

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 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るべきとされた。

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