

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のための研究

令和 4 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大隈 和

令和 5 (2023) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
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のための研究	----- 1
大隈 和	
II. 分担研究報告	
1. 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のための研究	-- 5
山口 照英	
2. 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のための研究	-- 9
田野崎 隆二	
3. 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のための研究	-- 11
岡田 義昭	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15

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のための研究
研究代表者 大隈 和 関西医科大学 医学部微生物学講座 教授

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が、少子高齢化により献血可能人口は減少しており、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤は、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がある。折しも、令和元年からの新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)の蔓延に伴い、さらに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った。本研究では令和4年度は血液製剤の取り扱いについて、以下の課題を時系列で、海外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意見を取りまとめた。①血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正、②新規 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の採血制限、③国内発生サル痘に関する採血制限、④SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直し、⑤感染の更なる拡大を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の検討について、現状の考え方を議論しまとめた。①～④については、本研究班の提言として厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で報告した。

研究分担者：

山口 照英 金沢工業大学・加齢医工学先端技術
研究所・所長
田野崎隆二 慶応義塾大学・輸血・細胞療法センタ
ー・教授
岡田 義昭 埼玉医科大学・医学部・客員准教授

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
後藤 直子 日本赤十字社・血液事業本部・技術部・
次長
国吉 紀和 日本赤十字社・血液事業本部・経営企
画部・事業戦略室・参事
川口 泉 日本赤十字社・血液事業本部・技術部・
医務採血課長
濱口 功 国立感染症研究所・次世代生物学的
製剤研究センター・センター長
水上 拓郎 国立感染症研究所・次世代生物学的
製剤研究センター・室長
中嶋 伸介 関西医科大学・医学部・助教

A. 研究目的

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が、少子高齢化により献血可能人口は減少しており、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤は、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がある。折しも、令和元年からの新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)の蔓延に伴い、さらに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った。令和4年度は SARS-CoV-2 感染の流行継続に伴い、血液製剤の安定供給と献血者の保護を図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。また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの見直しに関する検討等を行う。

B. 研究方法

令和2年より必要に応じて検討してきた、COVID-19に関連する献血制限の設定について、SARS-CoV-2 感染の流行継続に伴い、新しいモデルタイプのワクチン接種が引き続き行われている。そのため、本研究では先行研究と同様に感染症の流行状況やワクチン接種に伴う副反応発生状況を、海外からの研究報告やガイドライン等を参考に確認し、現時点での知見をまとめた。その上で、新規ワクチンの接種者の献血制限について本研究班としての考え方をまとめた。このための班会議を開催した。SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については定期的に見直すこととなっており、班会議で検討した。加えて、供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限についても検討する必要があったため、班会議を開催し議論した。

また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインについて、現状に対応するための一部改正が必要となり、案を班会議で検討した。

さらに、サル痘の海外での流行や国内発生を受けて当該感染症に関する採血制限の設定等が必要になったため、班会議を開催し検討後提言を行った。

なお、班会議でまとめた提言は、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で報告した。

C. 研究結果

1. 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正(案)について

令和4年1月12日に開催された安全技術調査会では、血液事業部会運営委員会において提言された意見を踏まえ、①NAT陽性となった供(献)血者から過去に採血されたNAT陰性の血漿についての取扱い、及び②E型肝炎ウイルスに係る遡及調査について議論が行われた。

当該調査会における議論を踏まえ、令和4年4月20日に班会議を開催し、本遡及調査ガイドラインの一部改正(案)を検討した。取りまとめた主な改正内容は以下のとおりである。

①HBV、HCV及びHIVに関して、NAT陽性となった供(献)血者から過去に採血されたNAT陰性の血漿の取扱いについて

有効期間内にある使用されていない血漿製剤については、輸血用血液製剤としての使用は不可として供給停止・回収するものの、原料血漿としての使用は可とする。

②E型肝炎ウイルスに係る遡及調査及びHEV-NAT陽性となった供(献)血者から過去に採血されたHEV-NAT陰性の血液の取扱いについて

1)E型肝炎ウイルス感染者のHEV-RNA持続陽性期間が約3カ月であることを考慮し、十分な安全域を確保した上で、遡及調査期間を6カ月とするが、ウインドウ期間等に関する知見が確立した段階で改めて検討する。

2)医療機関から輸血用血液製剤によるHEV感染が疑われた者が報告された場合であっても、E型肝炎ウイルス感染者のHEV-RNA持続陽性期間が約3カ月であることに基づきHEVに関する遡及調査期間が6カ月と設定されたことに加え、E型肝炎は経口感染で何度も感染する特性があること等を考慮し、投与された輸血用血液製剤の供(献)血が6カ月より前に行われた場合には事後検査依頼の対象外とする。

3)E型肝炎ウイルス感染者のHEV-RNA持続陽性期間が約3カ月であり、当該期間に基づきHEVに関する遡及調査期間が6カ月と設定されたことを踏まえ、HEV-NAT陽性となった供(献)血者から過去に採血されたNAT陰性の血液の取扱いは以下のとおりとする。

・「遡及調査期間内かつ有効期間内にある輸血用血液製剤」については「供給停止又は回収」の対象とする。

・HBV、HCV及びHIVと同様に原料血漿としての使用は可とする。

・「遡及調査期間外かつ有効期間内にある輸血用血液製剤」については「供給停止又は回収」の対象としない。

③梅毒トレポネーマに関する記載、HIVの血清学的検査法の記載等について、現状に合わせた記載整備を行う。

2. 新たに承認されたSARS-CoV-2ワクチンの接種者の採血制限について

今般、本邦において、新たな種類のワクチンである武田社製の組換えタンパク質ワクチン及びヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチンがSARS-CoV-2ワクチンとして新たに承認されたことから、令和4年7月22日に班会議を開催し改めて知見の収集・整理を行うとともに、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を検討した。以下の理由から、①武田社製の組換えタンパク質ワクチン(ヌバキソビッド筋注)については不活化ワクチンと同様の採血制限期間に、②ヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチン(ジェコビデン筋注)についてはアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様の採血制限期間に揃えることが適切であるとの意見を取りまとめた。

