

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。そのため、血液製剤は有限であるとともに、血液を介して病原体を伝播させるというリスクがあるという特徴を有している。特に、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の新興感染症の影響により、採血事業に大きな影響が出たため、本研究班としてもこれまで既感染回復者やワクチン接種者への迅速な対応が必要不可欠であった。令和5年度の本研究では、昨年度に引き続き、採血事業に影響を及ぼし続けている新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策に加え、以下に示す採血事業に関する基準等について、最新の知見・状況を踏まえ検討を行った。①COVID-19の5類感染症移行に伴う新型コロナウイルス既感染者の採血制限の見直し、②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、④献血の採血基準の見直し、⑤輸血歴による献血制限の変更、⑥非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討について、現状の考え方を議論しまとめた。①～③については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で本研究班の意見として説明し、提言や報告を行った。

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：

生田 克哉 日本赤十字社・北海道ブロック血液センター・部長
 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 太田記念病院・臨床検査科・医師
 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・センター長
 八橋 弘 長崎医療センター・肝臓内科・院長
 朝比奈靖浩 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
 中嶋 伸介 関西医科大学・医学部・助教

血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護等に係る対策を実施している。

少子高齢化により献血可能人口が減少しており、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。また、血液を介するウイルスからの安全性確保をなお一層図る必要があるとともに、国際化に伴い海外との人の往来の増加により、デングウイルスやジカウイルス、ウエストナイルウイルス等、海外で流行している感染症が国内で発生し、血液製剤に混入するリスクの増加が懸念されている。

このような状況の中、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(血液法)の改正に伴い、先行研究では、採血等の規制緩和や新たな採血事業者の参入に向けて、国内外の状況を調査し、献血者の保護を図り、血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための健康診断基準や問診項目に関する研究を実施した。また、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)対策として、血液製剤の安全性や既感染回復者・ワクチン接種者の献血制限等について検討を行い、意見を取りまとめて提言した。

そこで本年度は、昨年度に引き続き、採血事業に影響を及ぼし続けているCOVID-19への対策に加え、採血事業に関する基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行った。

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。そのため、血液製剤は有限であるとともに、血液を介して病原体を伝播させるというリスクがあるという特徴を有している。日本国内においては、血液法および薬機法等に基づき、日本赤十字社が献血者からの採血、献血血液の検査、輸血用血液製剤や原料血漿の製造や供給を担っており、

B. 研究方法

①COVID-19が新型インフルエンザ等感染症から5類感染症に移行したことから、これに伴う新型コロナウイルス既感染者の採血制限について見直すために、COVID-19の知見や海外の採血制限の設定を調

査した上で検討を行った。このための班会議を開催した。今後の見直しのタイミングや方向性についても海外の動向も踏まえて検討した。

②変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限について、わが国では 2009 年の国の通知で海外地域別の滞在期間による vCJD 関連の献血制限が決定されて以降、一度も見直しされていない。近年海外においてこれまでの知見やリスク評価に基づき採血制限の撤廃や緩和が進んでいるため、わが国における見直しについて班会議において検討した。

③男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限について、現在 LGBT に対する社会の理解や検査法の進歩から見直しが進んでいる。海外では個別リスク行為による後天性免疫不全ウイルス(HIV)感染リスクが評価され、各国ではこの結果に基づき、近年献血受け入れ基準が変更された。わが国の MSM に関する問診項目の見直しについて班会議を開催して検討した。

④献血の採血基準の見直しについて、将来的に新規採血事業者が参入してくることも見据えて、議論していく必要がある。先行研究において、採血事業に関する基準等について検討を行い、国内外の状況を調査し、献血者の保護を図り、血液からの病原体の伝播のリスクを低減させるための健康診断基準や問診項目に関して取りまとめられた。引き続き、国内外の状況を改めて整理し、採血量や採血頻度等について議論した。

⑤輸血歴による献血制限について、1995 (平成 7) 年以降、未知のウイルス等の存在を考慮し輸血歴のある人からは採血を行わないとされている。輸血で感染するウイルス等のリスクが判明していることや、感染症に対する検査精度も上がってきており、輸血の安全性は高まっていることから、輸血歴による献血制限の変更について検討を行った。

