

Haemovigilance by JRCS 2021

血液事業本部 技術部 安全管理課

日本赤十字社のヘモビジランスシステム	1
1. 献血数及び輸血用血液製剤の供給状況	2
2. 輸血副作用・感染症症例報告	3
1) 輸血副作用	4
① 非溶血性副作用.....	4
② 溶血性副作用.....	9
③ 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)	10
2) 感染症	10
① 輸血後感染が疑われ報告された症例.....	10
② 輸血による感染症と特定された症例概要.....	12
3) 文献・学会情報から入手した副作用及び感染症個別症例情報	13
① 国内症例.....	13
② 外国症例.....	14
3. 外国措置報告・研究報告	15
4. 輸血用血液製剤の安全対策	16
1) 献血後情報による遡及調査	17
2) 遡及調査ガイドラインの改正	17
3) HEV-NAT導入による輸血用血液製剤の安全対策の実施	18
4) 新型コロナウイルスに係る安全対策	18
おわりに	19

日本赤十字社のヘモビジランスシステム

ヘモビジランス（Haemovigilance：血液安全監視）システムとは、輸血用血液製剤について、献血（採血）から検査・製造を経て、受血者のフォローまでの全過程における全ての有害事象を監視し、その原因を分析・評価することにより適切な対策を講じ、被害の発生や拡大を防ぐことである。日本赤十字社では、血液事業開始時から採血副作用や輸血後感染症、輸血副作用に取り組み、1982年に採血副作用報告の社内手順を規定し、1983年には全国の赤十字血液センターに医薬情報担当者（以下「MR」という。）を配置し輸血副作用・感染症に対応してきた。この間、輸血後感染症対策として献血血液の肝炎ウイルスマーカー検査やHIVマーカー検査等の導入を進め、1993年には輸血副作用・感染症情報を一元的に収集し、これらを分析する体制を構築した。さらに、1996年には全ての献血血液についてその一部を調査用検体として11年間保管する検体保管を開始した。これにより、輸血後感染症に係る輸血用血液製剤の調査が可能となったが、輸血との因果関係の確認に使用する以外に、今後新たに発生するかもしれない副作用や感染症等に対する調査においても有用である。また、保管年限を超えた調査用の血液については、「献血血液の研究開発等での使用に関する指針について」（平成24年8月1日薬食発0801第1号厚生労働省医薬食品局長通知）により定められた指針に従い、研究開発等に使用が可能となった。研究開発等への使用に係る妥当性については、国の薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会が評価を行うこととされてきた。その後、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律の一部改正について」（令和2年8月27日付薬生発0827第2号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により同指針が廃止され、2021年以降は日本赤十字社においてその評価を行うこととされた。

日本では輸血用血液製剤は「医療用医薬品」である。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）」の規制を受けるものであり、他の医薬品と同様に製造販売承認を取得している。また、原料となる人血液は「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）」に基づき、日本赤十字社が採血事業者として献血者から採血している。現状では、日本赤十字社は日本で唯一の採血事業者であり、輸血用血液製剤の製造販売業者である。また、血漿分画製剤の原薬である原料血漿も製造している。

血液法は2019年に改正され、採血業の許可を得られれば医薬品、医療機器又は再生医療等製品の研究開発において試験に用いる物その他の医療の質又は保健衛生の向上に資する物の原料とする目的での採血が可能となった。献血血液からの輸血用血液製剤の製造販売にあたっては、医薬品医療機器等法及び同法施行規則の他、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GMP省令）」、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（GQP省令）」等に従っている。製造販売後は「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（GVP省令）」に基づき、血液事業本部（製造販売業者、安全管理統括部門）並びに各血液センター及び中央血液研究所（いずれも安全管理実施部門）の各施設が分担協力し対応している。輸血副作用・感染症情報等の収集や、医薬関係者への輸血用血液製剤に関する情報提供については、各血液センターに配置されているMRが担当している。これらの情報の分析・評価は安全管理統括部門が担当し、重篤や未知な輸血副作用や輸血感染症例については医薬品医療機器等法等に従い医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）へ報告を行う他、安全対策の基本データの収集、製剤の回収、電子化さ