①ヌバキソビッド筋注について

1)組換えタンパク質ワクチンの有効成分を考慮すると、採血制限を設定する上では、一般的に、不活化ワクチンと同様のワクチンと考えられること。

2)組換えタンパク質ワクチンは、帯状疱疹ワクチン等で既に使用されており、ヒトへの投与経験が豊富であること。

3)「令和4年4月11日付け審査報告書ヌバキソビッド筋注」等の資料から、ヌバキソビッド筋注投与後に認められた全身性の副反応は、初回接種、2回目接種(mRNAワクチンとの交接種含む)のそれぞれにおいて、多くはGrade2以下で、かつ、持続期間が筋肉痛を除いて1日以内であったこと。

なお、日本赤十字社においては既承認の組換えタンパク質ワクチンの採血制限期間について、B型肝炎のワクチンを除き、不活化ワクチンと同様の取扱いとしていた。

以上の議論より、不活化ワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後24時間」とすることで問題ない旨の意見を取りまとめた。

②ジェコビデン筋注について

1)本剤接種後にTTS/VITTを発症した症例の多くは、接種後3週間以内に発現しており、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン(バキスゼブリア筋注)と大きく変わらないこと。

2)上記に加え、バキスゼブリア筋注と比較して安全性に明らかな差は認めていないこと。

以上の議論より、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後6週間」とすることで問題ない旨の意見を取りまとめた。但し、TTS/VITTを発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とした。

なお、今後、新たなワクチンが承認等された場合には、既に採血制限期間が定められたワクチン分類(不活化ワクチン、RNAワクチン等)のものについては、特段の懸念事項がない場合には基本的に、当該

ワクチン分類の採血制限期間を適用することも一案であるとの意見も出た。

3. サル痘に係る安全対策について

今般、本邦においてヒトのサル痘の患者が報告されたことを踏まえ、サル痘患者等（疑い例を含む）及びサル痘既感染者からの採血、サル痘患者等との接触者からの採血、並びに遡及調査等について、令和4年7月22日に班会議を開催し検討した。取りまとめた意見は下記のとおりである。

①サル痘既感染者からの採血について

当面の措置として、サル痘既感染者から採血を行わない。

②サル痘患者等との接触者からの採血について

サル痘の潜伏期間は最大 21 日間とされていることから、サル痘患者等との接触者については、最終接触日から 21 日間は採血を行わない。なお、接触の定義については、事務連絡の別添が示す「接触状況による感染リスクのレベル」が「中」以上に該当する接触を指す。

③遡及調査等について

上記②と同様の理由により、供(献)血者が採血時に、サル痘既感染者であったこと又はサル痘患者等との接触者であったことが判明した場合には、遡及調査期間を、サル痘既感染者については発症日の 21 日前からそれ以降、サル痘患者等との接触者については最終接触日から 21 日後までとし、必要に応じて医療機関等に情報提供の上、以下の対応をとる。

- 1) 当該供(献)血血液由来の血液製剤が投与された患者が存在する場合には、当該患者の状況確認を実施する。
- 2) 当該供(献)血血液由来の血液製剤が供給前の場合には、供給停止とする。
- 3) 当該供(献)血血液由来の血液製剤が供給済みであって未使用の製剤がある場合には、回収を行う。

4. SARS-CoV-2 既感染者の採血制限について

令和3年7月27日に開催された令和3年度第2回安全技術調査会において、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の期間は、症状消失から4週間、若しくは無症候の場合は陽性となった検査から4週間とすることとされた。これに加えて、COVID-19は後遺症も多く報告されているため、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に関する問診を適切に行うことによって、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、引き続き献血延期とすることとなった。

令和3年8月23日付けでこの通知が発出されたが、「なお、新興・再興感染症については、今後新たな知見が得られる可能性等も踏まえ、本問診等の適切性について再考する必要があると考えることから、少なくとも1年ごとに本通知の適切性について評価すること」とされた。この通知の発出から1

年が経過したため、令和4年9月30日に班会議を開催し、改めて知見の収集・整理を行った。

その結果、以下の理由から、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については変更不要とする旨の意見を取りまとめた。

①SARS-CoV-2 感染後の感染性ウイルスの排出期間は、PCR 陰性になるまでの期間・培養による確認方法にて、デルタ株・オミクロン株共に11日以内と考えられている。

②諸外国における SARS-CoV-2 既感染者の症状消失後の採血制限期間は4週間より短いものが多い。

③現行の基準に従った運用の中で、血液製剤の供給への影響は現時点までに生じていない。

以上の議論を踏まえ、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については、変更せず、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4週間のままとする案とした。

5. 感染の更なる拡大を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の検討について

現時点では採血状況や血液製剤の供給状況に問題は認められていなかったが、今後 SARS-CoV-2 の感染拡大が顕著になって血液製剤の供給等に影響が出るかもしれないという可能性を想定して、現在の安全域を広くとった採血制限期間をもとに理論上(ウイルス学的に)必要な採血制限期間を、令和4年12月7日に班会議を開催して検討した。整理、議論した内容は以下のとおりである。

1) 最新の情報や知見の整理を行った。COVID-19の診療の手引きが第8.1版に改訂されたが、退院基準に変更はなかった。また、感染後の感染性ウイルスの排出期間についての論文では57例の新型コロナウイルス感染者を調べたところ、感染性のあるウイルスの排出期間は3日から7日間、平均5日間という結果だった。COVID-19の診療の手引きの別冊は第2版に更新されたが、罹患後症状(後遺症)の頻度、持続期間に新しいデータはなかった。また、海外における採血制限の期間は前回から変更はなかった。

