤使用実態調査報告

## 調査回答施設



2012年血液製剤使用実態調査報告

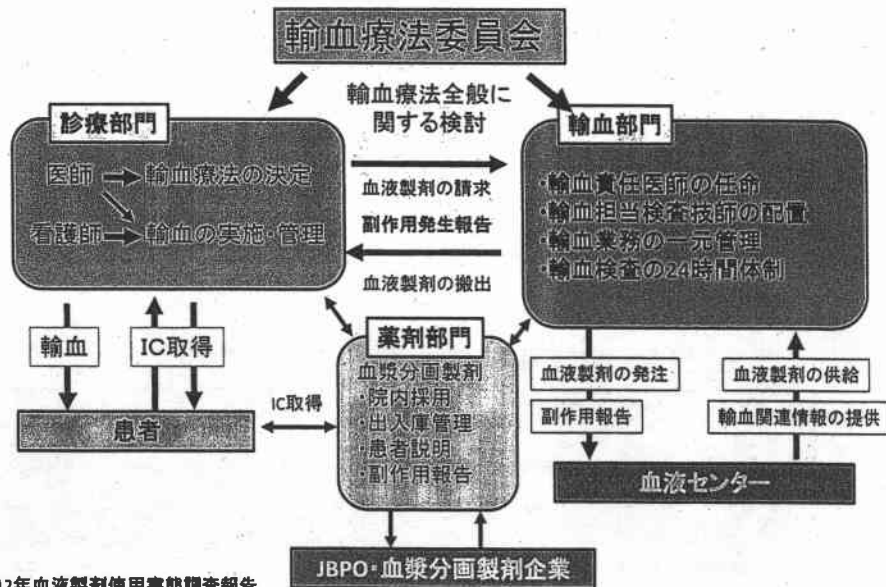
# 血液製剤使用実態調査

- 2012年調査結果  
回答施設を施設規模別に、<300床(小規模施設)、300-499床(中規模施設)、≥500床(大規模施設)の3群に分けて解析した
- 2005-2012年調査結果の比較  
2009年調査は回答率30%と低く、回答施設に偏りがあり、実施年の平均値として比較するには、やや不適と考えて、2005年、2008年、2010-2012年の年次別推移を検討した。
- 輸血管理体制の年次別推移  
輸血管理体制の年次別推移を検討するに際し、輸血管理料の保険収載前の2005年度データとの比較が重要であるために、病床数を2005年調査の20床以上の病床を有する一般病院に統一して行った。

	2005年	2008年	2010年	2011年	2012年
0-19床	0	56	1679	1726	1985
20-299床	3,978	2,421	2,427	2,467	2,680
300-499床	400	448	462	460	497
500床以上	245	283	284	269	286

2012年血液製剤使用実態調査報告

# 輸血管理および実施体制の整備



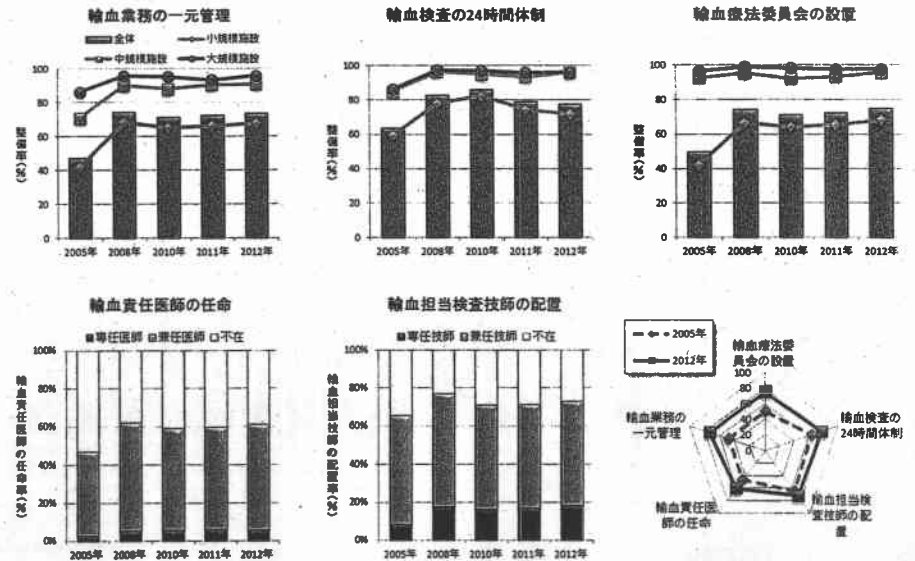
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 輸血管理および実施体制の整備

1. 輸血業務の一元管理(輸血部の設置)
2. 輸血責任医師の任命
3. 輸血担当検査技師の配置
4. 技師による輸血検査の24時間体制
5. 輸血療法委員会の設置
6. 輸血検査の実施状況
7. 輸血前後検体保管と感染症検査
8. 輸血副作用監視体制
9. 適正輸血に関する取り組み

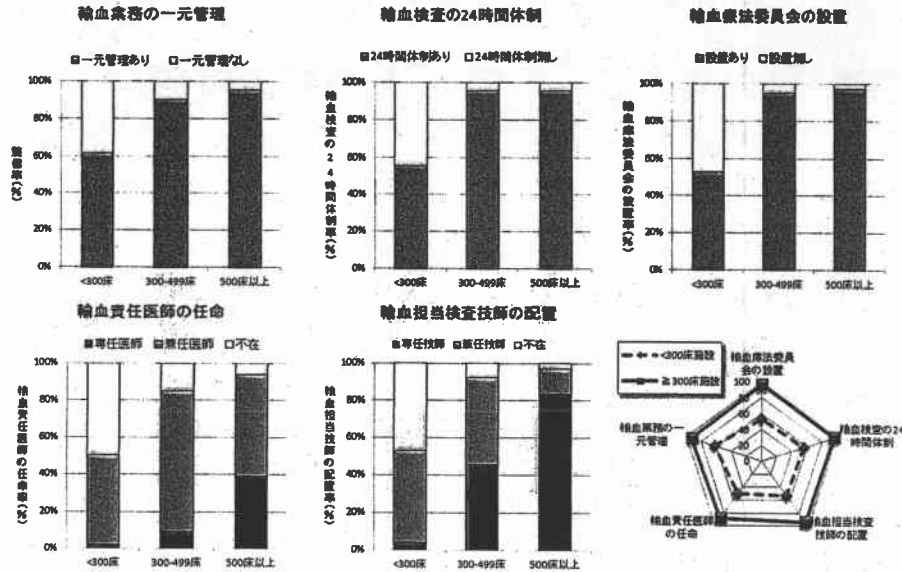
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 輸血管理および実施体制の整備状況

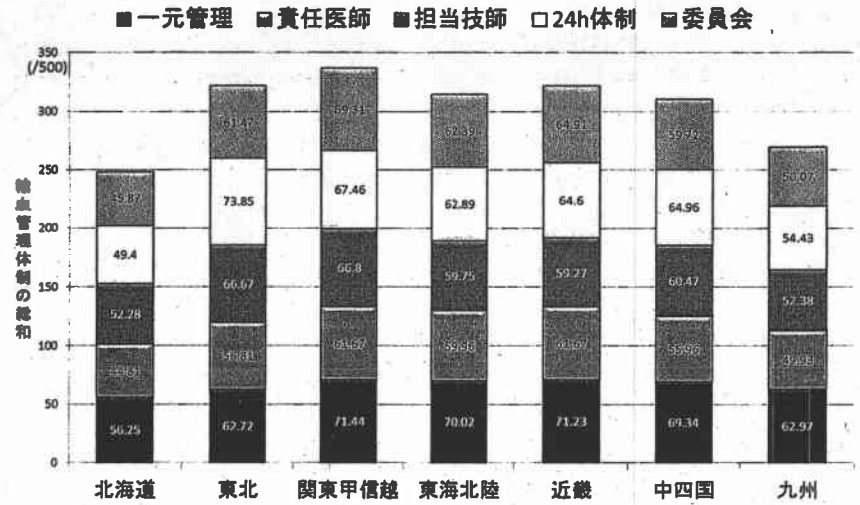




# 輸血管理および実施体制の整備状況

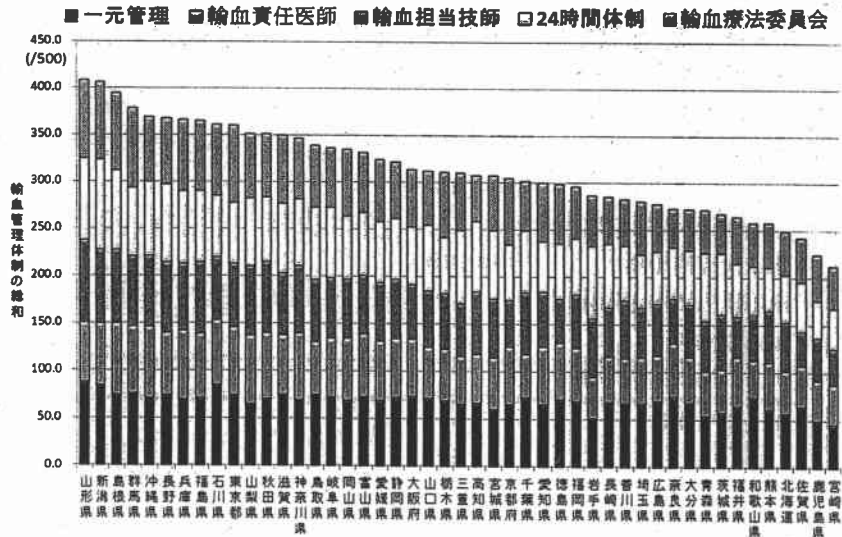


# ブロック別の輸血管理体制の整備状況



2012年血液製剤使用実態調査報告

# 都道府県別の輸血管理体制の整備状況



2012年血液製剤使用実態調査報告

# 輸血管理料(改正)

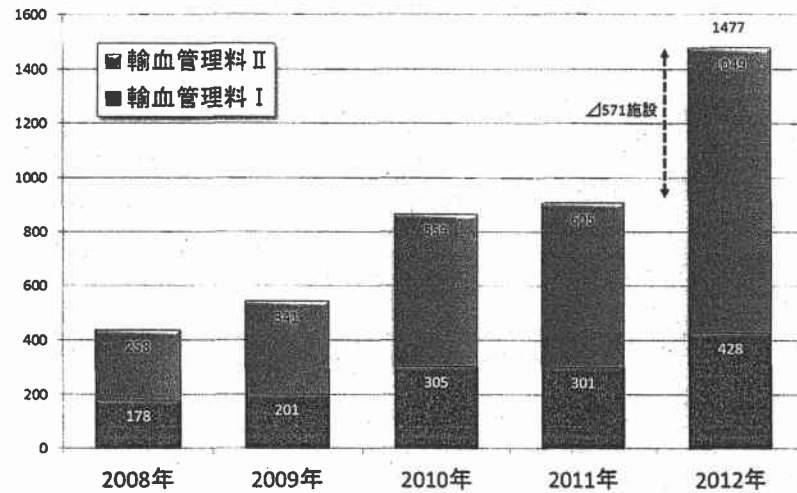
2006年新規保険収載、2010年4月、2012年4月一部改正

		管理料 I	管理料 II
輸血管理料(管理体制)	輸血責任医師配置	専任	◎
	輸血担当検査技師配置	専従	専任
	輸血業務の一元管理	輸血用血液製剤	◎
		アルブミン	◎
	輸血検査の24h体制	当直	◎
	輸血療法委員会	年6回以上開催	◎
	輸血副作用監視体制		◎
	指針の遵守		◎
	輸血管理料(輸血管理体制)		220点
	適正使用基準	FFP/RBC	< 0.54
	A/B/RBC	< 2.0	
輸血適正使用加算		120点	
保険点数(1/月)		340点	
		170点	

2012年血液製剤使用実態調査報告

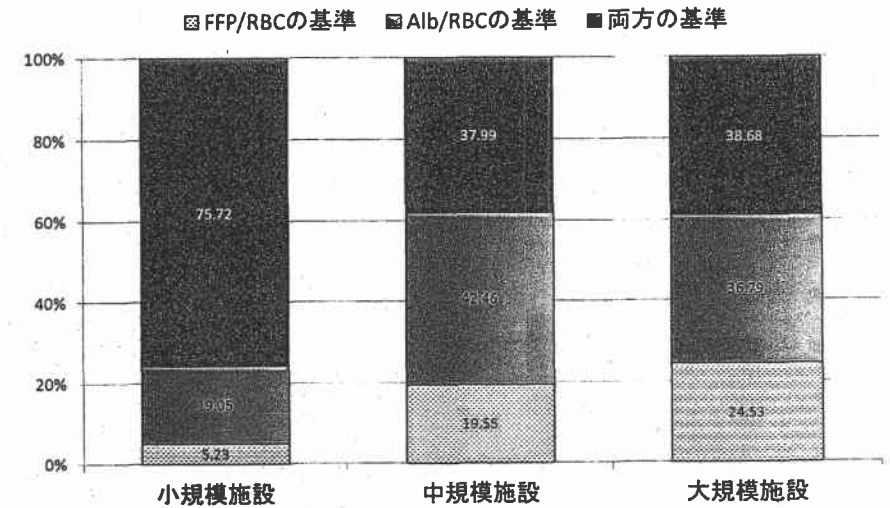


## 輸血管理料取得施設



2012年血液製剤使用実態調査報告

## 輸血適正使用加算が取得できない理由



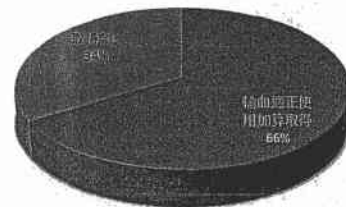
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 輸血適正使用加算取得施設

輸血管理料 I 取得施設  
N=428施設



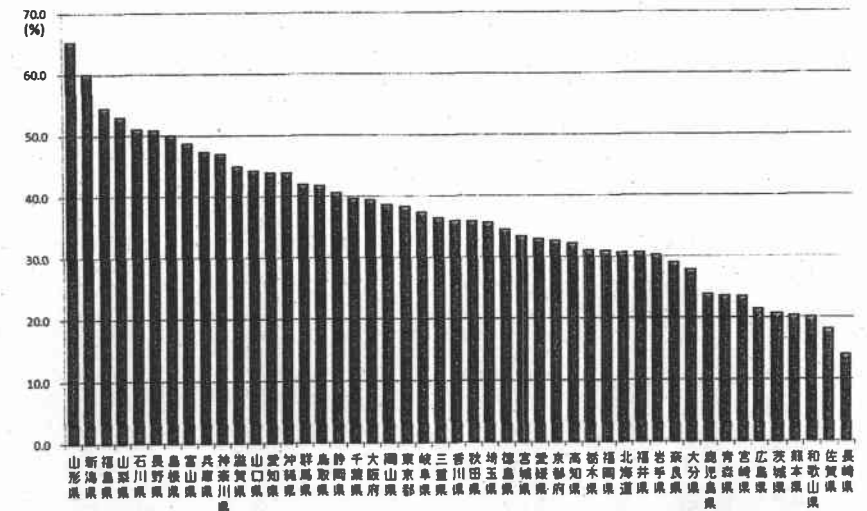
輸血管理料 II 取得施設  
N=1049施設



\* 平成24年診療報酬改定にて輸血管理料の基準が変更となり、輸血管理体制と適正使用加算が別になったことにより、まず輸血管理体制を整備して輸血管理料を取得し、さらに輸血適正使用加算が取れるように取り組む施設が増えた。

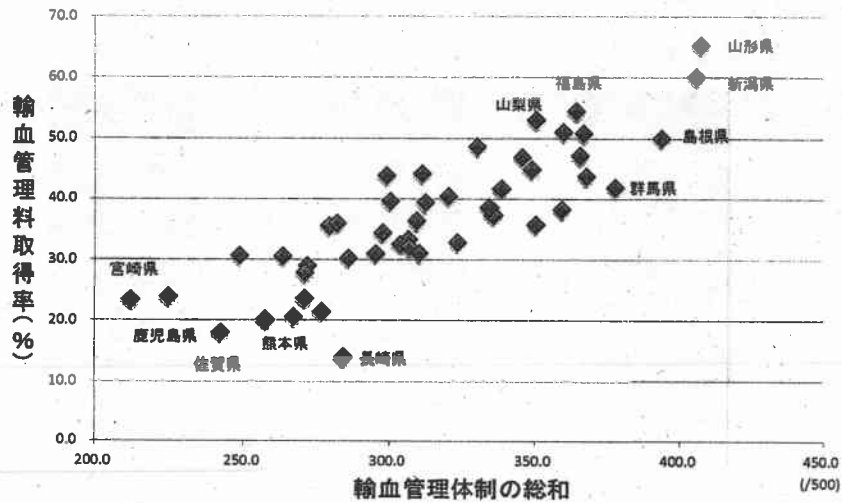
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 都道府県別の輸血管理料取得率



2012年血液製剤使用実態調査報告

# 都道府県別の輸血管管理料取得率



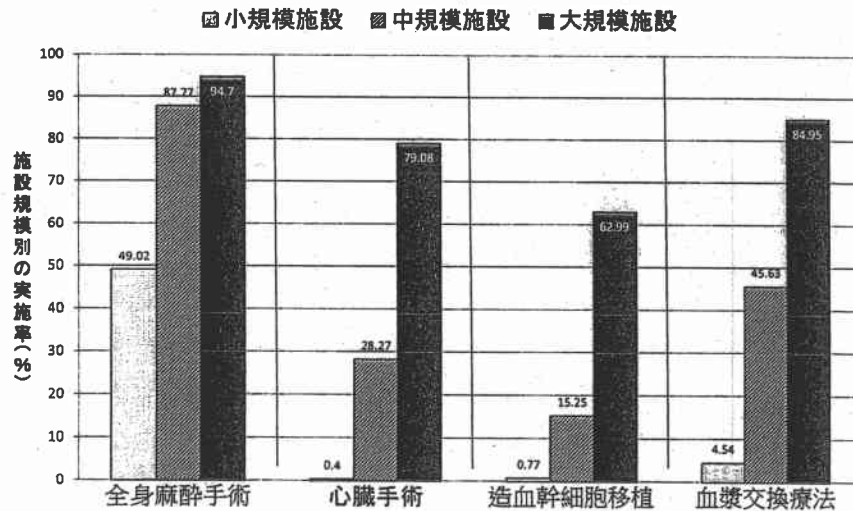
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 施設機能別血液使用量の比較

施設機能項目	分類	RBC/床	PC/床	FFP/床	Alb/床	FFP/RBC	Alb/RBC
施設規模 (病床数)	大	11.51	24.70	5.90	20.85	0.404	1.86
	中	6.69	9.56	2.48	11.98	0.291	1.76
	小	4.01	3.98	1.24	7.98	0.227	1.68
全身麻酔手術	多	9.90	17.60	4.25	17.78	0.358	1.78
	少	3.75	3.37	0.89	6.45	0.206	1.70
	無	1.33	1.59	0.29	3.50	0.127	2.26
心臓手術	有り	12.08	21.75	5.99	22.02	0.419	1.82
	無	4.06	5.97	1.04	7.64	0.179	1.74
造血幹細胞移植	有り	12.98	30.92	6.20	24.25	0.393	1.87
	無	4.87	4.88	1.85	8.84	0.278	1.72
血漿交換療法	有り	11.19	11.38	5.23	20.50	0.385	1.84
	無	3.74	3.87	0.96	6.96	0.201	1.71

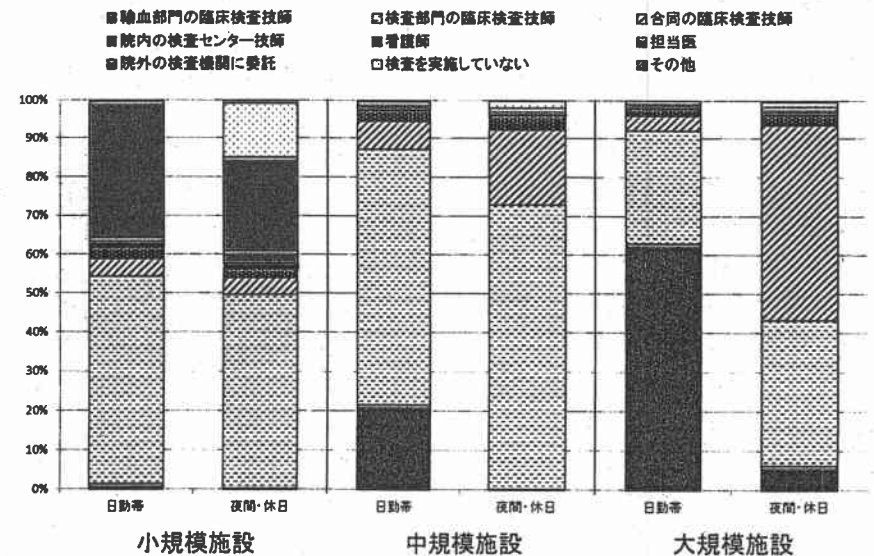
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 施設規模と施設機能



