

厚生労働行政推進調査事業補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)
総合研究報告書

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。血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護を大原則に、本研究では血液製剤の取り扱いについて、以下の課題を、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国内発生エムボックスに関する採血制限、④COVID-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、⑤変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)に関する採血制限、⑥男性間性交渉者(MSM)に関する採血制限、⑦献血の採血基準の見直し、⑧輸血による献血制限の変更。また、以下については原告・弁護団からの求めに応じ、当時の医療記録や関連企業から提供を受けた資料に基づき、班会議で調査を行った。⑨非特定血液凝固因子製剤投与に係る C 型肝炎例の検討について。

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
 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・肝臓内科・名誉院長
 朝比奈靖浩 東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・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
 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。本研究班では、血液製剤の安定供給、安全性の向上、献血者の保護という大原則のもと、血液製剤等に係る遡及調査ガイドラインの見直しや、様々な感染症の採血事業への影響を評価し、適切な採血事業体制の構築を目指した。

B. 研究方法

研究期間を通じて、主に以下の事項について班会議を開催し、国内外の最新の知見や動向、関連資料などを収集・参考しながら議論および検討を重ね、必要に応じて提言を行った。なお、議論および検討内容の詳細については、該当する年度の報告書を参照されたい。

- 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 年度)
- 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 (令和 4・6 年度)
- ③ エムボックスに係る安全対策について (令和 4 年度)
- ④ 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 (令和 5 年度)
- ⑤ 献血の採血基準の見直しについて (令和 5 年度)
- ⑥ vCJD に関する採血制限について (令和 5・6 年度)
- ⑦ MSM に関する採血制限について (令和 5・6 年度)

- ⑧ 輸血による採血制限について(令和5・6年度)
また、以下については原告・弁護団からの求めに応じ、当時の医療記録や関連企業から提供を受けた資料に基づき、班会議で調査を行った。
- ⑨ 非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例について(令和5・6年度)

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

本遡及調査ガイドラインの一部改正(案)について班会議で検討した結果、主な改正内容は次のとおりとなった。

- (1)HBV、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。

- (2)E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

a. 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。

b. 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。

c. 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

SARS-CoV-2については、本研究期間内に国内で新たに3種類のワクチンが承認された。それぞれについて令和4年度および6年度に知見の収集・整理を行い、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結果、次のとおりとなった。

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。

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。

Meiji Seikaファルマ社製のレプリコンワクチン(コスタイベ筋注)については、他のmRNAワクチンと同様に、採血制限の期間を「接種後48時間」とすることで問題ない旨の意見を取りまとめた。

- ③ エムボックスに係る安全対策について

エムボックスは令和4(2022)年に世界的に流行があり、同年7月に国内第1例の患者が報告された後も感染者が増加したことを受け、エムボックス患者等(疑い例を含む)及びエムボックス既感染者からの採血、エムボックス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、同年に班会議を開催し検討した。その結果、当面エムボックス既感染者からは採血を行わないこと、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こと、必要に応じて遡及調査を行うこと等が総意として得られた。

- ④ 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

令和5年5月8日より、COVID-19の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」となった。これを受けて、班会議では、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週間に変更することで総意が得られた。今後は、新たな知見が得られた場合等に、必要に応じて検討を行う予定である。

- ⑤ 献血の採血基準の見直しについて

日本人の体格が欧米人並みになってきた状況で、献血時の採血量を欧米諸国の水準まで増やしていくことについて先行研究をもとに検討を行った。班会議では国外における有害事象や国内の血液製剤との

基準の違い、国内で採血量を増量した場合のハード面・ソフト面における課題等が指摘された。これらを整理し、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。

⑥ vCJDに関する採血制限について

研究班においては、当該分野の専門家である宇都宮保健所の中村好一先生にご協力いただき、米国食品医薬品局FDAとオーストラリア保健省薬品・医薬品行政局TGAが行った数理モデルを用いた輸血によるvCJD感染リスク解析の評価を実施した。その結果、日本独自の数理モデルを用いた日本のリスク解析が必要であると考えられたので、「日本人英国渡航歴者の献血からのvCJD感染リスクに関する推計」を実施したところ、英国滞在歴も含めて、vCJDに関する献血制限を国内では撤廃する方向で総意が得られた。但し、vCJD関連の制限撤廃の実現には、問診通知の輸血歴の項目の改定や日赤のシステムの大規模改修のほか、関連部署との調整などが必要であり、今後の課題とされる。

