

別添4

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 加齢医工学先端技術研究所 所長

研究要旨：血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、貴重かつ有限であり、その安定的な確保が重要である。その一方で、血液を介して病原体を伝播するというリスクがあり、そのための対策も求められている。近年、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）による感染症の流行により、採血事業に大きな影響があったため、本研究班としても既感染回復者やワクチン接種者からの献血に関して迅速な対応を行ってきた。令和6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新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、以下①～⑤について最新の知見・状況を踏まえ議論、検討を行い、その結果を取りまとめた。①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限、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輸血歴による採血制限、⑤非特定血液凝固因子製剤投与に係るC型肝炎例の検討。なお、①については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会において見解を説明し、提言を行った。

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

A. 研究目的

血液製剤は、ヒトより採取された血液を原料として製造されているため、有限かつ貴重な医薬品であり、原料としての献血血液の安定的な確保が重要となっている。その一方で、原料となる血液には様々な感染因子が混入するリスクがあり、特に輸血用血液製剤には無菌化工程が適用できないために、血液を介して病原体を伝播させるリスクも有している。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、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。

国内では少子高齢化による献血可能人口の減少に伴い、輸血用血液製剤の供給実績は減少傾向にあり、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いるため、将来的に国内における安定供給に支障をきたすおそれがある。また、インバウンド/アウトバウンドの増加により、現在は主に海外で流行が見られる血液媒介性感染症の病原体が血液製剤に混入するリスクの高まりが懸念されていることから、安全性確保をなお一層図る必要がある。

そこで本年度は、昨年度に引き続き、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)への対策を含む、採血基準等について最新の知見・状況を踏まえ検討を行った。

B. 研究方法

今年度の班会議では、主に下記①～⑤について議論・検討を行った。

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限

2023年末に、世界に先駆けて本邦において、Meiji Seika ファルマ社製の自己増殖型 mRNA ワクチン(レプリコンワクチン)が新型コロナウイルスワクチンとして新たに承認された。今後の定期予防接種に使用されることから、これまでの検討を踏まえ、当該ワクチンの採血制限等について対応方針を定める必要があった。このための班会議を開催した。

研究班の議論では、承認されたレプリコンワクチンの審査報告書等の公表データに基づいて、その体内動態や副作用に関する情報を検討素材とした。

②vCJD に関する採血制限

本件については、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ことを受け、昨年度に引き続き、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。尚、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、一度も見直しはされていない。

③MSM に関する採血制限

本件については、検査法の進歩等から採血制限についての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、近年献血受入基準の変更がなされたことを受け、昨年度に引き続き、わが国のMSMに係る問診項目の見直しについて班会議で検討した。

④輸血歴による採血制限

1995（平成7）年以降、未知のウイルス等の存在を考慮し、輸血歴のある場合は献血をお断りしている。しかし、個別 NAT 検査の導入等により輸血感染しう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おり、輸血の安全性は高まっていることから、昨年度に引き続き検討を行った。

⑤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

特定のフィブリノゲン製剤等の投与によりC型肝炎ウイルスに感染した人については、「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・弁護団から、特措法の対象外である製剤の投与歴があるC型肝炎症例に関して調査が求められたため、昨年度に引き続き検討を行った。

C. 研究結果

①新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について

Meiji Seika ファルマ社製のレプリコンワクチン（コストイベ筋注）について、審査報告書のデータから、以下の意見が出された。

＜非臨床試験において＞

1. 投与されたレプリコン mRNA ワクチンの体内動態

自己増殖型 mRNA ワクチンとして承認されたコストイベの審査報告書の動物を用いた非臨床試験で得られている体内動態データを読み解いた。すなわち、筋注された本レプリコンワクチンの筋肉細胞内量は投与8日目まで1/10程度に低下していたが、非増殖性のコミナティなどと比較してその減衰は緩やかであることが示されている。ただし、2週間後、4週間後においてはそれぞれ1/100、1/1000にまで低下するとされている。投与部位の筋肉内やリンパ節を除く他の臓器における存在量は、筋注部位に比べて非常にわずかであり、また一週間後にはほぼ検出されなくなっている。