2012年血液製剤使用実態調査報告

# ABO血液型検査の実施状況

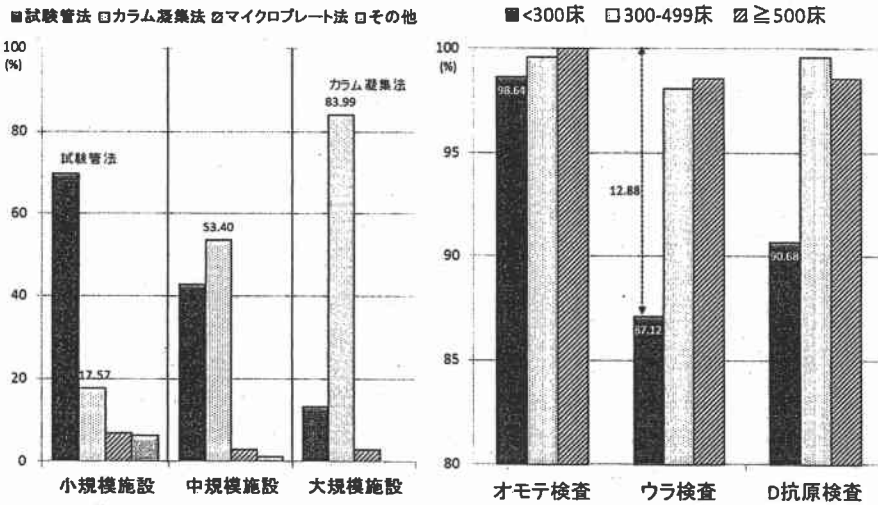


2012年血液製剤使用実態調査報告

# 血液型検査で行っている検査方法と内容

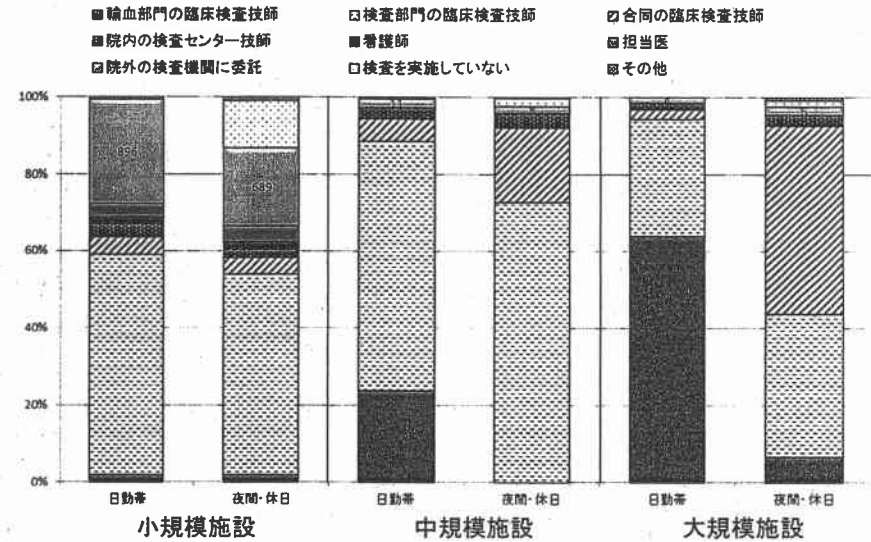
【主な検査方法】

【検査内容】



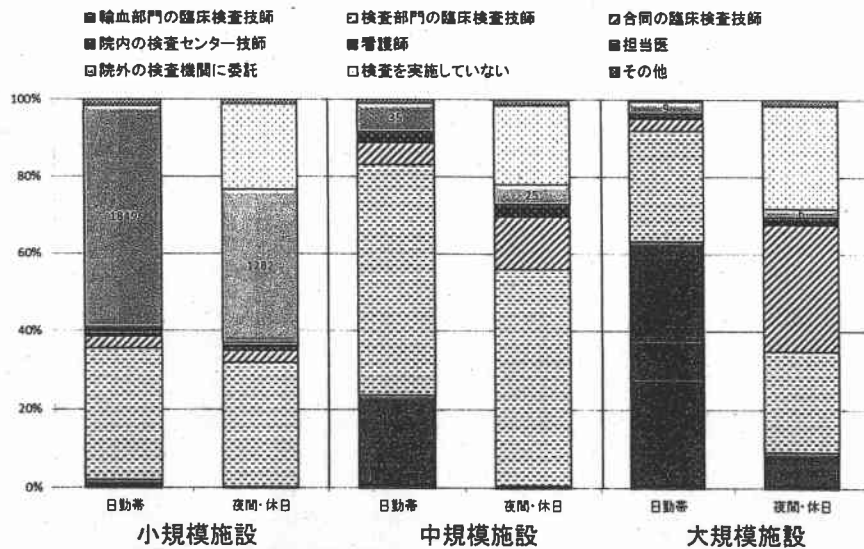
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 交差適合試験の実施状況



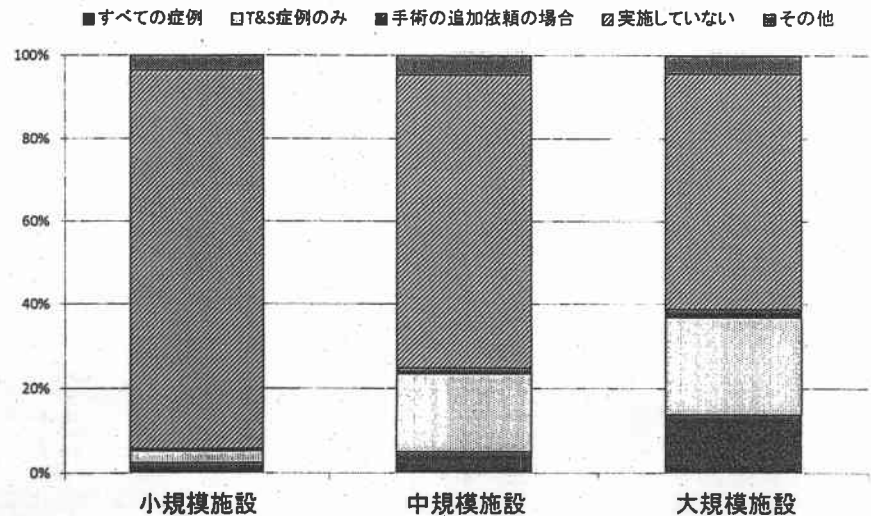
2012年血液製剤使用実態調査報告

# 不規則抗体スクリーニング検査の実施状況



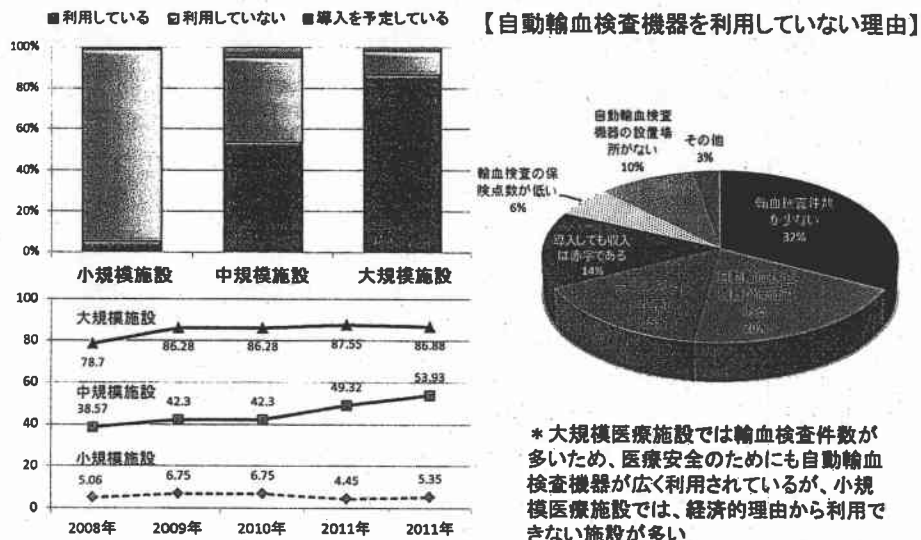
2012年血液製剤使用実態調査報告

# コンピュータクロスマッチの実施率



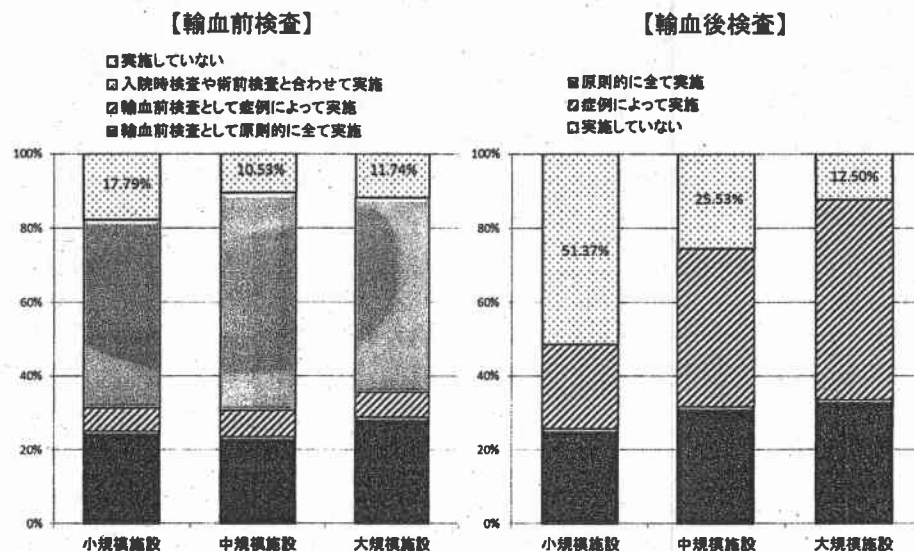
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 自動輸血検査機器の利用率



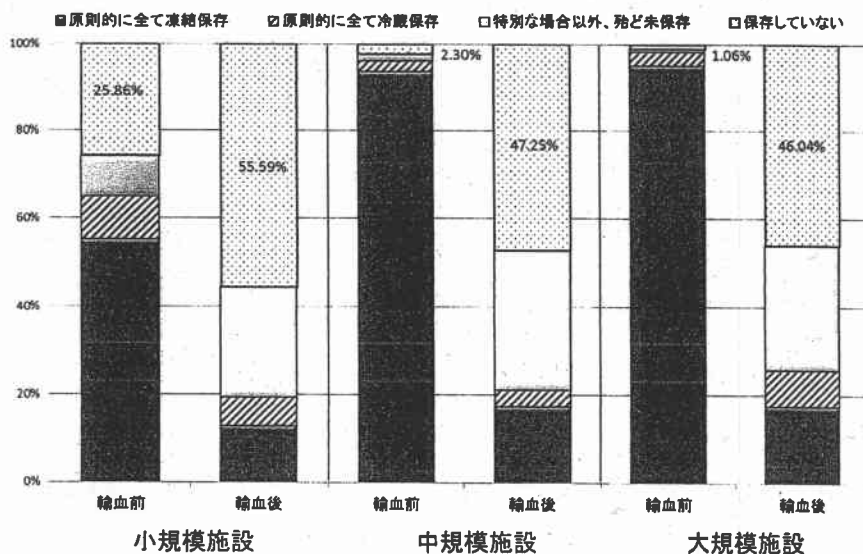
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 輸血前後感染症検査



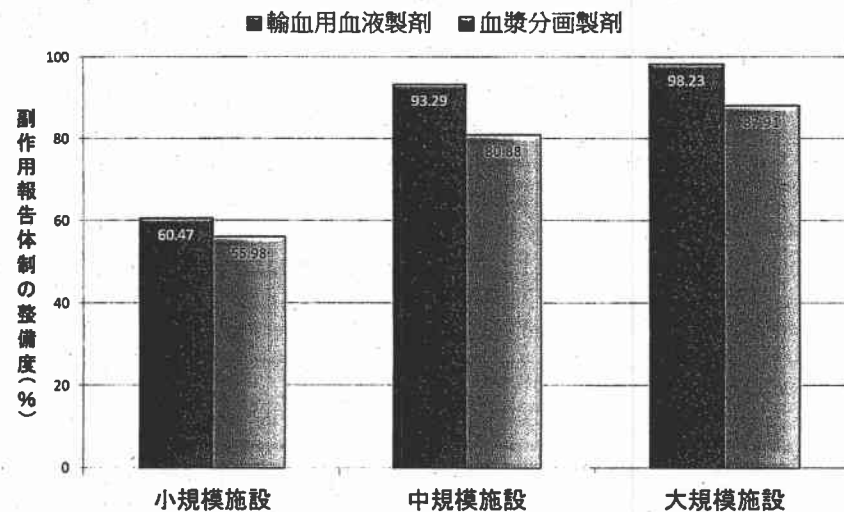
2012年血液製剤使用実態調査報告

## 輸血前後の検体保存状況



2012年血液製剤使用実態調査報告

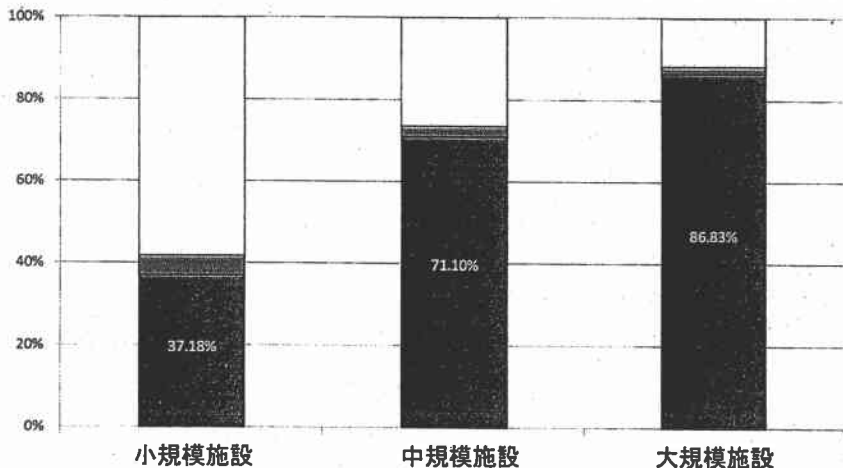
## 輸血副作用の報告体制



2012年血液製剤使用実態調査報告

# 輸血製剤の適正使用に関する取組

■病院全体で取り組んでいる ■レセプト減点項目のみ指導 □病院全体の検討なし



2012年血液製剤使用実態調査報告

資料6-2 (牧野委員) 別添1

平成 24 年度血液製剤使用実態調査(要点)

1) 基本項目

- ① 一般病床数：2011年に日赤より輸血用血液製剤が供給された実績のある11,397施設のうち、返却もしくは辞退された49施設を除く11,348施設をアンケート対象施設とした。回答施設は4,812施設であり回答率42.40%であり、過去5年間で最も高かった(表1)。また、回答施設で使用された総血液製剤(1830万単位)は、日赤から2010年に供給された総血液製剤量(1892万単位)の70.81%に相当した。0床施設が512施設あり、100床未満施設は全体の56.94%と半分以上を占めて、逆に300床以上施設は18.27%であった。施設の種類としては、医療法人関連病院が1881施設(39.09%)と多く、国立病院・大学病院は250施設(5.2%)であった(表2)。
- ② DPC取得施設は1090施設(28.2%)であり、300床未満施設の13.96%、300-499床施設の75.41%、500床以上施設の90.18%においてDPC/PDPSを導入しており、年々増加している(表3)。
- ③ 輸血管理料取得施設は、2012年4月の保険改定にて、輸血管理料と輸血適正使用加算に分かれて、輸血管理体制が整備され基準を満たせば、取得可能になったことから、輸血管理料Iが428施設(10.49%)、IIが1049施設(25.71%)になり、急速に増加した。I+II取得施設は300床未満施設で26.77%、300-499床施設で78.73%、500床以上施設で87.28%にまで達した。輸血適正使用加算を取得している施設は1066施設(27.66%)であり、取得していない施設での理由は、FFP/RBCとAlb/RBCの両方の基準をクリアできない施設が70.63%であった。
- ④ 各施設における全身麻酔手術件数(全麻)、心臓手術件数、造血幹細胞移植件数、血漿交換件数を病床規模別に解析したところ、全麻年間平均件数は300床未満施設で285件、300-499床施設で1259件、500床以上施設で3338件であり、施設規模が大きくなるにつれて件数は増加した(表6a)。一方、心臓手術、造血幹細胞移植術、血漿交換件数は実施している施設は300床以上施設、特に500床以上の大規模医療施設に限られていた。そこで回答施設を病床数(<300床、300-499床、≥500床)、全麻件数(無、少ない：<2.0件/床、多い：≥2.0件/床)、心臓手術(無、有り)、造血幹細胞移植術(無、有り)、血漿交換療法(無、有り)の項目にて分類し、1病床当たりの血液使用量と適正輸血使用加算の基準であるFFP/RBCとAlb/RBCについて解析した。医療施設の規模が大きくなるにつれて、各血液製剤の使用量は増加し、全麻件数の多い施設や、心臓手術、造血幹細胞移植術、血漿交換療法実施施設が病床当たりの血液製剤使用量は3~8倍多かった。またFFP/RBC比[(FFP血漿交換使用量/2)÷RBC(赤血球濃厚液+自己血)]も約1.5~3倍高値を示した。しかし、Alb/RBC比は0.79~1.07倍とほぼ差がなかった(表6b)。

2) 医療機関の管理体制について

- ① 輸血業務の一元管理はすべての施設では67.88%で実施されており、特に300床以上施設では90%以上(92.58%)の実施率であ

- った。300床未満施設でも一元管理は徐々に整備されており、3分の2の施設では、すでに実現している(表7)。
- ② 輸血責任医師の任命はすべての施設では57.86%で実施されており、300床以上施設では88.52%の施設で任命されていた。この傾向は2005年と比較すると大きく改善しているが、300床未満の小規模医療施設では50.31%の任命率である(表8)。
- ③ 輸血担当臨床検査技師の配置は、すべての施設では60.82%で実施されており、特に300床以上施設では94.17%で配置している。20床以上施設における年次推移をみた場合、専任の輸血検査技師が2005年の8.71%(370施設)から2012年には18.49%(598施設)に増加している(表9)。
- ④ 輸血検査の24時間体制は300床以上施設では98.06%の施設で実施されているが、1-299床施設では61.10%の実施率である。しかし、20床以上施設をみた場合、2005年は20-299床で59.63%、300床以上では85.40%の実施率が、2012年には、それぞれ71.78%と96.06%まで改善した(表10)。
- ⑤ 輸血療法委員会の設置は、すべての施設では61.40%の実施率であり、300床以上施設では96.18%で設立していた。輸血療法委員会設置施設における年間開催回数も6回以上が76.51%を占めていた。しかし、1569施設(38.77%)には院内に輸血療法委員会が設置されていない(表11)。
- ⑥ 2005年と比較して輸血管理体制は大きく整備されてきた。特に300床以上施設では90%の施設で上記5項目の整備がなされてきたが、300床未満施設では50~60%の整備である(表12b)。都道府県ごとの輸血管理体制の整備率は最も高い県(山形県)と低い県(宮崎県)で約2倍(1.92倍)の差があり、合同輸血療法委員会や日赤などによる地域での補い合う体制作りが今後の課題である(表12d)。

3) 検査等について

- ① ABO型およびRhD血液型検査の実施および検査内容については、300床以上の施設は97%以上で院内検査技師がABO/Rh血液型検査を担当して、オモテ・ウラ試験とD抗原検査を行うが、300床未満施設では35%程度は外注検査に依頼している(表13a)。またウラ試験未実施が12.88%存在する。
- ② 不規則抗体スクリーニングは、300床以上施設では98.49%で院内検査技師が実施しており、間接抗グロブリン法を用いているのに対し、300床未満施設では57.51%は院外の検査企業に依頼している。交差適合試験は300床以上施設ではほとんど院内検査技師が行っているが、300床未満施設では72.91%である。
- ③ コンピュータークロスマッチの実施率は、すべての施設では、わずか3.69%であり、500床以上施設でも半数以上で全く使用していない。自動輸血検査機器導入率は300床以上施設では66.27%と高いが、300床未満施設では5.35%とかなり低い。自動輸血検査機器を利用していない理由としては、輸血検査件数が少ないことと機器が高価であることが挙げられる(表17)。
- ④ 輸血前の感染症検査は入院時検査と同時に行っている場合を含め83.48%の実施率であり、輸血前後検査は300床以上施設では96.84%で実施しているが、300床未満施設では65.05%とやや差を認めた。輸血後感染症検査は、必ず実施している施設は26.93%に過ぎず、2008年からほとんど変化がなく、後検体保存も20.15%程度であった。これらの輸血前後の感染症検査や検体保存に関するマニュアルがある施設は全体の46.42%である(表18)。