れた添付文書（注意事項等情報）改訂等の業務を行っている。さらに、血液の安全性に関連する疫学調査等を実施し、それらの結果については厚生労働省や国の薬事・食品衛生審議会血液事業部会の各委員会等に報告し、輸血用血液製剤の安全対策に資するよう努めている。なお、輸血用血液製剤は医薬品（血液・血液成分）と医療機器（血液バッグ）を組み合わせた「医薬品たるコンビネーション製品」に該当するため、患者に使用された輸血用血液製剤の血液バッグ等の不具合による健康被害の有無等の情報についても輸血副作用・感染症症例と同様に収集し評価・分析を行っている。

医薬品については、ファーマコビジランス（Pharmacovigilance：医薬品安全監視）が適用される。WHOはファーマコビジランスを「医薬品の有害作用又は関連する諸問題の検出、評価、理解及び防止に関する科学及び活動」と定義しており、これは日本のGVP省令が定める製造販売後安全管理業務とほぼ一致している。また、ICH（医薬品規制調和国際会議）はE2Eガイドライン「Pharmacovigilance Planning（医薬品安全性監視の計画）」を策定し、2005年から実施されている。これは2005年4月に改正薬事法が完全施行され、GQP省令及びGVP省令の遵守が製造販売業の許可要件になったのと時を同じくしている。

欧米各国では、輸血用血液製剤は医薬品とは別に規制している国がほとんどであり、輸血用血液製剤に対する安全監視体制は医薬品とは別に策定することになるため、「ヘモビジランス」という概念が発生したと考えられる。一方、日本では輸血用血液製剤は医薬品であるがために、医薬品と同様のファーマコビジランスが適用されることになる。したがって、日本のヘモビジランスシステムはファーマコビジランスと同様であるということが大きな特徴である。

1. 献血数及び輸血用血液製剤の供給状況

2012年～2021年の採血種類別献血数を図1に示した。2021年の献血数は、200mL全血献血126,519件、400mL全血献血3,289,481件、成分献血1,700,003件（血漿成分献血1,116,388件、血小板成分献血583,615件）の計5,116,003件であった。2018年までは減少傾向にあったが、2019年以降は免疫グロブリン製剤の需要増加による原料血漿確保の必要性により血漿成分献血が増加傾向にあり、それに伴って全体の献血数も増加の傾向が認められた。

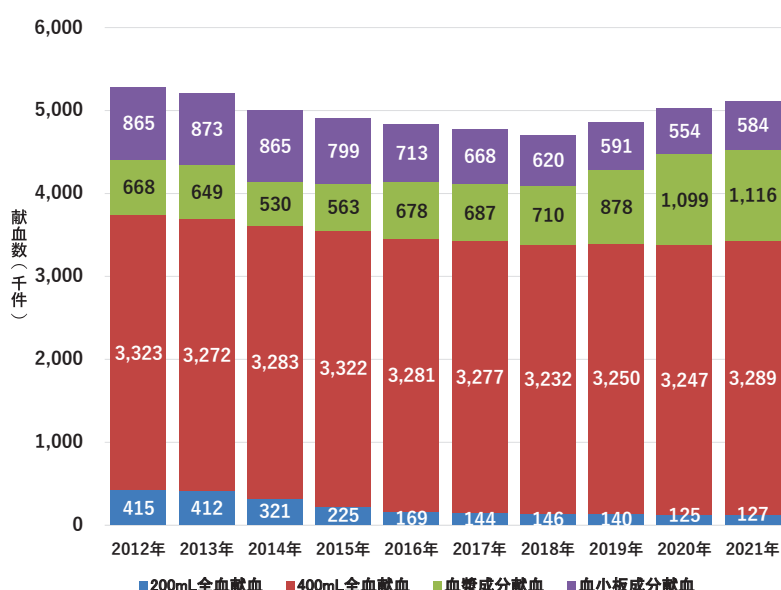


図1 献血数の推移

同様に2012年～2021年の輸血用血液製剤の供給状況を図2に示した。近年は適正使用の推進により主に赤血球製剤及び血漿製剤の供給量が減少傾向にあったが、2021年は赤血球製剤、血漿製剤の供給量微増が認められたため、供給総本数として微増が認められた。新型コロナウイルス感染症の供給量への影響が懸念されたが、大きな影響はみられなかった。