またコストイベの組織や循環血液での持続性に関しては、筋注した場合に、血漿中の mRNA 濃度を測定した結果から、48時間で1/100に、一週間後には1/1000から1/5000にまで低下するとされている。投与部位での減衰曲線より血漿中の減衰が速やかなのは、mRNA の増幅は主として投与された筋肉内の細胞の中で起こり、何らかの要因で細胞外へ排出されていることを示していること、この細胞外へ遊離

した mRNA が循環血液で検出されていると推定される。また非増殖型 mRNA との比較において、筋肉細胞内において、非増殖型 mRNA は投与直後の急速な減衰と緩やかな減衰がみられるが、レプリコン mRNA は投与後の急速な減衰相の後にわずかな増幅相と1週間程度の持続相が確認されている。

しかしながら、これらの筋肉細胞内での増幅パターンの非増殖型 mRNA とレプリコンワクチンとの差異が認められる一方で、増幅されたレプリコンワクチンの mRNA が筋肉外へ排出される量は非常に少なく、血中に遊離する mRNA は筋肉内よりはるかに少ないと解釈できる結果が示されている。すなわち、少なくとも48時間後では初期相の1/100以下しか血中への漏出が起きていないことを踏まえた評価が妥当と思われる。

2. 採血血液に混入する mRNA の推定量から見た血液製剤の安全性

上記で議論したとおり、レプリコン mRNA ワクチンの審査報告書からは従来の非増殖型 mRNA ワクチンに比べて、投与部位である筋肉内で持続することが確認できている。その一方で、血中での mRNA の検出量の時間的推移のデータから、筋注部位から血中へ排出される mRNA 量は速やかに減衰し、48時間で1/100に、一週間後には1/1000から1/5000になっている点から考えられる。このデータからレプリコンワクチンの血中での存在量は非常にわずかであり、その血中に漏出したことによる影響は非常に限定的といえる。これらはコミナティの副反応との比較結果とも合致している。

以上の審査報告書のデータに加えて、mRNA は RNase によって分解されやすく非常に不安定である上に、その作用が発揮されるには細胞内へ取り込まれることによって薬理作用やタンパク質発現などが起こる必要があると考えられる。mRNA の LNP(Lipid Nanoparticle:脂質ナノ粒子)化は当該ワクチンの体内での安定性や細胞内への送達に必須の技術であり、血漿中で検出される LNP を伴わない mRNA がワクチンと同様に体内動態、細胞内への送達が起きる可能性は極めて低いと考えられる。

＜審査報告書の臨床試験データからの考察＞

3. 接種後の副反応発現状況から見た献血者の安全性

コストイベの審査報告書から、接種後における特定有害事象等については、従来の mRNA ワクチンと比較して基本的に差異は認められず、レプリコンワクチン特有の副反応が起きている可能性は低いと考えられる。接種後の副反応などの症状（ピーク）発現時期や持続期間についても、コミナティと比較して大きな差異はなく、少なくとも同等と考えられた。

但し、本剤は承認されたレプリコン mRNA ワクチンとしては世界初の製剤であり、海外では未承認である。そのため、現時点では参照可能な実臨床にお

ける海外からの副反応報告等はなく、献血者の安全性に係る情報は乏しいと言わざるを得ない。そのため、接種後の副反応発現状況等については今後注視していく必要があり、従来の mRNA ワクチンと同様に、全身倦怠感、全身の筋肉痛等の全身性の副反応が認められた場合は、症状消失まで採血を見合わせる等の対応が必要と考えられる。

以上の議論より、Meiji Seika ファルマ社製のレプリコンワクチンについて、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呈示した。

②vCJD 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主として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現時点では確立されていないが、国内外で BSE 対策の見直しが行われ、経年等に伴い vCJD の発生リスクが低下していることから、諸外国では献血制限の見直しが行われている。なお、国内における vCJD の発生は英国滞在歴のある患者 1 例である。

開催された班会議で示された主な意見は以下の通りである。

- ・英国以外の国に関しては vCJD のリスクは極めて低いので、英国以外の滞在歴等については複雑な問診をする合理性がない。十分な対策を講じたうえで、英国以外のヨーロッパ諸国の撤廃状況を伺いながら、適切な期間を置いて徐々に撤廃していく方向が良いと思われる。

