

厚生労働行政推進調査事業補助金

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 6 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大隈 和

令和 7 (2025) 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	
(資料) 我が国における英国渡航歴がある者の献血から変異型クロイツフェルト・	
ヤコブ病が感染するリスクに関する推計	
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 --	6
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 --	11
田野崎 隆二	
3. 問診項目や採血基準の再評価の研究 -----	13
岡田 義昭	
4. C型肝炎の診断法に関する文献的考察 -----	16
八橋 弘	
5. 非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討 -----	20
朝比奈 靖浩	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	25

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、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、貴重かつ有限であるだけでなく、血液を介して病原体を伝播するというリスクがある。近年、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の流行により、採血事業に大きな影響があったため、本研究班としても既感染回復者やワクチン接種者からの献血に関して迅速な対応を行ってきた。令和6年度は、昨年度に引き続き、採血事業に影響を及ぼし続けている新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、以下①～⑤について最新の知見・状況を踏まえ議論、検討を行い、本研究班としての結論を取りまとめた。①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限、②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、④輸血による採血制限、⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎例の検討。なお、①については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で本研究班の意見として説明し、提言を行った。

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
八橋 弘	国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科・名誉院長
朝比奈靖浩	東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究協力者：

生田 克哉	日本赤十字社・北海道ブロック血液センター・部長
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	太田記念病院・臨床検査科・医師
水上 拓郎	国立感染症研究所・次世代生物学的製剤研究センター・センター長
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、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、有限かつ貴重であるとともに、血液を介して病原体を伝播させるリスクも有している。日本国内においては、血液法および薬機法等に基づき、日本赤十字社が献血者からの採血、献血血液の検査、輸血用血液製剤や原料血漿の製造や

供給を担っており、血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護等に係る対策を実施している。

国内では少子高齢化による献血可能人口の減少に伴い、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にあり、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いるため、将来的に国内における安定供給に支障をきたすおそれがある。また、インバウンド／アウトバウンドの増加により、現在は主に海外で流行が見られる血液媒介性感染症の病原体が血液製剤に混入するリスクの高まりが懸念されていることから、安全性確保をなお一層図る必要がある。

そこで本年度は、昨年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、採血事業に関する基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行った。

B. 研究方法

今年度の班会議では、主に下記①～⑤について議論・検討を行った。

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限

今般、本邦において、Meiji Seika ファルマ社製の自己増殖型 mRNA ワクチン(レプリコンワクチン)が新型コロナウイルスワクチンとして新たに承認された。今後の定期予防接種に使用されることから、これまでの検討を踏まえ、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を定める必要があった。このための班会議を開催した。

②vCJD に関する採血制限

本件については、近年海外においてこれまでの知見やリスク評価に基づき採血制限の撤廃や緩和が進んでいることを受け、昨年度に引き続き、わが国に

おける見直しについて班会議において検討した。尚、わが国では 2009 年の国の通知で海外地域別の滞在期間による vCJD 関連の献血制限が決定されて以降、一度も見直しはされていない。

③MSM に関する採血制限

本件については、検査法の進歩等から採血制限についての見直しが進んでいる。海外では個別リスク行為による後天性免疫不全ウイルス(HIV)感染リスクが評価され、各国ではこの結果に基づき、近年献血受入基準の変更がなされたことを受け、昨年度に引き続き、わが国の MSM に係る問診項目の見直しについて班会議で検討した。

④輸血による採血制限

1995 (平成 7) 年以降、未知のウイルス等の存在を考慮し、輸血のある場合は献血をお断りしている。しかし、輸血感染しうるウイルス等のリスクが判明していることや、感染症に対する検査精度も上がっており、輸血の安全性は高まっていることから、昨年度に引き続き検討を行った。

⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討

特定のフィブリノゲン製剤等の投与により C 型肝炎ウイルスに感染した人については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法 (特措法)」に基づき、給付金等が支給されているほか、平成 20 年 1 月 15 日に全国原告団・弁護団と国 (厚生労働大臣) が調印した基本合意書において、恒久対策及び薬害再発防止対策について、国 (厚生労働省) は、原告・弁護団と継続的に協議する場を設定することとされている。この協議の中で、原告・弁護団から、特措法の対象外である製剤の投与歴がある C 型肝炎症例に関して調査が求められたため、昨年度に引き続き検討を行った。

C. 研究結果

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

Meiji Seika ファルマ社製のレプリコンワクチン (コストype 筋注) について、審査報告書のデータから、以下の意見が出された。

＜非臨床試験において＞

1. 投与されたレプリコン mRNA ワクチンの体内動態

自己増殖型 mRNA ワクチンとして承認されたコストype の審査報告書の体内動態の非臨床試験から、筋注された本レプリコンワクチンの細胞内量は投与 8 日目で 1/10 程度に低下していたが、非増殖性のコミナティなどと比較してその減衰は緩やかであるといえる。2 週間後、4 週間後においてはそれぞれ 1/100、1/1000 にまで低下するとされている。リンパ節を除く他の臓器では、筋注部位に比べた検出量は非常にわずかであり、また一週間後にはほぼ検出さ

れなくなっている。

またコストype の組織や循環血液での持続性に関しては、筋注した場合に、血漿中の mRNA 濃度を測定した結果から、48 時間で 1/100 に、一週間後には 1/1000 から 1/5000 にまで低下するとされている。投与部位での減衰曲線より血漿中の減衰が速やかなのは、mRNA の増幅は筋肉内の細胞の中で起こり、何らかの要因で細胞外へ排出されているためと推定される。また非増殖型 mRNA との比較において、細胞内において、非増殖型 mRNA は投与直後の急速な減衰と緩やかな減衰がみられるが、レプリコン mRNA は投与後の急速な減衰の後わずかな増幅相と 1 週間程度の持続相が確認されている。

しかしながら、これらのデータをもとに、増幅された mRNA が筋肉外へ排出される量は非常に少なく、血中に遊離する mRNA は筋肉内よりはるかに少ないと解釈できる結果となっており、少なくとも 48 時間後では初期相の 1/100 以下にはなっていることを踏まえた評価が妥当と思われる。

2. 採血血液に混入する mRNA の推定量から見た血液製剤の安全性

上記で議論したとおり、レプリコン mRNA ワクチンは従来の非増殖型 mRNA ワクチンに比べて、投与部位である筋肉内で持続することも確認できている。その一方で、筋注部位から血中へ排出される mRNA 量はより早く減衰し、48 時間で 1/100 に、一週間後には 1/1000 から 1/5000 になっている点から考えると、その影響は非常に限定的といえる。これらはコミナティの副反応との比較結果とも合致している。

さらに mRNA は RNase によって分解されやすく非常に不安定である上に、その作用が発揮されるには細胞内へ取り込まれることによって薬理作用やタンパク質発現などが起こる必要がある。mRNA の LNP (Lipid Nanoparticle: 脂質ナノ粒子) 化は当該ワクチンの体内での安定性や細胞内への送達に必要な技術であり、血漿中で検出される LNP を伴わない mRNA がワクチンと同様に体内動態、細胞内への送達が起きる可能性は極めて低いと考えられる。

＜臨床試験において＞

3. 接種後の副反応発現状況から見た献血者の安全性

コストype の審査報告書から、接種後における特定有害事象等については、従来の mRNA ワクチンと比較して問題は認められなかった。接種後の副反応などの症状 (ピーク) 発現時期や持続期間についても、コミナティと比較して大きな差異はなく、少なくとも同等と考えられた。

但し、本剤は承認されたレプリコン mRNA ワクチンとしては世界初の製剤であり、海外では未承認である。そのため、現時点では参照可能な実臨床における海外からの副反応報告等はなく、献血者の安全性に係る情報は乏しいと言わざるを得ない。そのため、接種後の副反応発現状況等については今後注視

していく必要があり、従来の mRNA ワクチンと同様に、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、症状消失まで採血を見合わせる等の対応が必要と考えられる。

以上の議論より、Meiji Seika ファルマ社製のレブリコンワクチンについて、他の mRNA ワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後 48 時間」とすることで問題ない旨の意見を取り纏めた。

②vCJD に関する採血制限について（資料添付）

vCJD は、牛海綿状脳症(BSE)に感染した牛由来の肉等を経口摂取することで感染するが、潜伏期の感染者からの輸血による感染と考えられる事例も報告されている。そのため日本では、2000（平成 12）年から、海外地域別の滞在期間に基づき、献血を制限している。

vCJD の診断用血液検査は現時点では確立されていないが、国内外で BSE 対策の見直しが行われ、経年等に伴い vCJD の発生リスクが低下していることから、諸外国では献血制限の見直しが行われている。なお、国内における vCJD の発生は英国滞在歴のある患者 1 例である。

開催された班会議で示された主な意見は以下の通りである。

- ・英国以外の国に関しては vCJD のリスクは極めて低いので、英国以外の滞在歴等については複雑な問診をする合理性がない。十分な対策を講じたうえで、英国以外のヨーロッパ諸国の撤廃状況を伺いながら、適切な期間を置いて徐々に撤廃していく方向で良いと思われる。
- ・日本での vCJD のリスク評価は長年行われておらず、国内での vCJD の発生は英国滞在歴のある 1 件のみであることから、まず米国とオーストラリアで用いられた数理モデルを研究することとしてはどうか。

これらの意見を受け、該当分野の専門家である宇都宮保健所の中村好一先生にご協力いただき、米国食品医薬品局 FDA とオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 TGA が行った数理モデルを用いた輸血による vCJD 感染リスク解析の評価を実施した。（評価内容）

CJD 患者発生に関しては、死亡による探知を原則としており、vCJD 等での潜伏期間が明確ではない。このため、英国における虫垂や扁桃の標本から推計した有病率や、仮設を積み上げた上での潜伏期間の推計等の値を元にリスクの評価を行っている。今回は、日本独自の数理モデルを用いた日本のリスク解析が必要であると考えられたので、「日本人英国渡航歴者の献血からの vCJD 感染リスクに関する推計」（添付資料）を実施し、以下のような結果を得た。

- ・推定値を元にポワソン分布を仮定して、輸血を受けた者の中で感染者の確率が、献血者の割合が～10%で、リピーター率を同等に取って計算した。結

論は、献血者の割合 10%で感染者が 0 である確率が、リピーターの割合 0%だったときに統計学的に有意で、それ以外は有意ではなかった。

・パラメーターとして推計値を用いずにリスクを最大限に見積もった。統計学的に有意に感染数が少なかった上記の結果は、常識的にはあり得ない数字である。リスクを過大評価した一部の条件以外では統計学的に有意に vCJD 患者数が少なかったわけではない、という結果は、英国滞在者の供血制限によって防ぐことができた vCJD の患者は実際にはいなかった、と結論付けて良い（実際、これまで国内では輸血による vCJD 発症は起こっていない）。従って、今後、時間の経過とともに vCJD の感染リスクが軽減していくことも併せて考えると、今後、英国滞在者の供血制限を解除しても、これによって vCJD 患者が増加することはないと判断していいと考えられた。

以上から、英国滞在歴も含めて、国内では vCJD に関する献血制限を撤廃する方向で、研究班としての総意が得られた。尚、vCJD 関連の制限撤廃の実現には、問診通知の輸血歴の項目の改定が必要である。日赤のシステム上も、問診項目の削除や履歴情報の扱いを含めた大規模改修が必要となる。

③MSM に関する採血制限について

男性同士の性交渉による HIV の感染リスクを踏まえ、不特定の異性または新たな異性との性的接触歴や、男性同士の性的接触歴のある人(MSM)等からの献血を制限している。

開催された班会議で示された主な知見や意見は以下の通りである。

- ・諸外国では、男性同性間の性的接触歴があっても特定のパートナーとの間のみ等の場合は、献血を受け入れる動きがある。
- ・英国、米国、カナダ等で、(MSM というだけでなく) 個別リスク行為（性感染症罹患歴、薬物を使用したセックス、セックスワーカー、新たな／複数のパートナーとの性的接触）による HIV 感染リスクが評価された。その結果、新しい、もしくは複数のパートナーとのアナルセックスは感染リスクが高いことが分かった。
- ・各国ではこの結果に基づき、近年献血受け入れ基準を変更した。基準変更後のモニタリングにおいて、HIV 感染リスクの上昇は認められていない。

