

総合研究報告書表紙レイアウト（参考）

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究
平成31年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 浜口 功

令和5（2022）年 5月

総合研究報告書目次レイアウト (参考)

目 次

I. 総合研究報告		
安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究----		1
資料1. 健康診断の実施内容および基準		
資料2. 献血時の問診項目		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	11

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究
研究代表者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究要旨：血液製剤は、人体より採取された血液を原料として製造されている。少子高齢化により献血可能人口の減少しており、また、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方で、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤においては、世界的に需要が増加しており、国内においても安定供給に支障をきたす可能性もある。このような状況において、採血事業者は、有限である血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護を行う必要がある

2019年12月に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）の改正がなされ、採血等の規制緩和や新たな採血事業者の参入を見据えた採血業許可基準の検討、問診や体温、血圧などの献血者への健康診断基準の見直しなどが求められることとなった。2019年度は国内外の状況を調査し、献血者の保護を図り、血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための健康診断基準や問診項目作成に関する研究を行った。2020年度はSARS-CoV-2感染拡大に伴い、血液製剤の取り扱いについて、以下①～④の4つの課題について現状の考え方を研究班でまとめた。海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討し、考え方をまとめた。①SARS-CoV-2に係る輸血用血液製剤の安全性の検討、②SARS-CoV-2に係る血漿分画製剤の安全性の検討、③SARS-CoV-2既感染者の献血制限に関する今後の対応、④新型コロナウイルスワクチン接種者に対する採血制限期間の検討等を研究班会議でまとめ、厚生労働省、血液事業部会安全技術調査会に検討内容として報告した。2021年度は血液製剤の取り扱いについて、以下の3つの課題について現状の考え方を研究班でまとめた。海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討し、考え方をまとめた。①COVID19ワクチン接種者からの献血制限期間の見直しの検討、②COVID19回復者の献血制限期間の検討、③血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの改訂について研究班会議で検討案をまとめ、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会に検討内容として報告した。

分担研究者：

山口 照英 金沢工業大学加齢医工学先端技術研究所・所長
岡田 義昭 埼玉医科大学医学部・准教授
田野崎 隆二 慶応義塾大学 輸血・細胞療法センター・教授
大隈 和 国立感染症研究所 血液・安全性研究部・室長

研究協力者：

紀野 修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター・所長
中島 一格 日本赤十字社・関東甲信越ブロック血液センター所長
荒木 あゆみ 日本赤十字社・血液事業本部・技術部・医務採血課長
六本木 由美 日本赤十字社・血液事業本部・技術部・医務採血課・医務係長

A. 研究目的

2019年度は、新たな採血事業者の参入の可能性が検討されている状況を踏まえ、採血事業者が参

入の際の許可基準として遵守すべき献血者に対する健康診断基準、採血事業者の行う問診について、提言をまとめることを目標とする。また、2020年度及び2021年度はSARS-CoV-2感染者の急増に伴い、献血者の保護と血液の安定供給をはかるための採血基準の作成及びSARS-CoV-2の採血事業への影響を評価し、対応を検討する。

B. 研究方法

新規に健康診断基準及び問診項目の設定するにあたり、CFR, AABB, PPTA, FDA, EDQM, USP, WHO等の情報（問診内容）との整合性も保つ一方、国内で現在用いられている基準のアップデートを図りながら、年5回の班会議の中で検討を行った。班会議には分担研究者及び日本赤十字社の担当者に協力研究者として加わっていただき、基準作りに必要なデータ及び情報の提供をいただいた。また、SARS-CoV-2感染拡大に伴い、血液製剤の取り扱いについて、現状の考え方について研究班で知見をまとめた。海外からの研究報告やガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討し、考え方をまとめた。令和2年度は年4回の班会議を開催した（2020年7月3日、10月21

日、12月11日、2021年2月2日)。班会議には分担研究者及び日本赤十字社の担当者に協力研究者として加わった。なお、まとめた考え方は厚生労働省、血液事業部会安全技術調査会に検討内容として報告した。

C. 研究結果

1. 献血時の健康診断項目の作成

項目内容(表1)を確定するにあたり、各項目の記載内容について検討した。

1-1. 「前段の記載内容」についての検討

前段には、以下の通り、「健康診断項目」が「問診」や「採血基準」とは別に、明確に規定されなければならないことを説明する。

平成14年に改正された血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)の第24条で、「人体から採血しようとする者は、あらかじめ献血者等につき、厚生労働省令で定める方法による健康診断を行わなければならない」と定めている。また、令和元年の血液法改正に伴い、採血事業の許可基準の一つとして改めて健康診断基準を遵守することが示された。本健康診断の実施内容及び基準は、献血希望者からの採血の際に、献血希望者本人の安全を保つために必要な項目と基準を定めたものであり、以下の通りとする。

