

厚生労働科学研究費補助金
(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

新興・再興感染症流行時の血液製剤の安全性確保のための研究

研究分担者 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
研究協力者 関 洋平 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
研究協力者 野島 清子 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官
研究協力者 櫻木 小百合 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官
研究協力者 栗林 和華子 国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 主任研究官

研究要旨:

血液製剤における HIV, HCV, HBV 等の既知のウイルス安全性に関しては、日本赤十字社による献血血液における高感度な抗体・抗原検査、個別核酸増幅検査の導入や血漿分画メーカーにおける製造工程中における病原体の除去・不活化処理の導入により、感染リスクが低下し、高い安全性が確保されている。しかし血液製剤はヒトの血液を原材料としているため、未知の病原体の混入リスクがあり、また新興・再興感染症に関しては無症候ドナーからの献血・輸血により感染する可能性があるため、献血血液の安全性を確保するためには、情報収集・リスク分析・新規病原体検出法開発・血中動態解析・製造工程中での不活化評価に基づくリスク評価を迅速に行える体制の構築が必要である。

そこで本研究課題では、国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所 (NIID) と日本赤十字社で協力体制を構築し、定期的な情報収集・リスク評価体制を構築するとともに、血中動態・血液製剤の製造工程中での不活化評価による迅速リスク評価法を確立することを目的とした

情報収集とリスク分析に関し 2024 年度は国内・国外で発生している感染症に関し、ProMED Mail 等の情報に基づき、WHO のサイト、CDC、ECDC、各保健機関のサイトを適宜確認し、また論文報告されているものに関しては、内容を精査した。また国内感染症発生動向も注視し、国内で発生している感染症についても検討した。2024 年度は SARS-CoV-2 の 5 類移行に伴い、人流の流れが再開し、様々な新興・再興感染症のアウトブレイクが世界で確認された。Mpox の Clade 1b のアフリカ地域以外の欧州・アジアにおける輸入症例の増加に加え、デング熱の感染者数の増加、米国における乳牛の H5N1 感染事例の増加、麻疹の拡大、ブラジルにおけるオロプーシェ熱のアウトブレイクが確認された。特に、オロプーシェウイルスは垂直感染を示唆する論文報告に加え、米国・欧州への輸入症例もあり、FDA も注意情報を喚起し、米国輸血細胞治療学会 (AABB) も FACT SHEET を更新し、注視している。

血中動態に基づく迅速リスク評価法の開発に関しては、モデルウイルスとしてワクチニアウイルス (LC16m8 株) を用い、定量的評価のためのリアルタイム PCR を用いた核酸検査法の確立及びウイルス力価測定法を確立し、日本赤十字社より供与された全血を用いて予備実験を 2 回実施し、得られたデータの解析を進めている。

A. 研究目的

血液製剤における HIV, HCV, HBV 等の既

知のウイルス安全性に関しては、日本赤十字社による献血血液における高感度な抗体・抗

原検査、個別核酸増幅検査の導入や血漿分画メーカーにおける製造工程中における病原体の除去・不活化処理の導入により、感染リスクが低下し、高い安全性が確保されている。しかし血液製剤はヒトの血液を原材料としているため、未知の病原体の混入リスクがあり、また新興・再興感染症に関しては無症候ドナーからの献血・輸血により感染する可能性があるため、献血血液の安全性を確保するためには、情報収集・リスク分析・新規病原体検出法開発・血中動態解析・製造工程中での不活化評価に基づくリスク評価を迅速に行える体制の構築が必要である。特に国外で発生したパンデミックに対しては感染者由来検体を用いて評価することが困難であり、文献等に基づいたリスク評価が主体となるため、迅速性に欠けるという課題があった。

そこで本研究課題では、国立健康危機管理研究機構 (JIHS) 国立感染症研究所 (NIID) と日本赤十字社で協力体制を構築し、定期的な情報収集・リスク評価体制を構築するとともに、新興・再興感染症等によるパンデミック発生時に該当病原体の血中動態を明らかにし、血液製剤への混入リスクを定量的に評価する迅速リスク評価法の確立を行うこととした。

