

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に関する研究
(採択課題：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

研究要旨：2020年度はSARS-CoV-2感染拡大に伴い、血液製剤の取り扱いについて、以下①～④の4つの課題について、国内外の知見及び当院で開始した回復者血漿バンキング研究を基に検討した。①SARS-CoV-2に係る輸血用血液製剤については現状で安全性に重大な問題はないこと、②血漿分画製剤の原料血漿は更に安全に増量可能の可能性があること、③SARS-CoV-2既感染者の献血制限解除については慎重に課題を整理して体制を整備する必要があること、④新型コロナウイルスワクチン接種後の採血制限

期間については情報が不十分なので慎重に検討する必要があることなどを確認した。また、今後発生する可能性のある新興・再興感染症発生時の緊急避難的回復者血漿採取についての採血基準・体制についても検討を開始した。

A. 研究目的

SARS-CoV-2感染者の急増に伴い、献血者の保護と血液の安定供給をはかるための採血基準の作成及びSARS-CoV-2の採血事業への影響を評価し、対応を検討することとした。またSARS-CoV-2ワクチン投与と採血時における延期期間についても検討を開始した。

B. 研究方法

SARS-CoV-2感染拡大に伴い、血液製剤の取り扱いについて、現状の考え方について研究班で知見をまとめた。海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討し、考え方をまとめた。令和2年度は年4回の班会議を開催した(2020年7月3日、10月21日、12月11日、2021年2月2日)。班会議には分担研究者及び日本赤十字社の担当者に協力研究者として加わった班会議にて議論に参加した。

当院では、研究代表者である国立感染症研究所浜口先生並びに日本赤十字社の協力の下に、COVID-19から回復した医療従事者を対象に、「COVID-19回復者血漿バンクの構築」の臨床研究(慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号20200222)を開始し、血液SARS-CoV-2 PCR並びに献血ドナー候補の健康状態を評価する検討を開始した。これにより、SARS-CoV-2感染後の血液の安全性について、前方視的により詳細な情報が収集できると期待される。

C. 研究結果

1. SARS-CoV-2に係る輸血用血液製剤の安全性の検討

○ 血液を介した感染リスクに関する海外及び国内

での知見を収集し解析した。

○ 当院における小規模回復者血漿バンキングの研究において、検討を開始した。

- ✓ 血中にウイルスが存在するケースは多くはなく、輸血により感染が成立したという報告はなかった。このため、現在の献血の体制を変更する必要性は現時点ではないという考えを支持した。ただし、引き続き情報収集に努める必要がある。
- ✓ 当院の小規模回復者血漿バンキングにおいては、COVID-19回復後にさまざまな時点で採血を行い、ドナーの身体状況や血液の状態、血中SARS-CoV-2 PCR検査など、供血者の安全性並びに血液製剤の安全性についての情報が今後得られることが期待される。

こうしたデータから、現時点では日赤の献血時の対応は科学的に妥当と考えるが、SARS-CoV-2の情報は未だ少なく、引き続き情報収集に努める必要がある。

2. SARS-CoV-2に係る血漿分画製剤の安全性の検討

- 血漿分画製剤の安全性に関連して、血漿供血者の安全性の観点から検討した。採取血漿量上限についての海外での状況について、血液成分採取装置販売企業に、欧米の採血基準についてのFDAの見解に関する資料を入手するなどして検討した。
- ✓ 米国では供血者の体重により最大採取血漿量を規定しており、例えば80kg(175ポンド)以上では800mLまでの採血を可としていることが判った。
- ✓ ただし、採取機器により、採取の際に生理食塩水

などの補液が可能なものと、そうでないものなどがあることも判ったが、採血現場では採取量が多い場合でも補液の必要性については不明としているとのことであった。

- ✓ 国内での血漿採取は最大600mLまたは循環血液量の12%としているが、海外と比較して少なく設定されているので、更に増量しうる可能性があることが判った。

こうしたデータは、COVID-19 禍における、安全で安定した原料血漿供給に参考になると考えられる。

3. SARS-CoV-2 既感染者の献血制限に関する今後の対応

- 海外ではSARS-CoV-2既感染者の献血が開始されており、国内においても感染者が急増する中、既感染者からの献血の可能性について検討した。
- SARS-CoV-2 既感染者の健康状態について、情報収集をした。
- 当院における小規模回復者血漿バンキングの研究において、検討を開始した。
- ✓ COVID-19の回復3～6か月後までに、約半数の患者に嗅覚、味覚障害、無気力感、うつ状態などの心身にわたる後遺障害が残っていて、再入院・死亡例もある割合報告されている。後遺障害の状況や機序の詳細についてはまだ不明な点が多い。日常生活に戻った回復者が、多少の後遺障害があっても献血をする可能性も想定される。
- ✓ 海外の既感染者の献血制限期間は、流行地域である欧米で短く、非流行地域であるアジアでは長い傾向がある。ただし、多くの国で献血制限は解除されている。
- ✓ 輸血用血液製剤の供給体制がひっ迫した地域では社会的なニーズと献血者のリスクのバランスにおいて、献血制限期間が決まっている可能性がある。
- ✓ 海外では医療施設に隣接して採血所があるところもあるが、本邦では日本赤十字社の献血センターで採血を実施するので、採血時の急変に対応が困難である可能性がある。献血制限解除にあたっては、このような採血所の医療スタッフや設備等も確認する必要がある。
- ✓ 以上より、献血制限解除においては慎重を期すべきである。
- ✓ 当院の小規模回復者血漿バンキングの臨床研究では、COVID-19回復者の全身状態の他に、回復後様々な時点で血液中のSARS-CoV-2をPCRで確認するので、今後有用な情報が得られることが期待される。