そこで、課題の解決に向けた検討事項として、
・新たなもしくは複数のパートナーとの性的接触、アナルセックス／肛門性交の有無を問診項目に明記することにより、それらがリスク行為であることの認識を促す。ただし、文言には配慮が必要（海外でもアナルセックスという表現には抵抗感を覚えるとの意見がある）。

- ・PrEP、PEP 使用者には、献血延期条件を設定する必要がある（使用中止後 6 ヶ月は献血を延期する等）。

・HIV 検査が一度でも陽性となった人は、治療の有無に関わらず献血をご遠慮いただくことを明確に示す。

・HIV 以外の性感染症についても、献血をご遠慮いただく必要がある。新たなパートナーとの性的接触は感染症リスクになると献血者に認識してもらうことに重点を置いた問診とする。

以上を踏まえ、HIV の関連問診の必要箇所を修正することで研究班としての総意は得られたが、修正する文言については十分な議論が必要であるため、引き続き検討していく。

④輸血歴による採血制限について

開催された班会議での主な説明や意見は以下の通りである。

・血液問題検討会において、輸血と分画製剤の安全性を検討した報告書が通知され、その内容を受け、未知のウイルス等の感染を防ぐ意味から、問診に際して輸血歴、臓器移植歴があると答えた方からの献血をお断りしている。

・新たな検査項目や高感度検査の導入も進んでいるため、輸血後、一定の献血延期期間を設ければ、献血を受け入れることは可能ではないか。

・輸血歴のある人からの献血受入の実現には、血液問題検討会の通知の改定や、問診の輸血歴の項目の改定が必要である。日赤のシステムの大規模改修も必要となる。

・海外において、輸血歴がある場合は献血不可としているのは、おおよそ vCJD、その他はマラリアやシャーガス病が問題となっているからである。

これらを受け、課題の解決に向けて次のような議論が行われた。

・輸血歴に関する献血制限は、もともと B 型・C 型肝炎の対策として日赤社内ですら自主基準として始めたものである。

・血液問題検討会の報告書から 30 年近くが経過しており、輸血用血液や分画製剤の安全性にかかる考え方は見直す時期にきている。

・諸外国の輸血歴による献血制限で問題とされている、マラリアやシャーガス病については問診の項目に含まれており、さらにシャーガス病については選択的検査も行われているため、対策は済んでいる。また、CJD については日本国内の vCJD のリスクは非常に低い。

・海外において輸血歴がある場合は従来通り一律献血不可（諸外国の特異性を考慮）とし、国内輸血歴のみの場合は WHO の方針に照らし合わせて 1 年間不可とするのが妥当ではないか。

以上から、海外で輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内でのみ輸血歴がある場合は WHO の方針に沿って 1 年間不可とすることで、研究班としての総意が得られた。

⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討について

獲得性の傷病について、特措法の対象外である製剤、いわゆる、非特定製剤の投与事実があった C 型肝炎については、厚生労働省としては非特定製剤の投与と C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染との明確な因果関係は確認されていないとしている。しかし、原告団・弁護団から、非特定製剤の投与歴があり C 型肝炎ウイルス感染が確認された 2 症例について精査すべきという求めがあり、医学的・薬理学的観点から評価する必要があった。そこで、2 症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、当該症例の肝障害の臨床経過について検討するため、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料に基づき主に以下に関する検討を行った。また、当該製剤関連の製薬企業へ照会した事項に対する回答が得られたため、さらに検討を行った。

1. 当該製剤に HCV が混入していた可能性及び不活化について

2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤に HCV が混入していた可能性があるかを評価することは困難であった。そこで、2 症例の診療録より投与が確認できた各製剤について、ウイルス不活化工程を含めた当時の製法等についての資料の入手の可否を企業に照会したところ、一部資料や情報が得られた。これらから、診療録より投与が確認できた製剤のうち、非加熱製剤についてはウイルス不活化・除去が見込まれる工程は認められなかったが、加熱製剤については乾燥加熱工程が確認でき、一定のウイルス不活化・除去の可能性が見込まれた。また企業に対して、2 症例の診療録で確認できた各製剤について、同一ロットにおいて同様の肝障害等の副反応の報告があったか、あるいは当該製剤に HCV が混入していた可能性があるか（混入していたとしても不活化されていたか）を評価できるような情報・資料の存在について照会したところ、そのような報告例の存在は確認されていないとの回答だった。

2. 当該症例における C 型肝炎感染と当該製剤投与の関連について

2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料（診療録）の検査データからは、獲得性疾病の治療時に、何らかの原因で急性の肝炎を発症し慢性肝炎に移行したことが伺えた（HCV の潜伏期間は 2 週～26 週間であり、C 型急性肝炎に特徴的な多峰性の血中肝酵素値の上昇が見られた）。しかしながら、製剤投与前及び HCV 陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等により、HCV 感染の感染源・感染経路の同定は極めて困難であり、投与された製剤と HCV 感染との間に因果関係があると評価することは不可能であった。

D. 考察

本研究において、COVID-19に関しては、新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について検討を行った結果、他のmRNAワクチンと同様の採血制限期間とした。vCJDに関する採血制限については、英国を含め日本のvCJDに関する献血制限を撤廃する方向で同意された。MSMの性的接触に関する問診については、修正することで研究班としての総意が得られた。輸血歴による採血制限の見直しについては、海外での輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内での輸血歴のみの場合はWHOの方針に沿って1年間不可とした。

また、非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討については、2症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性を評価することは困難であり、企業からの追加資料や情報からも、当該製剤におけるHCVの混入あるいは不活化の有無を明確に判断することはできなかった。加えて、同一のロットの投与による肝障害の副反応報告の存在も、調査した範囲では確認されず、当該製剤投与とHCV感染との関連を支持するような結果は得られなかった。また2症例とも、原告・弁護団から提出された資料から、非特定製剤の投与前後に急性の肝炎を発症し、慢性肝炎に移行したことが認められたものの、製剤投与前及びHCV陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等から、当該製剤の投与との因果関係を評価することは困難であった。

E. 結論

新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で説明や提言を行った。また、vCJD、MSM、輸血歴に係る採血制限については見直しに向けた検討を行い、研究班内で一定の結論が得られた。非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討についても議論したが、得られた資料から当該製剤の投与とHCV感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Raman Spectroscopic Algorithms for Assessing Virulence in Oral Candidiasis: The Fight-or-Flight Response.

Pezzotti G, Adachi T, Imamura H, Ikegami S, Kitahara R, Yamamoto T, Kanamura N, Zhu W, Ishibashi KI, Okuma K, Mazda O, Komori A, Komatsuzawa H, Makimura K.

Int J Mol Sci. 2024 Oct 24;25(21):11410. doi:

10.3390/ijms252111410.

2) Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study.

Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T.

Virology J. 2024 Jul 30;21(1):166. doi: 10.1186/s12985-024-02434-7.

3) Ephrin type-A receptor 2-antisense RNA1/2 promote proliferation and migration of MDA-MB-231 cells through EPHA2-dependent Ras signaling pathway mediated by MAPK8/JNK1, MAPK9/JNK2-NFATC2/NFAT1 and JUND.

Odaka T, Sakamoto R, Kumagai K, Okuma K, Nishizawa M, Kimura T.

Front Mol Biosci. 2024 May 24;11:1402354. doi: 10.3389/fmolb.2024.1402354.

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

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
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

研究要旨：血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、貴重かつ有限であり、その安定的な確保が重要である。その一方で、血液を介して病原体を伝播するというリスクがあり、そのための対策も求められている。近年、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の流行により、採血事業に大きな影響があったため、本研究班としても既感染回復者やワクチン接種者からの献血に関して迅速な対応を行ってきた。令和6年度は、昨年度に引き続き、採血事業に影響を及ぼし続けている新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、以下①～⑤について最新の知見・状況を踏まえ議論、検討を行い、その結果を取りまとめた。①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限、②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、④輸血による採血制限、⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎例の検討。なお、①については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会において見解を説明し、提言を行った。

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、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、有限かつ貴重な医薬品であり、原料としての献血血液の安定的な確保が重要となっている。その一方で、原料となる血液には様々な感染因子が混入するリスクがあり、特に輸血用血液製剤には無菌化工程が適用できないために、血液を介して病原体を伝播させるリスクも有している。日本国内においては、血液法および薬機法等に基づき、日本赤十字社が献血者からの採血、献血血液の検査、輸血用血液製剤や原料血漿の製造や供給を担っており、血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護等に係る対策を実施している。

国内では少子高齢化による献血可能人口の減少に伴い、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にあり、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いるため、将来的に国内における安定供給に支障をきたすおそれがある。また、インバウンド／アウトバウンドの増加により、現在は主に海外で流行が見られる血液媒介性感染症の病原体が血液製剤に混入するリスクの高まりが懸念されていることから、安全性確保をなお一層図る必要がある。

そこで本年度は、昨年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、採血基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行った。

B. 研究方法

今年度の班会議では、主に下記①～⑤について議論・検討を行った。

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限

2023年末に、世界に先駆けて本邦において、Meiji Seika ファルマ社製の自己増殖型 mRNA ワクチン(レプリコンワクチン)が新型コロナウイルスワクチンとして新たに承認された。今後の定期予防接種に使用されることから、これまでの検討を踏まえ、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を定める必要があった。このための班会議を開催した。

研究班の議論では、承認されたレプリコンワクチンの審査報告書等の公表データに基づいて、その体内動態や副作用に関する情報を検討素材とした。

②vCJD に関する採血制限

本件については、近年海外においてこれまでの知見やリスク評価に基づき採血制限の撤廃や緩和が進んでいることを受け、昨年度に引き続き、わが国における見直しについて班会議において検討した。尚、わが国では2009年の国の通知で海外地域別の滞在期間によるvCJD関連の献血制限が決定されて以降、一度も見直しはされていない。

③MSM に関する採血制限

本件については、検査法の進歩等から採血制限についての見直しが進んでいる。海外では個別リスク行為による後天性免疫不全ウイルス(HIV)感染リスクが評価され、各国ではこの結果に基づき、近年献血受入基準の変更がなされたことを受け、昨年度に引き続き、わが国のMSMに係る問診項目の見直しについて班会議で検討した。

④輸血による採血制限

1995（平成 7）年以降、未知のウイルス等の存在を考慮し、輸血のある場合は献血をお断りしている。しかし、個別 NAT 検査の導入等により輸血感染しうるウイルス等のリスクが判明していることや、感染症に対する検査精度も上がっており、輸血の安全性は高まっていることから、昨年度に引き続き検討を行った。

⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討

特定のフィブリノゲン製剤等の投与により C 型肝炎ウイルスに感染した人については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法（特措法）」に基づき、給付金等が支給されているほか、平成 20 年 1 月 15 日に全国原告団・弁護団と国（厚生労働大臣）が調印した基本合意書において、恒久対策及び薬害再発防止対策について、国（厚生労働省）は、原告・弁護団と継続的に協議する場を設定することとされている。この協議の中で、原告・弁護団から、特措法の対象外である製剤の投与歴がある C 型肝炎症例に関して調査が求められたため、昨年度に引き続き検討を行った。

C. 研究結果

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

Meiji Seika ファルマ社製のレプリコンワクチン（コストイベ筋注）について、審査報告書のデータから、以下の意見が出された。

＜非臨床試験において＞

1. 投与されたレプリコン mRNA ワクチンの体内動態

自己増殖型 mRNA ワクチンとして承認されたコストイベの審査報告書の動物を用いた非臨床試験で得られている体内動態データを読み解いた。すなわち、筋注された本レプリコンワクチンの筋肉細胞内量は投与 8 日目で 1/10 程度に低下していたが、非増殖性のコミナティなどと比較してその減衰は緩やかであることが示されている。ただし、2 週間後、4 週間後においてはそれぞれ 1/100、1/1000 にまで低下するとされている。投与部位の筋肉内やリンパ節を除く他の臓器における存在量は、筋注部位に比べて非常にわずかであり、また一週間後にはほぼ検出されなくなっている。

