

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会令和3年度第1回運営委員会議事録  
(議題についての議論部分の抜粋)

- 武田委員 まず、資料2-1の2ページで、HBVの輸血後の抗体検査等で陽性であった事例の一番最初の方ですが、こちらは献血者の当該献血は2019年12月その時点ではHBVは陰性であって、2020年3月に献血されたときには陽性になっていたと。ただ、この血液が2020年9月に、2019年12月時点の血液が投与されてしまったということで、この辺りの経緯について少し詳しくお話していただきたいのですが。
- 佐野血液対策課長補佐 ありがとうございます。事務局から御説明させていただきます。資料2-1の2ページの表の一番上に記載されている症例を御覧ください。今、武田委員から御指摘いただいた症例につきましては、60代の循環器疾患の患者に対して輸血が実施され、輸血後にHBV感染が確認され、輸血製剤との因果関係があると判断された症例となっております。当該症例の詳細についてはですけれども、2020年9月に、武田委員がおっしゃられたように輸血が実施されておりまして、輸血実施時に輸血された献血血における個別NATは、全例陰性となっております。しかしその中の1名の献血者につきましては、2019年12月の段階でのHBV関連の検査は、NAT検査を含めて抗原、抗体についても全て陰性ではございましたが、その後約3か月後に再来された献血のときの2020年3月に、NATが陽性という結果となっております。当該献血者のHBVと輸血が行われた患者のHBVにつきましては、ウイルスの相同性が確認されているという状況となっております。事務局からの症例の説明につきましては以上になります。
- 田野崎委員長 この患者さんに関しましては、その後の経過について、事務局から追加、さらに御説明いただくことは可能でしょうか。
- 佐野血液対策課長補佐 この症例ですけれども、その後、肝炎を発症されてはいるのですが、一応、エンテカビルを投与されまして、落ち着いて退院されているというところまでは我々としては把握しているところでございます。
- 田野崎委員長 実際に輸血から肝炎が、おそらくウインドウピリオドで輸血されたもので感染が起こって、という症例ですが。
- 松下委員 この症例はこのままいくと、ついに個別NATをすり抜けた症例が現れたことになってしまうのですけれども。輸血は2020年9月に行われていて、そのときは陰性。11月にはHBV-DNAが陽性になっていますが、この検査は医療機関が行ったいわゆる今までの輸血後感染症検査ということでもいいのですか。
- 佐野血液対策課長補佐 すみません、患者さんのことですか。松下先生、もう一度御説明いただいてもよろしいでしょうか。
- 松下委員 取りあえずコメントは外して質問だけします。投与後検査の2020年11月HBV-DNAプラスになってはいますが。
- 佐野血液対策課長補佐 この報告自体は医薬品副作用報告として挙がってきたものです

ので、おそらく医療機関でされたものであるとは認識しております。

○松下委員 はい。11月はちょうど9月から3か月後なので、いわゆる今まで輸血後に検査することを、比較的学会が推奨していた輸血後感染症検査のルールにのっとって行われたものなのではないでしょうか。

○田野崎委員長 先程私の方からも少し御質問させていただきましたが、患者さん自体はトランスアミナーゼが上がって、それで肝炎を発症したというようなことがあって、無症状で検査をしたというわけではないのでしょうか。

○佐野血液対策課長補佐 すみません、松下先生の御質問について明確なお答えは、今、私としては持ち合わせてはいませんが、症例経過票の方では、「急性肝炎を指摘」と書かれておりますので、それが○年○月となっておりますので、その辺りはちょっと今お答えしかねるところではあると思います。

○松下委員 なぜ聞いているかという、ちょうど輸血学会も終わったところですが、これまで割と全国で行われてきていた3か月後の輸血後感染症検査については、非常に感染症リスクが低下してきていたので、「全例で行う必要はありません」というメッセージを学会が昨年の夏に発出して、その後全国にこの流れが結構普及しつつあって、それに関連する発表も行われていたわけですけれども、こういう症例が現われると、「輸血後感染症検査を行ってよかった」とメッセージとして伝わるのか否かということがちょっと気になっております。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。これに関しまして、先程事務局より御説明があったかなと思うのですが、この方は実際に肝炎を発症されたので、それで輸血後肝炎を疑って、ウイルス検査をされたというような経過なのか、そうであれば今の方針に沿っていると思うのですが、無症状であってそれでもウイルス検査をしたのであれば、従来の方針に戻した方がいいのかもしれないということになるかと思いますが。