1-2. 「採血事業者は献血希望者に対し、体重を確認する。」についての検討

FDAおよび欧州では男女とも50kg以上としている。一方で、日本赤十字社では体重を確認し、必要に応じて体重測定を行うこととしている。献血者の安全を確保し、適切な採血量を決定するために基準を設定した方が良いと考えられることから、日本人の体格を考慮し男性45kg以上、女性40kg以上と設定した。体重の確認の方法はこれまでどおり自己申告とする。

なお、本健康診断項目は採血基準としての設定ではなく、献血の種類によって異なる採血基準が別に設定されている。

求められる基準

体重が男性45kg以上、女性40kg以上であること。

1-3. 「採血事業者は献血希望者に対し、喫食状況を確認する。」についての検討

本項目は、採血に伴う健康被害を防止することを目的としている。喫食状況については、個人差が大きく、状況により採血可否判断するのは困難である。本項目については、採血事業者が記載を工夫し、背景が必要なため別途解説を作成する。なお、献血希望者の喫食内容は問診の項目でチェックする。

1-4. 「採血事業者は献血希望者に対し、睡眠状況を確認する。」についての検討

本項目は、採血に伴う健康被害を防止することを目的としている。睡眠については、個人差が大きく、睡眠時間などにより採血可否判断するのは困難である。本項目については、採血事業者が記載を工夫し、背景が必要なため解説を作成する。なお、献血希望者の睡眠については問診の項目でチェックする。

1-5. 「採血事業者は献血希望者に対し、体温を測定の上、発熱していないことを確認する。」についての検討

体温の項目は、昭和31年に省令で既に記載されたものであり、安全な献血実施の観点から感染者を除く目的がある。海外でも体温測定の記載がある。発熱の基準においては、平常時の体温より1度以内とする規定もあるが、個人差もあり、実効性に疑問が残ることとなる。感染症のリスクの観点から、感染症法で定められた37.5度を超えないことと規定する。現在日本赤十字社では、採血時の健康診断において、主として前額部で非接触型の体温計を用いて測定しているが、非接触型は環境に影響を受けることから必要に応じて再測定することを明記した。

求められる基準

37.5℃以上の発熱をしていないこと。

1-6. 「採血事業者は献血希望者に対し、血圧測定を行う。」についての検討

採血希望者の安全を確保するために、健康診断において血圧測定を行う。また、適格者の基準値を定める。日本高血圧学会が定めている正常血圧は最高血圧が120 mmHg未満、最低血圧が80 mmHg未満としている。この数値は心血管死のリスクの観点から設定された。本健康診断で定める適格者の血圧の基準は、採血により循環器系疾患の合併が起こるなど、献血希望者に悪影響を与えないために設定した。また、高血圧の既往がある採血希望者であっても、降圧剤服用による血圧コントロールにより、本基準を満たせば献血は可能である。なお、採血所に急いで来た直後の測定では、測定された血圧が基準値を超えることも想定されるため、安静状態を保った状態での再測定を必要に応じて行うことを明記した。

求められる基準

最高血圧が90 mmHg以上180 mmHg未満、最低血圧が50 mmHg以上110 mmHg未満であること。

1-7. 「採血事業者は献血希望者に対し、脈拍測定を行う。」についての検討

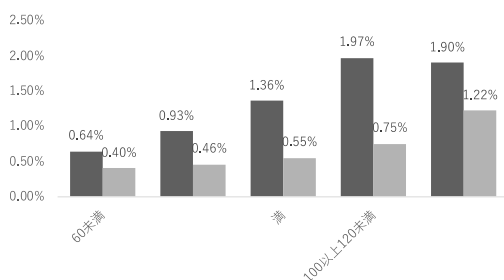
日本赤十字社では現在、脈拍が正常であることを

確認している（40回/分以下は医師の判断に委ねる）。またFDAでは50回/分以上100回/分以下としており、基準を設定することとした。

上限値については120回/分以上は病的な頻脈である可能性が高い。

下限値については、アメリカ心臓協会の心肺蘇生法ガイドラインでは60回/分以下を徐脈と規定しており⁵⁾、症状があるものには循環不全の検査が行われる。ただし、遅い脈が生理的な人もおり、その場合は不整脈の治療の対象とはしていない。これまでの献血希望者を診察した経験から40回/分台はスポーツ心臓の可能性があり、献血を希望する事例があるため、下限値は40回/分とする。

また、献血実施の安全性確保の観点から、頻脈と採血後の血管迷走神経反応（VVR）発生の関係性についての議論を行った。この件に関し、日本赤十字社から、2018年度下半期の採血前脈拍数の分布についての説明があった（次図）。