⑥特定のフィブリノゲン製剤等により C 型肝炎を発症した人については、「特定フィブリノゲン製剤及び特定血液凝固第 IX 因子製剤による C 型肝炎感染被害者を救済するための給付金の支給に関する特別措置法(特措法)」に基づき、給付金等が支給されているほか、平成 20 年 1 月 15 日に全国原告団・弁護士団と国(厚生労働大臣)が調印した基本合意書において、恒久対策及び薬害再発防止対策について、国(厚生労働省)は、原告・弁護士団と継続的に協議する場を設定することとされている。この協議の中で、原告・弁護士団から、特措法の対象外の製剤投与歴のある C 型肝炎症例に関する調査が求められたため、検討を行った。

なお、①～③の班会議でまとめた意見や提言は、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で説明し報告した。

C. 研究結果

1. COVID-19 の 5 類感染症移行に伴う新型コロナ

ウイルス既感染者の採血制限の見直しについて

COVID-19 については、令和 5 年 5 月 8 日から、感染症法上の位置づけが「新型インフルエンザ等感染症」から「5 類感染症」となり、現時点においては、病原性が大きく異なる変異株の発生といった、特段の事情は生じていない。一方、変異株への対応など、引き続き、知見の収集等が行われている。COVID-19 罹患者の採血制限の期間について、これらの状況を踏まえ、評価を行う必要がある。

そこで、令和 5 年 7 月 21 日および 10 月 16 日に班会議を開催し評価したところ、以下の理由から、COVID-19 発症後の採血制限の期間を症状消失後 4 週間から 2 週間に変更する案がまとめられた。

- ・新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)の PCR 陽性となった血液の受血者に感染が認められたという報告は日本を含めてなく、当該受血者の血液からもウイルスは分離されていない。
- ・米国、カナダ、英国、オーストラリア等の海外の規制当局が設定した採血制限期間は 7～14 日が多く、日本より短い。
- ・今後新たな知見が認められた場合には、採血制限の期間について適切なタイミングにて評価することが望ましい。

これらを踏まえ、COVID-19 罹患者の採血制限について、症状軽快(無症候の場合は陽性となった検査の検体採取日)から 2 週間と変更する。また、今後の評価については、新たな知見が得られた場合等に、必要に応じて行うこととしてはどうか、との意見が出された。

<新型コロナウイルス感染症(COVID-19)既感染者の採血制限(案)>

新型コロナウイルス感染症に感染した者については、症状軽快(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

※新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の採血制限については、新たな知見が得られた場合等に、必要に応じ、評価を行うものとする。

2. vCJD に関する採血制限について

vCJD は、牛海綿状脳症(BSE)に感染した牛由来の肉等を経口摂取することで感染するが、潜伏期の感染者からの輸血による感染と考えられる事例も報告されている。そのため日本では、2000 (平成 12) 年から、海外地域別の滞在期間に基づき、献血を制限※している。

vCJD の診断用血液検査は未だ無いが、国内での vCJD の発生は英国滞在歴のある 1 件のみである。また、英国における発症者数は当初推定された数に比較して少ないことや、時間経過とともに発症者が激減しこの 8 年間(推定潜伏期間)はいないこと等により vCJD の発生リスクが低下するなか、国内外で BSE 対策の見直しが行われ、諸外国では献血制限の見直しが行われている。

※採血時の欧州等滞在歴による献血制限の見直しについて（平成 21 年 12 月 11 日付通知）により、BSE の原因となる肉骨粉が英国で使用された時期（1980（昭和 55）年から 1996（平成 8）年）や vCJD の発生状況を踏まえ、現在は英国ほか 38 カ国の滞在者について、滞在時期等に応じた献血制限を実施。

令和 5 年 7 月 21 日および 10 月 16 日に開催された班会議で示された主な知見や意見は以下の通りである。

- ・ヒトプリオンタンパク質には多型性がある。英国で発症が確認された vCJD 患者は、1 名（MV 型）を除いて全て MM 型であり、孤発性 CJD 患者も MM 型が多い。そのため、MM 型はプリオン病に高感受性があると考えられている。このことから MM 型の比率が 90%以上である日本人は高感受性と言える。