2) 日本赤十字社から次の説明があった。SARS-CoV-2は発症後10日を経過するまでは感染リスクがあるという評価自体に変更はなく、既感染者の献血受け入れ基準について、現状において変更は考えない。年間の献血者数については、令和元年度から令和3年度は493万人、504万人、505万人と増加した。第1波の令和2年4月と5月は輸血用血液製剤は供給計画に対して供給数が減少したが、第7波の令和4年7月、8月も供給計画に対し供給数はやや減少した。感染者増加に伴う献血者数への影響について、採血制限期間を5週間(4+1週間)、3週間(2+1週間)の2パターンでシミュレーションを行った。既感染者は症状消失後4週間経過すれば献血の再開が可能であり、毎月の献血可能人口が継続して

減少する推移にはならない。4週間に限って献血不可となるのが、献血血液の確保に大きな影響を及ぼす可能性はない。血小板が不足する場合は、血漿献血希望者に血小板献血を依頼することで血小板を確保できる。

また、成分献血には血小板献血と血漿のみの2種類があり、血小板献血は年12回まで、血漿は24回までとなっているため、血漿の献血を血小板献血に振り替えることで血小板製剤の確保が可能と考えられる。

3)今後想定外のことが起きた場合に、献血受け入れ基準をどこまで短縮可能か、あらかじめ議論し科学的な根拠を示して決めておき、すぐ運用できるような体制を取っておくことが重要である。そのため、以下の議論を行った。

- ・献血制限期間は、他の国の運用実績やウイルスが感染後にいつまで出るかというエビデンスからすると2週間で問題ない。

- ・症状がない人は陽性となった日から2週間、感染症状があった人は症状が消える、もしくはウイルスが消えてから2週間とすると分かりやすい。

- ・入院して重症化した人を想定せずに考えれば、世界は2週間以内になっている。

- ・回復者血漿の経験が参考になる、2週間でも有害事象は大したことはないという膨大なデータも出ている。

- ・オミクロン株のウイルスRNAのピーク値はデルタ株や以前の株に比べると低く、クリアランス期間もデルタ株等より圧倒的に短くなっている。株ごとにリスクアセスメントをする必要はあるが、場合によっては期間をさらに短縮することも可能かもしれない。

- ・逼迫状況の把握については、予約数に変動があることが献血者の面から見て分かる指標になる。また供給先の医療機関からの受注の傾向も変わるので、基準がある訳ではないが両方あわせて考えて、逼迫状況を判断することとなる（日本赤十字社）。

以上から、理論上は、採血制限期間は4週間から2週間に短縮可能である、実際の運用については別途血液対策課と相談しながら検討する必要があるとの意見を取りまとめた。

D. 考察

本研究では、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や採血基準について、提言と国内外の状況を整理して、採血量、献血可能年齢の検討を行うとともに、COVID-19に関連する献血制限の設定について検討を行うことを計画したが、本年度は後者を中心に必要な提言をまとめるための検討を行った。

E. 結論

COVID-19に関連する献血制限の設定について、海

外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、感染症の流行状況やワクチン接種に伴う副反応発生状況を確認し検討を行い、血液製剤の安全性の向上及び安定供給に寄与する提言を行った。また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正やサル痘に関する採血制限についても検討し提言を行った。これらの提言を厚生労働省血液事業部会安全技術調査会において報告した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan.

Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K.

Glob Health Med. 2023 Feb 28;5(1):5-14. doi: 10.35772/ghm.2022.01060.

2) Vaccination with short-term-cultured autologous PBMCs efficiently activated STL-1-specific CTLs in naturally STL-1-infected Japanese monkeys with impaired CTL responses.

Hasegawa A, Murata M, Fujikawa T, Katagiri K, Nagano Y, Masuda T, Kuramitsu M, Nakajima S, Fujisawa JI, Okuma K, Grover P, Kidiga M, Akari H, Kannagi M.

PLoS Pathog. 2023 Feb 2;19(2):e1011104. doi: 10.1371/journal.ppat.1011104.

2. 学会発表 なし

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

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のための研究
研究分担者 山口 照英 金沢工業大学 特任教授

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が、少子高齢化により献血可能人口は減少しており、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤は、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がある。特に、令和元年からの新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)パンデミックの発生に伴い、献血の減少が見られ、血液製剤の安定供給の懸念が上がる一方で、ワクチン接種者の献血時の安全性の向上のための献血制限について見直す必要があった。

本研究では令和4年度は血液製剤の取り扱いについて、次の課題について、海外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意見を取りまとめた。①血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正、②新規 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の採血制限、③国内発生サル痘に関する採血制限、④ SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直し、⑤供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直しについて、現状の考え方を議論しまとめた。①～④については、本研究班の提言として厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で報告した。

研究分担者：

山口 照英 金沢工業大学・加齢医工学先端技術
研究所・所長

A. 研究目的

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が、少子高齢化により献血可能人口は減少しており、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤は、非常に多様な疾患にチスル効能が開発され世界的に需要が増加しており、国内においても血漿由来原料を含めて安定供給に支障をきたす可能性がある。さらに、令和元年からの新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)の蔓延に伴い、さらに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った。令和4年度は SARS-CoV-2 感染の流行継続に伴い、血液製剤の安定供給と献血者の保護を図るための採血基準の改訂案の作成及び SARS-CoV-2 の採血事業への影響を評価し、対応を検討した。また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの見直しに関する検討等を行うこととした。

B. 研究方法

令和2年より検討を続けてきた COVID-19 に関連する献血制限の設定について、SARS-CoV-2 感染の流行継続を考慮したうえで、組換えウイルスワクチンや mRNA ワクチンといった新しいモダリティのワクチン接種が引き続き行われていた。そのため、本研究では先行研究と同様に感染症の流行状況

やワクチン接種に伴う副反応発生状況を、海外での研究報告やガイドライン等を参考に確認し、現時点での知見に基づいてこれらの新しいモダリティワクチンのリスクについての考え方をまとめた。解析した情報に基づいて、新規ワクチンの接種者の献血制限について本研究班としての考え方をまとめた。このための複数の班会議を開催した。SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については定期的に見直すこととなっており、班会議で検討した。加えて、供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限についても検討する必要があったため、この点についても班会議にて議論を行った。