- ⑤ 輸血副作用報告体制は、輸血用血液製剤67.02%に対し、血漿分画製剤61.29%と、やや差を認めた。輸血用血液製剤の副作用報告体制は、300床以上施設では95.18%で整備されているのに対し、300床未満施設では60.47%の整備率であった。報告体制を2008年と比較した場合、300床以上施設において、輸血部門への報告施設が増加していた。また血漿分画製剤では300床以上施設83.52%に対し、300床未満施設は55.98%と差が認められた(表19)。
- ⑥ 適正輸血に関する取り組みは、300床以上施設では76.95%の施設で、院内輸血療法委員会が検討し、病院全体で取り組んでいるのに対し、300床未満施設では87.18%であった(表20)。
- ⑦ 輸血療法に伴う事故防止対策に関しては、300床以上施設では、91.81%の施設で、輸血療法委員会が検討し、輸血療法マニュアルを作成し実施しているのに対し、300床未満施設では60.27%程度であった(表21)。



平成24年度血液製剤使用実態調査

■ 回答集計 (表1)

アンケート対象施設数 11,348施設  
 輸血業務・血液製剤年間使用量調査回答施設 4,812施設(42.40%) Web回答: 3120施設(64.84%) 手書き: 1692施設(35.16%)

実施年次	2005年*	2008年	2009年	2010年	2011年**	2012年
調査依頼施設数	7,952	7,857	7,762	11,435	10,428	11,348
回答施設数	5,452	3,208	2,332	4,352	4,322	4,812
回答率	68.6%	40.8%	30.0%	38.1%	41.4%	42.4%

\*厚労省単独全国調査 \*\*2011年は東日本大震災で被災された東北4県(岩手県、宮城県、福島県、茨城県)は除いて調査

[1] 基本的事項

1) 基本項目

1. 一般病床数について (表2a)

項目	回答数	比率	北海道		北海道		北海道		北海道		
			施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	
0床	512	10.64%	北海道	816	288(35.3)	石川県	106	53(50.0)	岡山県	221	96(43.4)
1~19床	873	17.39%	青森県	170	86(50.8)	福井県	119	52(43.7)	広島県	331	141(42.6)
20~99床	1,526	27.56%	岩手県	125	65(52.0)	山梨県	69	38(55.1)	山口県	163	82(50.3)
100~199床	956	19.87%	宮城県	176	80(45.5)	長野県	152	80(52.6)	徳島県	155	43(27.7)
200~299床	398	8.27%	秋田県	94	62(66.0)	岐阜県	140	83(59.3)	香川県	148	51(34.6)
300~399床	309	6.42%	山形県	63	28(44.4)	静岡県	218	102(46.8)	愛媛県	194	85(43.8)
400~499床	188	3.91%	福島県	173	84(48.6)	愛知県	448	184(41.1)	高知県	150	66(44.0)
500~599床	103	2.14%	茨城県	253	78(30.8)	三重県	118	47(39.8)	福岡県	615	233(37.9)
600~699床	87	1.81%	栃木県	171	72(42.1)	滋賀県	75	35(46.7)	佐賀県	149	65(43.6)
700~799床	34	0.71%	群馬県	177	98(55.4)	京都府	202	92(45.6)	長崎県	279	101(36.2)
800~899床	22	0.46%	埼玉県	452	222(49.1)	大阪府	686	254(37.0)	熊本県	345	146(42.3)
900~999床	17	0.35%	千葉県	360	151(41.9)	兵庫県	450	179(39.8)	大分県	225	99(44.0)
1000床以上	23	0.48%	東京都	824	415(50.4)	奈良県	99	43(43.4)	宮崎県	221	62(28.1)
全体	4,812	100%	神奈川県	414	188(45.4)	和歌山県	136	44(32.4)	鹿児島県	414	112(27.1)
			新潟県	143	88(61.5)	鳥取県	58	28(48.3)	沖縄県	96	34(35.4)
			富山県	97	48(49.5)	島根県	58	29(50.0)	合計	11,348	4,812(42.4)

平成24年度血液製剤使用実態調査

■ 年次別推移 (病床数別) (表2b)

	2005年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
0床	0	34	82	461	420	512
1~19床	0	22	18	718	706	873
20~99床	3,978	2,421	1,662	2,427	2,457	2,680
300~499床	400	448	341	462	460	497
500床以上	245	283	229	284	269	286
合計	5,452	3,208	2,332	4,352	4,322	4,812

2. 病院の種類 (表2c)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
大学病院	0	0%	20	0.67%	0	0.0%	52	25.87%	102	2.12%
大学病院の分院	1	0.20%	10	0.28%	14	2.82%	11	3.85%	36	0.75%
国立病院機構・医療C	0	0%	36	1.02%	53	10.66%	23	8.04%	112	2.33%
公立・自治体病院	1	0.20%	378	10.76%	133	26.76%	73	25.52%	585	12.16%
社会保険関連病院	0	0%	37	1.05%	18	3.62%	4	1.40%	59	1.23%
医療法人関連病院	66	12.69%	1,615	45.92%	157	31.59%	43	15.03%	1,881	39.09%
個人病院	23	4.49%	366	10.12%	18	3.62%	3	1.05%	400	8.31%
診療所	411	80.27%	796	22.63%	0	0.0%	0	0.0%	1,207	25.08%
その他	10	1.95%	269	7.66%	104	20.93%	47	16.43%	430	8.94%
合計	512		3,517		497		286		4,812	

■ 年次別推移 (病院の種類別) (表2d)

	2005年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
国	202	4.27%	216	6.78%	183	7.84%	222	5.10%	231	5.34%	250	5.20%
公的医療機関	906	19.00%	642	16.90%	413	17.71%	550	12.64%	638	12.40%	585	12.16%
社会保険関連病院	89	1.89%	59	1.84%	47	2.02%	59	1.38%	55	1.27%	59	1.23%
医療法人関連団体	2,580	55.81%	1,627	50.72%	1,141	48.93%	1,663	38.21%	1,721	35.82%	1,881	39.09%
個人病院	311	6.78%	351	10.94%	244	10.46%	369	8.48%	394	9.12%	400	8.31%
診療所・その他	535	11.57%	413	12.87%	304	13.04%	1,489	34.21%	1,385	32.06%	1,627	34.02%
合計	4,823		3,208		2,332		4,352		4,322		4,812	

3. DPC取得の有無 (表3a)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
取得あり	0	0%	474	15.53%	359	75.41%	257	90.18%	1,090	26.23%
取得なし	321	93.86%	2,496	81.76%	113	23.74%	26	9.12%	2,956	71.18%
わからない	21	6.14%	83	2.72%	4	0.84%	2	0.70%	110	2.65%
合計	342		3,063		476		285		4,166	

■ 施設規模別のDPC取得施設の年次推移 (表3b)

	1~299床		300~499床		≥500床							
	取得あり	取得なし	取得あり	取得なし	取得あり	取得なし						
2008年*	127	20.52%	492	79.48%	149	71.98%	58	28.02%	155	92.81%	12	7.19%
2009年	287	15.30%	1,423	84.70%	230	67.46%	111	32.55%	210	91.70%	19	8.30%
2010年	398	14.32%	2,370	85.68%	315	70.47%	132	29.53%	244	89.05%	30	10.98%
2011年	440	13.87%	2,733	86.13%	328	71.30%	132	28.70%	243	90.39%	26	9.67%
2012年	474	15.96%	2,496	84.04%	359	76.06%	113	23.94%	257	90.81%	26	9.19%

\*2008年実施の緊急調査報告書による

平成24年度血液製剤使用実態調査

■ DPC取得の年次別推移 (表3c)

	2008年**		2009年		2010年		2011年		2012年	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
取得あり	436	44.54%	699	29.97%	856	25.40%	1,015	23.48%	1,090	26.94%
取得なし	543	55.46%	1,633	70.03%	2,808	74.60%	3,307	76.52%	2,956	73.06%
合計	979		2,332		3,764		4,322		4,046	

4. 輸血管理科IまたはIIの取得の有無 (表4a)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血管理科Iを取得	0	0.0%	87	2.90%	156	32.84%	185	65.37%	428	10.49%
輸血管理科IIを取得	3	0.94%	766	25.52%	218	45.89%	62	21.91%	1,049	25.71%
取得していない	317	99.06%	2,149	71.59%	101	21.26%	36	12.72%	2,603	63.80%
合計	320		3,002		475		283		4,080	

■ 輸血管理科取得状況の年次別推移 (表4b)

	2009年		2010年		2011年		2012年		
	施設数	比率(%)	施設数	比率(%)	施設数	比率(%)	施設数	比率(%)	
<300床	輸血管理科Iを取得	51	4.86	87	2.98	68	1.89	87	2.82
	輸血管理科IIを取得	242	23.06	432	14.80	476	15.14	769	23.15
	取得していない	787	72.09	2,399	82.22	3,049	84.86	2,466	74.23
300~499床	輸血管理科Iを取得	56	20.29	98	46.60	108	48.26	156	32.84
	輸血管理科IIを取得	79	28.82	108	24.43	114	24.78	218	45.88
	取得していない	141	51.09	236	58.39	238	51.74	101	21.26
500床以上	輸血管理科Iを取得	94	44.55	120	60.00	125	62.04	185	65.37
	輸血管理科IIを取得	20	9.48	19	6.83	15	5.58	62	21.91
	取得していない	97	45.97	139	60.00	129	47.96	36	12.72
全体	輸血管理科Iを取得	201	13.08	305	8.38	301	6.96	428	10.49
	輸血管理科IIを取得	341	22.19	664	15.37	606	14.00	1,049	25.71
	取得していない	995	64.73	2,774	76.25	3,416	79.04	2,603	63.80

■ 輸血適正使用加算の取得の有無 (表 4c)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血適正使用加算を取得している	7	2.41%	642	22.74%	251	54.21%	166	59.93%	1,066	27.66%
取得していない	284	97.59%	2,181	77.26%	212	45.79%	111	40.07%	2,788	72.34%
合計	291		2,823		463		277		3,854	

■ 輸血適正使用加算を取得していない理由 (表 4d)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
FFP/RBCの基準がクリアできない	2	0.84%	93	5.90%	35	19.55%	26	24.53%	156	7.43%
Alb/RBCの基準がクリアできない	3	1.26%	343	21.75%	76	42.46%	39	36.79%	461	21.94%
両方クリアできていない	234	97.91%	1,141	72.35%	68	37.99%	41	38.68%	1,484	70.63%
合計	239		1,577		179		106		2,101	

5. 過去1年間(2012年1月~12月)の輸血用血液製剤および血漿分画製剤の使用の有無について(表5)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
両方とも使用した	107	20.90%	2,420	68.81%	461	92.76%	281	98.25%	3,269	67.93%
輸血用血液製剤のみ使用した	246	48.05%	684	19.45%	20	4.02%	3	1.05%	963	19.80%
血漿分画製剤のみ使用した	10	1.95%	31	0.88%	3	0.60%	1	0.35%	45	0.94%
両方とも使用しなかった	149	29.10%	382	10.86%	13	2.62%	1	0.35%	545	11.33%
合計	512		3,517		497		286		4,812	

\*各群の血液使用量の計算は、輸血用血液製剤もしくは血漿分画製剤使用施設のみを解析し、各群全体の血液使用量を総病床数で除して、病床数当たりの血液使用量を算出した。FFP/RBCは血漿交換実施施設ではFFP-Apは血漿交換用に使用したとして総FFP使用量からFFP-Ap/2を引いたものを総赤血球使用量(赤血球濃厚液+自己血)で除した値とし、それ以外の施設は総FFP使用量を総赤血球使用量で除して計算した。

病院機能	分類			病院機能	分類	
	小: 1~299床	中: 300~499床	大: 500床以上		無	有り
病床数	無	少: <2.0件/床	多: ≥2.0件/床	心臓手術	無	有り
全身麻酔件数	無	少: <2.0件/床	多: ≥2.0件/床	造血幹細胞移植	無	有り
				血漿交換	無	有り

2) 医療機関の管理体制について

7. 輸血部門の設置について(輸血業務の一元管理の有無)(表7a)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
一元管理している	152	47.65%	1,899	63.79%	428	90.68%	271	95.76%	2,750	67.88%
一元管理していない	167	52.35%	1,078	36.21%	44	9.32%	12	4.24%	1,801	32.12%
合計	319		2,977		472		283		4,051	

■ 輸血業務の一元管理の年次別推移(表7b)

		2006年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
		施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
		20~299床	一元管理あり	1,474	42.01%	1,395	68.18%	953	68.12%	1,497	65.06%	1,542	66.32%
	一元管理なし	2,035	57.99%	651	31.82%	446	31.88%	804	34.94%	783	33.68%	793	32.28%
300~499床	一元管理あり	275	70.88%	382	89.88%	302	90.42%	397	87.83%	401	90.32%	428	90.68%
	一元管理なし	113	29.12%	43	10.12%	32	9.58%	55	12.17%	43	9.68%	44	9.32%
500床以上	一元管理あり	204	86.08%	266	95.68%	222	97.80%	268	95.04%	248	93.23%	271	95.76%
	一元管理なし	33	13.92%	12	4.32%	5	2.20%	14	4.96%	18	6.77%	12	4.24%
全体	一元管理あり	1,983	47.24%	2,043	74.32%	1,477	76.36%	2,162	71.24%	2,191	72.19%	2,363	73.57%
	一元管理なし	2,181	52.76%	706	25.68%	483	24.64%	873	28.76%	844	27.81%	849	26.43%

6. 過去1年間の全麻手術件数、心臓手術件数、造血幹細胞移植件数および血漿交換件数(表6a)

病床数	施設数 件数	全身麻酔手術(全麻)		心臓手術		造血幹細胞移植術		血漿交換療法	
		件数	比率	件数	比率	件数	比率	件数	比率
<300床 (3593施設)	無	1,716	50.98%	3,256	99.60%	3,356	99.23%	3,199	95.46%
	有	1,650	49.02%	138	0.40%	26	0.77%	152	4.54%
	件数*	285件		119件		9件		10件	
300~499床 (460施設)	無	57	12.23%	335	71.73%	400	84.75%	255	54.37%
	有	409	87.77%	132	28.27%	72	15.25%	214	45.63%
	件数	1259件		151件		9件		12件	
≥500床 (269施設)	無	15	5.30%	59	20.92%	104	37.01%	42	15.05%
	有	268	94.70%	223	79.08%	177	62.99%	237	84.95%
	件数	3,338件		266件		22件		47件	
全体 (4322施設)	無	1,788	43.45%	3,650	88.10%	3,860	93.35%	3,496	85.29%
	有	2,327	56.55%	493	11.90%	275	6.65%	603	14.71%
	件数	780件		193件		17件		25件	

\*全麻、心臓手術、造血幹細胞移植、血漿交換実施施設における年間件数(件/年/施設)

■ 施設機能別血液使用量(表6b)

病院機能項目	分類	EBC/床		PC/床		FFP/床		Alb/床		FFP/RBC		Alb/RBC	
		大	中	小	多	少	無	有り	無	有り	無	有り	
施設規模(病床数)	大	11.51	24.70	5.90	21.66	0.406	1.88						
	中	6.69	9.56	2.48	11.98	0.291	1.76						
	小	4.01	3.98	1.24	7.38	0.227	1.68						
全身麻酔手術	多	9.90	17.60	4.25	17.78	0.358	1.78						
	少	3.75	3.37	0.89	6.45	0.206	1.70						
	無	1.33	1.59	0.29	3.50	0.127	2.26						
心臓手術	有り	12.08	21.76	5.99	22.02	0.419	1.82						
	無	4.06	5.97	1.04	7.64	0.179	1.74						
造血幹細胞移植術	有り	12.98	30.92	6.20	24.25	0.393	1.87						
	無	4.87	4.88	1.85	8.84	0.278	1.72						
血漿交換療法	有り	11.19	21.38	5.23	20.50	0.385	1.84						
	無	3.74	3.87	0.96	6.96	0.201	1.71						

8. 輸血責任医師の有無(表8a)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
いる(専任)	16	4.39%	81	2.03%	46	9.49%	112	39.44%	233	5.67%
いる(兼任)	94	27.49%	1,517	50.38%	359	75.74%	155	54.58%	2,125	51.69%
いない	233	68.13%	1,433	47.59%	70	14.77%	17	5.99%	1,753	42.64%
合計	342		3,011		474		284		4,111	

■ 輸血責任医師の任命状況の年次別推移(表8b)

		2005年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
		施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
		20~299床	専任	68	1.90%	40	1.95%	34	2.42%	43	1.88%	47	2.01%
	兼任	1,407	39.22%	1,053	51.32%	748	53.20%	1,132	48.92%	1,167	49.83%	1,380	55.71%
	不在	2,112	58.88%	959	46.73%	624	44.38%	1,139	49.22%	1,128	48.16%	1,051	42.43%
300~499床	専任	7	1.80%	23	5.42%	24	7.19%	42	9.29%	47	10.51%	45	9.49%
	兼任	295	75.84%	332	78.30%	261	78.14%	329	72.79%	327	73.15%	359	75.74%
	不在	87	22.36%	69	16.27%	49	14.67%	81	17.92%	73	16.33%	70	14.77%
500床以上	専任	57	23.36%	96	34.41%	80	35.09%	97	34.40%	100	37.31%	112	39.44%
	兼任	158	64.76%	189	60.57%	137	60.09%	166	58.87%	148	55.22%	155	54.58%
	不在	29	11.89%	14	5.02%	11	4.82%	19	6.74%	20	7.46%	17	5.99%
全体	専任	132	3.18%	159	5.77%	138	7.01%	182	5.97%	194	6.35%	203	6.28%
	兼任	1,860	44.07%	1,554	56.41%	1,146	58.23%	1,627	53.38%	1,642	53.71%	1,894	58.55%
	不在	2,228	52.80%	1,042	37.82%	684	34.76%	1,239	40.65%	1,221	39.94%	1,138	35.18%

9. 輸血専従の臨床検査技師の配置状況について（\*臨床検査技師自体がない施設も含む）(表 9a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
いる(専任)	2	0.60%	142	4.74%	218	45.99%	238	33.83%	597	14.63%
いる(兼任)	49	14.71%	1,578	52.72%	220	46.41%	88	13.82%	1,986	46.19%
いない*	282	84.68%	1,278	42.53%	86	7.59%	8	2.85%	1,599	39.18%
合計	333		2,998		474		281		4,081	

輸血担当検査技師の配置の年次別推移（\*臨床検査技師自体がない施設も含む）(表 9b)

	2005年		2006年		2009年		2010年		2011年		2012年		
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	
20-299床	専任	91	2.52%	96	4.71%	81	5.79%	85	3.63%	119	5.12%	140	5.88%
	兼任	2,096	58.04%	1,336	65.52%	931	66.60%	1,388	60.66%	1,377	59.25%	1,496	60.74%
	不在	1,424	39.44%	607	29.77%	886	27.61%	817	35.71%	828	35.63%	827	33.58%
300-499床	専任	107	27.30%	174	41.13%	166	49.27%	184	40.51%	184	41.44%	218	45.99%
	兼任	257	65.56%	234	55.32%	166	49.55%	226	50.00%	223	50.23%	220	46.41%
	不在	28	7.14%	15	3.55%	14	4.18%	42	9.29%	37	8.33%	36	7.59%
500床以上	専任	172	70.49%	216	77.98%	186	82.46%	236	83.88%	214	60.45%	286	83.83%
	兼任	61	25.00%	56	20.22%	37	16.23%	34	12.14%	48	17.29%	88	18.52%
	不在	11	4.51%	5	1.80%	3	1.31%	11	3.93%	6	2.26%	8	2.85%
全体	専任	370	8.71%	486	17.74%	424	21.62%	502	16.62%	517	17.04%	593	18.43%
	兼任	2,414	66.84%	1,626	59.36%	1,134	57.83%	1,648	54.57%	1,648	54.25%	1,754	54.51%
	不在	1,463	34.45%	627	22.90%	403	20.55%	870	28.81%	871	28.71%	871	27.06%

9

10. 輸血業務の 24 時間体制 (表 10a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
検査技師による体制あり	38	11.28%	1,869	61.10%	459	96.03%	278	96.13%	2,639	63.47%
検査技師による体制なし	299	88.72%	1,190	38.90%	19	3.97%	11	3.87%	1,519	36.53%
合計	337		3,069		478		284		4,168	

輸血業務の 24 時間体制の年次推移 (表 10b)

24 時間体制	2005年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	
20-299床	あり	1,932	59.63%	1,564	77.89%	1,117	81.47%	1,710	82.21%	1,727	74.18%	1,806	71.78%
	なし	1,308	40.37%	444	22.11%	254	18.53%	370	17.79%	601	25.82%	710	28.22%
300-499床	あり	329	84.79%	408	96.41%	327	97.90%	427	95.10%	418	93.48%	459	96.03%
	なし	59	15.21%	15	3.59%	7	2.10%	22	4.90%	29	6.52%	19	3.97%
500床以上	あり	209	86.36%	270	97.47%	225	99.12%	272	97.14%	267	96.90%	278	96.13%
	なし	33	13.64%	7	2.53%	2	0.88%	8	2.86%	11	4.10%	11	3.87%
全体	あり	2,470	69.82%	2,237	82.76%	1,669	86.39%	2,409	85.76%	2,400	78.92%	2,538	77.43%
	なし	1,400	36.18%	466	17.24%	283	13.61%	400	14.24%	641	21.08%	740	22.57%