- ・BSE 発生頭数は 1992 年にピークとなり、vCJD 発症者は 2000 年にピークとなったことから 潜伏期は 8 年程度と推定されている。

- ・日本は国内感染での vCJD 発症例はないことから、主たるリスクは流行国での滞在歴である。

- ・輸血による vCJD 感染リスクは、主たる発生国の英国において詳細に検討されており、英国においても輸血による vCJD 感染は 2006 年、輸血以外の vCJD 発症は 2016 年を最後に確認されていない。当初の予測よりも輸血による感染のリスクが非常に低いことが判明し、英国では輸血感染リスク低減策のうち国内採血の血漿製剤の小児等への利用制限および血漿分画製剤の原料血漿の利用制限を撤廃した。

- ・米国は英国のリスク評価に基づき、また、オーストラリアは独自のリスク評価に基づき、欧州渡航歴による献血制限を 2022 年に撤廃した。

- ・日本は 2009 年の国の通知で vCJD 関連の献血制限が決定されて以降、一度も見直しされていない。

- ・まず米国とオーストラリアで用いられた数理モデルを研究することとしてはどうか。

以上から、英国以外は vCJD に関する採血制限を撤廃する方向性は同意された。日本の安全性の評価方法については、引き続き議論していくこととされた。

3. MSM に関する採血制限について

男性同士の性交渉による HIV の感染リスクを踏まえ、不特定の異性または新たな異性との性的接触歴や、男性同士の性的接触歴のある人(MSM)等からの献血を制限している。

諸外国では、特定のパートナーによる男性同性間の性的接触歴のある人等の献血を受け入れる動きがある。

日本における現在の献血前の問診では、男性同性間の性的接触の有無を複数問診項目の中で確認しているが、特定の男性同性間の性的接触者における事前確率は相対的に低く、不特定の男性同性間での性的接触を有する男性と性的接触がある女性における

事前確率は高いことを評価できていない。また、男性同性間の性的接触を HIV 感染に関連付けることへの批判がある。

令和 5 年 7 月 21 日および 10 月 16 日に開催された班会議で示された主な知見や意見は以下の通りである。

- ・LGBT（特に MSM）に対する各国の献血制限は、HIV や肝炎ウイルスの安全対策として導入された。

- ・「エイズの検査」という表現は今使わないので「HIV」に修正すべきではないか、また諸外国は MSM の献血問診を見直す方向で進めているが日本でも進める必要はないか。

- ・本邦でも性的マイノリティへの理解を深めるための「LGBT 理解増進法」が成立・施行され、諸外国では LGBT に対する社会の理解や検査法の進歩から献血制限の見直しが進んでいる。

- ・英国、米国、カナダ等で、(MSM というだけでなく) 個別リスク行為（性感染症罹患歴、薬物を使用したセックス、セックスワーカー、新たな/複数のパートナーとの性的接触）による HIV 感染リスクが評価された。その結果、新しい、もしくは複数のパートナーとのアナルセックスが感染リスクが高いことが分かった。

- ・各国ではこの結果に基づき、近年献血受け入れ基準を変更した。基準変更後のモニタリングにおいて、HIV 感染リスクの上昇はみとめられていない。

- ・性的接触歴に関する問診の見直しを行う場合に、事前確率が上がらないことは留意すべきである。

- ・現在の性的接触に関する問診は、複数問診項目のどれを選んだか分からない形になっており、詳細を確認するためのものとなっていない。

以上を踏まえ、問診項目の変更を検討する方向性は了承された。変更した場合の日本の献血血液の安全性にかかる評価については、引き続き幅広く議論していくこととされた。班としては以下の問診項目の変更案を検討した。

<日本の HIV 関連問診の見直し（案）>

問診 19「エイズ感染が不安で、エイズ検査を受けるための献血ですか」

→問診 19（見直し案）「HIV 感染が不安で、HIV 検査を受けるための献血ですか」

問診 20

6 か月以内に次のいずれかに該当することがありましたか

①不特定の異性または新たな異性との性的接触があった。

②男性どうしの性的接触があった。→6 か月以上同じ相手であっても不可

③麻薬、覚せい剤を使用した。

④エイズ検査（HIV 検査）の結果が陽性だった（6 か月以前も含む）。

⑤上記①～④に該当する人と性的接触をもった。

→問診 20（見直し案）

6 ヶ月以内に次のいずれかに該当することがありましたか。

- ①新たな、もしくは複数の人と性的接触があった。
- ②麻薬、覚せい剤（注射剤、経口剤、その他の摂取経路を含む）を使用した。
- ③HIV 検査の結果が陽性だった（6 ヶ月以前も含む）。
- ④上記①～③に該当する人と性的接触をもった。
- ⑤HIV 感染予防薬（事前投与の PrEP、事後投与の PEP 含む）を使用した。