VVRの発生率は、脈拍が100回/分を超えると男女とも増えることが示唆されており、上限値を100回/分に設定するのは妥当と考えられる。ただし、採血所に歩いて又は走って来るなど過激な運動直後の測定では、100回/分を超えることも想定されるため、安静状態を保った状態での再測定を必要に応じて行うことを明記する。

求められる基準

安静を保った状態での脈拍が40回/分以上100回/分以下であること。

1-8. 「採血事業者は献血希望者に対し、医師の指示の下に血色素量検査を実施し、適否を判定する。」についての検討

貧血の可能性を否定し、献血希望者の安全性に配慮した採血を行うとともに、献血で求められる採血基準を満たすことを確認するために血色素量検査を実施している。求められる基準は献血の種類および性差に基づき規定されているものを用いる。

1-9. 「採血事業者は血小板成分献血の希望者に対し、医師の指示の下に血小板数検査を実施し、適否を判定する。」についての検討

血小板成分献血を希望する者は、15万/ μ L以上であることが採血基準で定められている。したがって、採血希望者のうちで該当する者は、健康診断の中で血小板数の測定を行い、適否を判定する必要がある。

1-10. 「医師は献血希望者に対し、上記(1)～(8)のデータ内容を確認し、必要に応じて診察を行う。また、採血の適否を最終的に判定する。」についての検討

記載された「診察」について、安全性の配慮から「視診、触診、聴診、打診、検脈等」の細かい記載を行ったほうが良いとの意見があったが、今回は細かい記載は省略した。ただし、とくに検脈については、本健康診断項目および基準で支障をきたす事態が生じた場合は、記載内容について改めて検討する。

2. 献血時の問診項目の作成

2019年度は問診項目の設定（表2）と、項目内容についての検討を行い、中間案を作成した。2020年に確定すべく、引き続き検討する。各項目の基準について以下検討した。

2-1. 「前段」の記載についての検討

今回検討した問診の内容は、日本の状況に合わせた内容としたが、採血事業者の新規参入を考慮し、CFR, AABB, PPTA, FDA, EDQM, USP, WHO等の情報（問診内容）との整合性も保つ一方、採血基準で取り扱う内容については重複する記載を避けた。問診の目的や意図する内容について、前段で以下説明した。

問診により、献血希望者の採血時のリスクについて、関連する疾患等の既往歴について確認するほか、採血によって得られる血液製剤の安全性の向上のため、血液を介して感染するおそれのある疾患の既往歴などについて、献血希望者の状態が採血に適格かどうかを確認する。

2-2. 「本日の体調と採血時の症状の有無」についての考え方

当初、海外の問診項目と同じく、本日の体調についてのみの問診項目であったが、過去に起こった採血時のエピソードや副作用についても問診の中で確認することを追加する。

2-3. 「感染症の既往（本人及び本人の周囲）」についての考え方

本人と家族を区別するのは難しいが、②-1～②-2を献血希望者に対する問診項目、②-3を本人の周囲に対する問診項目に分けて項目を設定する。②-1の疾患のうち、梅毒以外の疾患については治癒している場合、採血は可能とする。なお、性器クラミジア感染症、淋菌感染症、性器ヘルペス、尖圭コンジローマ等の性感染症は治癒後6ヵ月間、結核は2年間経過していることを確認する。また、梅毒は治癒していても採血不可。②-2は問診への回答を確認し、インフルエンザは現在感染の可能性がないのであれば献血は可能であり、B型肝炎も現在完治し、キャリアでなければ献血は可能である。梅毒、C型肝炎、ウエストナイル熱、マラリア、バベシア症、シャーガス病、リーシュマニア症、アフリカトリパノソーマ症、HIV、HTLV-1の疾患の既往がある場合は採血を不可とする。

2-4. 「感染症以外の病歴等」についての考え方

設定された全ての問診項目について「治療中」か「治療後」か、を明確にする。CJDに関する回答が見られた場合、CJDについては血縁者に関する情報も求める。③-1の疾患のうち、硬膜移植、角膜移植の治療を受けた場合は、採血は不可とする。また、これまで、がん、移植、輸血の既往は問診項目において除外項目として挙げていたが、昨今の献血時の検査の性能の向上及び、輸血感染症の発生状況、海外での対応等を鑑み、③-2のがん、③-3の輸血、③-4の移植医療、③-5の手術等については現在延期期間を検討中である。

2-5. 「服薬状況」についての考え方

血液製剤に影響を与える関連薬剤は多種多様であり、海外の問診項目に合わせて、催奇形性・毒性をもとに別表1で分類しているが、現在国内では献血延期期間の見直しが検討されている。なお、ヒト由来成長ホルモン注射薬から異形型クロイツフェルト・ヤコブ病は発症していないが、理論上否定できないとして、④-4の問診項目とした。