- ・日本での vCJD のリスク評価は長年行われておらず、国内での vCJD の発生は英国滞在歴のある 1 件のみであることから、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。

これらの意見を受け、該当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。(評価内容)

CJD 患者発生に関しては、死亡による探知を原則としており、vCJD 等での潜伏期間が明確ではない。このため、英国における虫垂や扁桃の標本から推計した有病率や、仮設を積み上げた上での潜伏期間の推計等の値を元にリスクの評価を行っている。今回は、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、以下のような結果が得られた。

- ・推定値を元にポワソン分布を仮定して、輸血を受けた者の中で感染者の確率が、献血者の割合が～10%で、リピーター率を同等に取って計算した。結論は、献血者の割合 10%で感染者が 0 である確率が、リピーターの割合 0%だったときに統計学的に有意で、それ以外は有意ではなかった。

- ・パラメーターとして推計値を用いずにリスクを最大限に見積もった。統計学的に有意に感染数が少なかった上記の結果は、常識的にはあり得ない数字である。リスクを過大評価した一部の条件以外では統計学的に有意に vCJD 患者数が少なかったわけではない、という結果は、英国滞在者の供血制限によって防ぐことができた vCJD の患者は実際にはいなかった、と結論付けて良い(実際、これまで国内では輸血による vCJD 発症は起こっていない)。従って、今後、時間の経過とともに vCJD の感染リスクが軽減していくことも併せて考えると、今後、英国滞在者の供血制限を解除しても、これによって vCJD 患者が増加することはないと判断していいと考えられた。

以上から、英国滞在歴も含めて、国内では vCJD に関する献血制限を撤廃する方向で、研究班としての総意が得られた。尚、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が必要である。日赤のシステム上も、問診項目の削除や履歴情報の扱いを含めた大規模改修が必要となる。

③MSM 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。

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。

- ・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、(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は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認められていない。

そこで、課題の解決に向けた検討事項として、

- ・新たなもしくは複数のパートナーとの性的接触、アナルセックス/肛門性交の有無を問診項目に明記することにより、それらがリスク行為であることの認識を促す。ただし、文言には配慮が必要(海外でもアナルセックスという表現には抵抗感を覚えると

の意見がある)。

- ・PrEP、PEP 使用者には、献血延期条件を設定する必要がある(使用中後 6 ヶ月は献血を延期する等)。
- ・HIV 検査が一度でも陽性となった人は、治療の有無に関わらず献血をご遠慮いただくことを明確に示す。

- ・HIV 以外の性感染症についても、献血をご遠慮いただく必要がある。新たなパートナーとの性的接触は感染症リスクになると献血者に認識してもらうことに重点を置いた問診とする。

以上を踏まえ、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が、修正する文言については十分な議論が必要であるため、引き続き検討していく。

④輸血による採血制限について

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。

- ・血液問題検討会において、輸血と分画製剤の安全性を検討した報告書が通知され、その内容を受け、未知のウイルス等の感染を防ぐ意味から、問診に際して輸血歴、臓器移植歴があると答えた方からの献血をお断りしている。

- ・新たな検査項目や高感度検査の導入も進んでいるため、輸血後、一定の献血延期期間を設ければ、献血を受け入れることは可能ではないか。

- ・輸血歴のある人からの献血受入の実現には、血液問題検討会の通知の改定や、問診の輸血歴の項目の改定が必要である。日赤のシステムの大規模改修も必要となる。

- ・海外において、輸血歴がある場合は献血不可としているのは、おおよそ vCJD、その他はマラリアやシャーガス病が問題となっているからである。

これらを受け、課題の解決に向けて次のような議論が行われた。

- ・輸血歴に関する献血制限は、もともと B 型・C 型肝炎の対策として日赤社内で自主基準として始めたものである。

- ・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かかる考え方は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。

- ・海外において輸血歴がある場合は従来通り一律献血不可(諸外国の特異性を考慮)とし、国内輸血歴のみの場合は WHO の方針に照らし合わせて 1 年間不可とするのが妥当ではないか。