また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインについて、現状に対応するための一部改正が必要となり、提案された案を班会議で議論した。

さらに、サル痘の海外での流行や国内発生を受けて当該感染症に関する採血制限の設定等が必要になったため、班会議を開催し検討後提言を行った。

C. 研究結果

1. 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正(案)について

令和4年1月12日に開催された安全技術調査会では、血液事業部会運営委員会において提言された意見を踏まえ、①NAT 陽性となった供(献)血者から過去に採血された NAT 陰性の血漿についての取扱い、及び②E 型肝炎ウイルスに係る遡及調査について議論が行われた。

当該調査会における議論を踏まえ、令和4年4月20日に班会議を開催し、本遡及調査ガイドラインの

一部改正(案)を検討し、以下のようなとおりの結論を得た。

① HBV、HCV 及び HIV に関して、NAT 陽性となった供(献)血者が過去に採血された NAT 陰性の血漿の取扱いについて議論を行った。

日赤の献血時の NAT 検査が個別 NAT に移行してから HBV の数件のすり抜けがあった可能性があるものの、HCV、HIV はすり抜けが報告されておらず、ウインドウ期が極めて短くなっていること、献血において一定の間隔をあけて献血がされていることなどから、NAT で陽性となった献血者のそのまへの献血で NAT 陰性であった場合、もし混入していたとしても混入量は極めて低いと想定されること。さらに、4 課長通知で、個別原料血漿で HIV、HVB、HBV の混入量が 100IU/ml 以下であり、血漿分画製剤の製造で 109 以上のクリアランス能がある場合には、回収が不要とされていることを考慮すると、有効期間内にある使用されていない血漿製剤については、輸血用血液製剤としての使用は不可として供給停止・回収するものの、原料血漿としての使用は可とすることができるのではとされた。

②E 型肝炎ウイルスに係る遡及調査及び HEV-NAT 陽性となった供(献)血者から過去に採血された HEV-NAT 陰性の血液の取扱いについて

1)E 型肝炎ウイルス感染者の HEV-RNA 持続陽性期間が約 3 カ月であることを考慮し、十分な安全域を確保した上で、遡及調査期間を 6 カ月とするが、ウインドウ期間等に関する知見が確立した段階で改めて検討すべきとされた。

2)医療機関から輸血用血液製剤による HEV 感染が疑われた者が報告された場合であっても、E 型肝炎ウイルス感染者の HEV-RNA 持続陽性期間が約 3 カ月であることに基づき HEV に関する遡及調査期間が 6 カ月と設定されたことに加え、E 型肝炎は経口感染で何度も感染する特性があること等を考慮した場合、遡及調査によって必ずしも献血でのみ HEV 感染がおこりうるわけではないことを考慮して、投与された輸血用血液製剤の供(献)血が 6 カ月より前に行われた場合には事後検査依頼の対象外とすることとされた。

3)E 型肝炎ウイルス感染者の HEV-RNA 持続陽性期間が約 3 カ月であり、当該期間に基づき HEV に関する遡及調査期間が 6 カ月と設定されたことを踏まえ、HEV-NAT 陽性となった供(献)血者から過去に採血された NAT 陰性の血液の取扱いは以下のとおりとすることが妥当とされた。

・「遡及調査期間内かつ有効期間内にある輸血用血液製剤」については「供給停止又は回収」の対象とする。

・HBV、HCV 及び HIV と同様に原料血漿としての使用は可とする。

・「遡及調査期間外かつ有効期間内にある輸血用血液製剤」については「供給停止又は回収」の対象としない。

② 梅毒トレポネーマに関する記載、HIV の血清学的検査法の記載等について、現状に合わせた記載整備を行うこととされた。

2. 新たに承認された SARS-CoV-2 ワクチンの接種者の採血制限について

本邦において、既存の mRNA ワクチンやアストラゼネカのアデノウイルスベクターワクチンに加え、新たな種類のワクチンである武田薬品社製の組換えタンパク質ワクチン及びヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチンが SARS-CoV-2 ワクチンとして新たに承認された。これを受け、令和 4 年 7 月 22 日に班会議を開催し改めて知見の収集・整理を行うとともに、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を検討した。以下の理由から、①武田薬品社製の組換えタンパク質ワクチン(ヌバキソビッド筋注)については不活化ワクチンと同様の採血制限期間に、②ヤンセンファーマ社製のウイルスベクターワクチン(ジェコビデン筋注)についてはアストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様の採血制限期間に揃えることが適切であるとの意見を取りまとめた。

①ヌバキソビッド筋注について

1)組換えタンパク質ワクチンの有効成分を考慮すると、採血制限を設定する上では、一般的に、不活化ワクチンと同様のワクチンと考えられること。

2)組換えタンパク質ワクチンは、帯状疱疹ワクチン等で既に使用されており、ヒトへの投与経験が豊富であること。

3)「令和 4 年 4 月 11 日付け審査報告書 ヌバキソビッド筋注」等の資料から、ヌバキソビッド筋注投与後に認められた全身性の副反応は、初回接種、2 回目接種(mRNA ワクチンとの交接種含む)のそれぞれにおいて、多くは Grade 2 以下で、かつ、持続期間が筋肉痛を除いて 1 日以内であったこと。

なお、日本赤十字社においては既承認の組換えタンパク質ワクチンの採血制限期間について、B 型肝炎のワクチンを除き、不活化ワクチンと同様の取扱いとしていた。

以上の議論より、ヌバキソビッド筋注については、既承認の不活化ワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後 24 時間」とすることで問題ない旨の意見を取りまとめた。

②ジェコビデン筋注について

1)本剤接種後に TTS/VITT を発症した症例の多くは、接種後 3 週間以内に発現しており、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチン(バキスゼブリア

