

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 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。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、2019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。2021年度は血液製剤の取り扱いにおいて、以下の3つの課題について、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、現状の考え方を研究班で議論した。①SARS-CoV-2 ワクチン接種者からの献血制限期間の見直し、②COVID-19 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一部改正について、研究会議で検討案がまとめられ、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で報告された。

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。折しも、2019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。

2021年度は献血者の保護と血液製剤の安定供給をはかるために、SARS-CoV-2 の採血事業への影響を評価した上で対応を検討することを目的とした。また、遡及調査ガイドラインの見直しに関する検討を行った。

B. 研究方法

SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、新しいモデルタイプ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、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、研究班で現状の考え方がまとめられた。このための研究会議が8回開催された。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、2回研究会議で検討した。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案検討のために3回の研究会議で検討した。なお、研究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で報告された。

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、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へ、ワクチン接種者の採血制限についての研究会議の案をまとめた。

(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研究会議で整理を行った。

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

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ー感染の発生を抑制できると考えられること。

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、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

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。

研究班において改訂の検討を行い、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。

① 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。

② 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。

③ 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、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。

① 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。

② 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。

③ 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。

④ 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。

⑤ 欧州疾病予防管理センター(ECDC)、International Plasma Fractionation Association(IPFA)も TTS/VITT には関心をもちつつも、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。

⑥ 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。

⑦ 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。

⑧ 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、研究班の見解としてウイルスベクターワクチン接種者の採血制限についての案をまとめた。

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

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nomoto H, Kutsuna, Okuma K, Tezuka K, Ikebe E, Saito S, Terada M, Endo M, Suzuki T, Miyasato Y, Nakamoto T, Inada M, Hamaguchi I, Ohmagari N, No SARS-CoV-2 RNA detection in the convalescent plasma of COVID-19 patients with different disease severity, 2021, *J Infect Chemother*, Apr;27(4):653-655.doi: 10.1016/j.jiac.2021.01.004.
2. Kutusuna, Saito S, Takamatsu Y, Terada M, Togano T, Kinoshita N, Maeda K, Matsunaga A, Satake M, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramistu M, Tezuka K, Ikebe E, Okuma K, Hamaguchi I, Shimanishi Y, Hangaishi A, Ishizaka Y, Ohmagari N,

Mitsuya H, Safety of convalescent plasma therapy for COVID-19 patients and analysis of viral kinetics: a single-center, open-label, single-arm, interventional study in Japan, 2022, *GHM Open*, doi: 10.35772/ghmo.2022.01002

2. 学会発表

なし

G. 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