⑦ MSMに関する採血制限について

諸外国では、男性同性間の性的接触歴があっても特定のパートナーとの間のみ等の場合は、献血を受け入れる動きがある。英国、米国、カナダ等では、単にMSMというだけでなく、個別リスク行為による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は感染リスクが高いことが分かった。

これらを検討した結果、HIVの関連問診の必要箇所を修正することで研究班としての総意は得られた。今後、採血時の関連問診項目に具体的な個別リスク行為を加える場合の文言等を含め、慎重な検討を要する内容を伴うことから、研究班においては、次年度以降も継続して議論していく方針となった。

⑧ 輸血歴による採血制限について

本件については血液問題検討会の報告書から30年近くが経過しており、輸血用血液や分画製剤の安全性に係る考え方を見直す時期にきている。諸外国の輸血歴による献血制限で問題とされている、マラリアやシャーガス病については問診の項目に含まれており、さらにシャーガス病については選択的検査も行われているため、対策は済んでいる。また、CJDについては日本国内のvCJDのリスクは非常に低い。

これらを受け、研究班においては、海外で輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内でのみ輸血歴がある場合はWHOの方針に沿って1年間不可とすることで総意が得られた。

⑨ 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

本件では2症例について原告・弁護団から調査が求められた。班会議内で慎重に精査・議論を重ねた結果、2症例ともに、原告・弁護団から提出された資料からは、当該製剤にHCVが混入していた可能性を評価することは困難であり、企業からの追加資料や情報からも、当該製剤におけるHCVの混入あるいは不活化の有無を明確に判断することはできなかった。加えて、同一のロットの投与による肝障害の副反応報告の存在も、調査した範囲では確認されず、当該製剤投与とHCV感染との関連を支持するような結果は得られなかった。また2症例とも、原告・弁護団から提出された資料から、非特定製剤の投与前後に急性の肝炎を発症し、慢性肝炎に移行したことが認められたものの、製剤投与前及びHCV陽性が判明するまでの間に受けた他の医療行為による感染の可能性を排除できる情報がないこと等から、当該製剤の投与との因果関係の評価することは困難であった。

D. 考察

国内では少子高齢化等が急速に進んでいることから、血液製剤の安定供給が将来的に問題になる可能性がある。そのため、vCJD、MSM、輸血歴に係る採血制限など、長年見直しがされていなかったものについては、血液製剤の安全性確保や献血者の保護に十分重きを置きながら、海外の動向等も参考にし、緩和や修正等を検討していく必要がある。一方、本研究班の研究期間には、COVID-19やエムボックスなど、採血事業において従来は脅威ではなかった感染症が議論の対象となったが、今後も感染症の流行が発生したら、随時、慎重に議論を重ねながら採血制限について検討していく必要がある。

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。

そのほか、非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例については、綿密に調査を行った。

E. 結論

COVID-19に関連する採血制限の設定について、海外からの研究報告等を参考に、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エムボックスに関する採血制限についても検討を行った。これらの血液製剤の安全性の向上及び安定供給に寄与する検討内容を厚生労働省血液事業部会安全技術調査会において提言した。

また、vCJD、MSM、輸血歴に係る採血制限については見直しに向けた検討を行い、研究班内で一定

の結論が得られた。

非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎症例についても精査・議論したが、得られた資料から当該製剤の投与とHCV感染との因果関係及び関連性を示す情報は得られなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Bile acid-FXR signaling facilitates the long-term maintenance of hepatic characteristics in human iPSC-derived organoids.

Shimizu S, Miyoshi N, Kakinuma S*, Tsuchiya J, Yamane D, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Yamada K, Shinozaki K, Sato A, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R.

Cell Rep 2025 May 27;44(5):115675. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115675.

2) HBV-KMT2B integration drives hepatic oncogenic processes in a human gene-edited iPSC-derived model.

Tsuchiya J, Miyoshi M, Kakinuma S*, Kawai-Kitahata F, Kamiya A, Shimizu T, Sato A, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Kamimae R, Kaneko S, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Watanabe M, Asahina Y*, Okamoto R.

Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2025; 19(2): 101422. doi: 10.1016/j.jcmgh.2024.101422.

3) High Serum Gamma-Glutamyltransferase Level After Hepatitis C Virus Elimination are is a Risk Factor for the Development of Hepatocellular Carcinoma.

Murakawa M, Nakagawa M, Nishimura H, Kaneko S, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Tsuchiya J, Shimizu T, Watakabe K, Mochida T, Inada K, Iizuka Y, Sakai H, Sakurai Y, Sato A, Azuma S, Kawamura T, Maeyashiki C, Kurosaki M, Kusano F, Watanabe H, Kurata H, Karakama Y, Fujiwara T, Nagata Y, Tanaka T, Kakinuma S, Okamoto R, Asahina Y*.

Hepatol Res 2024 Dec; 54(12): 1128-1138. doi: 10.1111/hepr.14094.

4) A20 in hepatic stellate cells suppresses chronic hepatitis by inhibiting DCLK1-JNK pathway-dependent chemokines.

Watakabe K, Miyoshi M, Kakinuma S*, Sato A, Tsuchiya J, Shimizu T, Mochida T, Inada K, Kaneko S, Kawai-Kitahata F, Murakawa M, Nitta S, Nakagawa M, Oshima S, Watanabe M, Ma A, Asahina Y*, Okamoto R.

FASEB J 2024 Jul 15; 38(13): e23757. doi:

10.1096/fj.202400109R.

5) Analysis of prognosis and background liver disease in non-advanced hepatocellular carcinoma in two decades.

Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Azuma S, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kawai-Kitahata F, Nitta S, Takahashi M, Fujioka T, Kishino M, Anzai T, Kakinuma S, Nakagawa M, Okamoto R.

PLoS One 2024 Mar 7;19(3):e0297882. doi: 10.1371/journal.pone.0297882.

6) Prognostic Significance of C-Reactive Protein in Unresectable Hepatocellular Carcinoma treated with Atezolizumab and Bevacizumab.

Kaneko S, Asahina Y*, Murakawa M, Ueyama S, Maeyashiki C, Watanabe H, Kusano-Kitazume A, Sato A, Uchidate K, Asakawa T, Watanabe S, Iizuka Y, Shibata I, Ooka S, Karakama Y, Fujii T, Watabe T, Akahoshi K, Tanabe M, Inada K, Mochida T, Watakabe K, Shimizu T, Tsuchiya J, Miyoshi M, Kitahata-Kawai F, Nitta S, Nakagawa M, Kakinuma S, Okamoto R.

Hepatol Res 2024 Jun;54(6):562-574. doi: 10.1111/hepr.14001.

7) Raman Spectroscopic Algorithms for Assessing Virulence in Oral Candidiasis: The Fight-or-Flight Response.

Pezzotti G, Adachi T, Imamura H, Ikegami S, Kitahara R, Yamamoto T, Kanamura N, Zhu W, Ishibashi KI, Okuma K, Mazda O, Komori A, Komatsuzawa H, Makimura K.

Int J Mol Sci. 2024 Oct 24;25(21):11410. doi: 10.3390/ijms252111410.

8) Highly homologous simian T-cell leukemia virus type 1 genome in Japanese macaques: a large cohort study.

Hiraga K, Kitamura T, Kuramitsu M, Murata M, Tezuka K, Okuma K, Hamaguchi I, Akari H, Mizukami T.

Virol J. 2024 Jul 30;21(1):166. doi: 10.1186/s12985-024-02434-7.

9) Ephrin type-A receptor 2-antisense RNA1/2 promote proliferation and migration of MDA-MB-231 cells through EPHA2-dependent Ras signaling pathway mediated by MAPK8/JNK1, MAPK9/JNK2-NFATC2/NFAT1 and JUND.

Odaka T, Sakamoto R, Kumagai K, Okuma K, Nishizawa M, Kimura T.

Front Mol Biosci. 2024 May 24;11:1402354. doi: 10.3389/fmolb.2024.1402354.

10) 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.

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

Pezzotti G, Ohgitali 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/acsinfecdis.3c00312.

12) 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.

13) 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.

14) Vaccination with short-term-cultured autologous PBMCs efficiently activated STLV-1-

specific CTLs in naturally STLV-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