4. 献血の採血基準の見直しについて

先行研究において、日本人の体格が欧米人並みに良くなってきた状況で、採血量を増やしていくことも考えておく必要があり、どのくらいの人数になるかシミュレーションをした。スモールスケールでの臨床研究の必要性が議論されていた。

令和 5 年 10 月 16 日に開催された班会議で示された主な知見や意見は以下の通りである。

- ・国際医療センターの論文より、COVID19 で重症あるいは中等症から回復後、3 か月以内の 173 名のドナーからアフェレーシスをしてプラズマを取った時に、12 例で有害事象が発生し、その半数が血管迷走神経反射(VVR)であった。

- ・米国の胸部外科学会の報告で、回復後 3 か月以内に十分健康が回復している例は 16% ぐらいしかない。

- ・各国でプラズマに関する基準が違い、特に頻度が非常に違うというレポートがある。レポートの中で頻度が高くなるとタンパク量が薄くなる、質が落ちると考察されている。

- ・VVR は体重や体格で起こるものではなく、2 回目以降の人は頻度が少なかったり、初回で若い方であれば強く出ることがある。

- ・全血採血、血漿採血を増加させる方法として、1 回の採血量を増やす、採血頻度を増やす、採血適格性を広げる等が考えられる。採血した血液の血液製剤としての適格性の拡大は不適性血液製剤の基準や、解凍後異物出現の許容範囲、保存期間の延長等が考えられる。

- ・ドナーの安全性は平常時はノーリスクで取らないといけませんが、緊急時は軽度の有害事象であれば、それをマネージメントできる体制でやっていく必要がある。

- ・緊急時献血は補液をする、別の採血法、認定採血医療機関（仮称）等を検討する必要がある。

- ・採った血液の有効利用を考えると、献血ルーム等の GMP に適応した所で採血する必要がある。現在でも体重が少ない方からは 12% 採っているもので、治療みたいな形で本人の了解を得て、体重が重い人も 12% まで増加してもよい。目的は分画製剤の国内自給を考えた時に血漿量を増やす必要がある。

- ・採血量を増加させることについて、ハード面的には不可能ではないが、バッグの改良、または別のバ

ッグを用意する必要がある。ドナーに負担をかけての前向きな臨床試験をやる強い動機付けが現時点ではない。

以上の議論から明らかとなった問題点や課題を整理し、血液法改正による、将来の新規採血事業者の参入を見据えて、今後も継続して議論していく必要がある。

5. 輸血歴による献血制限の変更について

令和 5 年 10 月 16 日に開催された班会議での主な説明や意見は以下の通りである。

- ・平成 7 年 7 月 1 日以降、未知のウイルス等の存在を考慮し輸血歴のある人からは採血を行わないとしている。

- ・各国の輸血歴による献血制限については、イギリス、スイス、フランスは不可、その他の国は輸血から数か月である。WHO は輸血から 1 年を推奨している。

- ・輸血で感染するウイルス等のリスクが判明していることや、感染症に対する検査精度も上がってきており、輸血の安全性は高まっている。

- ・輸血歴のある献血者に対して、献血制限期間を数年とることを条件に、永久不可の緩和が可能ではないか。

- ・通知では“六 輸血、移植医療及び再生医療等製品、同種由来の特定細胞加工物の投与を受けていないこと”と示されているので、輸血歴による献血制限を検討する際には、併せて移植医療及び再生医療等製品、同種由来の特定細胞加工物の投与についてのリスク評価も必要である。

今後も引き続き検討していくこととなった。

6. 非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎症例の検討について

特措法の対象外の製剤、所謂、非特定製剤の投与事実があった C 型肝炎については、厚生労働省としては非特定製剤投与と C 型肝炎ウイルス(HCV)感染の明確な因果関係は確認されていないとしてきているが、原告団・弁護団からの特に非特定製剤投与歴のある C 型肝炎 2 症例の調査をという求めに応じ、医学的・薬理的観点から評価の方向性をまとめる必要があった。そこで令和 6 年 2 月 16 日および 3 月 1 日に、症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、症例の肝障害の臨床経過について検討するために、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料をもとに以下に関する検討を行った。