筋注)とその発症頻度等は大きく変わらないこと。
2)上記に加え、バキスゼブリア筋注と比較して安全性に明らかな差は認めていないこと。

以上の議論より、アストラゼネカ社製のウイルスベクターワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後6週間」とすることで問題ない旨の意見を取りまとめた。但し、TTS/VITTを発症した又は発症が疑われる場合には、採血を不可とすべきとされた。

なお、今後、新たなワクチンが承認等された場合には、既に採血制限期間が定められたワクチン分類(不活化ワクチン、RNAワクチン等)のものについては、特段の懸念事項がない場合には基本的に、当該ワクチン分類の採血制限期間を適用することも一案であるとの意見も出た。

3. サル痘に係る安全対策について

今般、本邦においてヒトのサル痘の患者が報告されたことを踏まえ、サル痘患者及びサル痘既感染者からの採血、サル痘患者等との接触者からの採血、並びに遡及調査等について、令和4年7月22日に班会議を開催し検討した。取りまとめた意見は下記のとおりである。

① サル痘既感染者からの採血について

当面の措置として、サル痘既感染者から採血を行なうべきでないこと。

② サル痘患者等との接触者からの採血について

サル痘の潜伏期間は最大21日間とされていることから、サル痘患者等との接触者については、最終接触日から21日間は採血を行わない。なお、接触の定義については、事務連絡の別添が示す「接触状況による感染リスクのレベル」が「中」以上に該当する接触を指すべきとされた。

③ 遡及調査等について

上記②と同様の理由により、供(献)血者が採血時に、サル痘既感染者であったこと又はサル痘患者等との接触者であったことが判明した場合には、遡及調査期間を、サル痘既感染者については発症日の21日前からそれ以降、サル痘患者等との接触者については最終接触日から21日後までとし、必要に応じて医療機関等に情報提供の上、以下の対応をとる。

- 1)当該供(献)血血液由来の血液製剤が投与された患者が存在する場合には、当該患者の状況確認を実施する。
- 2)当該供(献)血血液由来の血液製剤が供給前の場合には、供給停止とする。
- 3)当該供(献)血血液由来の血液製剤が供給済みであって未使用の製剤がある場合には、回収を行う。

4. SARS-CoV-2 既感染者の採血制限について

令和3年7月27日に開催された令和3年度第2回

安全技術調査会において、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の期間は、症状消失から4週間、若しくは無症候の場合は陽性となった検査から4週間とすることとされた。これに加えて、COVID-19は後遺症も多く報告されているため、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に関する問診を適切に行うことによって、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、ひき続き献血延期とすべきとされた。

令和3年8月23日付けでこの通知が発出されたが、「なお、新興・再興感染症については、今後新たな知見が得られる可能性等も踏まえ、本問診等の適切性について再考する必要があると考えることから、少なくとも1年ごとに本通知の適切性について評価すること」とされた。この通知の発出から1年が経過したため、令和4年9月30日に班会議を開催し、改めて知見の収集・整理を行った。

その結果、以下の理由から、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については変更不要とする旨の意見を取りまとめた。

①SARS-CoV-2 感染後の感染性ウイルスの排出期間は、PCR陰性になるまでの期間・培養による確認方法にて、デルタ株・オミクロン株共に11日以内と考えられている。

②諸外国におけるSARS-CoV-2 既感染者の症状消失後の採血制限期間は4週間より短いものが多い。

③現行の基準に従った運用の中で、血液製剤の供給への影響は現時点までに生じていない。

以上の議論を踏まえ、SARS-CoV-2 既感染者の採血制限については、変更せず、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4週間のままとする案を取りまとめた。

5. 将来的な万が一の供給の逼迫状況を想定したSARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直しについて

現時点では採血状況や血液製剤の供給状況に問題は認められていないが、今後SARS-CoV-2の感染拡大が顕著になって血液製剤の供給等が逼迫することがあるかもしれないという可能性を想定して、その場合採血制限期間の変更が必要ないかどうか、令和4年12月7日に班会議を開催して検討した。整理、議論した内容は以下のとおりである。

1) 最新の情報や知見の整理を行った。COVID-19の診療の手引きが第8.1版に改訂されたが、退院基準に変更はなかった。また、感染後の感染性ウイルスの排出期間についての論文では57例の新型コロナウイルス感染者を調べたところ、感染性のあるウイルスの排出期間は3日から7日間、平均5日間という結果だった。

COVID-19の診療の手引きの別冊は第2版に更

新されたが、罹患後症状（後遺症）の頻度、持続期間に新しいデータはなかった。また、海外における採血制限の期間は前回から変更はなかった。

2)日本赤十字社から次の説明があった。SARS-CoV-2は発症後10日を経過するまでは感染リスクがあるという評価自体に変更はなく、既感染者の献血受け入れ基準について、現状において変更は考えられていないこと。年間の献血者数については、令和元年度から令和3年度は493万人、504万人、505万人と増加した。第1波の令和2年4月と5月は輸血用血液製剤は供給計画に対して供給数が減少したが、第7波の令和4年7月、8月も供給計画に対し供給数はやや減少した。感染者増加に伴う献血者数への影響について、採血制限期間を5週間(4+1週間)、3週間(2+1週間)の2パターンでシミュレーションが行われている。既感染者は症状消失後4週間経過すれば献血の再開が可能であり、毎月の献血可能人口が継続して減少する推移にはならない。4週間に限って献血不可となることが、献血血液の確保に大きな影響を及ぼす可能性はない。血小板が不足する場合は、血漿献血希望者に血小板献血を依頼することで血小板を確保できるとされた。

また、成分献血には血小板献血と血漿のみの2種類があり、血小板献血は年12回まで、血漿は24回までとなっているため、血漿の献血を血小板献血に振り替えることで血小板製剤の確保が可能と考えられる。

3)ただ今後想定外のことが起きた場合に、献血受け入れ基準をどこまで短縮可能か、あらかじめ議論し科学的な根拠を示して決めておき、すぐ運用できるような体制を取っておくことが重要である。そのため、以下の議論を行った。