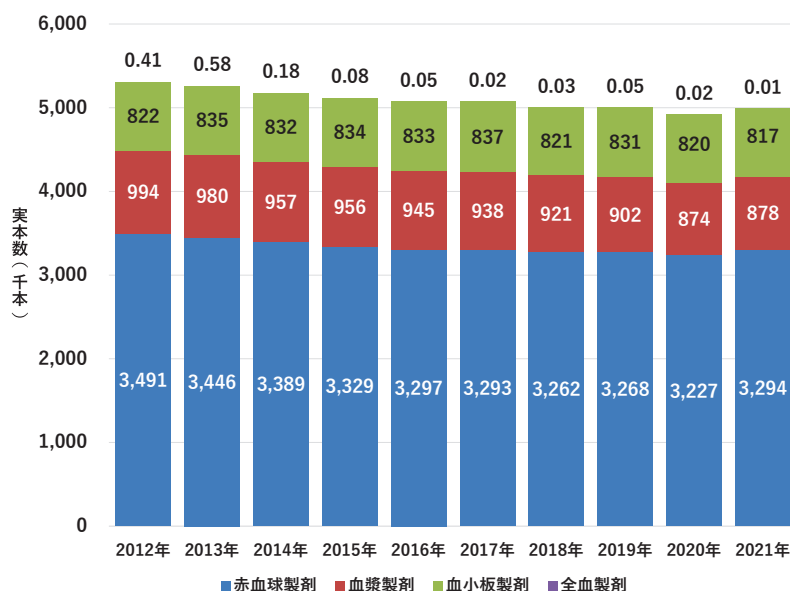


図2 輸血用血液製剤供給状況の推移

2. 輸血副作用・感染症症例報告

過去に報告された輸血副作用・輸血後感染症疑い症例（医療機関からの報告、献血後情報由来症例を含む。）の内訳を図3に示した。このうち2017年までは、輸血副作用・感染症が疑われる全ての症例について「詳細調査」（「副作用感染症記録」への記入依頼）を実施してきたが、2018年1月からは従来より広く輸血による有害事象を収集する調査方法に変更し、収集した有害事象等のうち輸血副作用・感染症が疑われ、重篤と評価した症例（①担当医師が「重篤」と判断した症例、②担当医師が「非重篤」と判断したが、副作用の症状等から日本赤十字社が「詳細調査」を必要と判断した症例、③輸血による感染症が疑われる症例）、及び添付文書に記載が無い副作用（未知の副作用）の症例について「詳細調査」を実施することとしたため、特に非溶血性副作用情報で数値が大きく上昇した。

2021年は副作用・感染症2,821件（内訳：非溶血性副作用 2,737件、溶血性副作用 41件、輸血後GVHD疑い0件、感染症疑い43件）が全国の医療機関から日本赤十字社へ報告された。担当医師又は日本赤十字社が重篤と判断した症例については、医薬品医療機器等法に従い、PMDAへ個別症例報告を実施した（非溶血性副作用675件*、溶血性副作用16件*、感染症43件*）。なお、医療機関から自発的に日本赤十字社へ報告されていない副作用等症例が文献や学会等で発表されることがあり、このような情報を入手した場合は別途発表医療機関等に対し、因果関係や重篤度等の調査を行った（「3）文献・学会情報から入手した副作用及び感染症個別症例情報」参照）。