以上から、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、研究班としての総意が得られた。

⑤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

獲得性の傷病について、特措法の対象外である製剤、いわゆる、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の投与と C 型肝炎ウイルス(HCV)感染との明確な因果関係は確認されていないとしている。しかし、原告団・弁護団から、非特定製剤の投与歴があり C 型肝炎ウイルス感染が確認された 2 症例について精査すべきという求めに応じ、医学的・薬理的観点から評価の実施がもためられ、研究班として検討を行った。依頼された 2 症例に投与された当時の血液製剤の安全性や、当該症例の肝障害の臨床経過について検討するため、原告団・弁護団から厚生労働省に提出された資料に基づき主に以下に関する検討を行った。また、当該製剤関連の製薬企業へ照会した事項に対する回答も得られたため、これらの情報も踏まえて検討を行った。

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

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があるかを評価することは困難であった。そこで、2 症例の診療録より投与が確認できた各製剤について、ウイルス不活性化工程を含めた当時の製法等についての資料の入手の可否を企業に照会したところ、一部資料や情報が得られた。これらから、診療録より投与が確認できた製剤のうち、非加熱製剤についてはウイルス不活化・除去が見込まれる工程は認められなかったが、加熱製剤については乾燥加熱工程が確認でき、一定のウイルス不活化・除去の可能性が見込まれた。また企業に対して、2 症例の診療録で確認できた各製剤について、同一ロットにおいて同様の肝障害等の副反応の報告があったか、あるいは当該製剤に HCV が混入していた可能性があるか(混入していたとしても不活化されていたか)を評価できるような情報・資料の存在について照会したところ、そのような報告例の存在は確認されていないとの回答だった。

2. 当該症例における C 型肝炎感染と当該製剤投与の関連について

2 症例ともに、原告・弁護団から提出された資料(診療録)の検査データからは、獲得性疾病の治療時に、何らかの原因で急性の肝炎を発症し慢性肝炎に移行したことが伺えた(HCV の潜伏期間は 2 週～26 週間であり、C 型肝炎に特徴的な多峰性の血中肝酵素値の上昇が見られた)。しかしながら、当該の非特定血液凝固因子製剤が投与された同時期には、歯科処置を含む複数の医療行為も同時期に実施されていることが確認されている。そのため、HCV

感染の感染源・感染経路の同定は極めて困難であり、投与された製剤とHCV感染との間に因果関係があると評価することは不可能であった。

D. 考察

本研究において、COVID-19に関しては、新たに承認された新型コロナウイルスのワクチン接種者の採血制限について検討を行った結果、他のmRNAワクチンと同様の採血制限期間とした。vCJDに関する採血制限については、英国を含め日本のvCJDに関する献血制限を撤廃する方向で同意された。MSMの性的接触に関する問診については、修正することで研究班としての総意が得られた。輸血歴による採血制限の見直しについては、海外での輸血歴がある場合は従来通り献血不可とし、国内での輸血歴のみの場合はWHOの方針に沿って1年間不可とした。

また、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は、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の混入の有無、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感染との関連を示す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を評価することは困難であった。

E. 結論

新たに承認された新型コロナウイルスのレプリコンワクチン接種者の採血制限については、厚生労働省血液事業部会安全技術調査会で研究班としての検討結果を踏まえて説明及び提言を行った。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型肝炎症例の検討についても議論したが、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) Yamaguchi T, et al. Quality and Safety Considerations for Therapeutic Products Based on Extracellular Vesicles. *Pharm Res* 41, 1573–1594 (2024). <https://doi.org/10.1007/s11095-024-03757-4>
- 2) Teruhide YAMAGUCHI, Takashi OGAWA, Tsuyoshi ANDO, Satoshi YOSHIDA, Akira SAKURAI, Kazushige MAKI, Yasuhiro ARAKI, Points-to-consider: the mRNA vaccine reflection paper, *Translational and Regulatory Sciences*, 2024, vol.6 (1), p. 20-27,

2. 学会発表

- 1) 山口照英：再生医療における無菌試験について。日本再生医療学会（東京）2025年3月20–22日

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