またコストイベの組織や循環血液での持続性に関しては、筋注した場合に、血漿中の mRNA 濃度を測定した結果から、48 時間で 1/100 に、一週間後には 1/1000 から 1/5000 にまで低下するとされている。投与部位での減衰曲線より血漿中の減衰が速やかなのは、mRNA の増幅は主として投与された筋肉内の細胞の中で起こり、何らかの要因で細胞外へ排出されていることを示していること、この細胞外へ遊離

した mRNA が循環血液で検出されていると推定される。また非増殖型 mRNA との比較において、筋肉細胞内において、非増殖型 mRNA は投与直後の急速な減衰と緩やかな減衰がみられるが、レプリコン mRNA は投与後の急速な減衰相の後にわずかな増幅相と 1 週間程度の持続相が確認されている。

しかしながら、これらの筋肉細胞内での増幅パターンの非増殖型 mRNA とレプリコンワクチンとの差異が認められる一方で、増幅されたレプリコンワクチンの mRNA が筋肉外へ排出される量は非常に少なく、血中に遊離する mRNA は筋肉内よりはるかに少ないと解釈できる結果が示されている。すなわち、少なくとも 48 時間後では初期相の 1/100 以下しか血中への漏出が起きていないことを踏まえた評価が妥当と思われる。

2. 採血血液に混入する mRNA の推定量から見た血液製剤の安全性

上記で議論したとおり、レプリコン mRNA ワクチンの審査報告書からは従来の非増殖型 mRNA ワクチンに比べて、投与部位である筋肉内で持続することが確認できている。その一方で、血中での mRNA の検出量の時間的推移のデータから、筋注部位から血中へ排出される mRNA 量は速やかに減衰し、48 時間で 1/100 に、一週間後には 1/1000 から 1/5000 になっている点から考えられる。このデータからレプリコンワクチンの血中での存在量は非常にわずかであり、その血中に漏出したことによる影響は非常に限定的といえる。これらはコミナティの副反応との比較結果とも合致している。

以上の審査報告書のデータに加えて、mRNA は RNase によって分解されやすく非常に不安定である上に、その作用が発揮されるには細胞内へ取り込まれることによって薬理作用やタンパク質発現などが起こる必要があると考えられる。mRNA の LNP(Lipid Nanoparticle:脂質ナノ粒子)化は当該ワクチンの体内での安定性や細胞内への送達に必須の技術であり、血漿中で検出される LNP を伴わない mRNA がワクチンと同様に体内動態、細胞内への送達が始まる可能性は極めて低いと考えられる。

＜審査報告書の臨床試験データからの考察＞

3. 接種後の副反応発現状況から見た献血者の安全性

コストイベの審査報告書から、接種後における特定有害事象等については、従来の mRNA ワクチンと比較して基本的に差異は認められず、レプリコンワクチン特有の副反応が起きている可能性は低いと考えられる。接種後の副反応などの症状（ピーク）発現時期や持続期間についても、コミナティと比較して大きな差異はなく、少なくとも同等と考えられた。

但し、本剤は承認されたレプリコン mRNA ワクチンとしては世界初の製剤であり、海外では未承認である。そのため、現時点では参照可能な実臨床にお

ける海外からの副反応報告等はなく、献血者の安全性に係る情報は乏しいと言わざるを得ない。そのため、接種後の副反応発現状況等については今後注視していく必要があり、従来の mRNA ワクチンと同様に、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、症状消失まで採血を見合わせる等の対応が必要と考えられる。

以上の議論より、Meiji Seika ファルマ社製のレブリコンワクチンについて、他の mRNA ワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後 48 時間」とすることで問題ない旨の意見を呈示した。

②vCJD に関する採血制限について

vCJD は、牛海綿状脳症(BSE)に感染した牛由来の肉等を主として経口摂取することで感染するが、潜伏期の感染者からの輸血による感染と考えられる事例も報告されている。そのため日本では、2000（平成 12）年から、海外地域別の滞在期間に基づき、献血を制限している。

vCJD の診断用血液検査は現時点では確立されていないが、国内外で BSE 対策の見直しが行われ、経年等に伴い vCJD の発生リスクが低下していることから、諸外国では献血制限の見直しが行われている。なお、国内における vCJD の発生は英国滞在歴のある患者 1 例である。

開催された班会議で示された主な意見は以下の通りである。

- ・英国以外の国に関しては vCJD のリスクは極めて低いので、英国以外の滞在歴等については複雑な問診をする合理性がない。十分な対策を講じたうえで、英国以外のヨーロッパ諸国の撤廃状況を伺いながら、適切な期間を置いて徐々に撤廃していく方向で良いと思われる。

- ・日本での vCJD のリスク評価は長年行われておらず、国内での vCJD の発生は英国滞在歴のある 1 件のみであることから、まず米国とオーストラリアで用いられた数理モデルを研究することとしてはどうか。

これらの意見を受け、該当分野の専門家である宇都宮保健所の中村好一先生にご協力いただき、米国食品医薬品局 FDA とオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 TGA が行った数理モデルを用いた輸血による vCJD 感染リスク解析の評価を実施した。（評価内容）

CJD 患者発生に関しては、死亡による探知を原則としており、vCJD 等での潜伏期間が明確ではない。このため、英国における虫垂や扁桃の標本から推計した有病率や、仮説を積み上げた上での潜伏期間の推計等の値を元にリスクの評価を行っている。今回は、日本独自の数理モデルを用いた日本のリスク解析が必要であると考えられたので、「日本人英国渡航歴者の献血からの vCJD 感染リスクに関する推計」を実施し、以下のような結果が得られた。

- ・推定値を元にボワソン分布を仮定して、輸血を受けた者の中で感染者の確率が、献血者の割合が～10%で、リピーター率を同等に取って計算した。結論は、献血者の割合 10%で感染者が 0 である確率が、リピーターの割合 0%だったときに統計学的に有意で、それ以外は有意ではなかった。

- ・パラメーターとして推計値を用いずにリスクを最大限に見積もった。統計学的に有意に感染数が少なかった上記の結果は、常識的にはあり得ない数字である。リスクを過大評価した一部の条件以外では統計学的に有意に vCJD 患者数が少なかったわけではない、という結果は、英国滞在者の供血制限によって防ぐことができた vCJD の患者は実際にはいなかった、と結論付けて良い（実際、これまで国内では輸血による vCJD 発症は起こっていない）。従って、今後、時間の経過とともに vCJD の感染リスクが軽減していくことも併せて考えると、今後、英国滞在者の供血制限を解除しても、これによって vCJD 患者が増加することはないと判断していいと考えられた。

以上から、英国滞在歴も含めて、国内では vCJD に関する献血制限を撤廃する方向で、研究班としての総意が得られた。尚、vCJD 関連の制限撤廃の実現には、問診通知の輸血歴の項目の改定が必要である。日赤のシステム上も、問診項目の削除や履歴情報の扱いを含めた大規模改修が必要となる。

③MSM に関する採血制限について

男性同士の性交渉による HIV の感染リスクを踏まえ、不特定の異性または新たな異性との性的接触歴や、男性同士の性的接触歴のある人(MSM)等からの献血を制限している。

開催された班会議で示された主な知見や意見は以下の通りである。

- ・諸外国では、男性同性間の性的接触歴があっても特定のパートナーとの間のみ等の場合は、献血を受け入れる動きがある。

- ・英国、米国、カナダ等で、(MSM というだけでなく) 個別リスク行為（性感染症罹患歴、薬物を使用したセックス、セックスワーカー、新たな／複数のパートナーとの性的接触）による HIV 感染リスクが評価された。その結果、新しい、もしくは複数のパートナーとのアナルセックスは感染リスクが高いことが分かった。

- ・各国ではこの結果に基づき、近年献血受け入れ基準を変更した。基準変更後のモニタリングにおいて、HIV 感染リスクの上昇は認められていない。

そこで、課題の解決に向けた検討事項として、

- ・新たなもしくは複数のパートナーとの性的接触、アナルセックス／肛門性交の有無を問診項目に明記することにより、それらがリスク行為であることの認識を促す。ただし、文言には配慮が必要（海外でもアナルセックスという表現には抵抗感を覚えると

の意見がある)。

- ・PrEP、PEP 使用者には、献血延期条件を設定する必要がある(使用中止後 6 ヶ月は献血を延期する等)。

- ・HIV 検査が一度でも陽性となった人は、治療の有無に関わらず献血をご遠慮いただくことを明確に示す。

- ・HIV 以外の性感染症についても、献血をご遠慮いただく必要がある。新たなパートナーとの性的接触は感染症リスクになると献血者に認識してもらうことに重点を置いた問診とする。

以上を踏まえ、HIV の関連問診の必要箇所を修正することで研究班としての総意は得られたが、修正する文言については十分な議論が必要であるため、引き続き検討していく。

④輸血による採血制限について

開催された班会議での主な説明や意見は以下の通りである。

- ・血液問題検討会において、輸血と分画製剤の安全性を検討した報告書が通知され、その内容を受け、未知のウイルス等の感染を防ぐ意味から、問診に際して輸血歴、臓器移植歴があると答えた方からの献血をお断りしている。

- ・新たな検査項目や高感度検査の導入も進んでいるため、輸血後、一定の献血延期期間を設ければ、献血を受け入れることは可能ではないか。

- ・輸血歴のある人からの献血受入の実現には、血液問題検討会の通知の改定や、問診の輸血歴の項目の改定が必要である。日赤のシステムの大規模改修も必要となる。

- ・海外において、輸血歴がある場合は献血不可としているのは、おおよそ vCJD、その他はマラリアやシャーガス病が問題となっているからである。

これらを受け、課題の解決に向けて次のような議論が行われた。

- ・輸血歴に関する献血制限は、もともと B 型・C 型肝炎の対策として日赤社内で自主基準として始めたものである。

- ・血液問題検討会の報告書から 30 年近くが経過しており、輸血用血液や分画製剤の安全性にかかる考え方は見直す時期にきている。

- ・諸外国の輸血歴による献血制限で問題とされている、マラリアやシャーガス病については問診の項目に含まれており、さらにシャーガス病については選択的検査も行われているため、対策は済んでいる。また、CJD については日本国内の vCJD のリスクは非常に低い。

- ・海外において輸血歴がある場合は従来通り一律献血不可(諸外国の特異性を考慮)とし、国内輸血歴のみの場合は WHO の方針に照らし合わせて 1 年間不可とするのが妥当ではないか。

以上から、海外で輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内でのみ輸血歴がある場合は WHO

の方針に沿って 1 年間不可とすることで、研究班としての総意が得られた。

⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討について

獲得性の傷病について、特措法の対象外である製剤、いわゆる、非特定製剤の投与事実があった C 型肝炎については、厚生労働省としては非特定製剤の投与と C 型肝炎ウイルス(HCV)感染との明確な因果関係は確認されていないとしている。しかし、原告団・弁護団から、非特定製剤の投与歴があり C 型肝炎ウイルス感染が確認された 2 症例について精査すべきという求めに応じ、医学的・薬理的観点から評価の実施がもとめられ、研究班として検討を行った。依頼された 2 症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、当該症例の肝障害の臨床経過について検討するため、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料に基づき主に以下に関する検討を行った。また、当該製剤関連の製薬企業へ照会した事項に対する回答も得られたため、これらの情報も踏まえて検討を行った。