・献血制限期間は、他の国の運用実績やウイルスが感染後にいつまで出るとかというエビデンスからすると2週間で問題ない。

・症状がない人は陽性となった日から2週間、感染症状があった人は症状が消える、もしくはウイルスが消えてから2週間とすると分かりやすい。

・入院して重症化した人を想定せずに考えれば、世界は2週間以内になっている。

・回復者血漿の経験が参考になる、2週間でも有害事象は大きな問題ではないことはないという膨大なデータも出ている。

・オミクロン株のウイルスRNAのピーク値はデルタ株や以前の株に比べると低く、クリアランス期間もデルタ株等より圧倒的に短くなっている。株ごとにリスクアセスメントをする必要はあるが、場合によっては期間をさらに短縮することも可能かもしれない。

・逼迫状況の把握については、予約数に変動があることが献血者の面から見て分かる指標になる。また供給先の医療機関からの受注の傾向も変わるので、基準がある訳ではないが両方あわせて考えて、逼迫状況を判断することとなる（日本赤十字社）。

以上から、理論上は、採血制限期間は4週間から2週間に短縮可能である、実際の運用については別途血液対策課と相談しながら検討する必要があるとの意見を取りまとめた。

D. 考察

本研究では、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や採血基準について、提言と国内外の状況を整理して、採血量、献血可能年齢の検討を行うとともに、COVID-19に関連する献血制限の設定について検討を行うことを計画したが、本年度は後者を中心に必要な提言をまとめるため検討した。

E. 結論

COVID-19に関連する献血制限の設定について、海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、感染症の流行状況やワクチン接種に伴う副反応発生状況を確認し検討を行い、血液製剤の安全性の向上及び安定供給に寄与する提言を行った。また、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正やサル痘に関する採血制限についても検討し提言を行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(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

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のための研究
研究分担者 田野崎 隆二 慶應義塾大学医学部教授

研究要旨:2022年度は、国内外の SARS-CoV-2 やサル痘等の感染症発生状況を踏まえ、安全な採血の在り方やワクチン接種者等からの安全な採血が可能となる採血基準について検討した。

A. 研究目的

献血者の健康診断や採血基準、並びに血液製剤の安全性の向上に寄与する提案をまとめる。

B. 研究方法

国内外の SARS-CoV-2 やサル痘等の感染症発生状況を踏まえ、ワクチン接種者及び感染症回復者からの安全な採血基準の検討を行った。

C. 研究結果

1. 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正(案)について

安全技術調査会の意見を踏まえて、令和4年4月20日に開催された班会議において、HBV、HCV、HIV、HEVについて NAT 陽性となった供血者から採血された NAT 陰性の血漿製剤の取扱い等について検討し、臨床医の立場から意見を述べた。

2. 新たに承認されたSARS-CoV-2ワクチンの接種者の採血制限について

令和4年7月22日に開催された班会議においては、新たに本邦で承認された SARS-CoV-2 に対するワクチン製剤投与後の採血制限期間について臨床医の立場から検討し意見を述べた。

3. サル痘に係る安全対策について

令和4年7月22日に開催された班会議においては、本邦においても感染例が報告されてきたサル痘感染者からの採血や血液製剤について検討され、臨床医の立場から意見を述べた。

4. SARS-CoV-2 既感染者の採血制限について

令和4年9月30日に開催された班会議においては、前年度に発出された通知の見直しについて検討され、臨床医の立場から意見を述べた。諸外国では採血制限期間が4週間以内である者が多い一方で、後遺症が感染後しばらくして発症し、長期に及ぶ症例の報告もあることから、現時点で血液製剤の供給に問題がないことから、現行の採血期間制限の変更をしないとする提言がまとめられた。

5. 供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直しについて

令和4年12月7日の班会議では、今後血液製剤の供給等が逼迫した場合に採血制限期間の変更ができないかについて検討され、世界中で実施された SARS-CoV-2 感染後回復者血漿の供血者や血液製剤の安全性データや臨床医の立場から意見を述べ、慎重に状況を見つつ、採血制限期間は4週間から2週間に短縮可能であることとされた。

D. 考察

特に SARS-CoV-2 においては、海外の採血制限に比較して厳しい基準となっているが、現在の血液製剤の供給状況が逼迫していないため、安全性を重視した慎重な対応をとっている。ただし、有事にも対応できるよう、引き続き適時の対応が重要と考える。

E. 結論

本研究班において、最新の国内外の知見を基に、現在問題となり得る感染症に時機を逸することなく提言をまとめることに貢献した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Comparison of cryoprotectants in hematopoietic cell infusion-related adverse events. Ikeda K, Minakawa K, Yamahara K, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara SI, Yamazaki R, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Ohto H, Ueda K, Tanosaki R. *Transfusion*. 2022 Jun;62(6):1280-1288.

2. Adverse effects of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for malignant ascites: a single-institute experience. Tsubokura M, Adegawa Y, Kojima M, Tanosaki R, Ohtake R, Kase Y, Iwashita N, Kasane M, Nakabayashi S, Takeuchi S, Kato K, Boku N, Kanemitsu Y, Takuji

O, Fujimoto H, Yonemori K, Ishiki H, Kawamura K, Eriko ES, Hiromichi Matsushita H. *BMC Cancer*. 2022; 22: 268. Published online

3. Immunogenicity of three versus four doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a multicentre, randomized controlled trial. Okinaka K, Akeda Y, Yoshihiro Inamoto Y, Fuji S, Ito A, Tanaka T, Kurosawa S, Kim SW, Tanosaki R, Yamashita T, Ohwada C, Kurata K, Mori T, Onozawa M, Takano K, Yokoyama H, Koh K, Nagafuji K, Nakayama K, Sakura T, Takahashi T, Oishi K, Fukuda F. *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29: 482-489.

