

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 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。少子高齢化により献血可能人口の減少しており、また、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。一方で、血漿分画製剤、特に免疫グロブリン製剤においては、世界的に需要が増加しており、国内においても安定供給に支障をきたす可能性もある。このような状況において、有限である血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護を行う必要がある。2021年度は血液製剤の取り扱いについて、以下の3つの課題について現状の考え方を研究班でまとめた。海外からの研究報告、ガイドライン等を参考に、国内での対応の可能性を多角的に検討し、考え方をまとめた。①COVID19 ワクチン接種者からの献血制限期間の見直しの検討、②COVID19 回復者の献血制限期間の検討、③血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの改訂について研究班会議で検討案をまとめ、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会に検討内容として報告した。

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。少子高齢化により献血可能人口の減少しており、また、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にある。有限である血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護を行う必要がある。2021年度は SARS-CoV-2 感染者の急増に伴い、献血者の保護と血液の安定供給をはかるための採血基準の作成及び SARS-CoV-2 の採血事業への影響を評価し、対応を検討する。また、遡及調査ガイドラインの見直しに関する検討を行う。

B. 研究方法

SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、新しいモダリティのワクチン接種が行われている。ワクチン接種者の献血制限について、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、研究班で考え方をまとめた。このための班会議¹を8回(2021年4月7日、4月19日、10月25日、12月6日、12月21日、2月7日)開催した。また、新型コロナウイルス既感染者の採血基準等について6月23日、7月7日の班会議で検討した。さらに、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの改訂について、現状に対応するための見直しのための検討のために3回の班会議(2021年8月11日、8月23日、9月8日)で案を検討した。なお、研究班会議でまとめた案および考え方は厚生労働省血液事業部会安全技術調査会に報告した。

C. 研究結果

1. 新型コロナウイルスワクチン(mRNA ワクチン) 接種者の献血制限について

令和3年2月12日の安全技術調査会では、新型コロナウイルスワクチンの接種が開始されることに鑑み、当分の間、接種後4週間とする意見をまとめ、引き続き知見を収集し改めて検討すべきとされていた。今般、国内におけるワクチン接種が進んだことから、研究班において令和3年4月7日、4月19日に改めて知見の整理を行った。

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

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

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

(案)

新型コロナウイルスワクチン(メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチン(ファイザー社、モデルナ社)) 接種者の採血制限は接種後48時間*

※38.0℃以上の発熱、アナフィラキシー反応、全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認め

られた場合は、接種後 1 週間

2. 新型コロナウイルス既感染者の採血基準等について

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

① 献血者の安全性確保の観点：

1) 「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き(第 5 版)」における「退院職場復帰基準」が、『発症日(無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日)から 10 日間経過し、かつ症状軽快後 72 時間経過すること』と設定されていることを考慮し、症状消失(無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日)から 2 週間の採血制限期間を設けるとともに、献血者の安全性への更なる配慮を目的として、2 週間の期間を追加した計 4 週間の採血制限期間を設定することにより、献血者の安全性をより保守的に見積もることが可能であること。

2) 以下の点を踏まえると、現在、献血時に一般的に行われている健康診断に加え、献血に不適切と考えられる後遺症の有無等に係る問診や、必要時に動脈血酸素飽和度を測定する等の健康診断を追加実施することにより、献血者の安全性を確保することが可能であると考えられたこと。

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

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

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

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

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

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

(案)

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

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

※2: 採血を実施するにあたり、献血者の安全性の観点から問題があると

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

3. 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」の一部改正について

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

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

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

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

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

① HBV 感染を防止する上での基本的な考え方：

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

② 遡及調査期間について：

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

長い遡及調査期間を設定することも検討すべきである。

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

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

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

以上から、本ガイドラインの改正の方針について研究班の案をまとめた。

(案)

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

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

4. ウイルスベクターワクチン接種後の採血制限の設定について

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

研究班で検討、整理した内容

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

▶ TTS/VITTの原因の一つとして抗PF4抗体産生の関与が疑われているが、殆どのケースが3~4週間以内に発生しており、現時点でウイルスベクターワクチン接種者の血液に抗PF4抗体が混入するリスクは低いことから、4週間の採血制限により献血血液の安全性は確保できると考えられる。

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

▶ 引き続きTTS/VITTの発生頻度、抗PF4抗体との関わりを含め詳細な検討が必要である。

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

(案)

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

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