1. 当該製剤に HCV が混入していた可能性及び不活化について

2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤に HCV が混入していた可能性があるかを評価することは困難であった。そこで、2 症例の診療録より投与が確認できた各製剤について、ウイルス不活化工程を含めた当時の製法等についての資料の入手の可否を企業に照会したところ、一部資料や情報が得られた。これらから、診療録より投与が確認できた製剤のうち、非加熱製剤についてはウイルス不活化・除去が見込まれる工程は認められなかったが、加熱製剤については乾燥加熱工程が確認でき、一定のウイルス不活化・除去の可能性が見込まれた。また企業に対して、2 症例の診療録で確認できた各製剤について、同一ロットにおいて同様の肝障害等の副反応の報告があったか、あるいは当該製剤に HCV が混入していた可能性があるか(混入していたとしても不活化されていたか)を評価できるような情報・資料の存在について照会したところ、そのような報告例の存在は確認されていないとの回答だった。

2. 当該症例における C 型肝炎感染と当該製剤投与の関連について

2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料(診療録)の検査データからは、獲得性疾患の治療時に、何らかの原因で急性の肝炎を発症し慢性肝炎に移行したことが伺えた(HCV の潜伏期間は 2 週～26 週間であり、C 型急性肝炎に特徴的な多峰性の血中肝酵素値の上昇が見られた)。しかしながら、当該の非特定血液凝固因子製剤が投与された同時期には、歯科処置を含む複数の医療行為も同時期に実施されていることが確認されている。そのため、HCV

感染の感染源・感染経路の同定は極めて困難であり、投与された製剤とHCV感染との間に因果関係があると評価することは不可能であった。

D. 考察

本研究において、COVID-19に関しては、新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について検討を行った結果、他のmRNAワクチンと同様の採血制限期間とした。vCJDに関する採血制限については、英国を含め日本のvCJDに関する献血制限を撤廃する方向で同意された。MSMの性的接触に関する問診については、修正することで研究班としての総意が得られた。輸血歴による採血制限の見直しについては、海外での輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内での輸血歴のみの場合はWHOの方針に沿って1年間不可とした。

また、非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討については、2症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性を評価することは困難であり、企業からの追加資料や情報からも、当該製剤におけるHCVの混入の有無、あるいは不活化の有無を明確に判断することはできなかった。加えて、同一のロットの投与による肝障害の副反応報告の存在も、調査した範囲では確認されず、当該製剤投与とHCV感染との関連を示すような結果は得られなかった。また2症例とも、原告・弁護団から提出された資料から、非特定製剤の投与前後に急性の肝炎を発症し、慢性肝炎に移行したことが認められたものの、製剤投与前及びHCV陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等から、当該製剤の投与との因果関係を評価することは困難であった。

E. 結論

新たに承認された新型コロナウイルスのレプリコンワクチン接種者の採血制限については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で研究班としての検討結果を踏まえて説明及び提言を行った。また、vCJD、MSM、輸血歴に係る採血制限については見直しに向けた検討を行い、研究班内で一定の結論が得られた。非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討についても議論したが、得られた資料から当該製剤の投与とHCV感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi T, et al. Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. Pharm Res 41, 1573–1594 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03757-4>
- 2) Teruhide YAMAGUCHI, Takashi OGAWA, Tsuyoshi ANDO, Satoshi YOSHIDA, Akira SAKURAI, Kazushige MAKI, Yasuhiro ARAKI, Points-to-consider: the mRNA vaccine reflection paper, Translational and Regulatory Sciences, 2024, vol.6 (1), p. 20-27,

2. 学会発表

- 1) 山口照英：再生医療における無菌試験について。日本再生医療学会（東京）2025年3月20－22日

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に関する研究
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:2024 年度は、前年に引き続き国内外の状況を整理し、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、変異型クロイツヤコブ病(vCJD)、男性間性交渉者(MSM)、同種輸血歴を有するドナー等について、献血の適否について検討し、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で本研究班の意見として提言を行った。

A. 研究目的

前年に引き続き、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策や献血者の採血基準について国内外の状況を整理し、血液製剤の安全性の向上に寄与する提案を研究班としてまとめた。

B. 研究方法

国内外の状況を整理し、委員会等を通じて意見交換を行い、献血基準の見直し、献血における採血基準の検討を行った。

C. 研究結果

1. 新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種の採血制限について

本邦において新たに承認された Meiji Seika ファルマ社製の自己増殖型 mRNA ワクチン(レプリコンワクチン)について、採血制限等についての方針について意見を述べた。

2. vCJDに関する採血制限について

vCJDについては、牛海綿状脳症(BSE)に感染した牛由来の肉を食べることにより感染するが、輸血での感染例の報告やヒト乾燥硬膜移植歴のある患者でのCJD発症の報告などから、本邦では2000年から、海外地域別の滞在期間に基づき献血制限がされ、その後見直しが十分されていなかった。他国での対応や専門家の意見を踏まえ、リスクについて本研究班で改めて検討し、臨床医の立場から、vCJDに関する献血制限を撤廃することに賛意を表した。

3. MSM に関する採血制限について

男性同士の性的接触歴のある人(MSM)等からの献血制限がされている一方で、海外では個別リスク行為による評価の基に、献血基準を規定する動きがある。本邦においても、リスクの高い行為を問診項目に明記することなどの案が日本赤十字社からも提案された。これに対し、若年者に対する献血啓蒙活動も推進する中で、過激な表現は避けることが望ましいなどの意見を述べた。

4. 輸血歴による採血制限について

これまでは同種輸血歴や同種臓器移植歴のある人は献血不適格としていたが、新たな検査項目や高感度検査の導入も進んでいるため、輸血後、一定の献血延期期間を設ければ、献血を受け入れることは可能ではないかと意見を述べた。結論として、国内での献血歴については、輸血後一定期間を過ぎれば献血適格としてよいとの研究班の総意が得られた。

5. 成分献血の採血量や間隔について

全血採血で採血量基準の変更はすぐには難しいものの、成分採血については世界中でその基準が様々である。これについては情報収集等を進めている最中である。特に、新興・再興感染症勃発時などにどのような体制の下に、どのような対象で回復者血漿等の採血を実施しうるかについて、具体的な青写真を提示できるように検討中である。

D. 考察

特に COVID-19、vCJD、MSM等の感染症に関連した採血制限については本研究班の総意が得られているので、今後は慎重に導入を図り、支障ないように監視をしていく必要がある。

E. 結論

本研究班において、最新の国内外の知見を基に、採血基準の変更についての提案を行った。引き続き、フォローアップが必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tomoyasu Jo, Kyoko Yoshihara, Masaki Ri, Nobuhiro Tsukada, Naoya Mimura, Keiko Fujii, Kentaro Fukushima, Shin-ichiro Fujiwara, Yuji Shimura, Kyoko Haraguchi, Koji Kato, Atsushi Satake, Akiyo Yoshida, Masahito Onizuka, Junko Ikemoto, Keita Iwaki, Wataru Takeda, Noboru Yonetani, Ryuji Tanosaki, Minami Yamada-Fujiwara, Kaoru Kahata, Tokiko Nagamura-Inoue, Satoshi Yoshihara and Yasuyuki Arai. Low platelet counts and low CD4/CD8 ratios at apheresis

increase risk of CAR-T cell manufacturing failure in myeloma. Blood Neoplasia. 2025; 2(1):1-9

2. 五十嵐靖浩、松橋博子、鳥海綾子、浅尾裕美子、弥永侑子、黒田留以、上村知恵、深町茂、猪瀬里夏、山崎理絵、伊藤経夫、長谷川雅一、古川悠、田野崎隆二。非滅菌着衣でクリーンブースを利用した再生医療等製品向けの原料細胞調製の検討。日本輸血細胞治療学会誌 2024;70(6):607-613
3. 宮下英之、伊藤経夫、古川悠、田野崎隆二。グレード C 大部屋に設置した班開放型気流制御ブースとグレード B 細胞調製室の清浄度の比較検討。再生医療 2024;23(2): 104-109
4. 山崎理絵、越川翠、藤沼優樹、稲垣利紗、上岡天湖、坂井聖子、大石知、伊藤太助、平林則行、松橋博子、五十嵐靖浩、田野崎隆二。リンパ球採取において、採取ポート内凝集塊形成により採取失敗となった1例。日本輸血細胞治療学会誌 2024;70(4):499-501
5. 原口京子、高橋敦子、奥山美樹、高橋典子、宮本京子、李悦子、高杉淑子、金子誠、池田和彦、石丸文彦、高梨美乃子、上田恭典、長村登紀子、田野崎隆二。日本輸血・細胞治療学会細胞治療合同委員会造血幹細胞移植関連委員会造血細胞検査ワーキンググループ。非血縁者間末梢血幹細胞移植における採取施設と移植施設の CD34 測定値に関する実態調査。日本輸血細胞治療学会誌 2024;70(3):431-439
6. 小林博人、薬師神公和、阿南昌弘、池田和彦、奥山美樹、藤原慎一郎、菅野仁、田野崎隆二、中山享之、長村登紀子。日本輸血・細胞治療学会による「院内細胞治療製品取扱実態調査」における再生医療等製品 2022 年の現状。日本輸血細胞治療学会誌 2024;70(1):12-19

2. 学会報告

1. 田野崎隆二。再生医療等推進のための現状と課題。輸血・細胞治療学会の立場から。第 72 回日本輸血・細胞治療学会学術総会。2024 年 5 月 31 日、京王プラザホテル新宿
2. 山崎理絵、田野崎隆二。当院における自己血貯血の体制整備。シンポジウム I。第 37 回日本自己血輸血・周術期輸血学会学術総会。2024 年 7 月 5 日、東京
3. 田野崎隆二。再生医療等製品の一元管理部門としての病院輸血・細胞療法部門の役割。第 42 回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会。

特別講演。2024 年 11 月 16 日、富山大学附属病院杉谷キャンパス。2024 年 11 月 16 日

4. 田野崎隆二。日本輸血細胞治療学会合同シンポジウム。日本輸血・細胞治療学会の立場から見た細胞・再生医療等製品の院内取扱いの現状と課題。第 24 回日本再生医療学会総会。2025 年 3 月 21 日、パシフィコ横浜

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

問診項目や採血基準の再評価の研究
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) 新型コロナウイルスに対する自己増殖型 mRNA ワクチン 接種後の採血制限について検討した。
- 2) 変異型クロイツフェルトヤコブ病 (vCJD) 予防のための献血制限について検討した。
- 3) LGBT : Lesbian、Gay、Bisexual、Transgender からの採血制限について検討した。
- 4) 輸血歴を有する献血者からの献血制限について検討した。
- 5) 非特定血液製剤による C 型肝炎ウイルス感染疑い症例を検討した。

A. 研究目的

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様々な採血制限が導入されているが、疾患の発生件数の変化やリスク解析等の結果から新規に導入する必要もあるが、同時に現行の制限を再評価し、適正な制限にすることを目的に研究を実施した。また、非特定血液製剤投与による C 型肝炎ウイルス感染の可能性についても解析した。

B. 研究方法と結果

1. 自己増殖型 mRNA 新型コロナウイルスワクチン接種者の採血制限

ワクチン 接種によって産生される RNA の体内動態や添加剤について検討し、他の RNA ワクチンと同様に接種後 48 時間の献血制限となった。

2. vCJD 予防のための献血制限の評価

2000 年をピークに vCJD 発症者数は激減したため米国やオーストラリアでは、英国や欧州での滞在歴を有する献血者の感染リスクが再評価

され、2022 年から地理的献血制限を撤廃した。我が国の地理的制限の再評価のために内外の資料を収集し、昨年度の班会議に報告した。今年度は、該当分野の専門家である宇都宮保健所の中村好一先生にご協力いただき、米国食品医薬品局 FDA とオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局 TGA が行った数理モデルを用いた輸血による vCJD 感染リスク解析の評価を実施した。英国滞在歴も含めて、国内では vCJD に関する献血制限を撤廃する方向となった。