*：複数に分類される場合は重複して集計した。

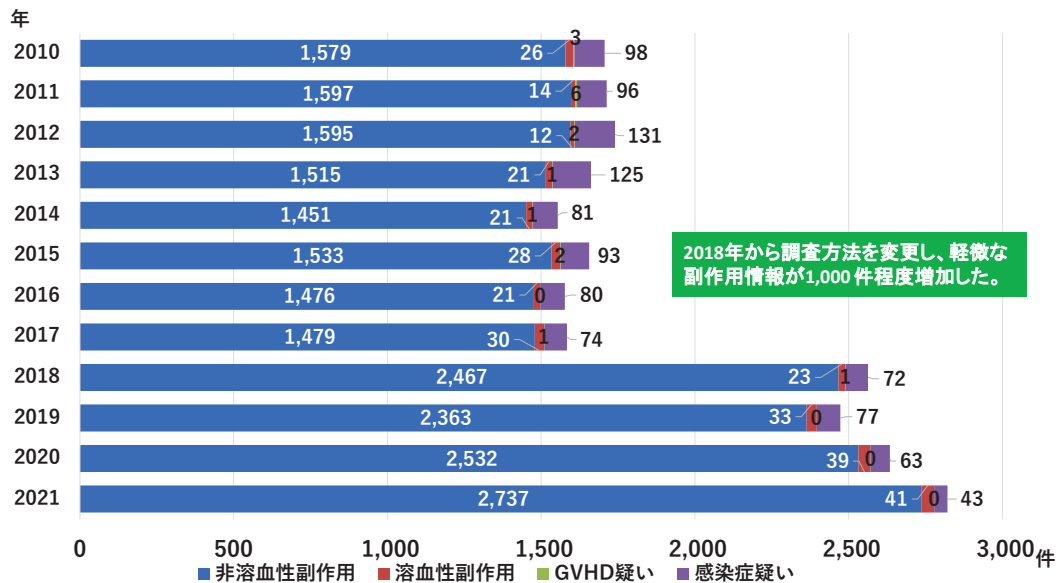


図3 輸血副作用・感染症自発報告件数*の推移

*：文献・学会発表等から情報を入手した副作用等症例は含まない。

1) 輸血副作用

① 非溶血性副作用

2018年～2021年までに非溶血性副作用として医療機関から報告された症例数を図4に示した。また、2021年に報告された副作用の分類別報告件数とその割合(%)を図5に、重篤度別(重篤・非重篤)のそれぞれの副作用報告数を図6に示した。なお、TRALI(Transfusion-related acute lung injury: 輸血関連急性肺障害)及びTACO(Transfusion associated circulatory overload: 輸血関連循環過負荷)については「呼吸困難」に含めた。近年件数は全体的に増加しているが(図6)、特に顕著に増加した副作用分類は認められなかった。報告された副作用の2/3はアレルギー症状であった。重篤症例は全体の24.6%を占め、主に重症アレルギー、呼吸困難及び血圧低下であった。