2. 学会報告

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(該当なし)

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)
分担研究報告書

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のための研究

分担研究者 岡田義昭 (埼玉医科大学 医学部 客員准教授)

研究要旨

1、血液製剤の安全性を確保するために採血に関する供血者への質問項目や採血基準に関して下記の5項目を検討した。

- ① 血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの一部改正、②新規 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の採血制限、③国内発生サル痘に関する採血制限、④SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直し、⑤供給の逼迫状況を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直しについて、現状の考え方を議論しまとめた。

2、その他

- ・変異型クロイツヘルトヤコブ病予防のための献血制限について国外の情報を収集した。

2000年をピークに変異型CJD発症者数は激減したことに加えて新型コロナの流行によって採血量が減少したこともあり英国、米国、オーストラリアにおいて血液製剤による感染リスクの再評価が実施された。英国では1999年から中止していた自国採血の血漿からの免疫グロブリンの製造を2021年から再開した。また、米国とオーストラリアでは1980～1996年に6ヶ月以上の英国滞在歴を有する供血者からの採血制限を2022年に撤廃した。

- ・血液製剤における動物由来のE型肝炎ウイルスの潜在的感染リスク等について検討した。

E型肝炎ウイルスは多くの種類の動物から検出され、固有の宿主以外にも種を超えてヒトに感染する可能性がある。これまでの報告では免疫不全状態の患者が感染する可能性が高いためフランスでは臓器移植や造血幹細胞移植後に肝機能異常が認められた患者検体からラット由来のHEV-RNA検出を試行したが全て陰性であった。しかし、ラット等動物由来のHEV遺伝子間には多型性がありメタゲノム解析等が必要である。

A. 研究目的

新型コロナウイルスの世界的な流行や予防のためのワクチン接種、M(サル痘)の国内発生、遡及対象外の血液製剤からの感染症発生などが発生し、血液製剤の安全性を確保とともに供血者の安全を守るために迅速に採血制限等の再評価を行うことを目的に研究を実施した。その一方で世界では、変異型クロイツヘルトヤコブ病(以下vCJD)

の地理的採血制限の再検討や動物由来のE型肝炎ウイルス(以下HEV)の感染リスクに関する研究が多く報告されている。文献等から対策が必要であるかどうか、予備的に情報等を集め検討した。

B. 研究方法

1. 新型コロナウイルスに関する検討

- ・ワクチンの種類によって接種後の献血制限期

間を検討した。

- ・既感染者からの採血制限を検討した。

2. M (サル) 痘への安全対策

- ・既感染者からの採血制限
- ・接触者からの献血制限
- ・遡及調査期間

3. 血液製剤等に関する遡及調査ガイドラインの改定

・輸血による感染事例から HBV、HCV、HIV の遡及対象製剤の再検討を行った。

- ・HEV の遡及期間を評価・提案した。

4. その他

- ・vCJD 予防のための献血制限について国外の情報を収集した。

Creutzfeldt-Jakob Disease Internal Surveillance Network 及び World Organization for Animal Health で公開されている 1995 年から 2021 年までの各国の年度別の vCJD と BSE

の発生件数を入手した。また、European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Variant Creutzfeldt-Jacob disease in donors of blood and plasma having temporarily resided in or visited the United Kingdom. Stockholm: ECDC; 2023, <https://www.go.uk/government/publications/critical-risk-assessment-report-use-of-uk-plasma-for-the-manufacture-of-immunoglobulins-and-vcjd-risk>., European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). The risk of variant Creutzfeldt-Jacob disease transmission via blood and plasma-derived medicinal products manufactured from donations obtained in the United Kingdom-3 August 2021., Gill ら: Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: large scale survey. BMJ. 2013; 347: f5675. Gill ら: Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendixes before and after exposure to the cattle BSE epizootic. Acta Neuropathol. 2020; 139:965-

976., United States Food and Drug Administration (FDA): Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jacob Disease and Variant Creutzfeldt-Jacob Disease by Blood and Blood Components. Rockville: FDA;2022.等から英国、米国、オーストラリアの規制当局の情報を集めた。

・血液製剤における動物由来の HEV の潜在的感染リスクについて情報を収集した。

これまで多くの論文が報告されているが、以下の 6 報についても検討した。Wang ら: Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. Curr Opin Microbiol. 59: 8-15.

2022., Parraud ら: Rat hepatitis E virus: Presence in human in South-Western

France?. *frontiers* doi:10.3389. 2021., Sridhar ら: transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong: a clinical and epidemiological analysis.

Hepatology. 73:10-22. 2021, Sooryanarain ら: Hepatitis E virus: reasons For emergence in human. Curr Opin Virol 34:10-17. 2019,

Khuroo ら: Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. World

J. Gastroenterol. 22:7030-7045. 2016.

Faber ら: No Evidence for Orthhepevirus C In Archived human samples in Germany, 2000-2020. Viruses. 2022.

C. 研究結果

1～3 は研究代表者を参照。

4. その他

- ・vCJD 予防のための献血制限について

英国では vCJD の発生は 2000 年をピークに激減し、当初の予想よりも実際の発症数が少ないこと加えて新型コロナの流行もあり血液製剤による感染リスクの再評価が実施された。その結果、免疫グロブリンを継続的に投与されても vCJD に感染するリスクは、許容範囲と結論され、1999 年から禁止されていた自国の血漿から免疫グロブリンの製造が 2021 年 2 月から再開された。また、米国では 2020 年に英国、アイルランド、フランス以外の欧州滞在歴や滞在中の輸血歴を有する献血者からの献血制限を解除したが、英国での感染リスクの再評価を受け、さらにフランスやアイルランドの滞在歴によるリスクは英国よりも低いことから 2022 年 5 月に上記 3 ヶ国の滞在歴や滞在中に受けた輸血による献血制限を撤廃した。また、オーストラリアの規制当局もこれまでの英国に 1980～1996 の間に 6 ヶ月以上の滞在歴を有する献血者からの採血制限を行っていたが、英国での未発症の感染者を 100 万人当たり 1.7 人と推定し、1980～2020 年の実際のオーストラリアでの発症者が 0 であることから頻度は低いと推