10

11. 輸血療法委員会の設置状況 (表 11a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
設置あり	84	10.73%	1,781	57.93%	454	96.38%	277	97.54%	2,496	61.40%
設置なし	288	89.27%	1,257	42.07%	22	4.62%	7	2.48%	1,569	38.60%
合計	317		2,988		476		284		3,879	

輸血療法委員会の設置状況の年次推移 (表 11b)

設置状況	2005年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	
20-299床	あり	1,518	42.04%	1,814	66.53%	995	73.27%	1,481	64.14%	1,542	65.51%	1,681	68.22%
	なし	2,090	57.96%	861	33.47%	363	26.73%	828	35.86%	812	34.49%	783	31.78%
300-499床	あり	365	92.41%	396	96.19%	318	96.68%	416	92.04%	415	93.06%	464	96.38%
	なし	30	7.59%	20	4.81%	11	3.34%	36	7.96%	31	6.96%	22	4.62%
500床以上	あり	238	96.38%	278	98.91%	223	98.67%	276	98.22%	261	97.89%	277	97.54%
	なし	9	3.62%	3	1.09%	3	1.33%	5	1.78%	7	2.61%	7	2.46%
全体	あり	2,117	49.86%	1,983	74.35%	1,536	80.29%	2,178	71.43%	2,218	72.29%	2,412	74.81%
	なし	2,129	50.14%	684	25.65%	377	19.71%	869	28.57%	850	27.71%	812	25.19%

輸血療法委員会も年間開催回数 (表 11c)

	輸血療法委員会 (+)				輸血療法委員会 (-)		全体
	≥6回		<6回		施設数	比率	
<300床	1,239	30.62%	511	12.63%	1,540	38.05%	3,290
300-499床	398	9.83%	55	1.36%	22	0.54%	475
≥500床	259	6.40%	16	0.40%	7	0.17%	282
全体	1,896	46.86%	582	14.38%	1,569	38.77%	4,047

11

12. 輸血管理体制の整備状況 (2005年と2008年、2012年の比較) \*20床以上施設での年次推移 (表 12a)

	2005年		2008年		2010年		2012年	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血業務の一元管理	1,953	47.24%	2,043	74.32%	2,162	71.24%	2,363	73.57%
輸血責任医師の任命	1,992	47.20%	1,713	62.18%	1,809	59.35%	2,097	64.83%
輸血担当技師の配置	2,784	65.55%	2,112	77.10%	2,150	71.19%	2,347	72.94%
輸血業務の 24 時間体制	2,470	63.82%	2,237	82.76%	2,409	85.76%	2,538	77.43%
輸血療法委員会の設置	2,117	49.86%	1,983	74.35%	2,173	71.43%	2,412	74.81%

施設規模別輸血管理体制の整備状況 (2012年) (表 12b)

	<300床施設		≥300床施設	
	施設数	比率	施設数	比率
輸血業務の一元管理	2,051	62.23%	699	92.58%
輸血責任医師の任命	1,687	50.31%	671	86.52%
輸血担当技師の配置	1,771	53.25%	711	94.17%
輸血業務の 24 時間体制	1,907	56.15%	782	96.06%
輸血療法委員会の設置	1,785	53.40%	731	96.18%

ブロック別の輸血管理体制の整備状況 (表 12c)

ブロック分類	一元管理	責任医師	担当技師	24h体制	輸血療法委員会	管理体制総和	輸血管理科
北海道ブロック	56.25	44.81	52.28	49.4	45.87	248.61	30.61
東北ブロック	62.72	56.81	66.67	73.65	61.47	321.52	37.65
関東甲信越ブロック	71.44	61.67	66.8	67.46	69.31	336.68	40.55
東海北陸ブロック	70.02	59.96	59.75	62.89	62.39	315.01	41.68
近畿ブロック	71.23	61.67	59.27	64.6	64.91	321.68	38.96
中国四国ブロック	69.34	55.96	60.47	64.96	59.72	310.45	34.17
九州ブロック	62.97	49.93	52.38	54.43	50.07	269.78	25.07

12



■ 都道府県別の輸血管理体制の整備状況 (表 12a)

Table with 12 columns: 都道府県, 一元管理, 輸血責任医師, 輸血担当医師, 24時間体制, 輸血委員会, 管理体制創設, 都道府県, 一元管理, 輸血責任医師, 輸血担当医師, 24時間体制, 輸血委員会, 管理体制創設. Lists prefectures and their respective blood management metrics.

3) 検査等について

13. ABO 及び RhD 血液型検査の実施状況及び検査内容について (日常勤務時間帯) (表 13a)

Table with 12 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 合計. Details the implementation of ABO and RhD blood type testing across different bed counts.

■ ABO 及び RhD 血液型検査の実施状況及び検査内容について (夜間・休日時間帯) (表 13b)

Table with 12 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 合計. Details the implementation of ABO and RhD blood type testing during night and weekend hours.

14. 血液型検査で行っている主な検査方法 (表 14a)

Table with 10 columns: 検査方法, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 全体. Lists main blood typing methods and their usage across bed counts.

■ 血液型検査で行っている検査内容 (複数回答) (表 14b)

Table with 10 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 全体. Details the content of blood typing tests across bed counts.

15. 不規則抗体スクリーニング (Sc) および交差適合試験 (Xm) の実施状況及び検査内容について (日常勤務時間帯) (表 15a)

Table with 12 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 合計. Details the implementation of irregular antibody screening and cross-matching tests during normal hours.

■ 不規則抗体スクリーニング (Sc) および交差適合試験 (Xm) の実施状況及び検査内容について (夜間・休日時間帯) (表 15b)

Table with 12 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 合計. Details the implementation of irregular antibody screening and cross-matching tests during night and weekend hours.

16. 不規則抗体スクリーニング (Sc) および交差適合試験 (Xm) で行っている主な検査方法 (表 16a)

Table with 10 columns: 検査方法, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 全体. Lists main methods for irregular antibody screening and cross-matching tests.

■ 不規則抗体スクリーニング (Sc) および交差適合試験 (Xm) で行っている検査内容 (表 16b)

Table with 10 columns: 検査内容, 0床, 1-299床, 300-499床, 500床以上, 全体. Details the content of irregular antibody screening and cross-matching tests.

17. コンピュータークロスマッチの実施率(臨床的に問題となる抗体が検出されない場合)(表 17a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
すべての症例で実施している	9	3.47%	69	2.46%	24	5.12%	89	18.93%	141	3.69%
T&S 症例のみ実施している	3	1.16%	80	2.85%	86	18.34%	64	22.86%	233	6.11%
手術時の追加依頼時に実施している	0	0	21	0.75%	7	1.49%	6	2.14%	34	0.89%
実施していない	232	89.58%	2,545	90.63%	331	70.58%	159	56.79%	3,257	85.61%
その他	15	5.79%	93	3.31%	21	4.48%	12	4.29%	141	3.69%
合計	259		2,808		469		280		3,816	

■ 自動輸血検査機器の利用率(表 17b)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
利用している	7	2.39%	164	5.64%	254	53.93%	245	86.88%	670	16.96%
利用していない	283	97.27%	2,710	93.28%	195	41.40%	32	11.35%	3,222	81.53%
導入を予定している	1	0.34%	32	1.10%	22	4.67%	6	1.77%	60	1.52%
合計	293		2,906		471		282		3,952	

■ 現在、自動輸血検査機器を利用していない理由(複数回答)(表 17c)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血検査件数が少ない	209	79.47%	2,047	79.25%	123	58.57%	19	54.29%	2,398	77.58%
自動輸血検査機器が高価である	53	20.15%	1,232	47.70%	148	70.48%	20	57.15%	1,453	47.01%
ランニングコストが高い	44	16.73%	977	37.82%	100	47.62%	13	37.15%	1,134	36.69%
導入しても収入は赤字になる	49	18.63%	932	36.08%	68	32.38%	10	28.57%	1,059	34.26%
輸血検査の保険点数が低い	9	3.42%	371	14.36%	35	16.67%	4	11.43%	419	13.56%
自動輸血検査機器の設置場所がない	37	14.07%	624	24.18%	49	23.38%	6	17.14%	716	23.16%
その他	39	14.83%	143	5.54%	14	6.67%	6	17.14%	202	6.54%
合計	263		2,588		210		35		3,091	

■ 輸血後感染症検査実施状況(表 18c)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
原則的に全て実施している	84	25.85%	761	25.67%	150	31.65%	94	33.57%	1,089	26.93%
症例によって実施している	60	18.46%	695	23.44%	203	42.83%	151	53.93%	1,109	27.42%
実施していない	181	55.69%	1,609	50.89%	121	25.53%	35	12.50%	1,846	45.65%
合計	325		2,965		474		280		4,044	

■ 輸血後感染症検査の年次推移(表 18d)

輸血後感染症検査の実施状況	施設規模	2008年		2009年		2010年		2011年		2012年	
		施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
原則的に全て実施	1-299床	509	26.40%	346	25.72%	627	22.84%	695	24.99%	761	25.67%
	300-499床	135	33.33%	102	31.97%	138	32.09%	139	31.89%	150	31.65%
	≥500床	93	34.44%	89	39.35%	98	36.98%	87	33.21%	94	33.57%
症例によって実施	1-299床	737	28.31%	537	28.41%	863	25.09%	921	26.47%	1,005	27.02%
	300-499床	875	45.88%	613	45.58%	645	23.50%	649	23.34%	695	23.44%
	≥500床	192	47.41%	157	49.22%	173	40.23%	181	41.51%	203	42.83%
実施していない	1-299床	1,210	46.48%	884	46.77%	948	27.56%	964	27.71%	1,049	28.21%
	300-499床	78	19.26%	60	18.81%	119	27.67%	116	26.61%	121	25.53%
	≥500床	34	12.59%	23	10.18%	37	13.96%	41	15.65%	35	12.50%
回答施設合計	2,603		1,890		3,440		3,479		3,719		

■ 輸血前後感染症検査や抗体保存に関するマニュアルの有無(表 18e)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
マニュアルが"ある"	79	24.84%	1,239	42.86%	327	69.43%	208	74.82%	1,853	46.42%
マニュアルが"ない"	239	75.16%	1,656	57.64%	144	30.57%	70	25.18%	2,139	53.58%
合計	318		2,925		471		278		3,992	

■ 輸血実施体制におけるコンピューターシステムの利用率(表 17d)

	300床未満	300-499床	500床以上	全体
輸血用血液の依頼時	16.18%	58.46%	86.93%	26.05%
輸血検査の依頼時	19.79%	68.83%	92.20%	30.56%
輸血検査での自動輸血検査機器	5.35%	53.93%	86.88%	16.95%
輸血用血液の出入庫管理	21.75%	83.89%	94.70%	34.08%
輸血時の携帯端末の使用	9.69%	47.68%	75.62%	18.72%

18. 輸血前後の抗体保存について(表 18a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	輸血前	輸血後	輸血前	輸血後	輸血前	輸血後	輸血前	輸血後	輸血前	輸血後
原則的に全て凍結保存している	50	22	1,782	400	447	82	268	49	2,547	553
原則的に全て冷蔵保存している	34	23	295	192	12	18	9	23	350	256
特別な場合以外は、ほとんど未保存	37	36	265	777	8	149	2	78	312	1,040
保存していない	196	232	663	1,583	11	223	3	128	873	2,166
合計	317	313	3,005	2,952	478	472	282	278	4,082	4,015

■ 輸血前感染症検査実施状況(表 18b)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血前検査として、原則的に全て実施	87	26.61%	744	24.88%	112	23.58%	81	23.83%	1,024	25.14%
輸血前検査として、症例によって実施	29	8.87%	180	6.02%	34	7.18%	19	6.78%	262	6.43%
入院時検査や術前検査と合わせて実施している	99	30.28%	1,588	53.11%	279	58.74%	148	52.67%	2,114	51.90%
実施していない	112	34.25%	478	15.99%	60	10.53%	83	11.74%	673	16.52%
合計	327		2,990		476		281		4,073	

19. 輸血副作用報告体制(輸血用血液製剤および血漿分画製剤)(表 19a)

	0床		1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	輸血*	血漿**	輸血*	血漿**	輸血*	血漿**	輸血*	血漿**	輸血*	血漿**
輸血部門に報告する体制	3	3	180	74	141	47	191	57	495	181
薬剤部門に報告する体制	8	11	204	730	13	261	4	148	229	1,140
検査部門に報告する体制	14	5	741	196	242	36	63	16	1,060	253
輸血療法委員会に報告する体制	17	11	485	381	44	23	13	11	559	426
リスクマネジメント委員会等に報告する体制	36	23	302	270	5	11	6	8	349	312
主治医がカルテに記載するのみ	172	126	734	642	17	34	2	9	925	811
副作用の報告体制がない	23(7.0%)	27(10.0)	189(6.4)	288(10.4)	14(2.9)	46(10.1)	3(1.1)	16(5.9)	229(6.7)	377(10.0)
その他	40	63	180	194	1	7	0	8	171	272
回答施設合計	313	269	2,945	2,775	477	455	282	278	4,017	3,772

\*輸血:輸血用血液製剤、\*\*血漿:血漿分画製剤、#:カッコ内は%を示す。

■ 輸血用血液製剤の副作用報告体制の2008年と2012年の比較(表 19b)

	1~299床		300-499床		500床以上		全体	
	2008年	2012年	2008年	2012年	2008年	2012年	2008年	2012年
輸血部門に報告する体制	4.74%	5.43%	26.43%	29.58%	59.64%	67.73%	13.78%	13.28%
薬剤部門に報告する体制	9.89%	6.93%	4.05%	2.73%	2.18%	1.42%	8.18%	5.97%
検査部門に報告する体制	27.70%	25.16%	48.81%	50.73%	31.64%	22.34%	31.42%	28.24%
輸血療法委員会に報告する体制	20.18%	16.47%	8.81%	9.22%	4.73%	4.61%	16.81%	14.63%
リスクマネジメント委員会等に報告する体制	12.01%	10.25%	2.86%	1.05%	0.36%	2.13%	9.38%	8.45%
主治医がカルテに記載するのみ	16.15%	24.92%	4.05%	3.56%	0.73%	0.71%	12.66%	20.33%
副作用の報告体制がない	6.05%	6.42%	3.33%	2.94%	0.73%	1.06%	6.08%	5.56%
その他	3.28%	4.41%	1.67%	0.21%	0	0	2.69%	3.54%

20. 適正輸血に関する病院としての取組 (表 20a)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血療法委員会で検討し、病院全体で取り組んでいる	42	13.95%	1,149	39.59%	337	71.10%	244	86.83%	1,772	44.77%
レセプト減点になるものについてのみ推進している	20	6.64%	131	4.51%	13	2.74%	5	1.78%	169	4.27%
病院全体の取り組みはなく、個々の医師に任されている	239	79.40%	1,622	55.89%	124	26.16%	32	11.39%	2,017	50.96%
回答施設合計	301		2,902		474		281		3,958	

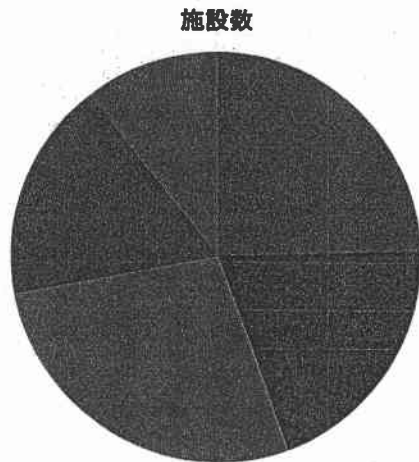
■ 安全輸血対策について (表 20b)

	0床		1~299床		300~499床		500床以上		全体	
	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率	施設数	比率
輸血療法に伴う事故防止対策は、輸血療法委員会で検討し、輸血療法マニュアルを作成し実施している	111	35.18%	1,852	62.97%	426	89.50%	269	95.78%	2,658	66.22%
輸血療法に伴う事故防止対策は輸血療法委員会で検討しているが、マニュアルはない	9	2.85%	70	2.38%	9	1.89%	1	0.36%	89	2.22%
防止対策に関する院内の決定事項はなく、看護手順などに盛り込み実施している	113	35.76%	746	25.37%	32	6.72%	9	3.20%	900	22.42%
防止対策について院内の取り組みはなく、各医師、看護師に任されている	83	26.27%	273	9.28%	9	1.89%	2	0.71%	867	9.14%
回答施設合計	316		2,941		476		281		4,014	

# 血液製剤使用実態調査 平成24年度

小規模施設に焦点を当てて

## アンケート回答施設



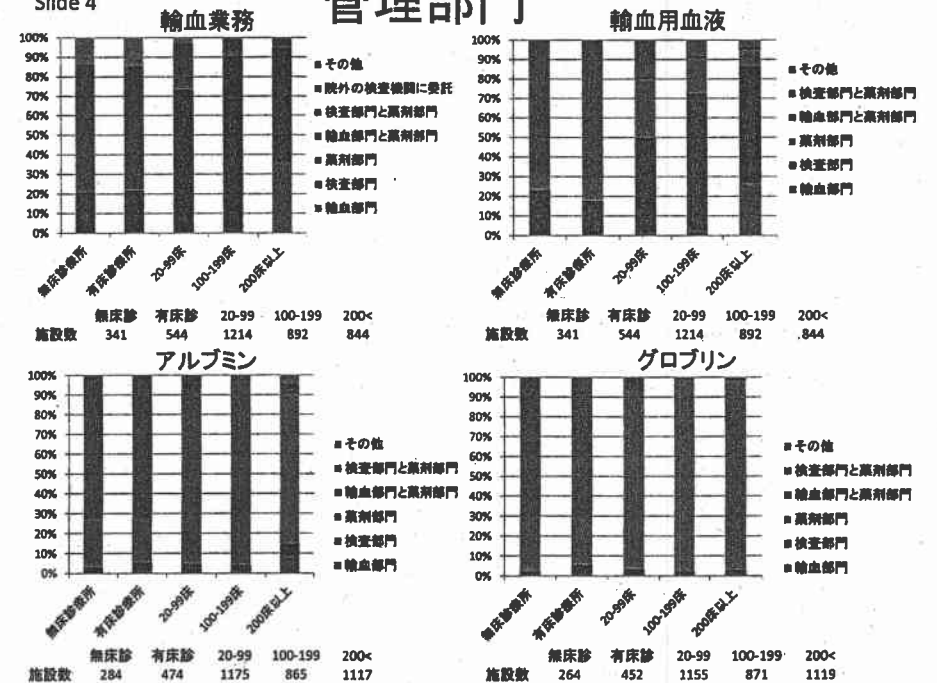
施設数	施設数
200床以上	1181
100-199床病院	956
20-99床病院	1326
有床診療所	837
無床診療所	512

■ 200床以上 ■ 100-199床病院 ■ 20-99床病院 ■ 有床診療所 ■ 無床診療所

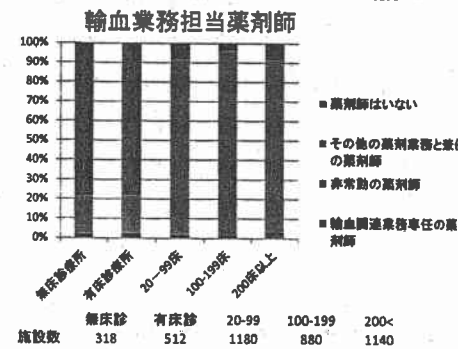
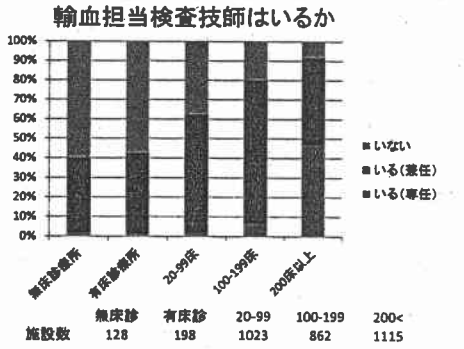
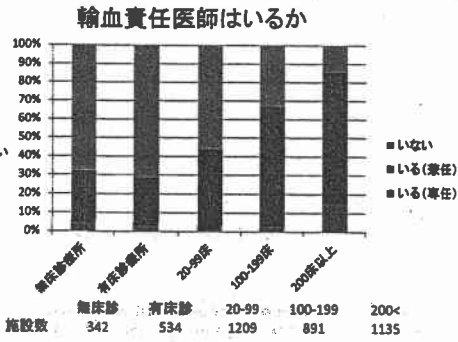
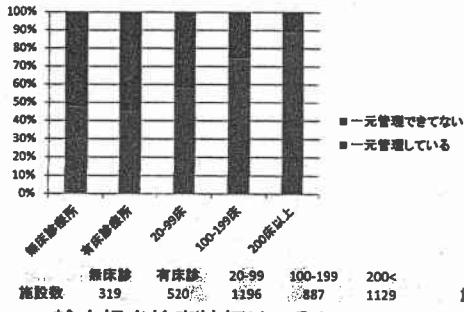
## 検討項目

- 管理方法
  - 管理部門
  - 輸血担当者
  - 輸血管理料
  - 輸血療法委員会
  - コンピュータシステム利用
- 検査方法
  - 血液型
  - 不規則抗体検査
  - クロスマッチ検査
- 輸血前・後感染症
  - 検体保管
  - 感染症マーカー検査
- マニュアル、IC
- 副作用対策
- 在宅輸血