2-6. 「ワクチン接種状況」についての考え方

不活化ワクチン・生ワクチン・組換えワクチンで接種後のワクチン抗原の血中残存期間が異なるため、⑤-1～⑤-3に分けて項目立てを行った。⑤-4～⑤-6は検査結果への影響や原疾患が遷延している感染リスクを配慮しての項目立てとなっている。

2-7. 「献血間隔」についての考え方

本項目はこれまで問診項目として設定さえておらず、採血時に確認されていたが、海外の問診項目には設定されており、⑥-1として設定する。但し、採血種別ごとに異なるので、かなり複雑であるし、

自己申告のため信憑性は低いかもしれない。チェック方法は今後の課題である。

2-8. 「海外渡航・滞在に関する事」についての考え方

海外渡航の検疫期間は4週間が妥当と考えられ、⑦-1で設定する。異形型クロイツフェルト・ヤコブ病、マラリア、シャーガス病等については、滞在期間の確認が求められる。それぞれの疾患の発生状況、流行状況に合わせた対応が求められる。⑦-2で項目を設定するとともに、別表を準備し対応する。また、本人と家族について問診する必要がある。

2-9. 「妊娠・授乳に関する事」についての考え方

母体の健康を保護するため、⑧-1および⑧-2の問診項目は献血除外の確認項目となる。関連する生理不順に関しては、①-1の「本日の体調」の項目で問診する。

2-10. 「その他の感染リスク」についての考え方

感染のリスクを確認すべき内容として、歯科治療を⑨-1、ピアス処置を⑨-2、刺青処置を⑨-3、使用後の注射針による傷処置を⑨-4で、性感染に関するリスクは⑨-5で問診項目として設定し、HIVに特化した問診項目は無くした。また、性感染に関しては、MSMの性的接触もあるため、「異性」ではなく「パートナー」とする。

3. SARS-CoV-2に係る輸血用血液製剤の安全性の検討

血液を介したSARS-CoV-2感染リスクに関する海外及び国内での知見を収集し解析した。

- ✓ 血中にウイルスが存在するケースはそれほど多くはなく、またウイルス血症(RNAemia)になっているケースは重傷者に多く、また核酸コピー数も高くなかった。
- ✓ これまでのSARS-CoV-2類似ウイルスについての血液安全性に関する経験上の事象、中国での献血者から得られた血液での核酸検査の結果(陽性率、コピー数)などから直ちに安全性に対する踏み込んだ対処をする状況にない。

こうしたデータから、現時点で日赤のとっている献血時の検査に関する対応は、科学的に妥当であると考えられるが、輸血に関するSARS-Cov-2の情報は少ないので情報収集に努め、新しい知見が得られた場合に対応できるようにすることが必要であると考える。

4. SARS-CoV-2に係る血漿分画製剤の安全性の検討

各血漿分画メーカーからウイルスクリアランスに関するデータの提供を受け、新型コロナウイルスに類似したモデルウイルスの病原体低減化の解析を行った。

- ✓ SARS-CoV-2 はエンベロップを持つ直径 80-120nm の RNA ウイルスであり、分画製剤各製造所においてはウイルス安全性を担保するために、適切なモデルウイルスの設定がなされ、製剤の製造工程においてウイルスの低減化の対応が十分に図られていることを確認した。
- ✓ なお、諸外国においては、新型コロナウイルス既感染者からの献血を一定の条件下で許可しているが、海外で得られた血漿を元に製造された血液製剤のうち、国内で流通しているものは、血漿分画製剤のみである。

こうしたデータから、血漿分画製剤の安全性については、製剤の製造過程においてウイルス低減化の対応が十分に行われており、安全性は確保されている。

5. 新型コロナワクチン (mRNA ワクチン) 接種者の献血制限について

25 コロナウイルスワクチンの接種が開始されることに鑑み、当分の間、接種後 4 週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとされていた。今般、国内におけるワクチン接種が進んだことから、研究班において令和 3 年 4 月 7 日、4 月 19 日に改めて知見の整理を行った。

現在、本邦で接種が行われている mRNA ワクチンについては、血液製剤の安全性の観点からは、不活化ワクチンと同様に整理することが可能と考えられるが、献血者の安全確保の観点から、以下の点を考慮すると、接種後 1 週間以内、少なくとも副反応が多く認められている接種後 2 日は、採血を見合わせる事が適切であると考えられる。

- インフルエンザワクチン等の既存の不活化ワクチン等と比較して、副反応の頻度が高いこと。
- mRNA ワクチンの副反応の 90%以上は、接種後 2 日までに認められており、接種後 1 日以降に発現する症例も認められること。
- mRNA ワクチンは、本邦において承認されているいずれのワクチンとも異なる新しい種類のワクチンであること。

以上から、献血者の安全確保及び血液製剤の安定供給等を総合的に勘案し、ワクチン接種者の採血制限についての研究班の案をまとめた。

(案)