○松下委員 直ちに従来の方針に戻すべきだということにはならないと思いますけれども、何と云ってもこれは個別NATまで行っていて、その個別NATは陰性の製剤が投与されて発症していて、DNAジェノタイプが一致していますから、かなり因果関係はしっかりしているということになると、かなりレアなケースでありました。「さすがにウイルス1個、2個のレベルで現在の個別NATから検出することは難しいかもしれません」というメッセージになるのかなと、私としては理解しているのですけれども。そこを医学的にこの経緯というか、因果関係というか、時系列を多分きっちりしておいた方がいいのではないかと。11月にDNAは陽性になって、次にS抗原の検査をしているのが2021年1月なのですね。なので、いつビリルビンが上がったのか、これだとはっきりしないものですから、こういった時系列も差し支えない範囲で共用できると今後の参考になるのかなと考えています。

○岡田委員 この献血者は当該献血が2019年12月で、次回が2020年3月で、その3月のときはHBVのNATが陽性なので、非常にウインドウ期が長い、ちょっと変わったウ

イルスの可能性もあると思うのですね。ですので、松下先生がおっしゃいましたとおり、この症例の時系列をきちんと調べた方がよろしいかと思えます。

あともう一つ質問ですけれども、この献血者はその後、肝炎を発症したかどうかそういう情報はあるのでしょうか。

○田野崎委員長 事務局はいかがでしょうか。

○佐野血液対策課長補佐 それにつきましては、日本赤十字社から私自体は説明は受けてはいるのですけれども、どうでしょうか、私から説明した方がいいですか、それとも日本赤十字社から説明されますか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です。このドナーの方は我々の方では是非フォローしたいということで、手紙を出し、電話をしているのですけれども、残念ながらインタビューすることができませんでした。ですので、この方がその後、肝炎になったかどうかについてはこちらで知ることはできませんでした。以上です。

○田野崎委員長 濱口委員、お願いします。

○濱口委員 私はちょっと別の観点で御質問したいのですが。2020年3月にNAT検査で陽性になった場合、日赤の対応としては過去の献血の血液についての、個別NAT検査の陰性かどうかというのをまず確認していただくことが必要でしょうし、過去の血液がまだ使われていないというようなときには、それぞれ出荷されたところを含めて、情報を提供するというのが求められているのではないかと思うのですが、この症例についてはどういふ対応をされたのでしょうか。

○田野崎委員長 はい、ありがとうございます。日本赤十字社からお願いできますでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 この例は陽転が分かったのが2020年3月14日です。そのときのウイルスの濃度は定量限界以下で、定量することができない極めて低濃度でありました。その前回はこの輸血された2019年12月21日のものですが、それは84日前なのです。我々は遡及調査を全てのりってやっております、このコア抗体が陰性でありますので、一応ウインドウ期の血液と考えることができました。ウインドウ期であれば、これは72日遡及することになっておりますので、72日見たところには献血された血液が1つもなかったということで、一応遡及でこれを止めるところまでには、2019年12月21日のものを止めるということには至らなかったということでもあります。

○濱口委員 今の遡及の日にはこの件もあるかもしれませんが、もう一度確認したいのは、2020年3月の献血時の検査ではNATは陽性と一応判断ができたのですよね。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 もちろんそうです。

○濱口委員 そうしたときには、前回の血液のデータを一応チェックするというのは当然ですが、それが病院の方に出されているのであれば、「その後この方はNAT陽性になりました」ということを、出荷された病院の方には連絡する必要性というのではないのですか。

○田野崎委員長 これについていかがでしょうか。日本赤十字社。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 遡及期間というのは国と一緒に定めたものであって、ある人が陽転したという場合にその人の過去の血液を全て疑って、それを全部遡及するというわけではもちろんないわけでありまして。ですので、ウイルスの増殖等から見て、リスクがあると思われる期間の血液に対して、我々は対応するわけですので、そういう意味でN A Tが陽転した場合にはどのぐらいまでが以前の血液にリスクがあるかを書いてあるのが、国の遡及のガイドラインであります。