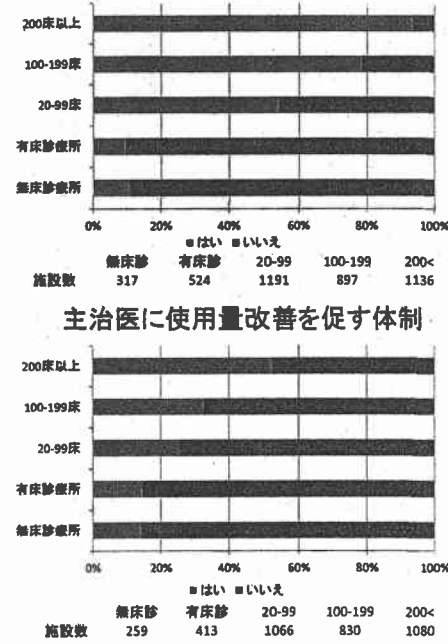
## 管理部門



Slide 5 検査・製剤の一元管理

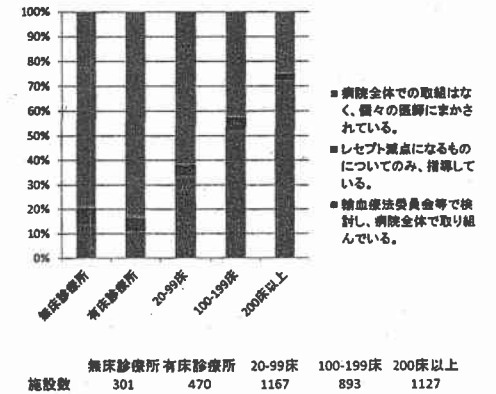


輸血療法委員会はあるか

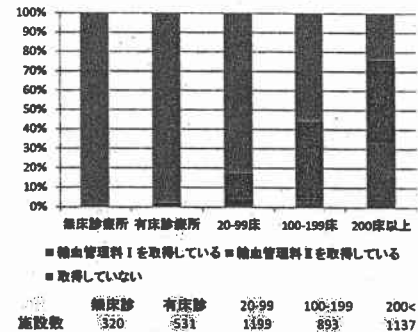


Slide 7

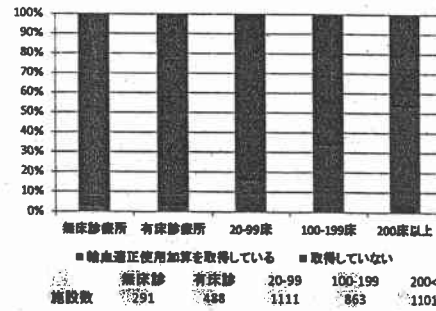
輸血製剤の適正使用に関する病院としての取り組み



Slide 6 輸血管理料を算定しているか



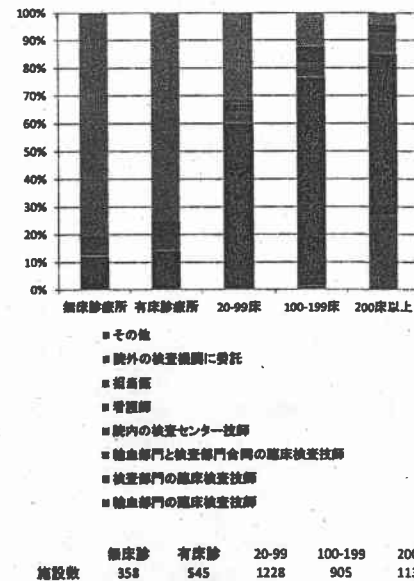
適正使用加算を算定しているか



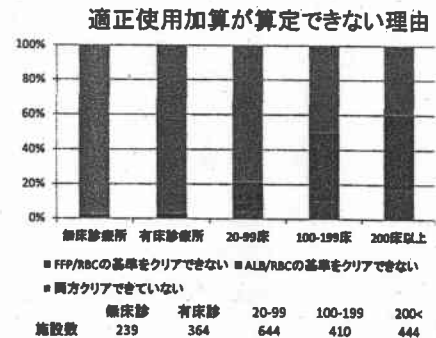
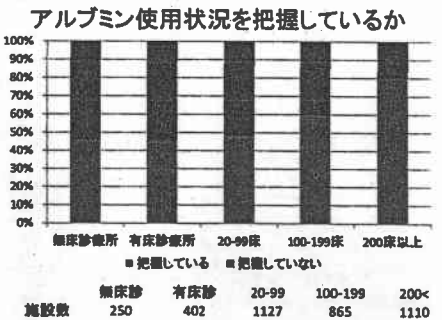
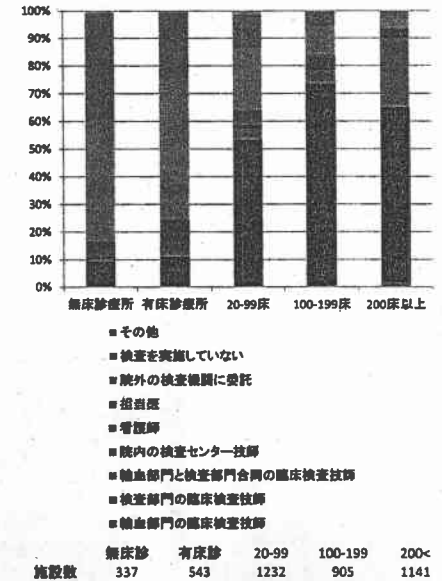
Slide 8

ABO血液型検査担当者

日常業務時間帯



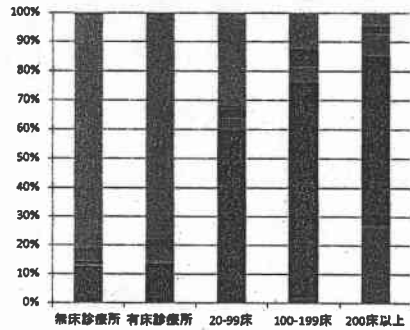
休日、夜間帯





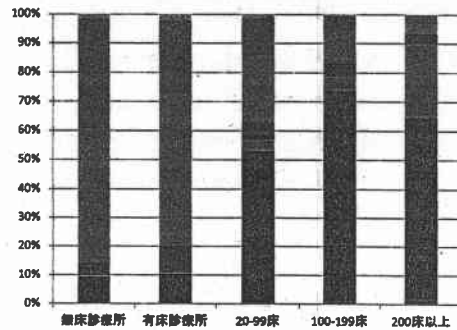
### Rh血液型検査担当者

日常業務時間帯



- その他
- 院外の検査機関に委託
- 担当医
- 看護師
- 院内の検査センター技師
- 輸血部門と検査部門合同の臨床検査技師
- 検査部門の臨床検査技師
- 輸血部門の臨床検査技師

休日、夜間帯

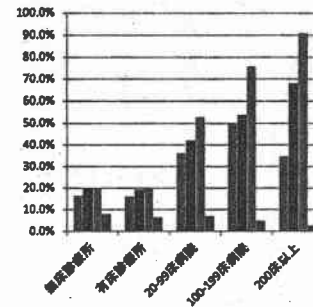


- その他
- 検査を実施していない
- 院外の検査機関に委託
- 担当医
- 看護師
- 院内の検査センター技師
- 輸血部門と検査部門合同の臨床検査技師
- 検査部門の臨床検査技師
- 輸血部門の臨床検査技師

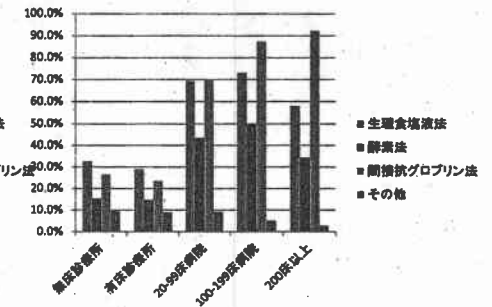
施設数	無床診	有床診	20-99	100-199	200<
	334	539	1221	904	1139

施設数	無床診	有床診	20-99	100-199	200<
	331	540	1221	900	1135

不規則抗体



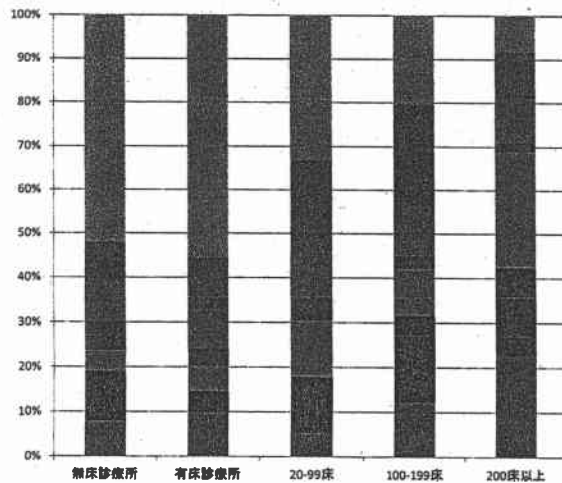
クロスマッチ



	無床	有床	20-99	100-199	200<
施設数	512	837	1326	956	1181

分母は各群ともにアンケート回答施設数

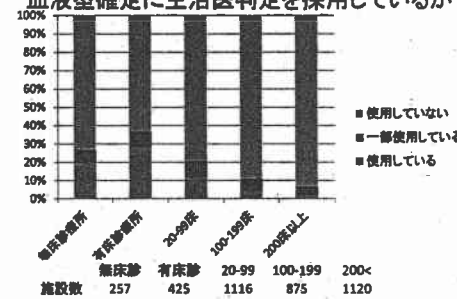
### 血液型検査のダブルチェック



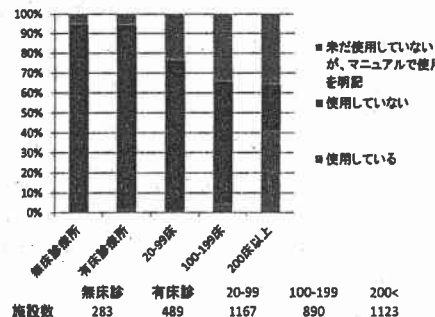
- どちらも実施していない
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体では実施せず、同一検体については2人の検査者がそれぞれに検査している(日勤帯のみ)
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体では実施せず、同一検体については2人の検査者がそれぞれに検査している(日勤帯・夜勤帯両方)
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体で実施し、同一検体については実施していない(日勤帯のみ)
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体で実施し、同一検体については実施していない(日勤帯・夜勤帯両方)
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体で実施し、同一検体については2人の検査者がそれぞれに検査している(日勤帯のみ)
- 原則、同一患者の異なる時点での2検体で実施し、同一検体については2人の検査者がそれぞれに検査している(日勤帯・夜勤帯両方)

施設数	無床診	有床診	20-99	100-199	200<
	190	317	1036	859	1096

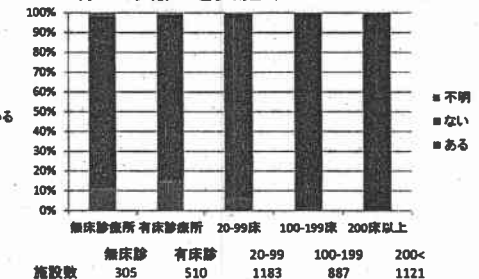
血液型確定に主治医判定を採用しているか



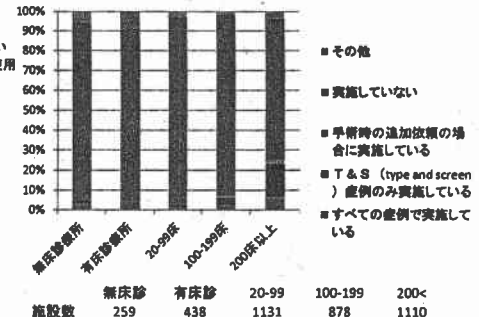
緊急時O型無交差輸血



検査技師以外の職員が交差試験を行って赤血球輸血を実施したか



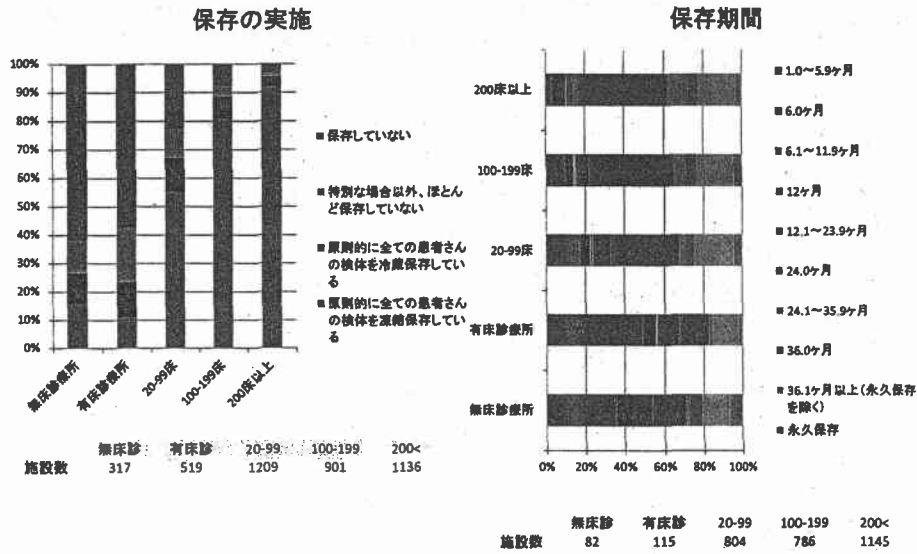
コンピュータ・クロスマッチ



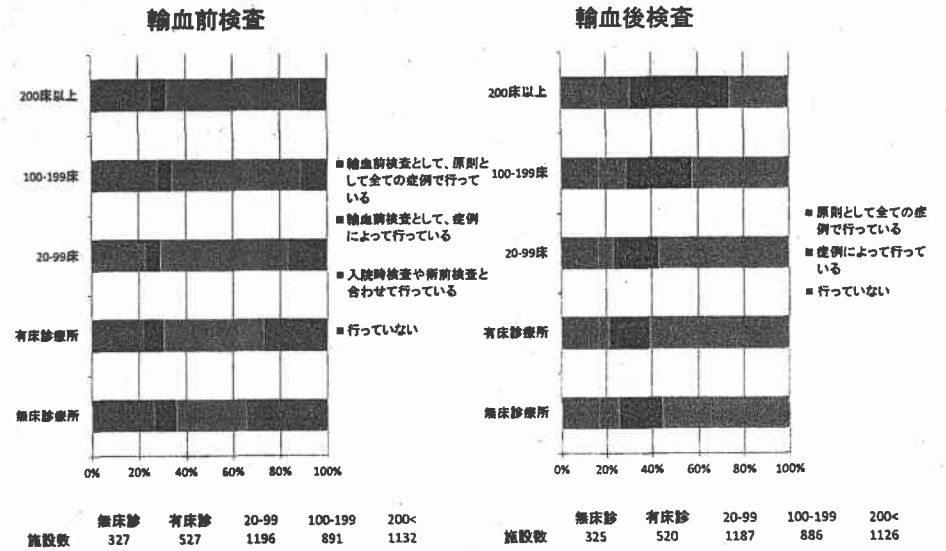
施設数	無床診	有床診	20-99	100-199	200<
	283	489	1167	890	1123