新型コロナウイルスワクチン (メッセージャー R

NA (mRNA) ワクチン (ファイザー社、モデルナ社) 接種者の採血制限は接種後 48 時間*

※38.0°C以上の発熱、アナフィラキシー反応、全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、接種後 1 週間

6. 新型コロナウイルス既感染者の採血基準等について

国内外における、新型コロナウイルス既感染者における後遺症等について令和 3 年 6 月 23 日、7 月 7 日に研究班で整理を行った。

① 献血者の安全性確保の観点：

- 1) 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き (第 5 版)」における「退院職場復帰基準」が、『発症日 (無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日) から 10 日間経過し、かつ症状軽快後 72 時間経過すること』と設定されていることを考慮し、症状消失 (無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日) から 2 週間の採血制限期間を設けるとともに、献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2 週間の期間を追加した計 4 週間の採血制限期間を設定することにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。
- 2) 以下の点を踏まえると、現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加で実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。

- 本邦において、新型コロナウイルス既感染者については、発症後 120 日を超えても全身倦怠感や呼吸苦といった比較的軽度の後遺症が、それぞれ 10%前後の者に認められていることが報告されていること。
- 海外からの報告では、入院加療を必要としなかった患者において、新型コロナウイルス感染後 6 カ月の間に、約 55%の患者において何らかの後遺症が認められており、うち約 15%には呼吸困難が認められていることが報告されていること。
- 上記のような、献血を実施する上で問題となる後遺症について報告がなされている一方で、後遺症を認めない患者や、後遺症を認めたとしても嗅覚障害や味覚障害のように献血を実施する上で問題とならない後遺症のみを認める患者も存在すること。

② 採血所における感染拡大防止の観点： 新型コロナウイルス感染症については、再陽性者が認められることや、発症後 4 週間を超えて咽頭ぬぐい液による PCR 検査が陽性となる例が知られているものの、以下の点を踏まえると、症状消失後 4 週間の採

血制限期間を設けることにより、採血所におけるクラスタの発生を抑制できると考えられること。

- 再陽性者の接触者における新型コロナウイルス感染は認められておらず、また、再陽性となった検体のウイルス培養は陰性であること等から、再陽性者より感染性のあるウイルス株は分離されていない旨が報告されていること。
- 軽症又は中等症の患者については、発症後10日以降の症例からの感染リスクは低いことから、少なくとも発症後10日目以降については、咽頭からウイルスRNAが検出されていたとしても、感染性がなくなっている可能性が高いと考えられること。

③ 血液製剤の安全性の観点：新型コロナウイルス既感染者から採血した血液において、RNAemiaを認めた場合に、当該血液から製造された血液製剤について感染性があつたとの文献報告はないこと。

以上から、献血者及び血液製剤の安全性確保の観点、並びに採血所における感染拡大防止の観点を総合的に勘案し、新型コロナウイルス既感染者の採血制限についての研究班の案をまとめた。

(案)

新型コロナウイルス感染症と診断された者は、症状消失^{※1}（無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日）から4週間^{※2}

※1:症状消失の定義は、新型コロナウイルス感染症診療の手引きによる退院基準・解除基準に基づく。

※2:採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると

考えられる後遺症の有無等に係る問診を適切に行うことにより、採血を回避すべきと考えられる後遺症を発症している者については、対象から除外する。なお、必要に応じて、当該問診に加えて動脈血酸素飽和度の測定を行うこと。

6. 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について

平成17年3月、日本赤十字社、医療機関及び血漿分画製剤の製造販売業者等での遡及調査に係る対応を明らかとし、国として遡及調査をより円滑に実施するために「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」が作成され、その後一部改正が行われた。

令和3年6月の薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会令和3年度第1回運営委員会において、B型肝炎ウイルスに対して本ガイドラインで定めている遡及調査期間（遺伝子増幅検査陽性から74日間）を超えて、それ以前に採血された輸血用血液製剤からHBV感染が成立した事例が報告された。運

営委員会では、引き続き、安全技術調査会で本ガイドラインの見直しの必要性を議論する必要があるとされた。

令和3年7月の薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会令和3年度第2回安全技術調査会において、本ガイドラインは、感染事例の防止、受血者感染の早期発見・早期治療への誘導及び遡及調査に係る評価・分析を通じて検査法の改良等の血液製剤の安全性向上に資するべきものであるとの趣旨を踏まえ、遡及調査の手順や検体の保存について示すだけでなく、血液製剤に感染のリスクがあると考えられた場合における、製剤の供給停止又は回収等の措置等も示す必要があるとされた。

