

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)
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、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。折しも、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。本研究では令和4年度は血液製剤の取り扱いについて、以下の課題を時系列で、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、④SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の見直し、⑤感染の更なる拡大を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の検討について、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
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

研究協力者：

紀野 修一 日本赤十字社・北海道ブロック血液センター・所長
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 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
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・室長
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、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。折しも、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、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。

B. 研究方法

令和2年より必要に応じて検討してきた、COVID-19に関連する献血制限の設定について、SARS-CoV-2 感染の流行継続に伴い、新しいモデルタイプのワクチン接種が引き続き行われている。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、海外からの研究報告やガイドライン等を参考に確認し、現時点での知見をまとめた。その上で、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、班会議を開催し議論した。

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、案を班会議で検討した。

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。

なお、班会議でまとめた提言は、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で報告した。

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)を検討した。取りまとめた主な改正内容は以下のとおりである。

①HBV、HCV及びHIVに関して、NAT陽性となった供(献)血者から過去に採血されたNAT陰性の血漿の取扱いについて

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。

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る。

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、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。

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。

・「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。

③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。

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

今般、本邦において、新たな種類のワクチンである武田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とから、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Grade2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、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、採血を不可とした。

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、サル痘患者等（疑い例を含む）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わない。

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。

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、引き続き献血延期とすることとなった。

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とした。

5. 感染の更なる拡大を想定した SARS-CoV-2 既感染者の採血制限の検討について

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かったが、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に影響が出るかもしれないという可能性を想定して、現在の安全域を広くとった採血制限期間をもとに理論上(ウイルス学的に)必要な採血制限期間を、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ない。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を行った。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のが、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。

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)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した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の検討を行った。

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。これらの提言を厚生労働省血液事業部会安全技術調査会において報告した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Specific COVID-19 risk behaviors and the preventive effect of personal protective equipment among healthcare workers in Japan.

Shimbashi R, Shiino T, Ainai A, Moriyama S, Arai S, Morino S, Takanashi S, Arashiro T, Suzuki M, Matsuzawa Y, Kato K, Hasegawa M, Koshida R, Kitaoka M, Ueno T, Shimizu H, Yuki H, Takeda T, Nakamura-Uchiyama F, Takasugi K, Iida S, Shimada T, Kato H, Fujimoto T, Iwata-Yoshikawa N, Sano K, Yamada S, Kuroda Y, Okuma K, Nojima K, Nagata N, Fukushi S, Maeda K, Takahashi Y, Suzuki T, Ohnishi M, Tanaka-Taya K.

Glob Health Med. 2023 Feb 28;5(1):5-14. doi: 10.35772/ghm.2022.01060.

2) Vaccination with short-term-cultured autologous PBMCs efficiently activated STL-1-specific CTLs in naturally STL-1-infected Japanese monkeys with impaired CTL responses.

Hasegawa A, Murata M, Fujikawa T, Katagiri K, Nagano Y, Masuda T, Kuramitsu M, Nakajima S, Fujisawa JI, Okuma K, Grover P, Kidiga M, Akari H, Kannagi M.

PLoS Pathog. 2023 Feb 2;19(2):e1011104. doi: 10.1371/journal.ppat.1011104.

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