施設数	無床診	有床診	20-99	100-199	200<
	259	438	1131	878	1110

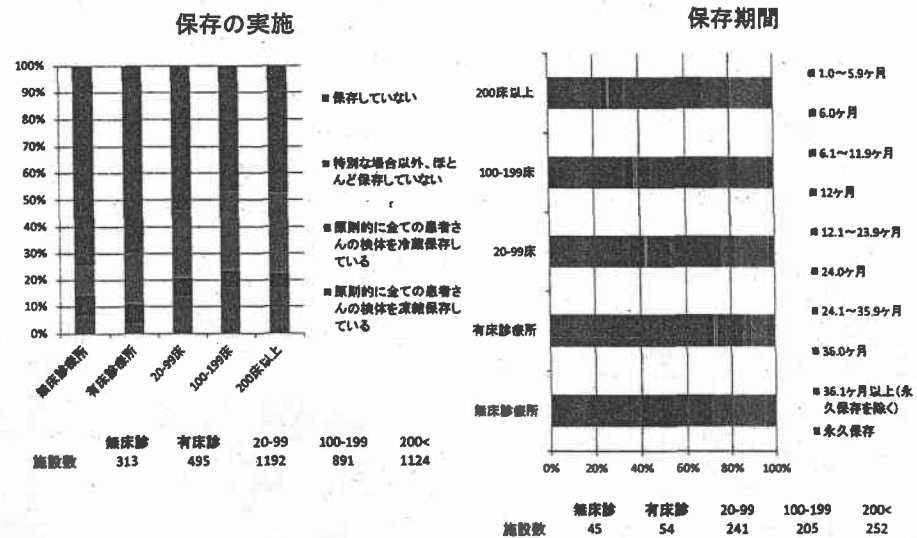
# 輸血前検体保存



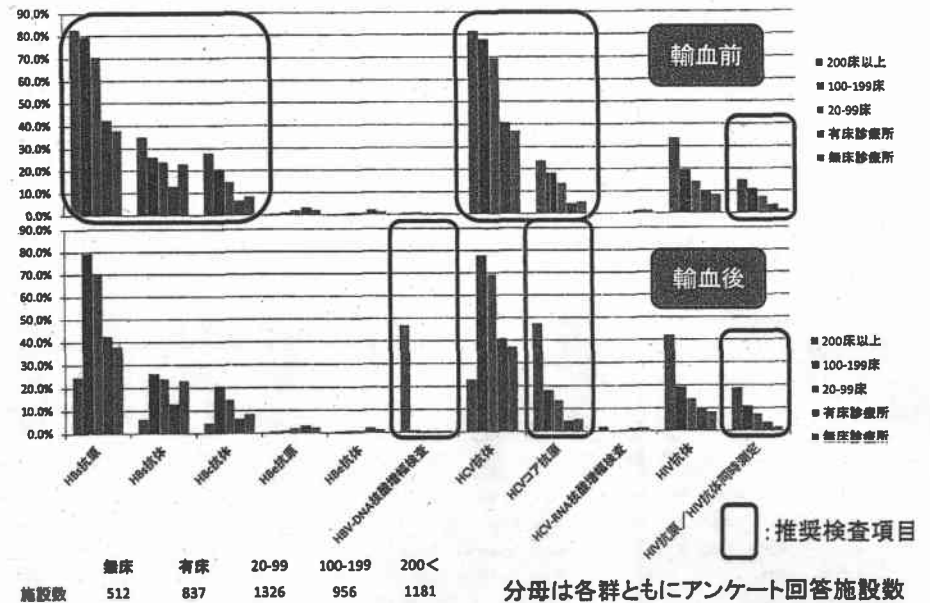
# 感染症マーカー検査:実施率



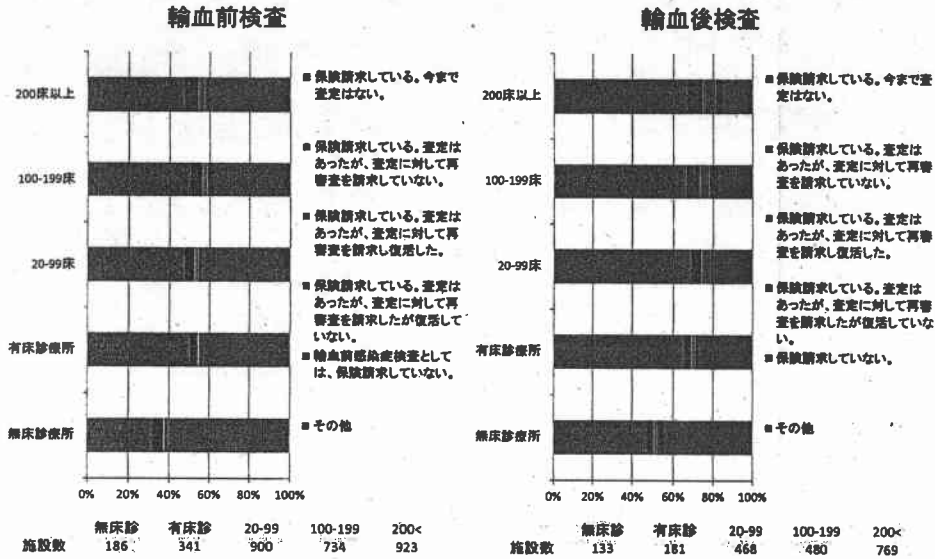
# 輸血後検体保存



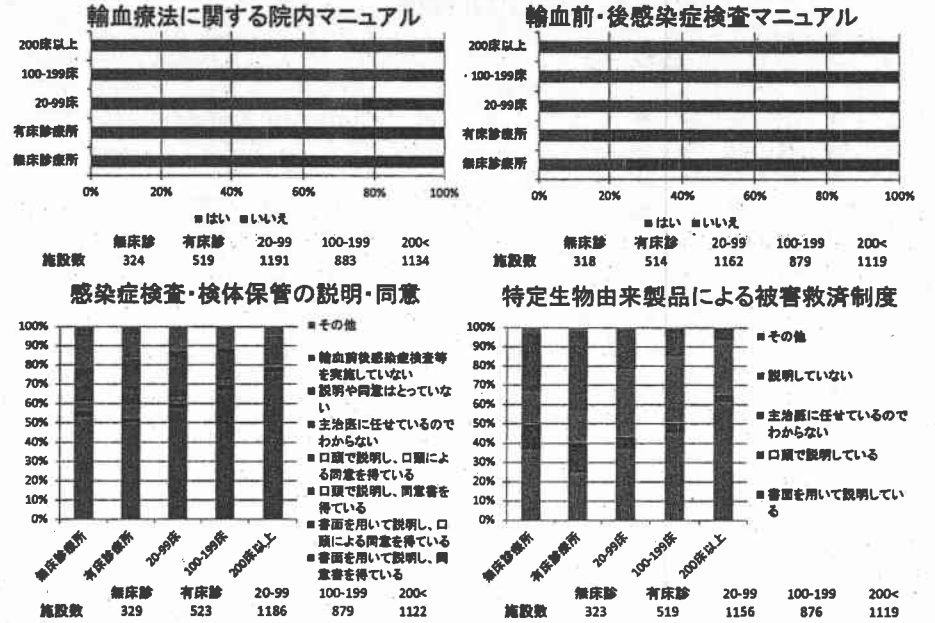
# 感染症マーカー検査:検査項目



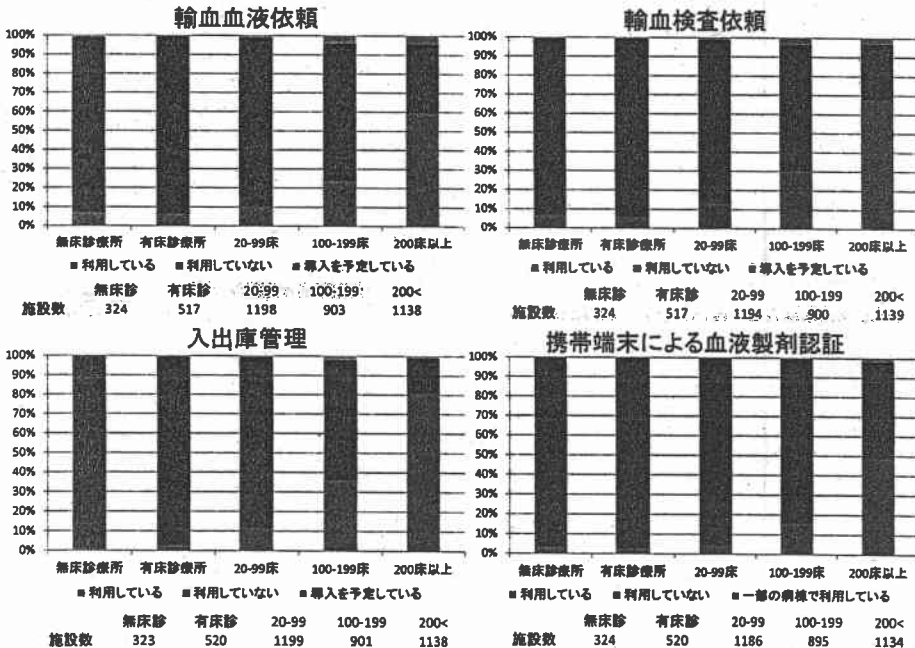
# 感染症マーカー検査の保険請求



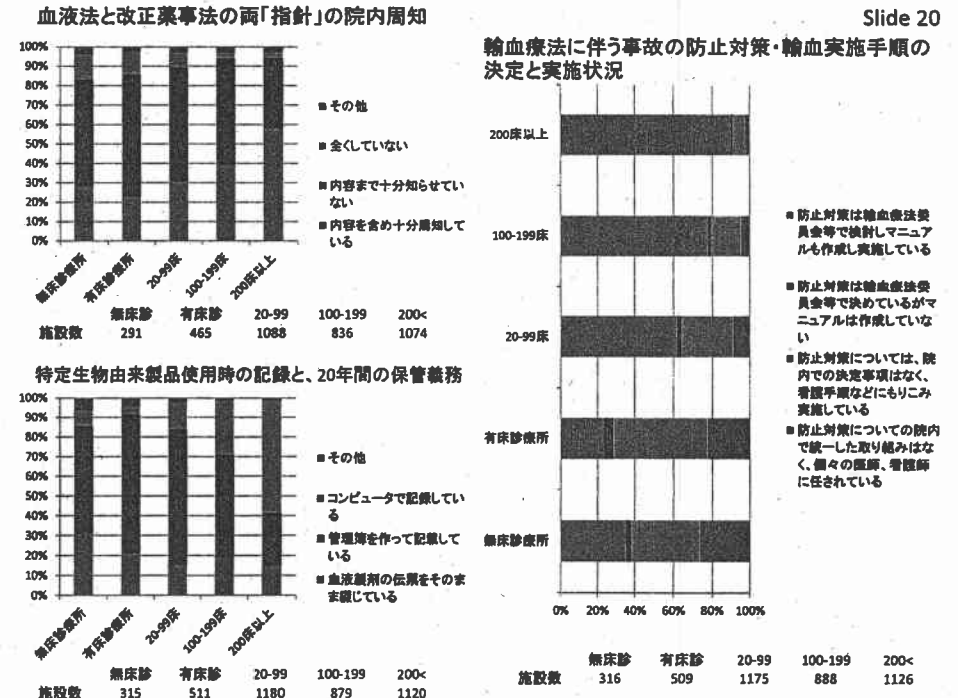
# マニュアル準備・インフォームドコンセント



# コンピュータシステム利用

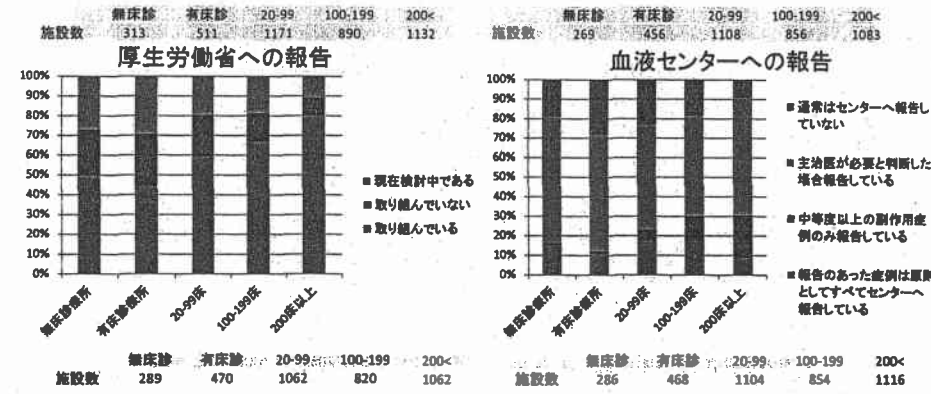
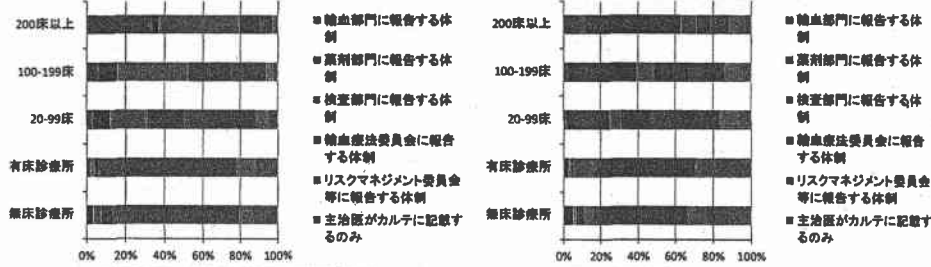


# 輸血療法に伴う事故の防止対策・輸血実施手順の決定と実施状況

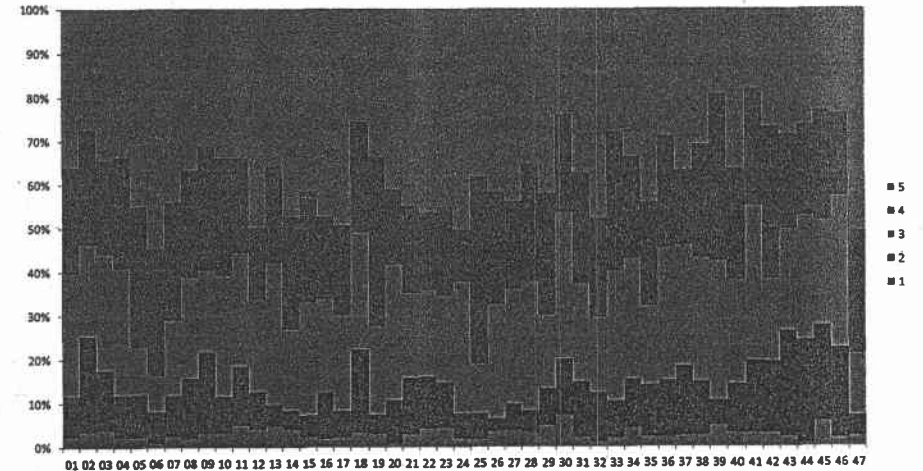




輸血用血液 副作用報告システム 血漿分画製剤

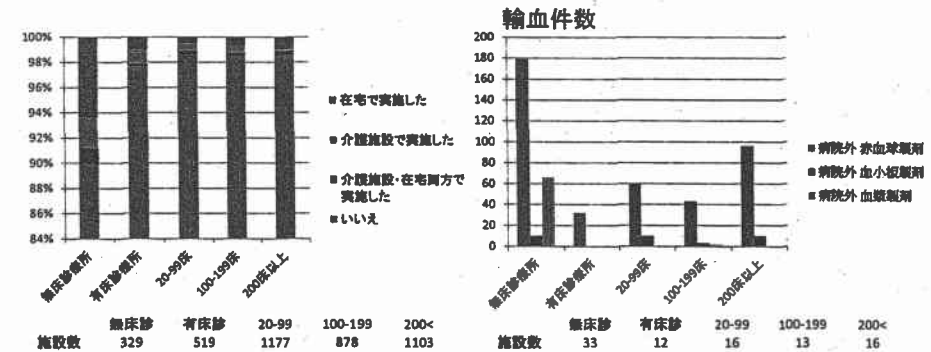


都道府県別病床別医療機関割合



1:無床診療所、2:有床診療所、3:20-99床病院、4:100-199床病院、5:200床以上病院

病院外(介護施設・住宅)での輸血



交差試験



5分、15分の観察



副作用への対応



【血液製剤の使用実態について】

4) 輸血療法の実績について

①輸血実施患者数 (表 1a)

病床数 (床)	施設 数	回答 数	回答率	輸血実施施設数			輸血実施率			平均輸血実施患者数			輸血実施予測患者数		
				同種血 のみ	自己血 のみ	併用	同種血 のみ	自己血 のみ	併用	同種血のみ	自己血のみ	併用	同種血のみ	自己血のみ	併用
0	2239	512	0.229	353	1	1	0.69	0.00	0.00	6.14	0.01	0.00	9477.33	0.06	0.01
1~19	2070	837	0.422	558	44	10	0.87	0.05	0.01	9.52	3.09	0.16	13135.50	336.12	3.85
20~99	3024	1326	0.438	1246	201	70	0.94	0.15	0.05	36.57	4.73	0.39	103945.67	2168.63	63.18
100~199	1612	956	0.593	913	359	137	0.96	0.36	0.14	98.32	9.64	0.77	151355.86	5837.87	177.15
200~299	578	398	0.689	387	264	124	0.97	0.66	0.31	229.81	23.99	2.37	129164.07	9197.08	427.21
300~399	462	309	0.669	298	228	134	0.96	0.74	0.34	336.59	38.55	3.44	149968.61	13141.39	534.64
400~499	262	188	0.718	183	163	114	0.97	0.87	0.60	520.80	64.97	5.52	132820.04	14757.97	876.84
500~599	139	103	0.741	102	93	67	0.99	0.90	0.65	731.49	79.95	5.55	100690.84	10034.47	502.01
600~699	97	87	0.897	86	82	70	0.99	0.94	0.80	988.78	129.95	16.92	94808.67	11880.35	1820.78
700~799	34	34	1.0	34	30	25	1.0	0.88	0.74	1204.61	166.65	22.77	40956.74	4999.77	569.35
800~899	32	22	0.688	22	21	17	1.0	0.95	0.77	1175.42	170.58	19.68	37613.44	5210.2	486.71
900~999	22	17	0.773	16	16	12	0.94	0.94	0.71	1952.58	234.92	20.83	28007.06	4864.35	323.53
1000以上	26	23	0.885	23	23	20	1.0	1.0	0.87	1840.29	266.9	45.33	47847.64	6991.4	1024.96
全体	10597	4812	0.424	4221	1525	801							1039791.4	89419.7	6310.2

上記の概算より、同種血輸血実施患者数=同種血のみの輸血患者+自己血併用患者=1,046,101人、自己血輸血実施患者数=自己血のみ輸血患者+同種血併用患者=95,730人である(47都道府県)。昨年度は東日本大震災の影響を考慮し、被災地4県への調査依頼を行わなかったため単純に過去の推移と比較するのは困難であるが、同種血輸血患者数は昨年より増加したものの一昨年は低下し、自己血患者数は減少傾向が継続していた。いまだ東日本大震災の影響が残っていると考えられるため、今後の推移を注意深く見守る必要がある。

☆ 輸血実施患者数の年次推移 (表 1b)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2011年*	2012年
同種血輸血患者数	864,551	1,093,798	1,197,826	964,210	1,016,710*	1,046,101
自己血輸血患者数	141,518	169,685	143,757	100,845	106,737*	95,730

\*被災4県の状況も加味した推計データ

②製剤別血液製剤使用量 (1病床当たりの使用量) (表 2)

	赤血球製剤	血小板製剤	血漿製剤	自己血	4.4%・5% アルブミン製剤	20%・25% アルブミン製剤	免疫 グロブリン製剤
0-299床	4.05 U/bed	3.99 U/bed	1.78 U/bed	0.60 U/bed	4.05 U/bed	17.07 U/bed	2.56 U/bed
300-499床	6.7 U/bed	9.56 U/bed	3.58 U/bed	0.56 U/bed	11.78 U/bed	24.07 U/bed	4.5 U/bed
500床	11.51 U/bed	24.7 U/bed	8.51 U/bed	0.74 U/bed	25.57 U/bed	39.16 U/bed	9.67 U/bed
全体	6.91 U/bed	12.37 U/bed	4.58 U/bed	0.64 U/bed	12.78 U/bed	25.36 U/bed	5.38 U/bed

☆ 全血製剤の使用について

誤記入を防ぐため、質問項目を独立させて全血製剤(人全血液-LR、照射人全血液-LR)と明記したので0床:15施設、1-299床:73施設、300-499床:5施設、500床以上:3施設と合計96施設と全施設の2.34%となり前年の使用施設の1/4程度となった。但し、使用単位数は合計4401単位で日赤からの供給実績(総供給量800単位)との乖離はみられており、解釈には注意が必要である。使用理由は貧血、消化管出血、腎性貧血、医師の指示など種々雑多であり、新生児の心臓手術や急性大量出血などの妥当と思われるものは全体の約1割であった。

血液製剤使用量の総供給量に占める比率 (表 3)

	赤血球製剤 (単位)						血小板製剤 (単位)						血漿製剤 (単位)					
	2010年	%	2011年	%	2012年	%	2010年	%	2011年	%	2012年	%	2010年	%	2011年	%	2012年	%
0-299床	1013220	24.9	1089692	26.0	1194171	26.2	816789	12.6	847996	12.9	868502	12.9	227870.2	14.4	229761.5	14.9	239076.2	14.1
300-499床	1049850	25.9	1063936	26.2	1166731	25.6	1465331	22.6	1490166	21.8	1673578	22.4	364286.5	23.1	355003	22.8	392835.5	23.1
500床	1998201	49.2	2040637	48.8	2204327	48.3	4213618	64.9	4287536	65.3	4590576	65.3	96771.4	62.5	1000847	63.3	106788.8	62.8
合計	4061251		4184164		4655237		6494738		6565697		7032655		2388964*		2281545*		2455211*	
総供給量*	648万	62.7	654万	64.0	669万	66.3	878万	74.0	876万	75.0	904万	77.8	318万	72.5	327万	68.7	328万	74.9

\*日赤からの年間総供給量と各年調査で報告された総使用量がその総供給量に占める割合を示す

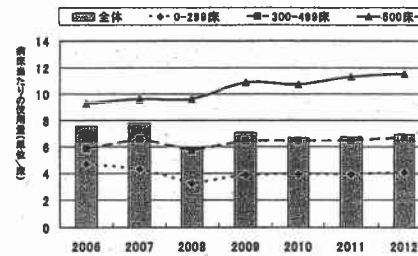
\*過去の使用量と比較するため換算した数値 (FFP-LR2を3単位、FFP-LR-Apを5単位として換算)

<コメント>

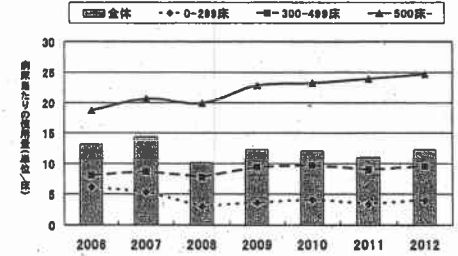
血小板製剤と血漿製剤の病院規模別の使用比率はほぼ同じで、500床以上の大規模施設で63-65%、300-499床の中規模施設で22-23%、299床以下の小規模施設で12-14%が使用されていた。一方、赤血球製剤では大規模施設での使用割合は48%、中・小規模施設では26%ずつと他の血液製剤と比べて小規模での比率が若干高かった。また、日赤からの総供給量と本調査で回答された総使用量と比較すると、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤でそれぞれ供給率69%、78%、75%と年々増加傾向にあり、総使用量はいずれの製剤とも徐々に増加傾向であった。

☆ 血液製剤使用状況の年次推移 (図 1)

A 赤血球製剤

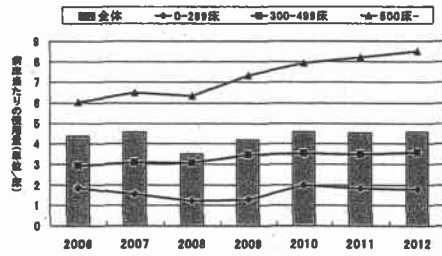


B 血小板製剤

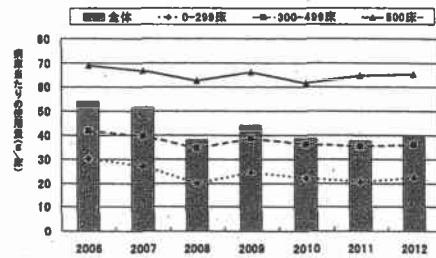


<コメント>赤血球製剤は大規模施設で増加傾向、中小規模の施設ではほぼ横ばいであり、全体としてはわずかな増加傾向が継続していた。血小板製剤では大規模施設では増加傾向、中小規模施設ではほぼ横ばいであった。

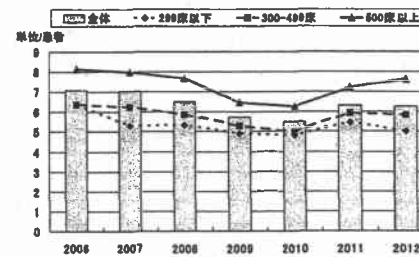
C 血漿製剤



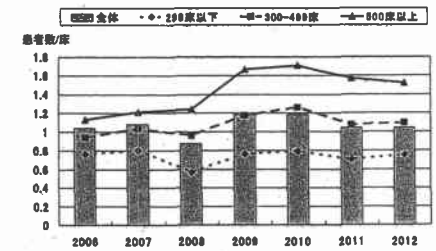
D アルブミン製剤



E 輸血を受けた1患者当たりの赤血球使用量



F 1病床当たりの赤血球使用患者数



<コメント>

血漿製剤は大規模施設で増加傾向、中小規模施設ではほぼ横ばいであった。アルブミン製剤は各規模の病院とも2008年以降はほぼ横ばいの状態が続いている。

☆ 輸血を受けた1患者当たりの赤血球使用量 (単位/患者) (表 4a)

病床数	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
0-299床	6.37	5.29	5.33	4.89	4.80	5.45	5.01
300-499床	6.37	6.22	5.83	5.26	4.97	5.92	5.81
500床以上	8.15	7.97	7.65	6.45	6.27	7.20	7.61
全体	7.08	7.04	6.48	5.72	5.46	6.32	6.26

☆ 1病床当たりの赤血球使用患者数 (人/床) (表 4b)