B. 研究方法

1. 情報収集・リスク評価体制構築

WHO や CDC、各地域の感染症研究組織等や論文等から新興・再興感染症等の情報を集め、リスクを評価し、関係行政機関に情報提供を行うと共にリスクが高い感染症に対しては、市販されている検査法の評価を行うとともに、必要に応じ、血液から高感度に病原体遺伝子を検出できる方法を開発することを目的とした。また研究開始と同時に国内・国外で発生してい

る感染症に関し、ProMED Mail 等の情報に基づき、WHO のサイト、CDC、ECDC、各保健機関のサイトを確認し、また論文報告されているものに関しては、内容を確認した。

また、国内感染症発生動向も確認し、国内で発生している感染症についても検討した。

2. 新興・再興感染症迅速リスク評価法の開発

血液製剤の原料となるヒト由来の全血に標的ウイルスをスパイクし、その後の処理工程において得られる赤血球、血小板、白血球および白血球の各分画中におけるウイルスの分布を定量的に解析するとともに、感染性の有無の評価することで、各分画ごとのウイルス保持性および感染リスクを評価する手法の確立を行う。

(倫理面への配慮)

特になし。

C. 研究結果

1. 情報収集・リスク評価体制構築

2024 年度 感染症動向

新型コロナウイルス

2024 年度も SARS-CoV-2 の様々な変異株が発生した。JN.1 系統とその亜系統が主流であったが KP.2 や KP.3 系統の感染者数が一過性に増加したが減少、亜系統のうち KP.3.1.1 と LB.1 系統の感染者が増加した。KP.3.1.1 と XEC の感染者が増加し主流となったが、KP.3.1.1 系統は減少し、新規に VUM に加わった LP.8.1 系統が増加している。JN.1 系統の亜系統である KP.1.1.3 から進化したウイルスで、スパイクタンパク質にある複数の変異の内、V445R 変異は、ウイルスの伝播性の増加に寄与する可能性が示唆されている。2025 年 3 月時点で WHO の指定する変異株

VOI は JN.1 , VUM は KP.3, KP.3.1.1, LB.1, XEC, LP.8.1 となっている。いずれも既存の亜系統と比較して公衆衛生的なリスクに変化はないと考えられ、献血血液に影響するような性状変化も認められなかった。

韓国におけるマラリアアウトブレイク

韓国ではマラリアの発生増加し、2024 年 1 月～5 月にかけて感染者 100 名を超え、5 月だけで 66 人が報告され、高陽市ではマラリア注意報が発出された。感染事例は三日熱マラリアが 8 割をしめ、兵隊の感染率が 19-49%と高かった。日本では 1955 年移行国内報告はなく、媒介蚊のサーベイランスでもマラリア原虫の保有は報告されていない。媒介蚊であるシナハマダラカも人口密集地では生息しておらず、日本で輸入例による感染する可能性は低いと考えられる。

エムボックス

Mpox に関してはコンゴ民主共和国東部で新たなクレード(Clade 1b)が急速に拡大し、これまで報告のなかった近隣諸国でも検知され、2024 年 8 月 14 日 WHO 事務局長より「国際的に懸念される世界的な公衆衛生上の緊急事態(PHEIC)」が宣言された。その後、8 月にスウェーデンとインドで、9 月にタイ、11 月に米国で Clade 1b の輸入症例が確認され、以降、欧州諸国、中国、アラブ首長国連邦で DRC やウガンダからの輸入症例と考えられるクレード 1b 感染事例が報告されている。渡航歴のない症例も確認されているが、ほぼ家庭内接触者あるいは初発症例者との接触者であり。

またタイでは Mpox 発症前のドナー血液から MPXV DNA が検出され、ドナー由来の血小板製剤を輸血されたレシipientからは輸血後1ヶ月間、MPXV DNA は検出されず、発症もしなかった事例が Emerg Infect Dis 誌に掲載され、Mpox 陽性者からの初の輸血事例が発生した。輸血による感染は起こっておらず、引き続き、輸血による感染リスクは低いと考えられるものの、無症候の方からの献血、そして輸血事例は起こりうるということが確認され、引き続き、体制強化が求められる。