3. LGBT からの献血制限の評価

主に SMS を念頭に輸血の安全性向上のために献血制限が世界的に導入されているが、個別の行動リスクによって献血制限が評価されるようになり、anal sex の有無によって評価する国が多くなった。問診の中に明記することについては、欧米において意見の相違があり、明記に慎重な国もあった。性的接触の有無を選択していただき、問診医が口頭で anal sex の有無を確認するなどがあった。また、HIV 予防のために

リスク行為の前に抗 HIV 薬を服用するなど従来
にない行動が見られるなど「責任ある献血」の
啓発が必要と考えられた。

4. 輸血歴を有する献血者からの献血制限

血液問題検討会において、輸血と分画製剤の
安全性を検討した報告書が通知され、その内容
を受け、未知のウイルス等の感染を防ぐ意味か
ら、問診に際して輸血歴、臓器移植歴を有する
献血者からの採血を制限している。しかし、30
年近くが経過しており、高感度な検査方法の導
入や遡及調査が実施され、輸血による感染例は
極めて少なくなっている。血漿分画製剤におい
ては、病原体のスクリーニング法に加えて2つ
以上の原理が異なる病原体除去・不活化法が導
入されており、10年以上感染は1例も報告され
ていない。そのため輸血後1年以内の献血制限
(血液疾患は従来通り)が妥当という結論にな
った。しかし、海外での輸血に関しては、国に
よって病原体のスクリーニング法等が異なるこ
とや国や地域毎に特有な病原体も存在すること
からこれまで通り献血制限とした。

5. 非特定血液製剤による C 型肝炎ウイルス感 染疑い症例の検討

特定血液製剤の投与した後に C 型肝炎ウイル
スに感染した場合、投与歴が証明されれば救済
対象となる。一方、特定血液製剤に指定されて
いない製剤(非加熱製剤を含め)を投与された
場合は対象となっていない。特定製剤以外の血
漿分画製剤(主に血液凝固因子製剤)の投与後
に C 型肝炎ウイルスに感染したとされる症例に
ついて検討した。提出された臨床経過について
評価し、メーカーに同一ロットからの HCV 感染
を疑うような報告例の有無を照会した。

6. その他

血液製剤におけるラット由来の HEV の潜在的感
染リスクについて情報を収集し、研究した。

Faber らの No Evidence for Orthhepevirus
C

In Archived human samples in Germany, 2000
-2020. *Viruses*. 2022. 否定的な報告やブタが
齧歯類の排泄物を食べたために糞便中からラ
ット由来の HEV-RNA が検出されただけで感染
ではないという報告もあった。その一方で
Yang らのラット由来の HEV がアカゲザルに感
染したとの報告(*viruses* 2022. 14(2)293)や
Yadaw らの(PNAS Nexus(2024, 3, page259)ブタ
からブタに感染したとの報告があった。ブタは
ヒトに病原性を示す HEV の遺伝子型 3 や 4 に
感染し、ヒトへの感染源となっているためラッ
トからブタ、そしてヒトへの感染経路となる可
能性は否定できないため今後も解析する必要
がある。

C. 考察

英国においては、切除した虫垂を用いた疫学
調査から異常プリオン陽性者が 2 万人程度存
在する可能性がある。そのため数年間英国に滞
在した場合の感染リスクは、非常に低いと推定
されるが、我が国の人口の 9 割は、vCJD に感染
し易いプリオン遺伝子を有していることも考
慮する必要があった。今年度は、疫学の専門家
にリスクを評価していただき、リスクは極めて
低いことを確認できた。

また、輸血歴を有する献血者からの献血制限
については、米国 3 ヶ月、オーストラリア 4 ヶ
月、シンガポール 3 ヶ月、フィンランド 4 ヶ月

など一定期間が経てば献血可能な国は多い。また、WHO では輸血後 1 年以内の制限を提唱している。我が国においては、持続感染する病原体の高感度検査法の導入や遡及調査などから感染リスクは非常に低くなっている。さらに輸血歴を有する献血者が感染していた場合にもスクリーニングによって発見できるなど受血者へのリスクは増加しないと考えられる。その一方で海外での輸血に関しては、我が国に存在しない病原体の存在やスクリーニン法などが異なるため従来通りの献血制限は妥当だと考えられた。海外でも米国；英国、フランス、アイルランドでの輸血歴、シンガポール：英国、フランス、アイルランドに加えてメキシコを含む中南米での輸血歴、フィンランド：英国、フランス、アイルランドに加えて中南米やアフリカでの輸血歴を有する献血者からの採血は制限されている。

D. 結論

新たに承認された新型コロナウイルスのワクチ

ン接種者の採血制限、さらに、vCJD、LGBT、輸血歴に係る採血制限について検討を行い、研究班内で一定の結論が得られた。非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎例の検討についても議論したが、得られた資料から当該製剤の投与と HCV 感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

E. 健康危機情報

なし

F. 研究発表

1. 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における不活化法の評価（第3報）
第72回日本輸血・細胞治療学会総会, 東京, 2024

2、岡田義昭、野島清子：In vitro感染系を用いたB型肝炎ウイルスの安定性の解析
第71回日本ウイルス学会学術総会、名古屋、2024.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

C型肝炎の診断法に関する文献的考察

研究分担者 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科・名誉院長

研究要旨：C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意義について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2aが20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型、3a型、4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系（HCV Duo）は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

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

B. 研究方法

C型肝炎の各種診断法や検査法に関する論文を引用した。

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
八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・肝
臓内科・名誉院長
朝比奈靖浩 東京科学大学・大学院医歯学総合研
究科・教授

C. 研究結果

1. HCV抗体検査

HCV抗体検査は、1989年米国カイロン社により発見されたNS4領域のc100-3抗原を用いた第1世代の試薬が開発されたことより始まる。1992年には検出感度を上げるため複数の抗原領域（Core、NS3、NS4）を用いた第2世代の試薬が開発され、更に1995年に第2世代の使用抗原領域にNS5領域を追加した第3世代も登場した。現在、本邦においては第2世代試薬、もしくは第3世代試薬のHCV抗体検査試薬が用いられており、診断能に関して世代差はないとされている。

HCV抗体測定は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体

A. 研究目的

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意義について文献的な考察をおこなった。

陽性となる。特にALT値正常でHCV抗体陽性者の中には既往の感染者が含まれる。

C型慢性肝炎に対するインターフェロン（IFN）治療やIFNフリー治療でウイルス駆除に成功した例のHCV抗体価の推移を観察すると、年数とともにHCV抗体価は低下するものの治療後20-30年経過してもHCV抗体陽性を示す者が多いことが報告されている¹⁾。

2. HCV-RNA検査（real time PCR法）

現在用いられているHCV RNA検査は、real time PCR法であり、その測定範囲は15 IU/ml（=1.2 LogIU/ml）から69000 KIU/ml（=7.8 LogIU/ml）まで低ウイルス域から高ウイルス域まで幅広い定量性を有する。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCV RNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

また抗ウイルス治療後の効果判定も血中HCV RNAの有無で判断する。すなわち治療終了後24週経過した時点で血中HCV RNAが検出されない場合に著効判定、SVR24（Sustained Viral Response）と判定する。

3. HCV抗原検査

HCV抗原は、C型肝炎ウイルス（HCV）粒子はエンベロープに覆われ、その内部に一組のウイルスゲノムを包み込むようにコア粒子（ヌクレオカプシド）が存在しており、数百のコア蛋白質（HCV抗原）とウイルスゲノムから構成されている。

1992年にHCV抗原を検出する試薬が開発され、さらにその後、感度が上昇した自動分析機で測定可能な試薬が開発された。HCVの構成蛋白質であるHCVコア抗原の血中の存在は現在HCVに感染していることを意味する。HCV抗原検査は、その測定感度は3 fmol/L（HCV RNA量で2.24 log IU/mLに相当）であり、感度としてはHCV RNA検査に及ばないものの、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

4. HCV遺伝子型（HCV genotype : GT）とHCVセログループ検査

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺

伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2aが20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型、3a型、4型が少なくない³⁾。これはC型肝炎が発見される前に海外由来の血液製剤によって感染した為と考えられている³⁾。

HCV遺伝子型決定には遺伝子診断を用いる必要があるが、一般診療での測定は困難であることから我が国では保険診療で認可されているHCVセログループ測定が広く用いられている。HCV 1bはセログループ1、HCV 2a、HCV 2bはセログループ2に相当する。

5. HCV コア 抗原 と HCV 抗体 同時 検 出 系（HCV Duo）

単独の検査法を用いてC型急性肝炎を診断する方法、除外する方法は現在も確立されていない。通常はHCV RNA検査とHCV抗体検査の2つの検査結果を総合的に判断することでC型急性肝炎と診断する。

C型急性肝炎典型例での動態は、血中HCV RNAは感染1-2週目に検出され、ALTの上昇は感染後4週以降、HCV抗体の出現時期は感染後平均6~12週と報告されている⁴⁵⁾。（第3世代HCV抗体では感染後約7-8週間目、第二世代のHCV抗体では9-10週間目に陽性となる⁴⁾）

感染から症状出現までの期間は2-12週間であるが、C型急性肝炎患者での症状出現の頻度は約20%の頻度であり、残りの約80%は無症状である⁴⁾。またHIV陽性者、血液透析患者、臓器移植患者では、HCV抗体陽性までに12か月を要する例やHCV抗体が全く検出されない例もある⁴⁾。

C型急性肝炎では、感染から2週から6週までの早期の時期はHCV抗体では診断できないがHCV RNAとHCVコア抗原では診断可能となる。

2024年10月から保険適応となったエクルーシス試薬 HCV Duoは、HCVコア抗原（HCVAG）検出用とHCV抗体（AHCV）検出用の2つの検査で構成されている。HCV Duoを用いたC型急性肝炎の診断時期に関しては、HCV抗体を用いた場合よりも2.2-21.9日早く、またreal time PCR法を用いた場合よりも1.8日遅くなると報告されている⁶⁾。

HCV Duoは、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

引用した文献

- 1) 八橋弘、他：HCV感染者における抗ウイルス治療後の抗体価の推移および、ルミパルス(R)HCV・ルミパルスプレスト(R)HCVの性能比較 医学と薬学80 (1) .115-124.2023
- 2) International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Flaviviridae Study Group. Confirmed HCV genotypes/subtypes [Internet; updated March 2022, cited 2024 Apr 22]. Available from: https://ictv.global/sg_wiki/flaviviridae/hepacivirus
- 3) 林和彦、他：血友病患者のC型慢性肝炎におけるHCV遺伝子型の検討、肝臓43 (1) 11-17.2002
- 4) Liu CH, et.al: Acute hepatitis C virus infection: clinical update and remaining challenges. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(3): 623-642.
- 5) H.Nina Kim.et.al: Diagnosis of acute HCV infection. Hepatitis C Online. Jan 2nd.2024.
- 6) Majchrzak M, et.al: Multicenter performance evaluation of the Elecsys HCV Duo immunoassay. *J Clin Virol*.156:105293. 2022.