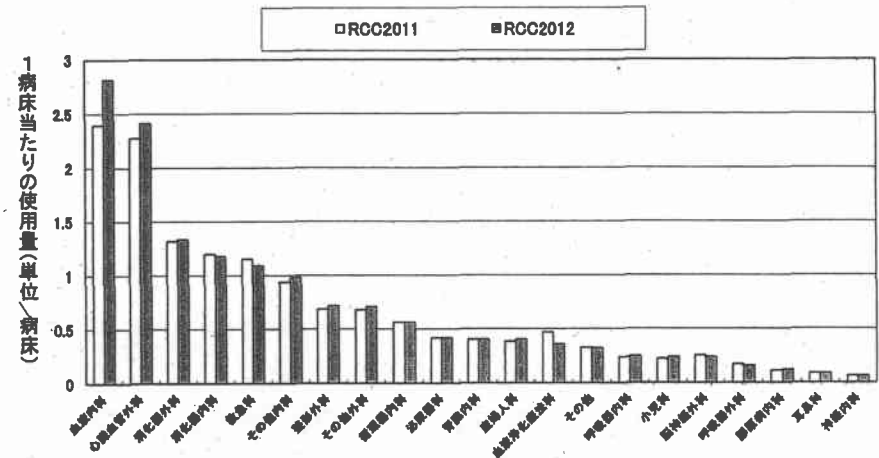
病床数	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
0-299床	0.76	0.80	0.57	0.76	0.79	0.70	0.75
300-499床	0.94	1.03	0.96	1.17	1.26	1.07	1.09
500床以上	1.13	1.21	1.24	1.67	1.71	1.57	1.52
全体	1.04	1.08	0.87	1.18	1.18	1.04	1.04

<コメント>

2010年までの傾向と異なり、2011~2012年には1患者当たりの赤血球製剤使用量は増加し、1病床当たりの輸血実施患者数は減少した。東日本大震災の影響等のみではないことが窺われ、今後の調査を継続して傾向を分析したい。これまでの経緯をふまえると、適正使用が進んで輸血実施患者は減少し、1人当たりの輸血量が増加している可能性も考えられた。

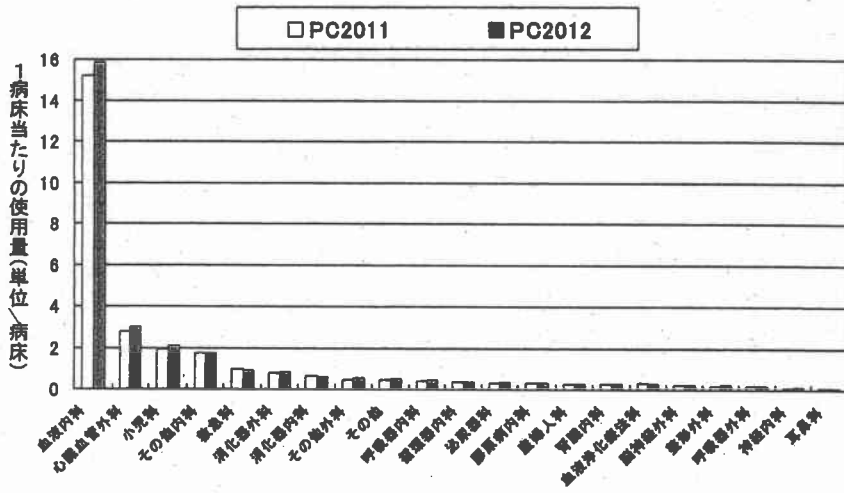
☆ 診療科別の血液製剤使用状況 (図 2)

A) 赤血球製剤



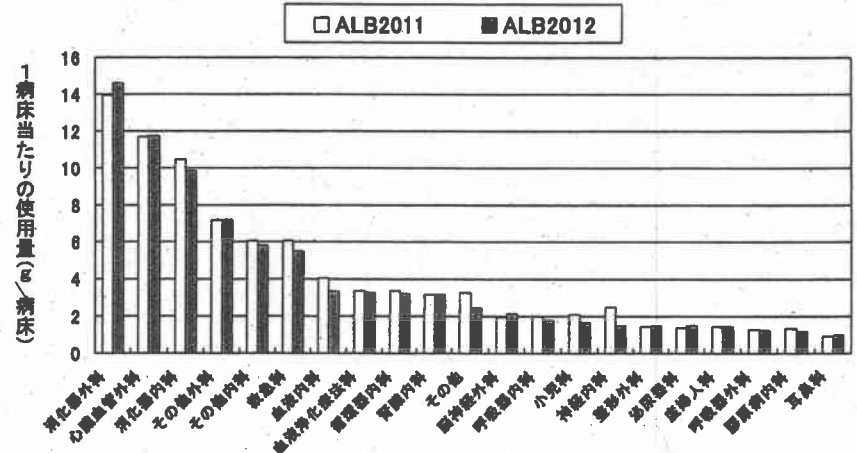
赤血球製剤の使用量が際立って多い血液内科と心臓血管外科では、前年よりも増加傾向であった。続いて消化器外科、消化器内科、救急科の順であるが、前年とほぼ同様の使用量だった。

B) 血小板製剤



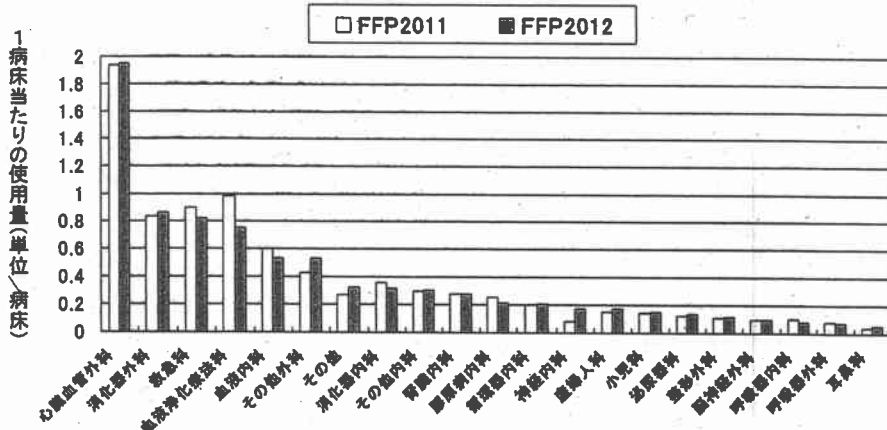
血小板製剤の使用量は血液内科が突出して多く、次いで心臓血管外科、小児科、その他内科、救急科の順であった。上位3診療科では前年よりも増加傾向であった。

D) 総アルブミン製剤 (等張、高張両者を含む)



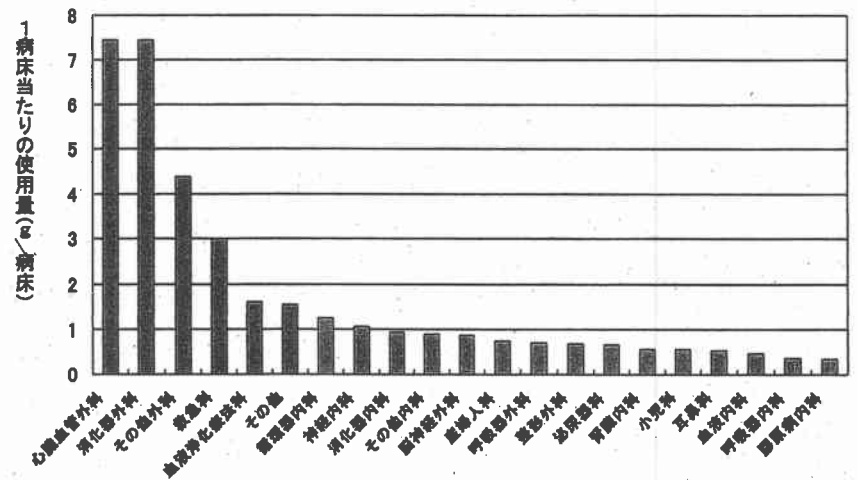
アルブミン製剤は消化器外科、心臓血管外科などの外科系診療科での使用が多く、昨年からの横ばいである診療科が多かったが消化器外科ではわずかな増加傾向がみられた。

C) 血漿製剤



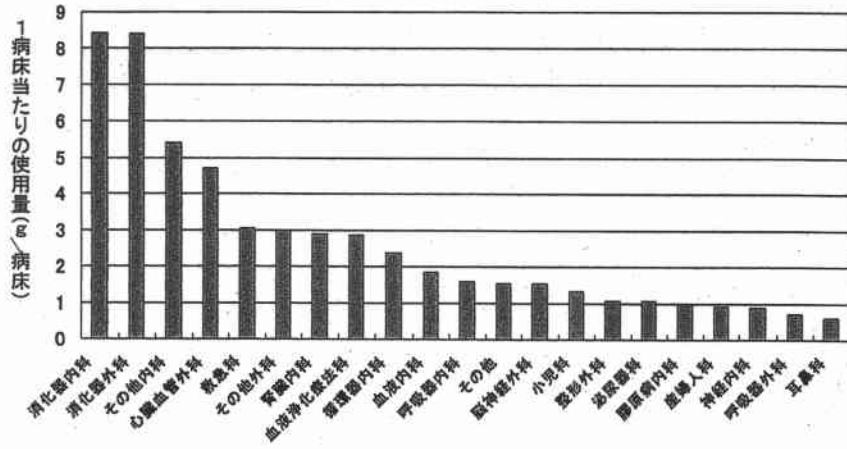
血漿製剤は心臓血管外科、消化器外科、救急科などの外科系診療科と血液浄化療法科、血液内科などの血漿交換を行う内科系診療科で使用量が多かった。心臓血管外科、消化器外科ではわずかに増加したが、救急科、血液浄化療法科、血液内科ではわずかに減少した。

E) 等張アルブミン製剤



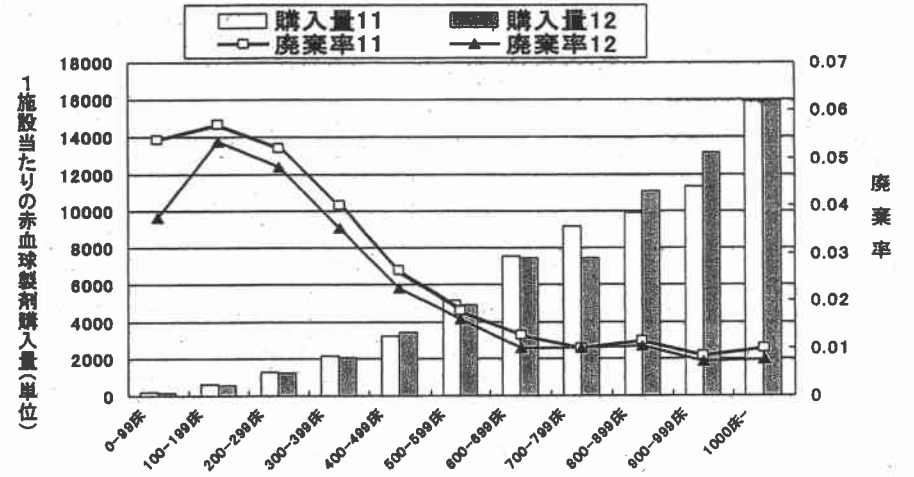
等張アルブミン製剤は心臓血管外科、消化器外科などの外科系診療科での使用が多く、昨年と同様の傾向であった。

F) 高張アルブミン製剤

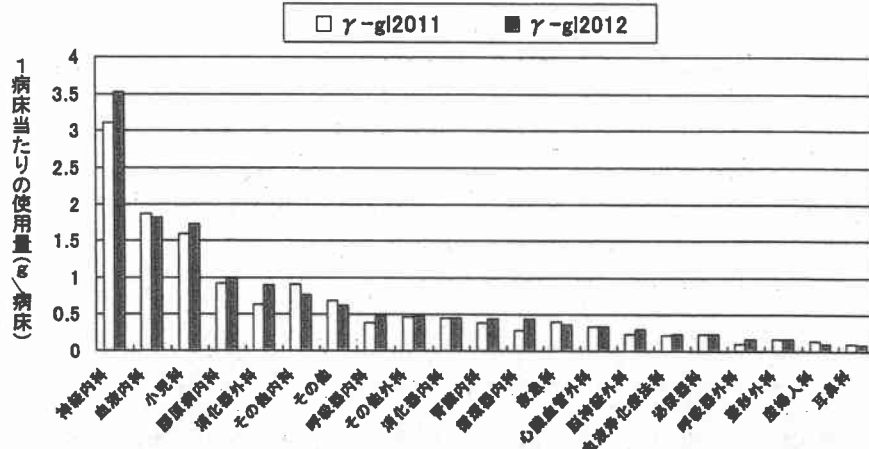


高張アルブミン製剤は消化器内科・外科とその他内科・心血管外科で多く使用されていた。

⑤ 製剤別血液製剤廃棄量 廃棄率=廃棄量/購入量(血液使用量+廃棄量)として計算した。  
 ☆ 赤血球製剤廃棄率(病院規模別)(図 3A-1)

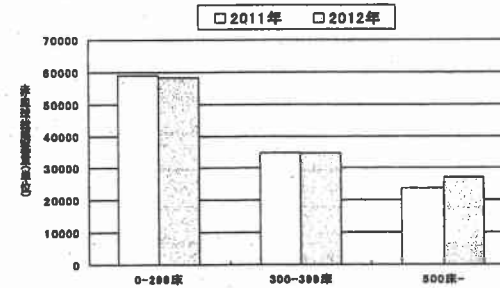


G) 免疫グロブリン製剤



免疫グロブリン製剤は神経内科、小児科、血液内科などの内科系診療科で多く使用されており、特に神経内科では神経難治性疾患への免疫グロブリン大量療法が要因と考えられる。

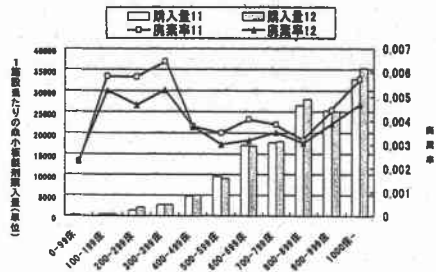
図 3A-2 施設規模別の赤血球総廃棄量(2011・2012年)



☆ 廃棄率の年次推移(表 5)

	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
赤血球製剤	3.30%	2.71%	2.78%	2.89%	2.57%
血小板製剤	0.47%	0.47%	0.44%	0.45%	0.39%
血漿製剤	1.92%	1.70%	1.70%	2.01%	1.77%

図 3B-1 血小板製剤廃棄率



17

平成 24 年度血液製剤使用実態調査  
図 3B-2 施設規模別の血小板製剤廃棄量

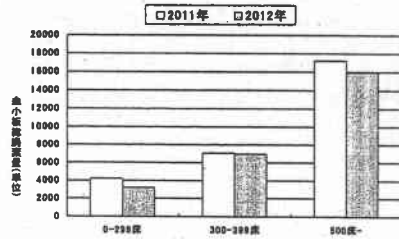
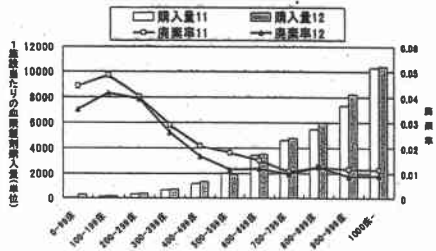
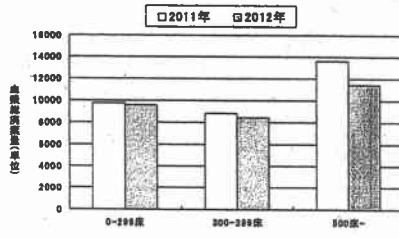


図 3C-1 血液製剤廃棄率



18

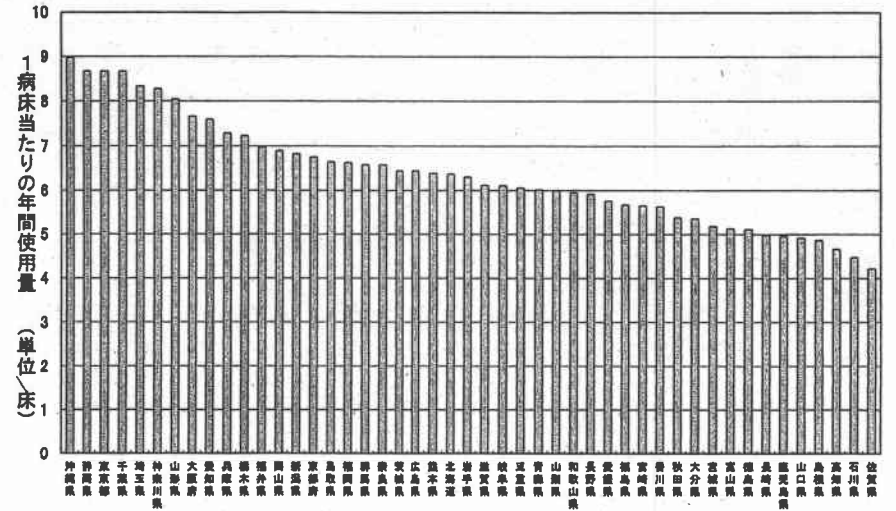
平成 24 年度血液製剤使用実態調査  
図 3C-2 施設規模別の血小板製剤廃棄量



53

<コメント>  
病床数が多くなるに従い血液製剤購入量も増加し、赤血球製剤と血液製剤ではその廃棄率が減少する傾向がみられた。しかし血小板製剤では500～800床台で最も低く、900床以上では若干ながら廃棄率が増加した。または廃棄率を昨年と比較すると、ほぼ全規模の施設で各製剤とも低下していた。

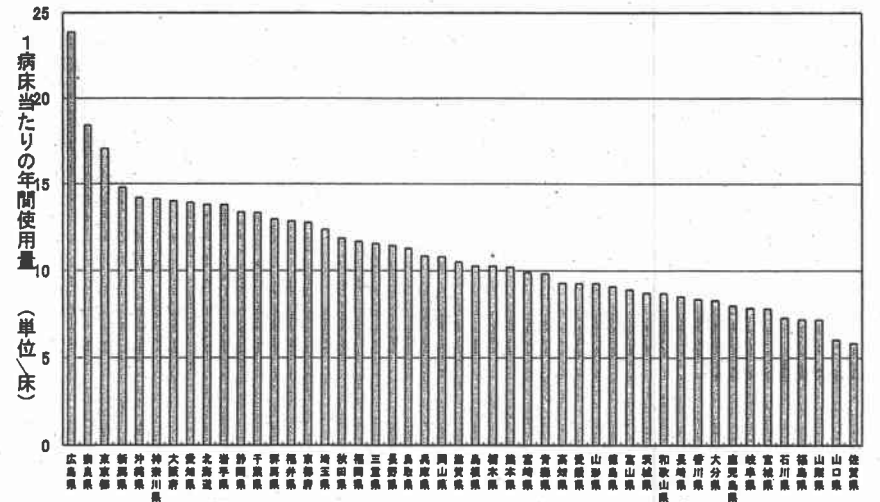
☆ 都道府県別年間赤血球製剤使用量 (2012年) (図 4A)



19

平成 24 年度血液製剤使用実態調査

☆ 都道府県別年間血小板製剤使用量 (2012年) (図 4B)



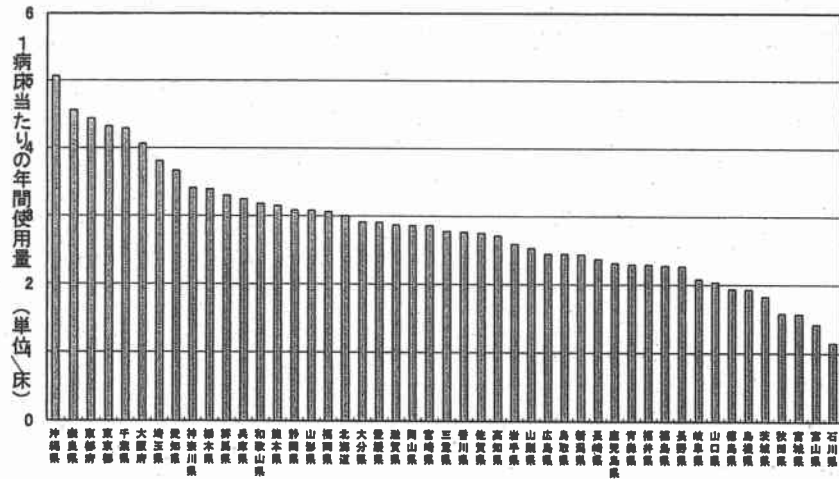
20

平成 24 年度血液製剤使用実態調査

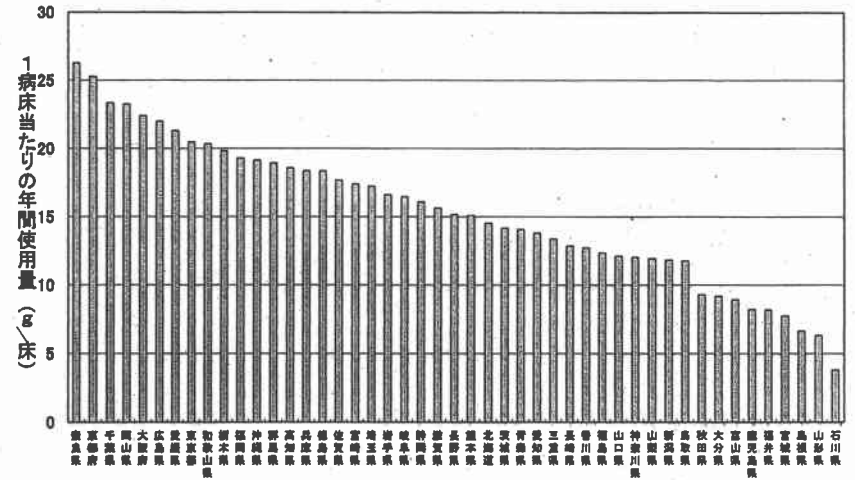
54



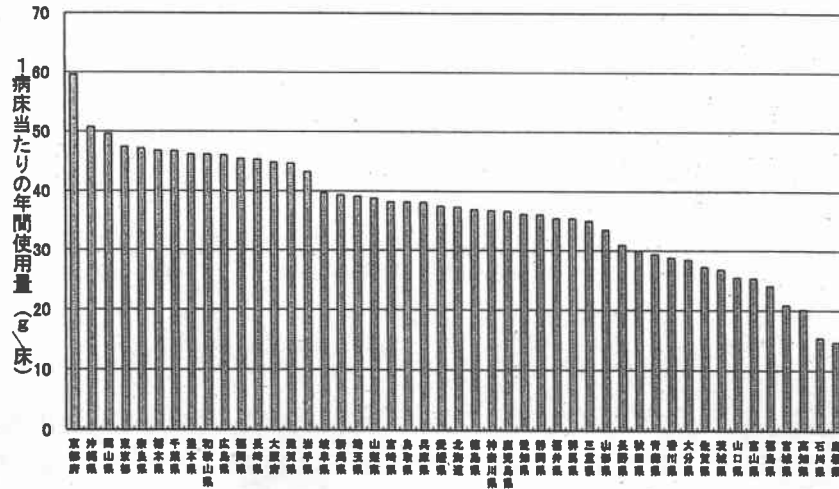
☆ 都道府県別年間血漿製剤使用量 (2012 年) (図 4C)