それですと、72 日まではリスクがあるとされていますので、72 日までの血液を見ますと1つもそこには献血はなかったということで、この輸血された12月21日のものはさらにその過去なので、そこまでは至らなかったということでもあります。

○松本委員 これは半年間貯留保管をしている、これはF F Pですよ、これだけ時間を経って投与されていることはF F Pだと思われまして、貯留保管をしているというような状況のものを、その後献血者が陽性になったのが分かったのに、出庫したということにもなるのかと思うのです。

やはり、ちょっとここは八十何日だからいいという判断ではなくて、やはり出荷すべきではなかったのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です。そういうお考えかと思えます。そうしますと、それはクアランチンとして留めてあるものについては遡及とか何かということは関係なく、その辺について全て対応すべきだと、そういうお考えでしょうか。

○松本委員 そのための、貯留保管と私は認識しているのですけれども。調べるところまではいかなくても、そこで残っているものの追加出庫に関して、もう出してしまったものは仕方がないと思うのですが、少なくとも在庫があるものに関してはやはり調べるべきであったのではないかと思います。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 はい。そういうこともお考えがあるかと思えます。そういうことではなく、もともとこの6か月のクアランチンというものは、同時製造の血液についての対応のためのもので、すなわち、あるとき全血を採血したときに赤血球が使われて、F F Pが貯蔵される。その赤血球が使われたときに副作用が起きた、その場合に片割れだった血漿の方を止めると。そのためのものがこのクアランチンというものです。ですので、それとまた遡及というものは別々の基準で運用していたものです。

ですので、もしここで考え方として遡及調査というものについて、今おっしゃられたような考えということであれば、遡及のガイドラインということを、もう一回、国と一緒に全面的に改定して考え方を変えなければならないということになるかと思えます。

それから、このF F Pが残っているのであれば、処置をすべきであろうということになりますと、その考え方はH E VだけではなくてH C V、H I V、それから陽転もN A Tだけではなくセロロジーの陽転、全てのところが全て考え方を変えてやっていく必要がありますので、そのようなことをこれからしていかななくてはならないということになると思いますので、その辺はこれから検討していきたいと思えます。

ただ、もしここで委員会、国のお考えが遡及期間というようなことと関係なく、対応すべきであるということであれば、そのようなところを我々としてもやっていかなければなりませんので、その準備をしなければならぬかと思っております。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。濱口委員どうぞお願いします。

○濱口委員 すみません、濱口です。私、以前に多分関わっていたと思うので、血液製剤に関わる遡及調査ガイドラインの一部改正についてという資料をちらちらと見ながら見ているのですが、その中に日本赤十字社の対応として、基本的には、こういう献血者が陽性になった場合に日赤が取るべき対応として、その製剤をどういうふうに管理するかということがそこに書いてあるのかと思ったのですが。先程言った遡及というところとは、その方法の中では、多分日赤は陽性と出た場合の対応というのはまた（通信不良）次元での対応が求められていたのではないかと思うのですが、もし私の誤認でしたら修正していただきたいと思っておりますがいかがでしょうか。

○田野崎委員長 いかがでしょうか。こちらに関して今回は 10 本の原料血漿で 6 本の新鮮凍結血漿、8 本の赤血球液を製造して、新鮮凍結血漿を全て確保してあるけれども、赤血球は全て医療機関へ供給済みということで、こちらについては使用済みですが、この辺は医療機関への御連絡に関しては、どの程度までされていたものでしょうか。日本赤十字社の方でお分かりになればですが。

○日本赤十字社後藤技術部安全管理課長 日赤の後藤からお答えします。こちらは医療機関から輸血後に感染が疑われたということで報告された事例ですので、被疑薬とされて報告された血液の同時製造品については、全て情報提供を行っています。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。そういうような形で医療機関には情報提供がされているということになりますので、よろしかったでしょうか、濱口委員の御質問。あるいは松本委員。

○濱口委員 すみません、濱口です。ガイドラインをもう一度委員の中で確認をして、今回の時系列とそれからそれぞれのブ（通信不良）の対応というのについては、もう少し皆さん情報を手元に置いた形で議論した方がいいのかなと思いました。以上です。