D. 考察

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意味について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2a が20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一

方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型, 3a型, 4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系（HCV Duo）は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で、有効な方法として期待されている。

E. 結論

C型肝炎の各種診断法や検査法を明らかにするとともに、その測定の意味について文献的な考察をおこなった。

HCV抗体検査は、C型肝炎感染のスクリーニング方法として広く用いられている。HCV抗体は、現在の感染者（血中HCVRNA陽性者）のみならず既往の感染者（血中HCVRNA陰性者）もHCV抗体陽性となる。

最も高感度なウイルス検出法であるreal time PCR法を用いて血中のHCVRNAを確認することが、C型肝炎に現在感染していると診断する方法である。

HCV抗原は、感度としてはHCVRNA検査に及ばないが、安価で定量性にも優れて迅速に結果が判明するという特徴がある。

HCVは、ウイルスの遺伝子型（HCV genotype）として8種類に分類され、現在93のサブタイプが報告されている²⁾。我が国のC型肝炎感染者のHCV遺伝子型の頻度は、HCV 1bが70%、HCV 2a が20%、HCV 2bが10%を含むその他の遺伝子型である。一方、本邦の血友病患者のC型肝炎感染者のHCVの遺伝子型は1a型, 3a型, 4型が少なくない。

2024年10月から保険適応となったHCVコア抗原とHCV抗体同時検出系（HCV Duo）は、C型急性肝炎の診断、また急性肝障害の鑑別診断時にC型急性肝炎を除外する上で有効な方法として期待されている。

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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
「非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討」
分担代表者 朝比奈 靖浩 東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨：血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、貴重かつ有限であるだけでなく、血液を介して病原体を伝播するというリスクがある。令和 6 年度は、昨年度に引き続き、以下に示す①～⑤について最新の知見・状況を踏まえ議論、検討を行ったが、とくに本分担研究としてウイルス性肝炎の専門家の立場から⑤について調査、検討、考察を行った。

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限、②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、④輸血歴による採血制限、⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討。

研究分担者：
朝比奈靖浩 東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・教授

B. 研究目的

血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、有限かつ貴重であるとともに、血液を介して病原体を伝播させるリスクも有している。日本国内においては、血液法および薬機法等に基づき、日本赤十字社が献血者からの採血、献血血液の検査、輸血用血液製剤や原料血漿の製造や供給を担っており、血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護等に係る対策を実施している。

本年度は、昨年度に引き続き、採血事業に関する基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行い、とくに分担研究者としてウイルス性肝炎を専門とする知見から、過去における非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討を行った。

B. 研究方法

特定のフィブリノゲン製剤等の投与により C 型肝炎ウイルスに感染した人については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法（特措法）」に基づき、給付金等が支給されているほか、平成 20 年 1 月 15 日に全国原告団・弁護団と国（厚生労働大臣）が調印した基本合意書において、恒久対策及び薬害再発防止対策について、国（厚生労働省）は、原告・弁護団と継続的に協議する場を設定することとされている。この協議の中で、原告・弁護団から、特措法の対象外である製剤の投与歴がある C 型肝炎症例に関して調査が求められたため、とくに分担研究者としてウイルス

性肝炎の感染および病態形成等の観点から昨年度に引き続き検討を行った。

C. 研究結果

獲得性の傷病について、特措法の対象外である製剤、いわゆる、非特定製剤の投与事実があった C 型肝炎については、厚生労働省としては非特定製剤の投与と C 型肝炎ウイルス(HCV)感染との明確な因果関係は確認されていないとしている。しかし、原告団・弁護団から、非特定製剤の投与歴があり C 型肝炎ウイルス感染が確認された 2 症例について精査すべきという求めに応じ、医学的・薬理学的観点から評価する必要があった。そこで、とくにウイルス性肝炎を専門とする分担研究者として、2 症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、当該症例の肝障害の臨床経過について、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料に基づき主に以下に関する検討を行った。

I. 当該非特定製剤に C 型肝炎ウイルスが混入していた可能性について(製剤の製法等の評価)

製剤過程でのウイルス除去効果、HCV 混入の可能性について以下の調査・検討を行った。

- ・各製剤の不活化過程と HCV 除去効果を検証。
- ・今回問題となった製剤間における比較検討。
- ・1985 年当時の原料血漿の由来の実態は如何なるものであったか。
- ・どの程度のプール血漿であったか。現在との違いはどの程度か。
- ・原料を同じくする同一ロットの他患者への投与歴は分かるか。
- ・当該時期に、同じ製剤でウイルス肝炎が疑わしい症例が他にあるか。

これら調査・検討結果は以下のとおり。

●2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性があるかを評価することは困難であった。

●そこで、2 症例の診療録より投与が確認できた各製剤について、ウイルス不活化工程を含めた当時の製法等についての資料の入手の可否を企業に照会したところ、一部資料や情報が得られた。これらから、診療録より投与が確認できた製剤のうち、非加熱製剤についてはウイルス不活化・除去が見込まれる工程は認められなかったが、加熱製剤については乾燥加熱工程が確認でき、一定のウイルス不活化・除去の可能性が見込まれた。

●また企業に対して、2 症例の診療録で確認できた各製剤について、同一ロットにおいて同様の肝障害等の副反応の報告があったか、あるいは当該製剤にHCVが混入していた可能性があるか（混入していたとしても不活化されていたか）を評価できるような情報・資料の存在について照会したところ、そのような報告例の存在は確認されていないとの回答だった。

II. 2 症例の感染と非特定製剤投与との関連について

1. 因果関係の有無について

●投与製剤で感染したとする明確な因果関係を医学的に断定するには、原則として、

1) 当該製剤投与前のHCV陰性が確認されていて、投与後に陽転が確認された

2) 製剤内にHCVが確認でき、患者HCVとの製剤内HCVとが遺伝学的に一致した
を確認する必要がある。従って、当該の2 症例とも、当該診療行為前のHCV陰性が確認されていないうえに、保存検体による検証もなく、当該診療行為前後での陽転が確認されていないため、当該製剤投与とHCV感染との因果関係を医学的には断定できないと考えざるを得なかった。

●上記で断定できない場合でも、生来HCV陽性が判明するまでの間で、他のHCV感染原因の可能性が完全に否定できるとすれば、因果関係を推定することは可能かもしれない。他が原因となったHCV感染の可能性を否定するためには、下記1)～5)等をさらに調査する必要があると考えられたが、当該の2 症例においては、いずれも他が原因となったHCV感染を否定することは困難であった。

1) 今回の事象までの過去に受けた歯科診療等を含めた医療行為。

2) 今回の事象からHCV陽性が判明するまでに受けた歯科診療等を含めた医療行為。

3) 民間療法など他の感染リスクとなる行為の有無。

4) 家族歴。家族・生活を共にする者たちのHCV感染状況。

5) 生活様式。施設入所の有無など。

2. 関連の可能性の有無について

上記の如く因果関係は断定できないため、関連の可能性の有無について下記の検討を行った。

(1) 多峰性のALT上昇について

●関連の可能性を否定できない要因としては、2 症例とも当該血液由来製剤の投与後に多峰性のALT上昇を認めていることが挙げられる。多峰性のALT上昇はC型急性肝炎でしばしば認める病態のため、症例1、および症例2で認めたALT上昇がHCVの感染に伴うものであった可能性は否定できないと考えられた。

(2) 潜伏期間について

●一方、当該製剤投与からALT上昇までの潜伏期間については、慎重な考察が必要と考えられた。すなわち、症例1の潜伏期間は2週間と短く非典型的と考えられた。

●HCVの潜伏期間は、2週～26週間と考えられ（文献1）、80%は5週～12週間とされている（文献2）。また、輸血後肝炎の前向き検討からは、HCVの潜伏期間の平均は7週～8週で、rangeは2週～26週であったと報告されている（文献3）。しかし、これまでの潜伏期に関する見解の多くは、輸血例、すなわち相当量のHCVがinoculumされたことに基づくものであり、今回の事例に当てはめて良いかは不明と考えられた。特に、症例1の場合は加熱処理製剤であり、仮に汚染されていたとしても微量のHCVであり、微量のHCVがわずか2週間の潜伏期間で肝炎を発症しうるかは不明であった。

<参考文献>

1) Alter MJ. Infect Agents Dis 1993 Jun;2(3):155-66.

2) Dienstag JL. Gastroenterology 1983 Aug;85(2):439-62.

3) Marcelline P. J Hepatol 1999; 31: S9-S16.

(3) その他の医学的論点

1) 肝障害の原因として、他の薬物性肝障害の可能性は排除できないと考えられた。

2) 肝障害を起こす他のウイルス感染症(CMV、EBV、HSV、HZV、PVB19など)の可能性はなかったかの否定は困難と考えられた。

3) HCV検査が施行されるまでになぜ相当に長い期間が生じているかの理由が不明であった。この間、肝障害はなかったためか。投与製剤の関与の可能性が医学的に相当に疑われていなかったためか。関連の可能性を考察するうえでの懸念点であった。

4) 症例によっては原疾患の診断が不明確であったことも関連の可能性を考察することを困難とした。症例2は血管炎症候群の可能性があると推察されたことから、当時未同定であったHCVによる血管炎症候群であった可能性は排除できないと考えられた。もしこの場合、HCVの感染時期は入院の前となるため、HCVの侵入経路として当該の血液由来製剤の可能性は低くなると考えられた。

D. 考察

非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の医学的検討を行ったが、2症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性を評価することは困難であり、企業からの追加資料や情報からも、当該製剤におけるHCVの混入あるいは不活化の有無を明確に判断することはできなかった。加えて、同一のロットの投与による肝障害の副反応報告の存在も、調査した範囲では確認されず、当該製剤投与とHCV感染との関連を支持するような結果は得られなかった。

また2症例とも、原告・弁護団から提出された資料から、非特定製剤の投与前後に急性の肝炎を発症し、慢性肝炎に移行した可能性が認められたものの、製剤投与前及びHCV陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等から、当該製剤の投与との因果関係を評価することは困難であった。

E. 結論

非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討についても議論したが、得られた資料から当該製剤の投与とHCV感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bile acid–FXR signaling facilitates the long-term maintenance of hepatic characteristics in human iPSC-derived organoids. Shimizu S, Miyoshi N, Kakinuma S*, Tsuchiya J, Yamane D, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Yamada K, Shinozaki K, Sato A, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R. *Cell Rep* 2025 May 27;44(5):115675. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115675.

2) HBV-KMT2B integration drives hepatic oncogenic processes in a human gene-edited iPSC-derived model. Tsuchiya J, Miyoshi M, Kakinuma S*, Kawai-Kitahata F, Kamiya A, Shimizu T, Sato A, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Kamimae R, Kaneko S, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2025; 19(2): 101422. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.101422.

3) High Serum Gamma-Glutamyltransferase Level After Hepatitis C Virus Elimination are is a Risk Factor for the Development of Hepatocellular Carcinoma. Murakawa M, Nakagawa M, Nishimura H, Kaneko S, Miyoshi M, Kawai-

Kitahata F, Nitta S, Tsuchiya J, Shimizu T, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Iizuka Y, Sakai H, Sakurai Y, Sato A, Azuma S, Kawamura T, Maeyashiki C, Kurosaki M, Kusano F, Watanabe H, Kurata H, Karakama Y, Fujiwara T, Nagata Y, Tanaka T, Kakinuma S, Okamoto R, Asahina Y*. *Hepatol Res* 2024 Dec; 54(12): 1128-1138. doi: 10.1111/hepr.14094.

4) A20 in hepatic stellate cells suppresses chronic hepatitis by inhibiting DCLK1-JNK pathway-dependent chemokines. Watakabe K, Miyoshi M, Kakinuma S*, Sato A, Tsuchiya J, Shimizu T, Mochida T, Inada K, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Oshima S, Watanabe M, Ma A, Asahina Y*, Okamoto R. *FASEB J* 2024 Jul 15; 38(13): e23757. doi: 10.1096/fj.202400109R.

5) Analysis of prognosis and background liver disease in non-advanced hepatocellular carcinoma in two decades. Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Azuma S, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Takahashi M, Fujioka T, Kishino M, Anzai T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R. *PLoS One* 2024 Mar 7;19(3):e0297882. doi: 10.1371/journal.pone.0297882.

6) Prognostic Significance of C-Reactive Protein in Unresectable Hepatocellular Carcinoma treated with Atezolizumab and Bevacizumab. Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Ueyama S, Maeyashiki C, Watanabe H, Kusano-Kitazume A, Sato A, Uchida K, Asakawa T, Watanabe S, Iizuka Y, Shibata I, Oooka S, Karakama Y, Fujii T, Watabe T, Akahoshi K, Tanabe M, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kitahata-Kawai F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R. *Hepatol Res* 2024 Jun;54(6):562-574. doi: 10.1111/hepr.14001.