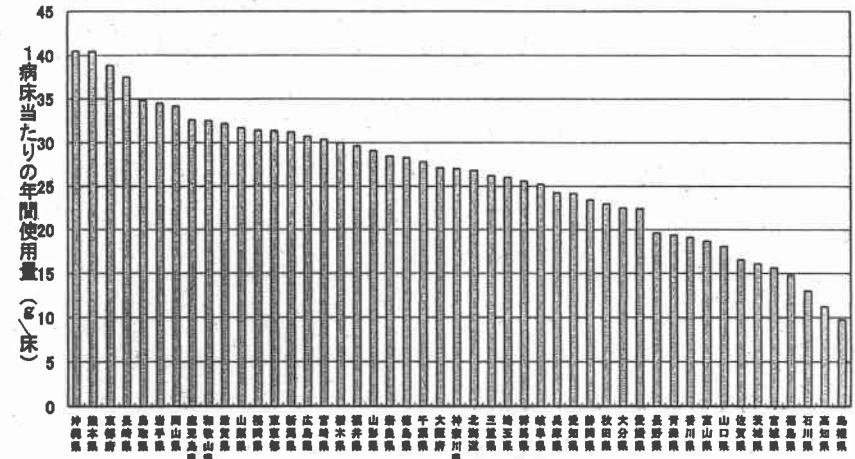
☆ 都道府県別年間等張アルブミン製剤使用量 (2012 年) (図 4E)



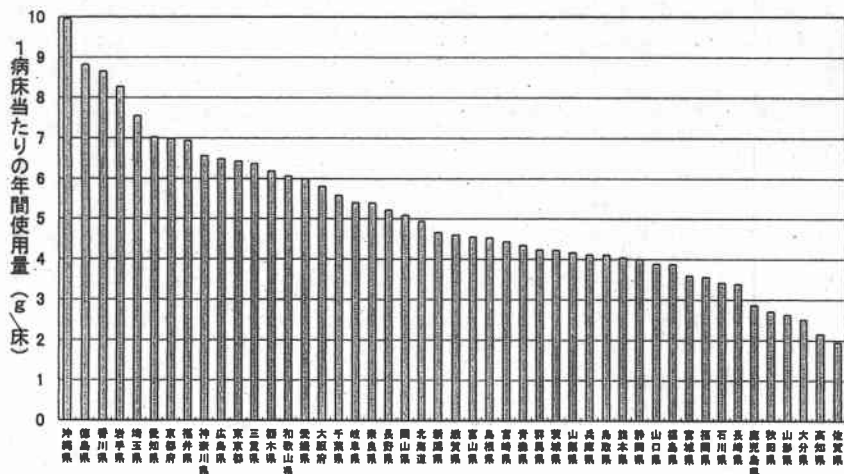
☆ 都道府県別年間総アルブミン製剤使用量 (2012 年) (図 4D)



☆ 都道府県別年間高張アルブミン製剤使用量 (2012 年) (図 4F)



☆ 都道府県別年間免疫グロブリン製剤使用量 (2012 年) (図 4G)



また、院内同種血全血製剤を院内で照射できなかった理由は、院内に放射線照射装置がない (8 件)、DLI (1 件) であった。

<コメント>

日赤未照射赤血球の使用量は減少したが、未照射の院内同種血全血は横ばいであり、照射できる体制の整備が望まれる。

⑤カリウム除去フィルターの院内在庫の有無について

図 6-1 カリウム除去フィルターの院内在庫率

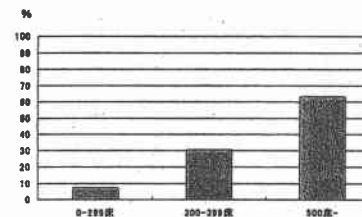
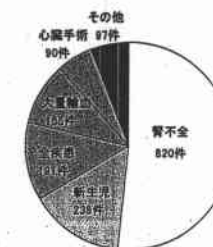


図 6-2 高カリウム血症対策の対象疾患



④未照射血液製剤の使用について

☆ 未照射血液製剤の使用量 (表 6)

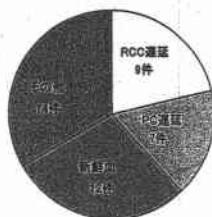
	2010 年	2011 年	2012 年
日赤未照射赤血球	458 単位 (25 施設)	416 単位 (25 施設) *	194 単位 (12 施設) *
院内同種血全血	76 単位 (12 施設)	138 単位 (9 施設)	140 単位 (13 施設)
合計	534 単位	554 単位	334 単位

\*1 施設のデータを除く

図 5-1 日赤未照射赤血球使用の理由



図 5-2 院内同種血全血採取の理由

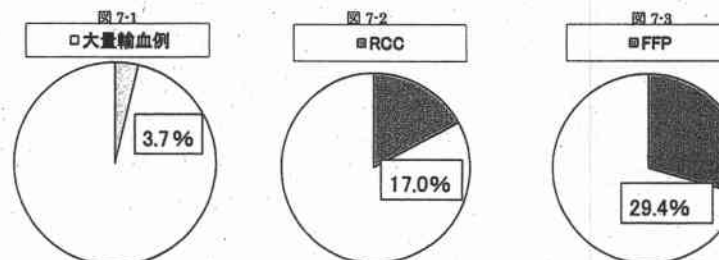


\*日赤未照射赤血球使用の理由の「その他」5 件のうち 2 件は照射業務上の人的なミス。  
\*院内同種血全血採取の理由の「その他」は、医師の指示 (2 件)、顆粒球輸血目的 (7 件)、大量出血 (2 件) など。

<コメント>

カリウム除去フィルターは大規模病院では約 6 割の在庫率であり、対象疾患としては腎不全、新生児、大量出血、心臓手術などが多かった。

⑥赤血球輸血 1 日 10 単位以上使用症例 (R10 症例) の調査 (2012 年 1 月～12 月)





主要な診療科別の症例数、血液製剤使用量 (表 7)

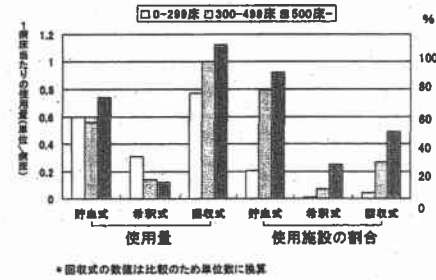
診療科	症例数	症例比率 (%)	総 RCC 使用量	RCC 比率 (%)	総 FFP 使用量	FFP 比率 (%)	総クリオ 使用量	クリオ 比率 (%)	Fibrinogen 総使用量	Fibrinogen 比率 (%)
心臓血管外科	2732	47.41	53227	50.29	44107.3	50.69	977	72.21	170.6	51.46
救急救命科	768	13.33	14404	13.61	10755.5	12.36	0	0	52.4	15.81
消化器外科	750	13.02	12877	12.17	13250.5	15.23	149	11.01	0.8	0.24
産婦人科	316	5.48	5319	5.03	4632.5	5.32	130	9.60	62.8	18.94
整形外科	256	4.44	4107	3.88	3063.65	3.52	21	1.55	0.8	0.24
泌尿器科	174	3.02	2772	2.62	1636.75	1.88	22	1.63	0.7	0.21
消化器内科	164	2.85	2456	2.32	1645.95	1.89	0	0	4	1.21
脳神経外科	107	1.86	1565	1.48	986	1.13	43	3.18	0.6	0.18
呼吸器外科	74	1.28	1388	1.31	930.75	1.07	0	0	3.9	1.18
その他外科	72	1.25	1244	1.18	786	0.90	0	0	0.1	0.03
肝移植外科	51	0.89	1532	1.45	1682.75	1.93	0	0	31	9.35
耳鼻科	38	0.66	526	0.50	320	0.37	0	0	0	0
その他	260	4.51	4423	4.18	3207.7	3.69	11	0.81	3.8	1.15
合計	5762		105840		87005.35		1353		331.5	

\* その他には内科、外科、麻酔科等の記載のため特定の診療科に振り分けることが困難なものも含む。

<コメント>

赤血球輸血を1日に10単位以上使用した症例は症例数では全輸血症例の約4%であるが、赤血球製剤の使用量は全体の17%、FFPの使用量は全体の29%を占めた。診療科別にみると症例数・血液使用量とも心臓血管外科(50%)が最も多く、次いで救急救命科(13%)、消化器外科(13%)、産婦人科(5%)、整形外科(4%)の順に多かった。今回初めてクリオプレシビテートとフィブリノゲン製剤の使用状況も調査したが、両者とも症例数の多い診療科で使用される傾向がみられた。

図 8-3 各種自己血輸血の使用量と使用施設の比較



<コメント>

自己血輸血の使用量は低下傾向である。各診療科別の使用量を見ると、整形外科、泌尿器科、産婦人科、心臓血管外科、脳神経外科の順に多く、2011年より減少していないのは産婦人科のみであった。今回初めて調査した希釈式・回収式自己血の状況としては、回収式自己血の使用量が多い事が判明した。

5) 貯血式自己血輸血について

図 8-1 貯血式自己血使用量の年次推移

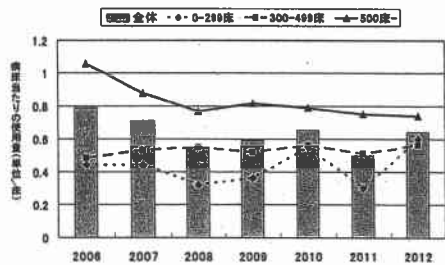
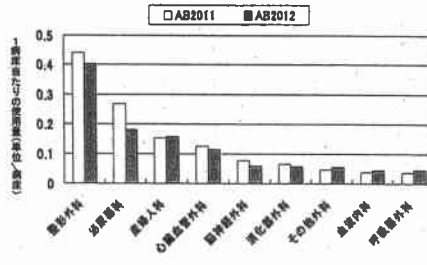


図 8-2 各科別貯血式自己血輸血使用量



6) 抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) の使用実績について

図 9-1 抗 HBs 免疫グロブリンの管理部門

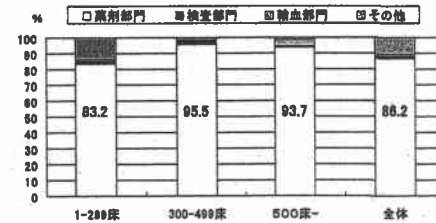


図 9-2 抗 HBs グロブリンを使用した施設の割合

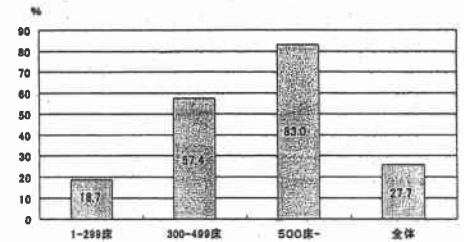
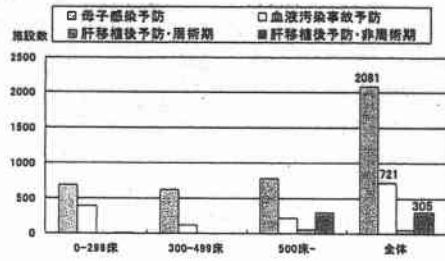
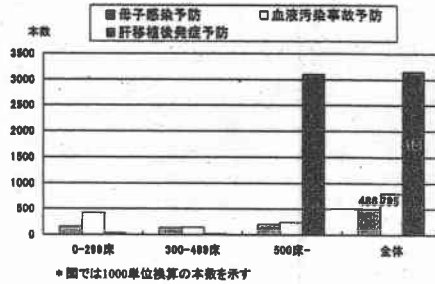


図9-3 使用目的別の実施件数



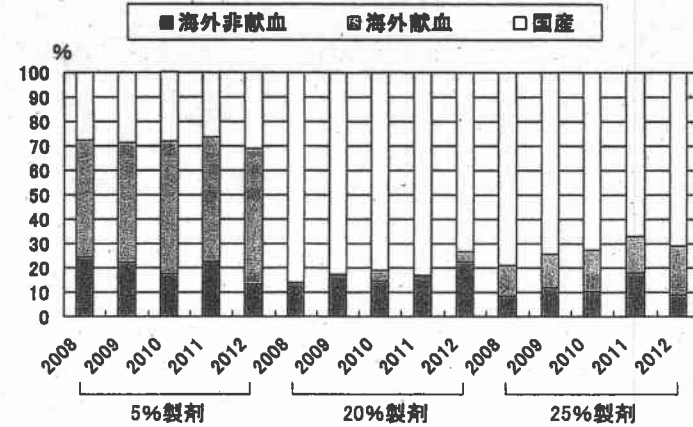
平成24年度血液製剤使用実態調査  
図9-4 使用目的別の使用本数



<コメント>

HBIQはほぼ専ら部門で管理され、施設の規模が大きくなる程使用する割合が増加した。使用目的別の件数では母子感染予防が最も多く、次いで血液汚染事故予防、非周術期の肝移植後の発症予防の順であった。一方、1000単位換算の使用本数で肝移植後の発症予防が最も多く、母子感染予防は少なかった。

図10 各種アルブミン製剤の国産・海外産別  
使用割合推移



7) アルブミン製剤の管理・使用状況

平成24年度血液製剤使用実態調査

☆ アルブミン製剤の採用状況の推移 (表8)

病床数	採用製剤	施設数								
		5%製剤			20%製剤			25%製剤		
		2009年	2011年	2012年	2009年	2011年	2012年	2009年	2011年	2012年
299床以下	国産のみ	84(32.8%)	9(42.9%)	8(40.0%)	133(89.2%)	6(75.0%)	8(80%)	341(73.2%)	14(83.8%)	12(80%)
	海外産のみ	188(84.3%)	11(52.4%)	8(40.0%)	15(10.1%)	1(12.5%)	1(10%)	113(24.2%)	7(31.8%)	3(20%)
	両者採用	8(3.1%)	1(4.8%)	3(20.0%)	1(0.7%)	1(12.5%)	1(10%)	12(2.6%)	1(4.5%)	0
300-499床	国産のみ	48(27.7%)	83(28.0%)	118(38.2%)	60(82.2%)	82(77.3%)	99(78.1%)	107(70.0%)	161(81.0%)	158(83.3%)
	海外産のみ	113(88.1%)	194(85.5%)	165(53.4%)	9(12.3%)	20(18.8%)	27(20.8%)	27(17.8%)	79(29.9%)	70(27.9%)
	両者採用	7(4.2%)	19(8.4%)	28(8.4%)	4(5.5%)	7(5.9%)	4(3.1%)	19(12.4%)	24(9.1%)	22(8.9%)
500床以上	国産のみ	38(24.8%)	55(27.7%)	68(28.4%)	65(79.2%)	91(78.4%)	198(73.3%)	95(68.5%)	109(61.9%)	298(83.1%)
	海外産のみ	89(58.2%)	118(53.4%)	125(50.0%)	9(11.0%)	15(12.9%)	48(18.1%)	19(13.8%)	31(17.8%)	105(22.3%)
	両者採用	28(17.0%)	49(22.0%)	59(23.6%)	8(9.8%)	10(8.8%)	23(8.5%)	24(17.4%)	38(20.5%)	69(14.6%)
全体	国産のみ	168(28.1%)	147(27.2%)	190(33.1%)	258(84.9%)	189(77.8%)	305(74.4%)	543(71.7%)	284(81.5%)	488(83.8%)
	海外産のみ	388(83.8%)	324(80.0%)	298(51.8%)	33(10.8%)	38(14.8%)	77(18.8%)	159(21.0%)	117(25.3%)	178(24.1%)
	両者採用	41(7.1%)	69(12.8%)	88(15.3%)	13(4.3%)	18(7.4%)	28(8.8%)	55(7.3%)	61(13.2%)	91(12.3%)

( ) 内は各規模の施設で各々の製剤の採用状況が占める割合を示した。

<コメント>

アルブミン製剤の採用状況は国産・海外産の両者を採用する施設の割合は等張製剤で若干増加したが、高張各製剤ではほぼ横ばいであった。また国産のみの採用比率は等張製剤でわずかに増加したが、高張製剤ではほぼ横ばいであった。

平成24年度血液製剤使用実態調査

【血液製剤の使用実態についての要点】

4) 輸血療法の実績について

①輸血実施患者数

過去5年の推移と比較すると、最近2年は同種輸血患者数は増加傾向にあったものが低下し、自己血患者数は減少傾向が顕著となったように見えるが、今後もこの傾向が続くのか注視する必要がある。

②製剤別血液製剤使用量 (1病床当たりの使用量)

日赤からの総供給量と本調査で回答された総使用量とを比較すると、赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤でそれぞれ捕捉率69%、78%、76%であり、総使用量はいずれも増加した。血液製剤使用状況の年次推移では赤血球製剤ではゆるやかな増加傾向、血小板製剤と血漿製剤では微増傾向、アルブミン製剤はほぼ横ばいであった。診療科別の血液製剤使用状況は前年と同様の傾向を示し、赤血球製剤は血液内科と心臓血管外科での使用が目立ち、血小板製剤では血液内科、血漿製剤では心臓血管外科の使用が突出して多かった。昨年と比較すると使用量上位の診療科で増加を示すことが多かった。等張アルブミン製剤は外科系診療科で、高張アルブミン製剤は消化器系診療科で多く使用されたが、昨年と使用量に差異のある診療科は少なかった。

③製剤別血液製剤廃棄量

病床数が多くなるに従い血液製剤購入量も増加し、赤血球製剤と血漿製剤ではその廃棄率が減少する傾向がみられたが、血小板製剤では必ずしもそうではなかった。または廃棄率を昨年と比較すると、ほぼ全規模の施設で各製剤とも低下していた。

④未照射血液製剤の使用について

院内同種血全血では前年同様の使用があり、今後とも放射線照射を徹底するための取組みが必要と考えられた。

⑤赤血球輸血1日10単位以上使用症例の調査

赤血球輸血を1日に10単位以上使用した症例は症例数では全輸血症例の約3%であるが、赤血球製剤の使用量は全体の16%、FFPの使用量は全体の29%を占めた。診療科別にみると心臓血管外科、次いで救急救命科、消化器外科、産婦人科の順に多かった。クリオプレシバートやフィブリノゲン製剤を使用している症例は少数であった。

6) 貯血式自己血輸血について

自己血輸血の全体の使用量は低下傾向である。各診療科別の使用量を見ると、整形外科、泌尿器科、産婦人科の順に多かったが、昨年よりも増加していたのは産婦人科のみであった。今回初めて調査した希釈式・回収式自己血の状況としては、回収式自己血の使用量が多い事が判明した。

6) 抗 EBs 人免疫グロブリン (HBIG) の使用実績について

使用件数では母子感染予防が多いが、1000 単位換算の使用本数で見ると肝移植後の発症予防が最も多く、この症例数が HBIG の需要に大きく影響することがわかった。

7) アルブミン製剤の管理・使用状況

アルブミン製剤の採用状況は国産・海外産の両者を採用する施設の割合は等量製剤で若干増加したが、高濃製剤ではほぼ横ばいであった。また国産のみの採用比率は等量製剤でわずかに増加したが、高濃製剤ではほぼ横ばいであった。使用量の比率でも等量製剤ではわずかに増加したものの、高濃製剤では低下した。