我々は、昨年度、既に献血血液における検査体制を構築し、関連機関との連携体制を構築している。

ジカウイルス

2024 年 1 月～12 月末までに、インドのマハラシュトラ州で 140 例のジカウイルス病(ZVD)のアウトブレイク症例が報告されている。過去には数例程度であったが、2023 年に 18 例を報告し、増加している。

デング熱

全世界においてデング熱の発生報告数が増加している。2024 年度は WHO の Global Dengue Surveillance によると症例報告数は 532 万、死亡者は 8,000 名、重傷者は 45,000 例となっている。90 カ国から報告され、WHO のリスク評価でも High となり、緊急対応グレードも G3 となっている。2024 年は南米が最も多い(238 万例)が、インドネシア、バングラディッシュ、ネパールでも増加している。アフリカ地域でも 13 カ国から報告がある。欧州では輸入症例が大半で、イタリア、フランス、スペインが主要国となっている。

オロブーシェ熱

現在、ブラジルをはじめ南米でオロブーシェ熱の発生が増加し、問題となっている。オロブ

ーシェ熱は節足動物媒介性感染症で、発熱、頭痛、筋肉痛等を引き起こす。潜伏期間は吸血後 3 日から 8 日で、症状の持続期間は通常 2 日から 7 日で約 60%の感染者が軽快化する一方、臨床症状の再発が認められるのが特徴である。原因ウイルスは *Peribunyaviridae* 科 *Orthobunyavirus* 属 *Oropouche virus* (OROV)で、80 から 120nm のエンベロープを有したマイナス鎖 Single Strand RNA ウイルスである。1 型から 4 型までの遺伝型が存在し、現在ブラジルと南米で大量発生しているウイルス型は殆どが 1 型である。

以前より散発的な発生が報告されていたが、2023 年～2024 年にかけて感染者が増加し、特に 2024 年末から 2025 年にかけては流行国のブラジルで昨年度比 74%増と増加し続けている。2024 年度は 16,239 例で、死亡が 4 例報告されている。輸入症例が多数報告されており、米国で 108 例、カナダで 2 例、欧州で 30 例となっている。また、近年、垂直感染事例が報告され、確定例で 4 例、先天異常が 1 例となっており、調査中のものも数十件程ある。また、脳脊髄液から OROV ゲノムが検出されており、ZIKV との類似性も懸念されている。また発症 16 日目の精液からウイルスが分離、感染後 58 日目の精液からは RNA が検出された論文が 2024 年 12 月の EID 誌にて発表され、性感染の可能性も示唆されている。

このような状況を受け、FDA は 2024 年 9 月にオロブーシェ熱と輸血に関する重要情報、11 月にオロブーシェ熱と移植に関する重要情報を発出。また AABB は 8 月 20 日に暫定版の、11 月 4 日に最終版の Fact Sheet を発行した。

現時点では輸血による感染症は報告されていない。FDA 承認の体外診断薬等はないのが現状で、検査系の立ち上げが求められる。日本

でも感染症法における届出対象疾病ではないため、感染研の病原体検出マニュアルが整備されていない。

ただし、エンベロープウイルスですので、次亜塩素酸ナトリウムや、過酸化水素、過酢酸、エタノール、熱、ガンマ線照射などで不活化されることから、輸血用血液製剤や血漿分画製剤においては製造工程中の不活化により問題となることは低いと考えられる。

鳥インフルエンザ

H5N1 に関しては、ヒト感染例は 2025 年 1 月現在、2003 年以降累計で 967 例、死亡は 465 例となっており、H5N2 は 2024 年にはメキシコで感染死亡例が 1 件、H5N6 に関しては 37 例の死亡を含む 93 例のヒト感染事例が、H9N2 に関しては 1 例の死亡を含む 151 例が報告されている。基本は病死した鳥や H5N1 汚染環境での接触が原因であり、ヒト-ヒト感染は発生しておらず、感染の可能性は低いと考えられる。