令和3年8月11日、8月23日、9月8日に研究班において改訂の検討を行った。

① HBV感染を防止する上での基本的な考え方：

- 当該事例の献血者は、HBV感染既往歴がありその経過の中でNATが陽性となった事例なのか、急性感染期が非常に長い事例なのかの判別は現在の情報からは困難である。このため、今までNAT陰性血からの感染については、急性感染期で検査が陰性となるいわゆるウィンドウ期のみには注意すれば十分であるとの考え方に則っていたが、その考え方では不十分である可能性がある。
- 血清学的には、HBc抗体陰性、HBs抗体陽性のHBV感染既往者が存在することは確実であり、ワクチン接種歴に留意すれば、HBs抗体検査をスクリーニング検査として既往者の判定に活用することは可能はないか。
- 遡及調査の対象期間としてはウィンドウ期を参考に設定するとしても、回収等の安全対策を講ずべき対象として考える場合には、遡及調査の期間と同じである必要はない。製剤の出荷停止及び回収と遡及調査については別の考え方に基づいてガイドラインに規定すべきである。

② 遡及調査期間について：

- 現在の遡及調査期間は、Steven H. Kleinmanから報告された、HBs抗原検査のウィンドウ期である36日（NATウィンドウ期は21日）を保守的に2倍にしたもの（Transfusion 2009; 49: 2454-89）であるが、欧米諸国において主流の近年本邦でも問題となってきたGenotype A2については、よりウィンドウ期が長いとする報告もある（doi: 10.1111/rf.16557）ことから、Genotype A2を参考により長い遡及調査期間を設定することも検討すべきである。

- 一方で、明確にどれだけの遡及調査期間を設ければ、NAT 陰性の血液製剤から HBV 感染を防ぐのに十分であるか結論づけるのは、現段階では困難である。

③ 製剤の出荷停止及び回収について：NAT で陽性になった場合は、安全対策の観点からは、輸血用血液製剤について遡及調査期間にかかわらず、可能な限り出荷停止又は回収を行うべきである。なお、当該対応については、HBV だけではなく、C 型肝炎ウイルス及びヒト免疫不全ウイルスについても同様に考えるべきである。

④ 医療機関から感染事例が報告された場合の対応について：現行のガイドラインでは、医療機関から感染事例が報告された場合、感染事例に投与された輸血用血液製剤等の献血者の保管献体が個別 NAT 陽性の場合には、遡及調査の対応を行うこととなっている。しかしながら、NAT 陰性の場合についても感染は起こりうることから、少なくとも、被疑薬となる輸血用血液製剤の原料血液が採取された時点から一定の過去から現在までに採血された血液製剤を投与された患者に対する情報提供は行うべきでないか。ただし、全ての被疑薬の献血者について当該内容の対応を行う必要はないと考えられる。

以上から、本ガイドラインの改正の方針について研究班の案をまとめた。

(案)

今回の改正においては、個別 NAT 陽性となった場合、当該献血者由来の製剤を可能な限り供給停止及び回収することについてガイドラインに明記する。

- ✓ Genotype A2 のウインドウ期に合わせて遡及調査期間を設定するものの、HBV の遡及調査期間についての適切な期間を規定することは困難であることから、当該期間については引き続き検討する。
- ✓ HBs 抗体検査は、HBV の既感染を判断する上で有用な検査であると考えられるものの、ワクチン接種者との鑑別が困難であることから、その基準や運用方法については引き続き検討する。
- ✓ 医療機関から感染事例が報告されたものの被疑薬の献血者の NAT 検査が全て陰性であった場合の当該献血者由来の製剤の受血者への情報提供については、対象となる製剤の受血者の範囲や遡及期間について、引き続き検討する。

7. ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について

本邦においてウイルスベクターワクチン接種も進められていることから、研究班において、令和 3 年 10 月 25 日、12 月 6 日、令和 3 年 12 月 21 日、令和 4 年 2 月 7 日に研究班会議を開催し、アストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン(バキスゼブリア筋注)の副反応や採血制限について知見を整理した。

研究班で検討、整理した内容

- 令和 3 年 12 月に報告されたアストラゼネカ社のウイルスベクターワクチン(バキスゼブリア筋注)に関する中間報告においては、発熱などの主要な副反応は 48 時間以内に殆どが発生し、副反応は 2 回目より初回接種時に多いことから、接種後 48 時間の採血制限を設けることで、献血者の一定の安全性は確保できると想定される。
- 一方で、ウイルスベクターワクチンで非常に稀に発生している TTS /VITT(血小板減少症候群/ワクチン誘発性免疫血栓性血小板減少症)に関しては、若年層で頻度が高いことから、英国では令和 3 年 4 月以降、30 歳以上の年齢制限を導入し、現在は 40 歳以上を対象として引き続き接種が継続されている。
- 本邦ではウイルスベクターワクチンの接種対象を 40 歳以上に絞っていることから、TTS/VITT の発生頻度は海外よりも更に低いことが想定されるものの、令和 4 年 1 月 2 日時点(初回接種約 58,120 人、2 回目接種 57,381 人接種後)で初回接種後の 2 例の疑い症例が医薬品医療機器総合機構(PMDA)に報告されている。なお、ウイルスベクターワクチンによる TTS/VITT の発生頻度は、英国で 1/67,302(初回)、1/518,181(2 回目)、米国では 1/583,000(初回)とされている。
- TTS/VITT 事例報告(令和 3 年 3 月)後も、世界各国のウイルスベクターワクチン接種後の採血制限は変わっておらず、無制限(米国・カナダ)、48 時間(英国)、14 日~28 日(欧州各国)、4 週間(シンガポール)と概ね 4 週間以内となっている。
- 欧州疾病予防管理センター(ECDC)、International Plasma Fractionation Association(IPFA)も TTS/VITT には関心を持ちつつも、令和 4 年 2 月 7 日時点で献血希望者に対する採血基準の変更をする必要はないという意見である。
- TTS/VITT の原因の一つとして抗 PF4 抗体産生の関与が疑われているが、殆どのケースが 3