2. 学会発表

1) HIGH GGT LEVELS IS A RISK FACTOR FOR HCC DEVELOPMENT HAVING POTENTIAL TO REFLECT MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AFTER HCV ERADICATION. Nakagawa, M; Murakawa, M; Miyoshi, M; Kaneko, S; Tsuchiya, J; Shimizu, T; Watakabe, K; Kakinuma, S; Okamoto, R; Asahina, Y. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

2) PROTON DENSITY FAT FRACTION STRATIFIES PROGNOSIS IN LIVER DISEASE WITH ADVANCED FIBROSIS. Nobusawa, T; Kaneko, S; Murakawa, M; Inada, K; Mochida, T; Watakabe, K; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Miyoshi, M

Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Kimura, K; Kishino, M; Tateishi, U; Nakagawa, M; Kakinuma, S; Okamoto, R; Asahina, Y. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

3) TNFAIP3 MEDIATES JNK-DEPENDENT CHEMOKINE EXPRESSION IN HEPATIC STELLATE CELLS. Watakabe, K; Miyoshi, M; Kakinuma, S; Sato, A; Inada, K; Mochida, T; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Nobusawa, T; Kaneko, S; Kawai-Kitahata, F; Murakawa, M; Nakagawa, M; Asahina, Y; Okamoto. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

4) THE ALBUMIN-BILIRUBIN SCORE AS AN INDICATOR OF EFFECTIVE IMMUNOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH UNRESECTABLE HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Kaneko, S; Asahina, Y; Murakawa, M; Ueyama, S; Watanabe, H; Maeyashiki, C; Kitazume, A; Sato, A; Watabe, T; Uchida, K; Akahoshi, K; Nobusawa, T; Inada, K; Mochida, T; Watakabe, K; Shimizu, T; Tsuchiya, J; Miyoshi, M; Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Nakagawa, M; Kakinuma, S; Okamoto, R. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024.

5) MECHANISM OF HEPATOCARCINOGENESIS DUE TO HEPATITIS B VIRUS GENOME INTEGRATION INTO HOST KMT2B LOCUS. Tsuchiya, J; Miyoshi, M; Kakinuma, S; Shimizu, T; Watakabe, K; Mochida, T; Inada, K; Kaneko, S; Kawai-Kitahata, F; Nitta, S; Murakawa, M; Nakagawa, M; Asahina, Y; Okamoto, R. AASLD Liver Meeting 2024 San Diego Nov 15-19, 2024. 国際、

6) Association of metabolic abnormalities with HCC development and survival in CHC patients after SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta F, Kakinuma S, Asahina Y, Okamoto R. APASL Kyoto. Mar 28, 2024.

7) Factors associated with HCC development and patients' survival in patients with an SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Kakinuma S, Asahina Y and Okamoto R. JSH Single topic conference, 2023. 9. Tokyo.

8) Portal Hypertension Manifestations of Crohn's Disease. Watakabe K, Kaneko S, Asahina Y, Murakawa M, Suzuki T, Hayakawa, Y, Inada, K, Mochida T, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Takenaka K, Fujii T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R. AASLD Liver

Meeting, Boston, Nov10-14. 2023.

9) Efficacy and Safety of Immunotherapy for Real-World Elderly Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma in Japan. Kaneko S, Murakawa M, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R, Asahina Y. Asian Pacific Association for the Study of Liver Oncology 2024 2024/09/24 Chiba, JAPAN,

10) Factors associated with HCC development and patients' survival in patients with an SVR. Nakagawa M, Murakawa M, Miyoshi M, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Kakinuma S, Asahina Y, Okamoto R. JSH Single topic conference, 2023. 9. Tokyo.

11) WS1-9 肝画像診断とバイオマーカーの進歩 慢性肝疾患の予後予測における Proton density fat fraction(PDFF)の意義. 延澤 翼, 金子 俊, 朝比奈 靖浩. 第 45 回日本肝臓学会東部会、仙台、2024 年 12 月 6 日.

12) SY3-11 ウイルス性肝炎:展望と課題 C 型慢性肝疾患における γ GTP と SVR 後肝発癌リスクの関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. 第 45 回日本肝臓学会東部会、仙台、2024 年 12 月 6 日.

13) S1-8 C 型慢性肝疾患における SVR 後肝癌リスク因子と代謝関連因子の関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

14) S3-5 細胞間相互作用の解析を目的としたヒト iPS 由来肝細胞および肝星細胞による共培養オルガノイドの開発. 持田知洋, 柿沼晴, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

15) W1-2 KMT2B 領域への B 型肝炎ウイルスゲノム挿入による肝発がんのメカニズムの解析. 土屋淳, 三好正人, 朝比奈 靖浩. 第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 10 月 31 日.

16) W1-6_G Risk factors for HCC and prognosis after SVR to construct an effective post-treatment surveillance system. Nakagawa M, Murakawa M, Asahina Y. IS-第 28 回日本肝臓学会大会、神戸、2024 年 11 月 1 日.

17) WS2-2 消化器疾患と再生医療の最前線 ヒト iPS 細胞由来肝細胞オルガノイド長期培養系の開発と形質解析. 志水 太郎, 三好 正人, 柿沼 晴, 土屋 淳, 金子 俊, 北畑 富貴子, 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖浩, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 10 日.

18) PD13-7 B型肝炎の克服を目指した基礎・臨床研究 KMT2B 領域への B 型肝炎ウイルスゲノム挿入による発癌プロセスの解析. 土屋 淳, 三好 正人, 柿沼 晴, 志水 太郎, 北畑 富貴子, 金子 俊, 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖造, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 11 日.

19) S13-2 進行肝癌の個別化治療戦略 CRP 上昇進行肝細胞癌の特徴と肝癌薬物療法に関する検討. 金子 俊, 朝比奈 靖造, 岡本 隆一. 第 110 回日本消化器病学会総会、徳島、2024 年 5 月 10 日

20) WS7-8 高齢社会における肝疾患の問題点 高齢肝細胞癌症例に対する 1st line 薬物療法の実情と予後に寄与する因子の検討. 金子 俊, 村川 美也子, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 14 日.

21) PD2-2 再生と老化研究の Cutting edge-臨床への展開を踏まえて- ヒト iPS 細胞由来肝細胞オルガノイド長期培養系の開発と疾患モデルへの応用. 志水 太郎, 柿沼 晴, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 13 日.

22) SY6-2-6 肝癌研究の Cutting edge B 型肝炎ウイルスゲノムの KMT2B 領域への integration による肝発癌メカニズムの解析. 土屋 淳, 三好 正人, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 13 日.

23) SY2-2-8 C 型肝炎診療 Cutting edge C 型慢性肝疾患における SVR 後の肝発癌および生命予後と代謝異常の関連. 村川 美也子, 中川 美奈, 朝比奈 靖造. 第 60 回日本肝臓学会総会、熊本 2024 年 6 月 14 日.

24) ヒト iPS 細胞由来肝細胞及び肝星細胞による共培養オルガノイドの開発. 持田知洋, 三好正人, 土屋淳, 志水太郎, 渡壁慶也, 稲田賢人, 金子俊, 北畑富貴子, 村川美也子, 中川美奈, 朝比奈靖造, 岡本隆一, 柿沼 晴. 第 31 回肝細胞研究会, 2024/7/27.

25) 肝星細胞における A20 と DCLK1 の機能解析. 柿沼 晴, 渡壁慶也, 三好正人, 稲田賢人, 持田知洋, 志水太郎, 土屋淳, 千野響子, 山田華穂, 菅彩香, 金子 俊, 村川美也子, 中川美奈, 岡本隆一, 朝比奈靖造. 第 38 回肝類洞壁細胞研究会学術集会 2024/12/14.

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

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
建石良介、朝比奈靖造、黒崎雅之	第3章 肝発癌予防	日本肝臓学会編	肝臓診療マニュアル 第5版	医学書院	東京	2025	pp41-43
朝比奈靖造	C型慢性肝炎	中島淳編	消化器診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2025	pp231-237
朝比奈靖造	C型慢性肝炎	山本博徳・瀬戸泰之・吉治仁志編	消化器疾患の最新治療2025-2026	南江堂	東京	2025	pp247-249
朝比奈靖造	慢性肝炎	井上智子・窪田哲朗編	臨床薬理学別冊系統看護学講座	医学書院	東京	2025	pp132-137

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
Pezzotti G, Adachi T, Imamura H, Ikegami S, Kitahara R, Yamamoto T, Kanamura N, Zhu W, Ishibashi KI, <u>Okuma K</u> , Mazda O, Komori A, Komatsuzawa H, Makimura K.	Raman Spectroscopic Algorithms for Assessing Virulence in Oral Candidiasis: The Fight-or-Flight Response	<i>Int J Mol Sci.</i>	25(21)	11410	2024
Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, <u>Okuma K</u> , Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T.	Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study	<i>Viol J.</i>	21(1)	166	2024
Odaka T, Sakamoto R, Kumagai K, <u>Okuma K</u> , Nishizawa M, Kimura T.	Ephrin type-A receptor 2-antisense RNA1/2 promote proliferation and migration of MDA-MB-231 cells through EPHA2-dependent Ras signaling pathway mediated by MAPK8/JNK1, MAPK9/JNK2-NFATC2/NFAT1 and JUND	<i>Front Mol Biosci.</i>	11	1402354	2024

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu S, Miyoshi N, Kakinuma S*, Tsuchiya J, Yamane D, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Yamada K, Shinozaki K, Sato A, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, <u>Asahina Y*</u> , Okamoto R.	Bile acid-FXR signaling facilitates the long-term maintenance of hepatic characteristics in human iPSC-derived organoids.	<i>Cell Rep</i>	44(5)	115675	2025
Tsuchiya J, Miyoshi M, Kakinuma S*, Kawai-Kitahata F, Kamiya A, Shimizu T, Sato A, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Kamimae R, Kaneko S, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, <u>Asahina Y*</u> , Okamoto.	HBV-KMT2B integration drives hepatic oncogenic processes in a human gene-edited iPSC-derived model.	<i>Cell Mol Gastroenterol Hepatol</i>	19(2)	101422	2025
Murakawa M, Nakagawa M, Nishimura H, Kaneko S, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Tsuchiya J, Shimizu T, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Iizuka Y, Sakai H, Sakurai Y, Sato A, Azuma S, Kawamura T, Maeyashiki C, Kurosaki M, Kusano F, Watanabe H, Kurata H, Karakama Y, Fujiwara T, Nagata Y, Tanaka T, Kakinuma S, Okamoto R, <u>Asahina Y*</u> .	High Serum Gamma-Glutamyltransferase Level After Hepatitis C Virus Elimination are a Risk Factor for the Development of Hepatocellular Carcinoma.	<i>Hepatol Res</i>	54(12)	1128-1138	2024
Watakabe K, Miyoshi M, Kakinuma S*, Sato A, Tsuchiya J, Shimizu T, Mochida T, Inada K, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Oshima S, Watanabe M, Ma A, <u>Asahina Y*</u> , Okamoto R.	A20 in hepatic stellate cells suppresses chronic hepatitis by inhibiting DCLK1-JNK pathway-dependent chemokines.	<i>FASEB J</i>	38(13)	e23757	2024

Kaneko S, <u>Asahina Y*</u> , Murakawa M, Azuma S, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Takahashi M, Fujioka T, Kishino M, Anzai T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R.	Analysis of prognosis and background liver disease in non-advanced hepatocellular carcinoma in two decades.	<i>PLOS One</i>	19(3)	e0297882	2024
Kaneko S, <u>Asahina Y*</u> , Murakawa M, Ueyama S, Maeyashiki C, Watanabe H, Kusano-Kitazume A, Sato A, Uchida K, Asakawa T, Watanabe S, Iizuka Y, Shibata I, Oooka S, Karakama Y, Fujii T, Watabe T, Akahoshi K, Tanabe M, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kitahata-Kawai F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R.	Prognostic Significance of C-Reactive Protein in Unresectable Hepatocellular Carcinoma treated with Atezolizumab and Bevacizumab.	<i>Hepatol Res</i>	54(6)	562-574	2024

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 木梨 達雄

次の職員の令和 6 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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

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6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。