その一方で鳥インフルエンザの哺乳類への感染事例は年々増加し、また発生地域も拡大しており、26 ヶ国で 48 種類以上の哺乳類で感染が報告されている。また 2024 年 2 月に米国で発生した乳牛への感染事例が拡大し、2025 年 1 月時点で 16 州、928 群のウシ、ヒトは 4 州で 40 例の感染が報告されている。ヒトでは目の症状、咳などの上気道症状が報告されている。ウシでの症状は軽いが、有症牛のミルクを摂取した猫が死亡するケースも報告され、ミルクと乳腺でウイルス RNA が大量に検出されている。ウシ以外の哺乳類への感染も増加しており、中にはネコやイエネズミを始め、キツネ、アライグマなど都市動物も多数含まれている。現状ではヒト-ヒト感染のリスクは低いですが、哺乳類から哺乳類への種を超えた伝播が示唆され、哺乳

類間でのウイルス伝播の可能性に関する懸念が生じるものと考えられる。

2. 新興・再興感染症迅速リスク評価法の開発

モデルウイルスとしてワクチニアウイルス (LC16m8 株) を用いた検討を進めている。これまでに定量的評価のためのリアルタイム PCR を用いた核酸検査法の確立及びウイルス力価測定法を確立し、日本赤十字社より供与された全血を用いて予備実験を 2 回実施し、得られたデータの解析を進めている。

D. 考察

1. 情報収集・リスク評価体制構築

2024 年度は SARS-CoV-2 に続き、さまざまな感染症アウトブレイクが確認された。特にエムボックスは Clade1b の輸入症例の増加、タイでの輸血事例をみると、引き続き監視・対策の強化が求められる。一方、ZIKA やデングに関しては既に対策が講じられており、スクリーニング体制が整備されているが、オロプーシェ熱に関しては、適切な対応が求められると想定される。

2. 新興・再興感染症迅速リスク評価法の開発

今後、この結果に基づいて評価方法の改善・向上を図り、次年度には Mpox ウイルスやデングウイルスなど、現在世界的な流行が見られるウイルスを対象とした応用実験へと展開する予定である。第二のアプローチとして、蛍光標識を施したシュードタイプウイルスを用いた追跡実験系の確立を計画している。パンデミック発生時に複製可能なウイルスの入手に時間を要する場合でも、配列情報はより早期に入手できると考えられる。そこで、GISAID 等から取得したウイルススパイクタンパクの配列情報を基にシュードタイプウイルスを作製し、これを用いて血液

の各分画に対する感染性を評価することで、原因ウイルスの血液製剤への混入リスクを迅速かつ安全にスクリーニングすることを目的としている。現在はレンチウイルスをベースとするシュードタイプウイルスの設計・構築を進めており、次年度には全血サンプルを用いた感染性評価を実施する予定である。

E. 結論

2024 年度は SARS-CoV-2 が 5 類感染症に移行した中で、様々な感染症が流行した。特に、海外でのデングやジカ熱の発生状況は、輸血による感染リスクがあるので、懸念されるところである。また、インフルエンザ対策等を鑑みると、本研究分担で進められている動物での実態調査を行い、適宜リスク評価することが望ましいと考えられる。またオロプーシェウイルスのような新興のウイルスも注視が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Choi CW, Choi Y, Maryuningsih YS, Shin JH, Chantarasomchinn P, Mizukami T, Ng SW, Thi DL, Ramondrana D, Dimapilis GN, Sohn KH, Roh HS, Koh HJ, Lee W, Kim YH. Report of the Ninth Asian National Control Laboratory Network meeting in 2024, with a focus on regional harmonization of regulatory systems to prepare for cross-border transfer of plasma. *Biologicals*. 2025; 90: 101823.