COVID-19 回復者の献血プールへの再エントリー

には、引き続きの情報収集、供給量の状況、採血所の体制等も考慮する必要がある。

4. 新型コロナウイルスワクチン接種者に対する採血制限期間の検討

- 海外でのワクチン接種後の献血期間制限に関する規制動向を参考に令和3年2月時点でのワクチン接種後の献血制限に関する知見を整理した。
- 当院医療従事者における2回のワクチン接種の状況についても情報提供した。
- ウイルスベクターワクチンについては、有害事象も含めて安全性に関する情報が不十分なため、より慎重に検討すべきである。
- ✓ mRNA ワクチンでは、アナフィラキシーや頭痛、発熱などがインフルエンザワクチンよりもより高頻度・より重症化して出現し、また接種後少ししてから出現している。
- ✓ mRNA ワクチンでの頭痛や死亡例については、必ずしも機序も含めて因果関係が明らかにされていない。
- ✓ 一方で、ワクチン接種後48時間後に新たに症状が出現する例はほとんどないようでもあり、社会での献血者不足などのひっ迫した状況ではワクチン接種後48時間での献血制限解除はあり得る選択肢かもしれない。しかし、ワクチン接種後の経時的詳細データはあまり報告されておらず、慎重を期す必要がある。
- ✓ mRNA ワクチンやウイルスベクターワクチンを不活化ワクチンと同様に分類し接種後1週間等としている例が複数あることから、そうした対応も候補の一つである。

これらの検討の結果、今回の新型コロナウイルスワクチンはこれまで我が国で使用されたワクチンとは異なるタイプのワクチンであること、血液製剤の安定供給に支障をきたす状況にはないこと等から、当分の間、接種後4週間を採血制限の期間とすることが妥当とした。しかしながら、接種の進捗状況に合わせて、引き続き制限期間の検討を行う。

(追加)
新興・再興感染症発生時の緊急避難的回復者血漿採取について

- SARS-CoV-2 既感染者の献血制限に関する検討と並行し、このような回復者の供血者候補から安全に血漿採血を行うための採血基準についても検討した。

- ✓ 今回の COVID-19 にとどまらず、今後同様の新興・再興感染症が発生した場合、治療薬が無い状況においては病原体に対する中和抗体を多く含むと期待される回復者血漿を採取し、血漿或いは濃縮免疫グロブリンとして投与することにより治療に有効である可能性がこれまで多く報告されている。その際の供血者検診並びに問診等についての基準案について検討した。
- ✓ COVID-19 においては、一般に中等症・重症者で中和抗体価が増加していることが報告されているが、このような回復者から血漿採血を実施するためには十分な検診項目を組み込むこと、採取中の有害事象にも対応できるように採取施設の設備・人員・体制が整備されていること、採取された血漿の管理・保管・輸送が適切に実施できる体制が整備されていること、などいくつかの課題があることが確認された。
- ✓ COVID-19 既感染者については現在日本赤十字社が献血適応外としているが、将来、ある基準の下に日本赤十字社並びに他の採血業者がこのような採血事業を実施する場合、現在の献血センターにおいて対応が可能かについても検討が必要であることが検討された。

これらの検討の結果、緊急避難的回復者血漿採取については引き続き検討が必要と考えられた。

D. 考察

SARS-CoV-2 の献血時の検査の必要性については現時点では低いと考えられ、現在輸血用血液製剤の供給に問題が無い状況なので、すぐに変更などは必要ないと考えられる。

しかし、今後 SARS-CoV-2 感染がさらに拡大し、また、多くの国民がワクチン接種を受けると、感染後あるいはワクチン接種後の献血制限のために献血人口が減少し輸血用血液製剤の供給が不足する可能性がある。現時点では、感染後の後遺障害が遷延する症例も多く、ワクチン接種についてもインフルエンザワクチンよりも有害事象が重度で発症時期も遅くなる場合があるので、慎重な対応が必要と考えられる。

E. 結論

献血の体制の変更は現時点では不要と考えられる。しかし、引き続き情報収集を行うことが必要と考えられる。

今後 SARS-CoV-2 と同様の新興・再興感染症が発生する可能性があり、今回を参考に、回復者のリエントリー基準や迅速な回復者血漿採取体制整備等を行うことが急務である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda K, Ohto H, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara S, Muroi K, Mori T, Kasama K, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Kameda K, Kanda J, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Minakawa K, Tanosaki R. Hematopoietic cell infusion-related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study. *Transfusion*. 2020;60:1015-1023.

2. 学会報告

1. 山崎理絵、森毅彦、加藤淳、長谷川雄一、櫻井政寿、中川瞳、五十嵐靖浩、松橋博子、鳥海綾子、浅尾裕美子、桑原靖子、女ヶ沢遥、弥永郁子、上村知恵、岡本真一郎、田野崎隆二。同種造血幹細胞移植後に輸血製剤由来の HEV 感染症による肝機能障害をきたした一例。第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会。2020 年 5 月（紙上開催）
2. 森遥、上村知恵、五十嵐靖浩、松橋博子、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ヶ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森文香、斎藤俊一、橋本亮祐、滝澤輝弥、藤森佑多、水野洸太、森毅彦、山崎理絵、田野崎隆二。短期間に複数の不規則抗体による遅発性溶血性副作用を繰り返した症例。第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会。2020 年 5 月（紙上開催）
3. 森文香、上村知恵、松橋博子、五十嵐靖浩、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ヶ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森遥、斎藤俊一、滝澤輝弥、藤森佑多、山崎理絵、田野崎隆二。肺炎球菌感染症による T 抗原の露出によって汎血球凝集反応を認めた 1 症例。第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会。2020 年 5 月（紙上開催）