○田野崎委員長 ありがとうございます。松本委員いかがでしょうか。

○松本委員 そのとおりでと思います。何かこれはもう起こってしまったことだとは思いますが、今後同じようなことがないようにということで、やはりきちんとした復習というか、そういったことをしておかなければいけないと思います。それでまた今後取れる対応があれば、日赤が取れるようにしていくといいかと思っております。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 日赤の佐竹です、よろしいでしょうか。この例については、先程「ウインドウ期のもと見えますので」と話をしましたけれども、こちらとしてはウインドウ期かどうか、感染既往者かどうかというのは、非常に難しいものだと思います。というのは、この方のセロロジーのマーカーの動き、それから NAT の動き、全部詳しく見ていますけれども、ウインドウとは思えない所がいくつかあります。

これについては極めて、可能性としては本当に極めて特殊な感染既往の方の可能性が  
あります。ですので、取りあえず我々としては、ウインドウ期とそれから通常の感染既往者  
のいわゆる、オカルトB感染者ですが、どちらとも判定のできないようなこのような特殊  
な例はHBVの場合は起こりますので、このような方の輸血感染を防ぐためにクアランチ  
ンで置いてある6か月間のFFPについては、今挙げられたようなその精査について、全  
部こちらで止めるということは、こちらでやっていくことはできますので、そのようなも  
のについてはこちらで即対応していくことが可能です。そういうふうに現在内部で検討を  
進めているところです。

○田野崎委員長 岡田委員どうぞ。

○岡田委員 この献血者から検出されたB型肝炎のジェノタイプAなのですからけれども、通  
常分離されるジェノタイプAと塩基配列が非常に特徴的だとか、異なっているとか、そ  
ういものはどうなのでしょう。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 佐竹です。全くございません。全く普通のジェノ  
タイプAのものです。

○岡田委員 例えばプロモーター領域に変異が入っていて、活性が落ちているような、そ  
うい所見はないのですか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 そういうこともありません。

○岡田委員 あともう1つ質問がありますけれども、患者さんから複数の株を示唆する塩  
基配列のものが見つかったという記載があるのですけれども、ということは、この患者さ  
んは別の血液によって感染しているということで、供血者の中に少なくとももう1人陽性  
の血液が混ざっているという可能性があるかと思うのですけれども、その点について日本  
赤十字社はどのようにお考えでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 それについては、もう1人別の方というよりは、  
恐らく1人の献血者の方の中にクアジスピーシーズがありまして、その分布が患者の所  
と献血者の所で違っている、それだけのことだろうと考えています。

○岡田委員 複数株というのは、もう1つの複数株はジェノタイプはAなのでしょう。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 Aだったと記憶します。

○田野崎委員長 はい、そうしますと日本赤十字社の見解としては、今回血液製剤から感  
染した方ではない可能性が高いとお考えということによろしいのでしょうか。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 いえいえ、そうではなくて、これは輸血による感  
染は間違いないということです。先程の繰り返しになりますが、日赤としてはこのような  
ウインドウともそれから既往感染とも区別がつかないような、非常に難しい症例ですので、  
こういうものに対応するためにこれからクアランチンされているFFPに対し、全部見て  
いこうということを、今内部でプロセスを検討しているところです。早急にそれは入れて  
いきたいと思っています。それは遡及の期間などに関係なく、6か月の貯留保管を用いた  
対応をしていこうと、こういう例がありましたのでそれは考えています。

○田野崎委員長 はい、このケースについて他に御意見のある方がいらっしゃれば。松本委員。

○松本委員 今、佐竹先生がおっしゃられたように、是非その辺り可能であればお願いしたいと思います。

○日本赤十字社佐竹中央血液研究所長 佐竹ですけれども、これについては、内部だけではなく日本の肝炎の大変高名な先生にも分担して、確かにこれは極めて稀な見たことのない肝障害の在り方であるというお話も頂いています。以上です。

○田野崎委員長 どうもありがとうございます。この1症例から何日まで遡及をしないといけないかとか、指針を見直すべきかどうかとか、保管期間も6か月ということも検討する必要があるのかということもあるかもしれませんが、今後とも詳細に時系列と併せてもう一度検討して頂ければと思います。