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事業
2. 研究課題名 血液製剤の安定供給に資する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) 加齢医工学先端技術研究所・所長/特任教授
- (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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

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6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。

1. 研究事業名 医薬品・医療機器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・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 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)	☐ ☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

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 竹内 勤

次の職員の令和6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。

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 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)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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7年 3月31日

厚生労働大臣 殿

独立行政法人国立病院機構
機関名 長崎医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 高山 隼人

次の職員の令和6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。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業(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) 名誉院長
(氏名・フリガナ) 八橋 弘 (ヤツハシ ヒロシ)

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)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

厚生労働大臣殿

令和7年3月31日

機関名 国立大学法人東京科学大学
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 大竹 尚登

次の職員の令和6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。

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) 大学院医歯学総合研究科・教授
(氏名・フリガナ) 朝比奈 靖浩・アサヒナ ヤスヒロ

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)	☒ ☐	☒	東京医科歯科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

我が国における英国渡航歴がある者の献血から変異型クロイツフェルト・ヤコブ病が感染するリスクに関する推計

• 現状

- 献血者の年齢：16～69歳
- 1980年から1996年の17年間に英国に1か月以上の滞在歴がある者は問診の段階で除外
 - BSEに起因する変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の感染リスクのため
- 該当する人口は不明
- もう1つの前提：2024年でのリスク評価
 - さらに後年になると、その分リスクは低下する
 - 英国滞在歴がある者の減少（死亡、高齢化）
 - 英国滞在歴がある者からのvCJD発病（自動的に献血からは除外される）
- さらに、日本人はcodon129の多型はメチオニンホモ（MM）が90%以上なので、ヘテロ（MV）やバリニンホモ（VV）は考慮しない
 - MMが97%（Brown, 2012）

米国・オーストラリアのリスク推計の問題

- CJD患者発生に関して死亡による探知を原則としている
- このために、vCJD等では潜伏期間が明確ではない
- 従って、英国における虫垂や扁桃の標本から推計した有病率や、仮設を積み上げた上での潜伏期間の推計などの値を元にリスクの評価を行っている

我が国の有利な点

- 1999年からの精度の高いプリオン病サーベイランス（登録）データ
 - 1例しかいないvCJD
 - 1990年4月に2週間ほど英国滞在
 - 2001年6月発症（潜伏期間＝11年2月）
 - 輸血歴はない
 - 157例の硬膜移植歴があるクロイツフェルト・ヤコブ病（dCJD）
 - 潜伏期間
 - 平均：169 標準偏差：87.4 標準誤差：6.97 （単位：月）
 - 最長：451月（37.5年）
 - vCJDの確実な把握
 - 臨床的に疑われる場合には、英国渡航歴などの調査
 - 輸血歴がある場合には病型の詳細な検討

我が国の問題点

- 現在の供血中止者(1980～1996年に英国滞在歴1か月以上の者)の数が不明
 - まず、この推計が必要

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 資料：法務省・出入国管理統計（政府統計の窓口 [e-Stat] ）
 - [渡航先別 出国日本人の渡航目的](#)
 - [滞在期間別 帰国日本人の渡航目的](#)
 - 1980～1996年の年次別
 - 方法
 - 「[渡航先別 出国日本人の渡航目的](#)」より渡航目的別に渡航者全体に占める英国渡航者数（割合）を求める（年次ごと）
 - 渡航目的：（総数）、外交、公務、業務、海外支店勤務、学術研究調査、留学技術取得、役務提供、永住、同行同居、観光・その他、不詳（年次により表記が若干異なるが、内容は同一）
-

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（つづき）
 - 「[滞在期間別 帰国日本人の渡航目的](#)」より、渡航目的別に1か月以上の滞在歴がある帰国者の人数を求める（年次ごと）
 - 渡航目的別に1か月以上の滞在歴がある者の数に英国への出国者割合を乗じた数値を渡航目的別英国滞在歴1か月以上の帰国者数とする（年次ごと）
 - この数値の1980～1996年の17年間、渡航目的すべての合計を17年間の英国滞在歴1か月以上の帰国者延べ人数推計値とする
 - 重複率0%（最大のリスク評価）、20%、40%、60%、80%の5つで実人数推計値を求める。
 - 実人数推計値に英国でのvCJD推定有病率の人口100万人あたり493人を乗じた数値をvCJD感染推定数とした

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（補足）
 - 英国での切除虫垂標本から推定したvCJD有病率は、次の2つである
 - 1995～1999年切除標本
 - 3例／12,674サンプル
 - 有病率：人口100万対237（95%信頼区間：42－692）
 - 2000～2012年切除標本
 - 16例／32,441サンプル
 - 有病率：人口100万対493（95%信頼区間：269－1596）
 - このうち、よりリスクが高いと推計される人口100万対493を採用

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者の人数推計

- 方法（補足）
 - 3つの潜伏期間（推計値を含む）が存在
 - 15年（米国でのリスク評価で用いたコドン129MMの潜伏期間）
 - 日本ではコドン129のメチオニンホモ（MM）が97%を占めるので、より潜伏期間が長いとされるMVやVVは無視
 - Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emergency Infectious Diseases* 2012; 18(6): 901-907.
 - 11年2月（我が国唯一のvCJD患者の潜伏期間）
 - 感染：1990年4月の3週間程度の英国滞在中
 - 発病：2001年6月
 - 146月（我が国の硬膜移植歴があるCJDの潜伏期間の平均）
 - しかし、これらの潜伏期間は用いずに、全期間での推計を行う（最大リスク）

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者からの血液を介した感染リスクの推定

• 方法

- 英国の人口（5600万人）に切除虫垂標本から推定されたvCJD感染率（人口100万対493人）を乗じると、英国では27,608人がvCJDに感染していたと推計される
- 英国でこれまで報告されたvCJD患者数は178人なので、

$$178 / 27608 = 0.0064474$$

- で、感染者に対するvCJD発症者の割合は0.0064474（0.64474%）と推計される。

1980～1996年英国滞在歴1か月以上の者からの血液を介した感染リスクの推定

• 方法（つづき）

- 英国滞在者で感染推定人数にこのvCJD発症者割合を乗じた数値を実際の感染者数の推定値とする
- このうちの10%が供血を行ったと仮定
 - 全期間中で考えるので、推計リスクは最大となる
 - 2023年の供血者数（延べ）：3440811人（日本赤十字社）
 - 2020年国勢調査人口（15～69歳）：57883112人
 - $3440811 / 57883112 = 5.94\%$
- 感染者からの供血で輸血を受けた者の感染確率 = 100%
 - 最大リスク
- この前提で、輸血者からのvCJD発症期待値を求め、ポアソン分布を仮定して患者数0人及び1人の確率を計算し、これを元にリスク評価を行う

結果（１）

- 17年間の英国滞在歴1か月以上者推計値：68,913人
 - 重複を含む
- VCJD感染者数（推計値）：33,98人
 - $68,913 \times (493/1000000)$
- 献血者割合の推定：5.94%
 - 供血者数（延べ）：3,440,811人（2023年、日本赤十字社）
 - 15-69歳人口：57,883,111（2020年国勢調査）
 - $3440811/57883111 = 5.94\%$
- このうちの献血者数（推定値、英国滞在者のリピータ割合を考慮）

		英国渡航リピータの割合（％）				
		0	20	40	60	80
献血者割合（％）	5.94	2.018594	1.614875	1.211156	0.807437	0.403719
	10	3.398306	2.718645	2.038983	1.359322	0.679661

結果（２）

- リピータ割合を考慮した供血者中の感染者数0, 1, 1以下の確率

		英国渡航リピータの割合（％）				
		0	20	40	60	80
献血者割合 = 5.94%	供血者中の感染者0の確率	0.132842	0.198916	0.297853	0.446000	0.667832
	供血者中の感染者1の確率	0.268154	0.321224	0.360746	0.360117	0.269616
	供血者中の感染者1以下の確率	0.256835	0.065964	0.016942	0.004351	0.001118
献血者割合 = 10%	供血者中の感染者0の確率	0.033430	0.065964	0.130161	0.256835	0.506789
	供血者中の感染者1の確率	0.113605	0.179333	0.265396	0.349121	0.344445
	供血者中の感染者1以下の確率	0.147035	0.245297	0.395557	0.605956	0.851233

考察（１）

- パラメータとしての推計値を用いずに、リスクを最大限に見積もった
 - 英国滞在者数におけるリピート（重複）への配慮
 - リピート割合＝０％が最大リスク
 - 英国滞在期間（＝英国での食事の回数）
 - 問題の１７年間全期間中滞在と仮定
 - 英国での切除虫垂を用いた感染割合の推計は、そのほとんどが英国人のはずであり、ほとんどは問題の期間を通して英国に滞在
 - 血液を介しての感染危険期間
 - 現在に至るまで（＝無限大）
 - 献血者割合
 - 実際の数値（＝５．９４％〔重複への配慮なし〕）に加えて１０％も
 - そもそも、英国滞在歴１か月上の者が、普通の人ほど献血するとは考えにくい
 - 例えば、永住者

考察（２）

- 次の設定のみで $p < 0.05$ で統計学的に有意に感染者数が少なかった
 - 供血者割合＝１０％、英国渡航者リピータ割合０％、感染者０人
 - 現実にはあり得ない設定

考察（３）

- いくつかの条件のもとで統計学的に有意に v C J D 患者数が少なかったとなったが、いずれの条件もリスクを過大評価するものである。
 - 例１：供血者割合＝５．９６％は供血者の延べ人数を人口で除したものであり、実人数はさらに小さく、この数値を用いた推計はリスクを過大評価している
 - 例２：英国渡航者リポート割合０％もリスクの過大評価であり、「観光」以外は、リポート者なしは考えられず、逆に「永住」などは、ほとんどがリポート者と推測される。
 - 例３：英国滞在が長期に渡る者が我が国で献血に協力する頻度が一般の人より高いとは考えにくい。むしろ、低くて当然と考える（我が国にいないことの方が多いため）
-

考察（４）

- このような中で、一部の（リスクを過大評価した）条件以外では統計学的に有意に v C L D 患者数は少なかったわけではない、という結果は、「英国滞在者の供血制限によって防ぐことができた v C J D 患者はいなかった」と結論づけて良い。
- 従って、時間の経過と共に v C J D 感染リスクが軽減していくので、今後とも英国滞在者の供血制限を解除しても、これによって v C J D 患者が増加することはないと判断できる。

補足（１）

- 安全性に関わる傍証
 - 我が国でデータとして把握されている C J D の潜伏期間
 - 唯一の v C J D 例：11 年 2 月
 - d C J D の潜伏期間：平均＝169 月（14 年 1 月）
 - ただし、最長は 451 月（37 年 7 月）
 - 最後のリスクである 1996 年から既に 27 年半経過
 - 英国での食事が感染源と考えられている唯一の v C J D 症例の潜伏期間の 2 倍以上が経過
 - 米国でのコドン 129 MM ホモの潜伏期間推計値（15 年）のほぼ 2 倍が経過

補足（２）

- 既に英国滞在歴 1 か月以内の者の供血は既に解禁されている。
- v C J D 感染の確率は英国滞在の期間に異存（期間が長いほど感染している確率は高い）が、1 か月以内の滞在だと「感染確率ゼロ」というわけではない
 - 唯一の v C J D 症例は 1990 年の 3 週間程度の英国滞在で感染している。
- そこでこれまでも英国滞在 1 か月以内のものからの供血もあった可能性があるが、これによる感染の報告はない

結論

- 我が国で「1980～1996年の間に英国滞在歴が1か月以上あ者」の供血停止を解除しても、このことによる変異型クロイツフェルト・ヤコブ病患者の増加は考えにくい

補足（3）

- 現在の供血制限が無用の措置だったのか
- そうではない
 - リスクが数値で提示されなくても、危険がある可能性がある場合には「危険がある」としての対応を取る必要がある
 - その上で、危険がないことが明らかにされれば、その後に規制の解除を行えば良い