- 2) Hiraga K, Tezuka K, Nagata K, Koh KR, Nakamura H, Sagara Y, Sobata R, Satake M, Tanio M, Hasegawa H, Saito M, Miura K, **Mizukami T**, Hamaguchi I, Kuramitsu M. Development of a novel multiplex digital PCR-based method for the detection of HTLV-1 proviral deletion. **J Virol Methods**. 2025; 332: 115071.
 - 3) Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I, Akari H, **Mizukami T**. Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study. **Virol J**. 2024; 21: 166.
 - 4) Kidiga M, Murata M, Grover P, Ode H, Iwatani Y, Seki Y, Kuramitsu M, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Hayashi S, Yasunaga JI, Matsuoka M, **Mizukami T**, Akari H. Identification of occult STLV-1 infection in Japanese macaques. **J Infect Dis**. 2025: jiaf120.
 - 5) Grover P, Murata M, Kidiga M, Hayashi S, Ode H, Iwatani Y, Morimoto M, Natsume T, Kaneko A, Yasunaga JI, Matsuoka M, Kuramitsu M, Seki Y, **Mizukami T**, Akari H. Identification of natural remission of mother-to-child retroviral transmission. **J Infect Dis**. 2025: jiaf064.
 - 6) 野島清子, 関洋平, 水上拓郎. 人免疫グロブリン製剤の歴史と品質確保 ファルマシア 60 巻 6 号: 543-547, 2024
1. **Mizukami T**. Recent Updates and Future Prospects for National Lot Release Systems in Japan. Asian National Control Laboratory Network Meeting 2024, Global Bio Conference (GBC) 2024, September 5th 2024, Seoul, Korea. 海外, 口演
 2. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A, Nakakido M, Nasu T, Uchimar K, Tachikawa A, Matano T, **Mizukami T**, Watanabe T, Tsumoto K, Nakano K. Development of an antibody-drug conjugate targeting CADM1 in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第 86 回日本血液学会学術集会, 口頭
 3. 中野和民, 田部亜季, 高橋良明, 由井杏奈, 中木戸誠, 那須智博, 内丸薫, 立川愛, 俣野哲朗, **水上拓郎**, 渡邊俊樹, 津本浩平. CADM1 を標的とした抗体医薬の可能性. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, シンポジウム・口頭
 4. 手塚健太, 平賀孔, 上村(鎌田) 麻実, 池辺詠美, 浜口功, **水上拓郎**. ヒト型感染受容体遺伝子導入マウスを用いた新規 HTLV-1 感染症モデル. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭
 5. 平賀孔, 手塚健太, 長谷川寛雄, 斎藤益満, **水上拓郎**, 浜口功, 倉光球. Multiplex-digital PCR 法による ATL 検体のプロウイルス欠失評価. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭
 6. キディガ モーリオン, Grover P, Hayashi S, Yanagawa Y, Kaneko A, Morimoto M,
2. 学会発表

Natsume T, Mizukami T, Akari H.
Evaluation of STLV-1 in semen of
infected Japanese macaques (JMs).

2024 年 11 月 8 日-10 日, 東京, 口頭

7. 上村麻実, 手塚健太, 池辺詠美, 平賀孔,
水上拓郎. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型
(HTLV-1) の経胎盤移行モデル確立の試
み. 第 11 回日本 HTLV-1 学会, 2024 年
11 月 8 日-10 日, 東京, ポスター
8. Tanabe A, Takahashi Y, Yui A ,
Nakakido M, Nasu T, Umemura M,
Tezuka K, Uchimaru K, Utsunomiya A,
Matano T, Mizukami T, Watanabe T,
Tsumoto K, Nakano K. Development
of an Antibody-Drug Conjugate
Targeting CADM1 in Adult T-Cell
Leukemia/Lymphoma. 66th ASH Annual
Meeting & Exposition 2024, San
Diego,CA.USA, 海外・口頭
9. 水上拓郎. 生物学的製剤の品質管理試験
の見直しについて～血液製剤の検定のあ
り方と異常毒性否定試験の生物基からの
削除～. 第 21 回医薬品レギュラトリーサイ
エンスフォーラム. 2024 年 12 月 10 日, 東
京, シンポジウム・口頭

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。