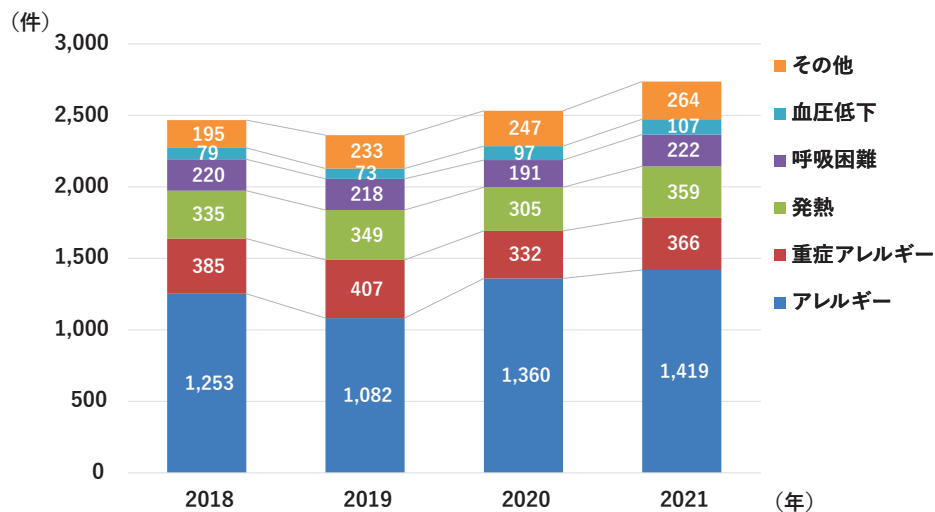


図4 非溶血性副作用として報告された分類別件数の推移

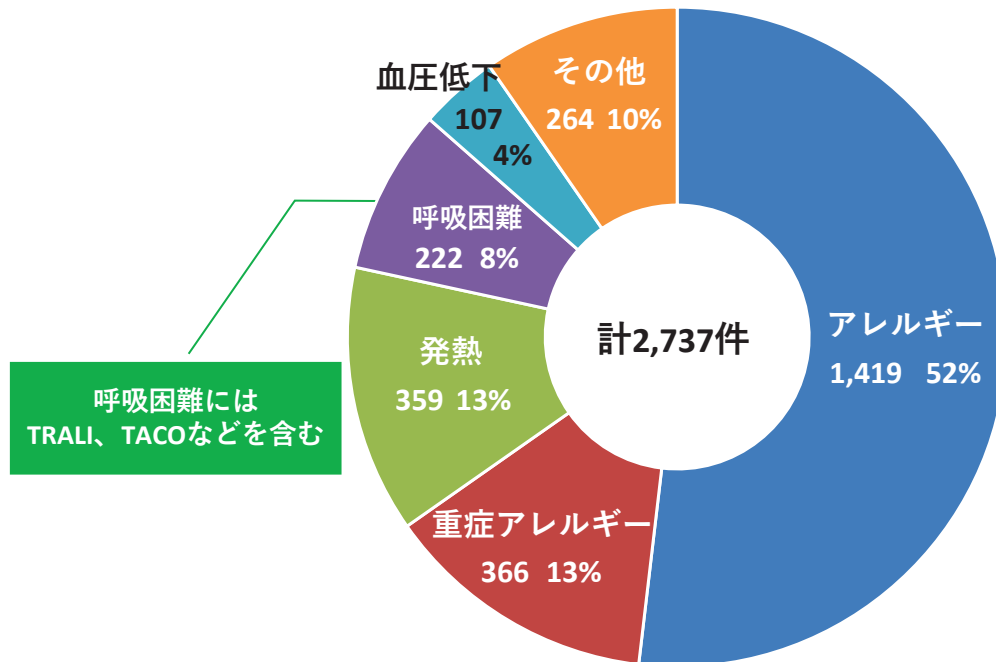


図5 2021年の非溶血性副作用の分類別件数と割合

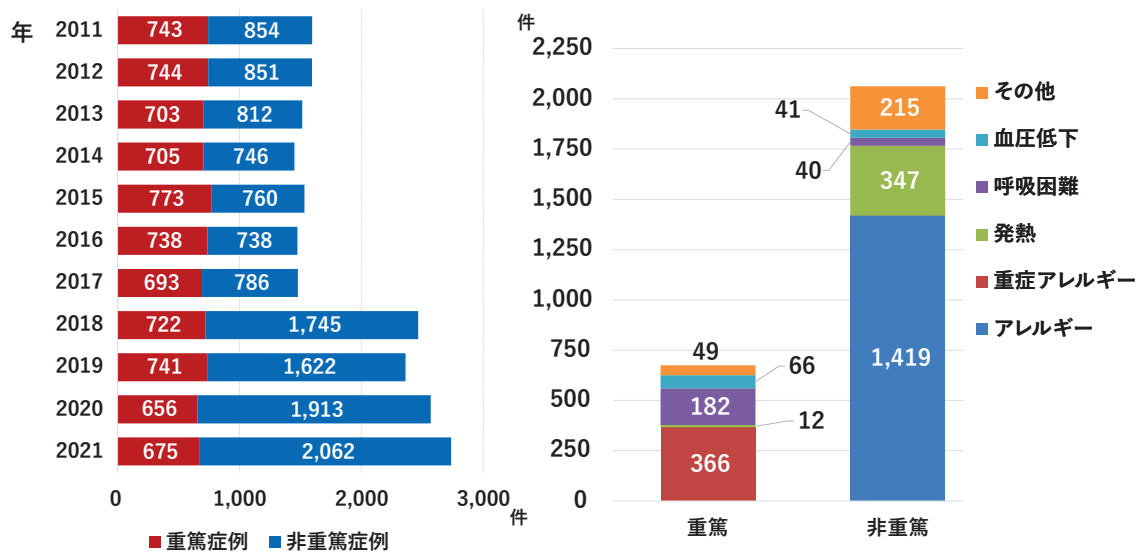


図6 2021年の重篤症例*及び非重篤症例の副作用報告件数

* 重篤症例：担当医師が「重篤」と判断した症例及び担当医師は「非重篤」と判断したが、副作用の症状等から日本赤十字社が「重篤」と判断した症例

[TRALI及びTACOの症例評価状況]