～4週間以内に発生しており、現時点でウイルスベクターワクチン接種者の血液に抗PF4抗体が混入するリスクは低いことから、4週間の採血制限により献血血液の安全性は確保できると考えられる。

- ▶ 一方で、抗PF4抗体の血小板活性は微量でも存在し、TTS/VITT発症後12週まで続くという報告もある。しかしながら、TTS/VITTを発生した症例において、発生前に重度の頭痛等が発生していることを考慮すると、概ね海外で取られている対応に準じ4週間の採血制限を設定しつつ、問診時に頭痛等の副反応の有無に加えて過去に血栓症等の既往がないか等を含めて確認することで、リスクの軽減を図ることが可能であると考えられる。
- ▶ 引き続きTTS/VITTの発生頻度、抗PF4抗体との関わりを含め詳細な検討が必要である。

以上から、献血者の安全確保及び血液製剤の安全性を総合的に勘案し、研究班の見解としてウイルスベクターワクチン接種者の採血制限についての案をまとめた。

(案)

ウイルスベクターワクチン（アストラゼネカ社）接種者は採血の制限期間を接種後4週間*としてはいかがか。

※ 頭痛等の血栓塞栓症の存在を示唆する自覚症状や過去に血栓症の既往がある場合は採血を見合わせる。

D. 考察

2019年度にまとめた問診項目のうち、がん、輸血、移植、手術後の献血延期期間については、結論が得られていない。臨床データや海外での基準等を参考に検討を進める。また、海外渡航・滞在に関することや服薬状況についても、最新の状況を考慮に入れた形で案を作成する必要がある。

E. 結論

新たな採血事業者の参入の可能性が検討されている状況を踏まえ、採血事業者が参入の際の許可基準として遵守すべき献血者に対する健康診断基準案を作成した。さらに、採血事業者の行う問診について、中間案をまとめた。また、2020年度及び2021年度はSARS-CoV-2感染に関する事項を中心に検討し、提言をまとめた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuramitsu M, Okuma K, Tezuka K, Nakamura H, Sagara Y, Kurane I, Hamaguchi I. Development and evaluation of human T-cell leukemia virus-1 and -2 multiplex quantitative PCR. *Microbiol Immunol*, 2019 Nov;63(11):458-464. doi: 10.1111/1348-0421.12740.
2. Murayama A, Momose H, Yamada N, Hoshi Y, Muramatsu M, Wakita T, Ken Ishimaru K, Hamaguchi I, Kato T, Evaluation of In Vitro Screening and Diagnostic Kits for Hepatitis B Virus Infection, 2019, *J Clin Virol*, 117:37-42. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.011.
3. Kuramitsu M, Okuma K, Horiya M, Sekizuka T, Kaneko N, Saito E, Sokunaga J, Kuroda M, Hamaguchi I, First Case of Molecularly Identified and Genetically Characterized Human T-Cell Leukemia Virus Type 2 Infection in a Pregnant Woman in Non-Endemic Japan, 2020, *J Virol Methods*, Oct 21;114005. doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114005.
4. Nomoto H, Kutsuna, Okuma K, Tezuka K, Ikebe E, Saito S, Terada M, Endo M, Suzuki T, Miyasato Y, Nakamoto T, Inada M, Hamaguchi I, Ohmagari N, No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity, 2021, *J Infect Chemother*, Apr;27(4):653-655. doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.004.
5. Kutusuna, Saito S, Takamatsu Y, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shimanishi Y, Hangaishi A, Ishizaka Y, Ohmagari N, Mitsuya H, Safety of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients and analysis of viral kinetics: a single-center, open-label, single-arm, interventional study in Japan, 2022, *GHM Open*, doi: 10.35772/ghmo.2022. 01002