定した。また、新規献血者の 3.5%に相当する献血者がこの制限の対象となっていたことから 2022 年7月に廃止した。

その一方で英国では、vCJD に感染していても発症していない感染者がどれくらい存在しているのか検討されていた。検体は、手術によって摘出された虫垂を用いた異常プリオン検出の疫学調査である。これまでに3回実施され、未発症者が2回目の調査では人口100万人当たり493人と推定され、全人口では最大1万人程度存在することになると報告されている。同じプリオン病のKuru(ヒト脳を食べることによる経口感染)では、発症まで50年を要した事例も報告されている。

・血液製剤における動物由来 HEV の潜在的感染リスク等の検討

HEV の遺伝子型3と4はヒト、ブタ、イノシシ、シカ、サル類等に感染する人畜共通感染症だが、ラット由来の HEV によるヒトへの感染例が香港やカナダ、2022年にはスペインからも報告されている。特に免疫不全の患者が感染するリスクが高いとも指摘されている。フランスから臓器移植や造血幹細胞移植後に肝機能が悪くなった患者検体を用いてラット HEV 抗体も検出可能なキットを用いて測定したところ、IgG が49%、IgM が9.4%それぞれ陽性だったが、ラット HEV-RNA は検出されなかったと報告された。また、ドイツからは HEV 感染が疑われた2000~2020年の検体からランダムに200検体を検査したところラット HEV-RNA は一例も検出されなかったと報告されている。また、これまで genotype3 や4の培養に使用されてきたヒト肝癌細胞株 PLC/PRF/5はラット由来のHEVの増殖が悪いことも報告され、同じヒト肝癌細胞株 Huh7由来の細胞の方が増殖しやすいとの報告もあった。

D. 考察

英国においては、新型コロナウイルスの流行もあって海外からの原料血漿を得にくくなったことや当初の予想よりも vCJD の発症者数が少ないことから、血液製剤による感染リスクが再評価され、自国血漿から免疫グロブリン製造を再開した。なお、輸血用血液は一部を除いて英国で採血された血液から製造されている。一

方、米国やオーストラリアは英国との人の往来が多く、献血制限の影響も大きいと考えられる。そのため英国での再評価を受けて地理的献血制限を撤廃した。我が国においては、予防的処置において英国、フランス、アイルランド以外の欧州の国の滞在歴やウシ海綿状脳症の発生頭数に応じて献血制限が実施されている。牛海綿状脳症の発生があったが、1例も vCJD 発症がない国もあり再評価が必要と考える。英国に対する献血制限に関しては、未発症者が存在するが留学や仕事で数年間英国に滞在した場合の感染リスクは、非常に低いと推定される。その一方で我が国の人口の9割は、vCJD を発症し易いプリオン遺伝子を有していることも考慮する必要がある。

HEV に関しては、我が国において既に HEV に対する NAT 検査が導入されているが、海外でラット由来やラクダ由来の HEV のヒトへの感染が報告されている。ヒトの感染の報告はないが、コウモリからも検出されている。他のウイルスではコウモリ由来のウイルスはヒトに感染することが知られており、無視できない。フランスやドイツではラット由来の HEV 感染リスクを評価するための検査が実施され、いずれも検出されず感染リスクは低いと推定されている。しかし、ラットの HEV は多型性があり、我々も検討しているがユニバーサルに検出できるプライマーの設定は難しい。また、ラット由来 HEV を培養するための細胞株を検討したが、Huh7細胞から無刺激で脂肪滴を多く形成するクローンを得ることができた。この細胞の感受性等の解析は来年度に行う予定である。

E. 結論

現代の各国の vCJD の発生状況から欧州等の地理的献血制限は再評価する必要があると考えられた。また、ラット由来 HEV のヒトへの感染リスクは、現時点では低いものと考えられているが、メタゲノム解析等の評価も必要だと考えられた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

- 1、山麻衣子、玉栄建次、加藤由佳、鈴木雅之、内野富美子、山田攻、小原祥、天野博

明、小林清子、岡田浩一、岡田義昭：カラム凝集法で検出感度以下であった 不規則抗体による遅発性溶血性副反応の一例、第70回日本輸血・細胞治療学会総会，名古屋，2022.

2、岡田義昭、小林清子、野島清子：B型肝炎ウイルスのin vitro培養系を用いた血液製剤の不活化効果の評価と抗HBs免疫グロブリンの中和活性の測定 第70回日本輸血・細胞治療学会総会，名古屋，2022.

3、岡田義昭、渡士幸一、野島清子：In vitro感染系とB型肝炎ウイルス陽性血漿を用いた血漿分画製剤における液状加熱による不活化と抗HBs免疫グロブリン製剤による中和活性の評価 第69回日本ウイルス学会学術総会、長崎、2022.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
該当なし							

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
Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K.	Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan.	<i>Glob Health Med.</i> 2023(1)		5-14	2023
Hasegawa A, Murata M, Fujikawa T, Katagiri K, Nagano Y, Masuda T, Kuramitsu M, Nakajima S, Fujisawa JI, Okuma K, Grover P, Kidiga M, Akari H, Kannagi M.	Vaccination with short-term-cultured autologous PBMCs efficiently activated STLV-1-specific CTLs in naturally STLV-1-infected Japanese monkeys with impaired CTL responses.	<i>PLoS Pathog.</i>	19(2)	e1011104	2023

令和5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 友田 幸一

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 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のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 微生物学講座 教授
(氏名・フリガナ) 大隈 和 (オオクマ カズ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 金沢工業大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大澤 敏

次の職員の令和4年度厚生労働行政推進調査事業費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 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のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 加齢医工学先端技術研究所 ・ 所長
(氏名・フリガナ) 山口 照英 ・ ヤマグチ テルヒデ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年 3月 31日

厚生労働大臣 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和4年度 厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 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
- 研究課題名 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のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 田野崎 隆二・タノサキ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和5年3月31日

厚生労働大臣 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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のための研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 ・ 客員准教授
(氏名・フリガナ) 岡田 義昭 ・ オカダ ヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。