①当該製剤に HCV が混入していた可能性及び不活化について（製剤の製法等の評価）

2 症例とも、提出された資料のみからは、当該製剤に HCV が混入していた可能性があるかを評価することは困難である。可能であれば、不活化工程を含めた当時の製剤の製法等について追加資料の入手が必要である。

②C型肝炎感染と当該製剤投与の関連について（評価における課題があればその課題提示）

2 症例とも、提出された資料（診療録）の検査データから、獲得性疾病の治療時に何らかの原因で明らかに急性の肝炎を発症し慢性肝炎に移行したことが伺えた。しかし、当該の非特定血液凝固因子製剤が投与された時期に、歯科処置を含む複数の医療行為がなされており、投与された当該製剤が明らかにHCV感染の原因である（HCV感染と関連がある）と評価することは不可能である（感染源・感染経路の同定は極めて困難）。

今後は、可能であれば、製造企業に同一ロットを投与された他の症例においても同様の肝障害等の副反応の報告が残されているか等の、当該製剤にHCVが混入していた可能性があるか否か（混入していたとしても不活化されていた可能性があるか否か）を評価できるような資料の入手を試み、それらをもとに引き続き検討を行う。

D. 考察

本研究において、COVID-19に関する献血制限の設定について検討を行うとともに、MSMに関する性的接触、及びvCJDに関する海外地域別の滞在期間の間診について見直しに向けた議論を行った。これらの見直しについては引き続き検討が必要である。また、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採血基準について検討したが、今後は課題や問題点を整理して進める必要がある。さらに、輸血歴による献血制限の見直しや、非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討も行ったが、さらに継続して議論する必要がある。

E. 結論

COVID-19の5類感染症移行に伴う新型コロナウイルス既感染者の採血制限期間等について見直しを行い、提言内容をまとめた。また、vCJDに関する採血制限、MSMに関する採血制限について、問診見直しに向けた検討を行った。以上については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で説明し、提言や報告を行った。さらに、献血の採血基準の見直し、輸血歴による献血制限の変更、非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例の検討についても議論したが、継続審議となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Diminished neutralizing activity against the XBB1.5 strain in 55.9% of individuals post 6 months COVID-19 mRNA booster vaccination:

insights from a pseudovirus assay on 1,353 participants in the Fukushima vaccination community survey, Japan.

Zhao T, Tani Y, Makino-Okamura C, Takita M, Yamamoto C, Kawahara E, Abe T, Sugiura S, Yoshimura H, Uchiyama T, Yamazaki I, Ishigame H, Ueno T, Okuma K, Wakui M, Fukuyama H, Tsubokura M.

Front Immunol. 2024 Mar 18;15:1337520. doi: 10.3389/fimmu.2024.1337520.

2) Raman Fingerprints of SARS-CoV-2 Omicron Subvariants: Molecular Roots of Virological Characteristics and Evolutionary Directions.

Pezzotti G, Ohgitani E, Fujita Y, Imamura H, Pappone F, Grillo A, Nakashio M, Shin-Ya M, Adachi T, Yamamoto T, Kanamura N, Marin E, Zhu W, Inaba T, Tanino Y, Nukui Y, Higasa K, Yasukochi Y, Okuma K, Mazda O.

ACS Infect Dis. 2023 Nov 10;9(11):2226-2251. doi: 10.1021/acsinfedis.3c00312.

3) Efficacy of convalescent plasma therapy for COVID-19 in Japan: An open-label, randomized, controlled trial.

Saito S, Kutsuna S, Akifumi I, Hase R, Oda R, Terada J, Shimizu Y, Uemura Y, Takamatsu Y, Yasuhara A, Shiratori K, Satake M, Sakamoto N, Miyazaki Y, Shimizu H, Togano T, Matsunaga A, Okuma K, Hamaguchi I, Fujisawa K, Nagashima M, Ashida S, Terada M, Kimura A, Morioka S, Matsubayashi K, Tsuno NH, Kojima M, Kuramitsu M, Tezuka K, Ikebe E, Ishizaka Y, Kenji M, Hangaishi A, Mikami A, Sugiura W, Ohmagari N, Mitsuya H.

J Infect Chemother. 2023 Sep;29(9):869-874. doi: 10.1016/j.jiac.2023.05.012.

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