2. 学会発表

1. HTLV-1検査法の改良と開発、口頭、浜口 功、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～25日、国内
2. HTLV-1プロウイルス陽性のWB判定保留例に対するLIAの検討、口頭、倉光球、大隈和、相良康子、中村仁美、手塚健太、浜口 功、第6回日本HTLV-1学会(宮崎)、2019年8月23日～25日、国内
3. トレーサビリティの実用化に向けて、口頭、浜口 功、第68回日本輸血細胞治療学会(札

幌)、2020年5月28日～5月30日、国内(誌
上開催)

4. 血液製剤を対象としたレーサビィティの構築、
口演、浜口功、第27回日本輸血細胞治療学会
秋期シンポジウム(名古屋)、2020年10月23
日～10月24日、国内(Web開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

資料1. 健康診断の実施内容及び基準

平成 14 年に改正された血液法(安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律)の第24条で、「人体から採血しようとする者は、あらかじめ献血者等につき、厚生労働省令で定める方法による健康診断を行わなければならない」と定めている。また、令和元年の血液法改正に伴い、採血事業の許可基準の一つとして改めて健康診断基準を遵守することが示された。本健康診断の実施内容及び基準は、献血希望者からの採血の際に、献血希望者本人の安全を保つために必要な項目と基準を定めたものであり、以下の通りとする。

- (1) 採血事業者は献血希望者に対し、体重を確認する。
体重が男性 45kg 以上、女性 40kg 以上であること。
- (2) 採血事業者は献血希望者に対し、喫食状況を確認する。
- (3) 採血事業者は献血希望者に対し、睡眠状況を確認する。
- (4) 採血事業者は献血希望者に対し、体温を測定の上、発熱していないことを確認する。37.5℃以上を発熱とする。
- (5) 採血事業者は献血希望者に対し、血圧測定を行う。
最高血圧が 90 mmHg 以上 180 mmHg 未満、最低血圧が 50 mmHg 以上 110 mmHg 未満であること。
- (6) 採血事業者は献血希望者に対し、脈拍測定を行う。
安静を保った状態での脈拍が 40 回/分以上 100 回/分以下であること。
- (7) 採血事業者は献血希望者に対し、医師の指示の下に血色素量検査を実施し、適否を判定する。
- (8) 採血事業者は血小板成分献血の希望者に対し、医師の指示の下に血小板数検査を実施し、適否を判定する。
- (9) 医師は献血希望者に対し、上記(1)～(8)のデータ内容を確認し、必要に応じて診察を行う。また、採血の適否を最終的に判定する。

* : (4)、(5)、(6)の測定については、必要に応じて再測定を行い、基準を満たすことを確認すること。

資料2. 献血時の問診項目

- ① 本日の体調と採血時の症状の有無
- ② 感染症の既往(本人及び本人の周囲)
- ③ 感染症以外の病歴等
- ④ 服薬状況
- ⑤ ワクチン接種状況
- ⑥ 献血間隔
- ⑦ 海外渡航・滞在に関する事
- ⑧ 妊娠・授乳に関する事
- ⑨ その他の感染リスク

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuramitsu M, Okuma K, Tezuka K, Nakamura H, Sagara Y, Kurane I, Hamaguchi I	Development and evaluation of human T-cell leukemia virus-1 and -2 multiplex quantitative PCR	<i>Microbiol Immunol</i>	63巻11号	458-464	2019
Murayama A, Momose H, Yamada N, Hoshino Y, Muramatsu M, Wakita T, Ken Ishimaru K, Hamaguchi I, Kato T	Evaluation of In Vitro Screening and Diagnostic Kits for Hepatitis B Virus Infection	<i>J Clin Virol</i>	117巻	37-42	2019
Kuramitsu M, Okuma K, Horiya M, Sekizuka T, Kaneko N, Saito E, Sokunaga J, Kuroda M, Hamaguchi I	First Case of Molecularly Identified and Genetically Characterized Human T-Cell Leukemia Virus Type 2 Infection in a Pregnant Woman in Non-Endemic Japan	<i>J Virol Methods</i>	Oct 21;114005	doi: 10.1016/j.jviromet.2020.114005	2020
Nomoto H, Kutsuna, Okuma K, Tezuka K, Ikebe E, Saito S, Terada M, Endo M, Suzuki T, Miyasato Y, Nakamoto T, Inada M, Hamaguchi I, Ohmagari N	No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity	<i>J Infect Chemother</i>	Jan 15:S1341-321X(21) 00012-X	doi: 10.1016/j.jicm.2021.01.004	2021
Kutusuna, Saito S, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsunoda NH, Kojima M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shimano Y, Hangaishi A, Ishizaka Y, Ohmagari N, Mitsuya H	Safety of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients and analysis of viral kinetics: a single-center, open-label, single-arm, intervention study in Japan	<i>GHM Open</i>		doi: 10.35772/ghmo.2022.01002	2022