日本赤十字社では医療機関から報告された輸血副作用・感染症症例のうち、TRALI及びTACOが疑われる症例に対し、呼吸器の専門医を含めTRALI及びTACOの評価を行い、その結果を医療機関にフィードバックしている。TRALIについては、2004年に行われたConsensus Conference で提唱されたTRALI診断基準 (Transfusion. 2004;44:1774-89.) に基づき評価を行い、TACOについては日本赤十字社独自のTACO評価基準を用いて2012年4月からTACO評価を行ってきたが、TRALIやTACOの国際的な評価基準が変更されたことを受け (Transfusion. 2019;59:2465-76、ISBT Working Party on Haemovigilance in collaboration with IHN and AABB. 2018.)、2021年4月に日本赤十字社で新たな基準を策定し、これによるTRALI及びTACOの評価を開始した。新基準の分類と評価項目 (TRALI・TACO共通) を図7に示した。また、2021年のTRALI及びTACOの評価結果を図8 (評価基準変更前 (以下: 旧基準))、図9 (評価基準変更後 (以下: 新基準)) に示した。

【分類】

TRALI Type I (輸血関連急性肺障害)	【評価項目】 ① 急激に発症 ② 低酸素血症 ③ 画像上明らかな両側肺野の浸潤影 ④ 左房圧上昇の証拠がない、 または左房圧上昇を認めるが低酸素血症の原因ではない ④-1 基礎疾患では説明できない心血管系の変化 ④-2 体液過剰 ④-3 BNP (またはNT-proBNP) の基準範囲を超え、 かつ輸血前の1.5倍以上 ⑤ 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症 ⑥ 時間的に関係のあるARDSの危険因子*なし ⑦ 輸血前12時間以内の呼吸状態の安定 (④に該当しない場合は、④-1～④-3の少なくとも一つに該当すること)	*ARDSの危険因子 肺炎 胃内容物の誤嚥 有害物吸入 肺挫傷 肺血管炎 溺水 肺以外の敗血症 外傷 肺炎 重症熱傷 非心原性ショック 薬物過剰投与
TRALI Type II (輸血関連急性肺障害)		
TRALI/TACO		
TACO (輸血関連循環過負荷)		
ARDS (急性呼吸窮迫症候群)		
TAD (輸血関連呼吸困難)		
その他		

図7 新基準の分類と評価項目 (TRALI・TACO共通)

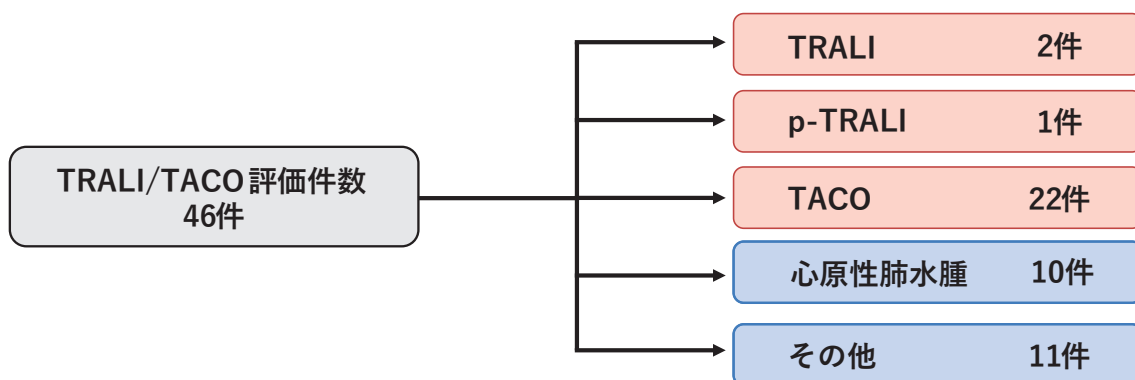


図8 旧基準でのTRALI及びTACOの評価結果 (2021年1月～3月)

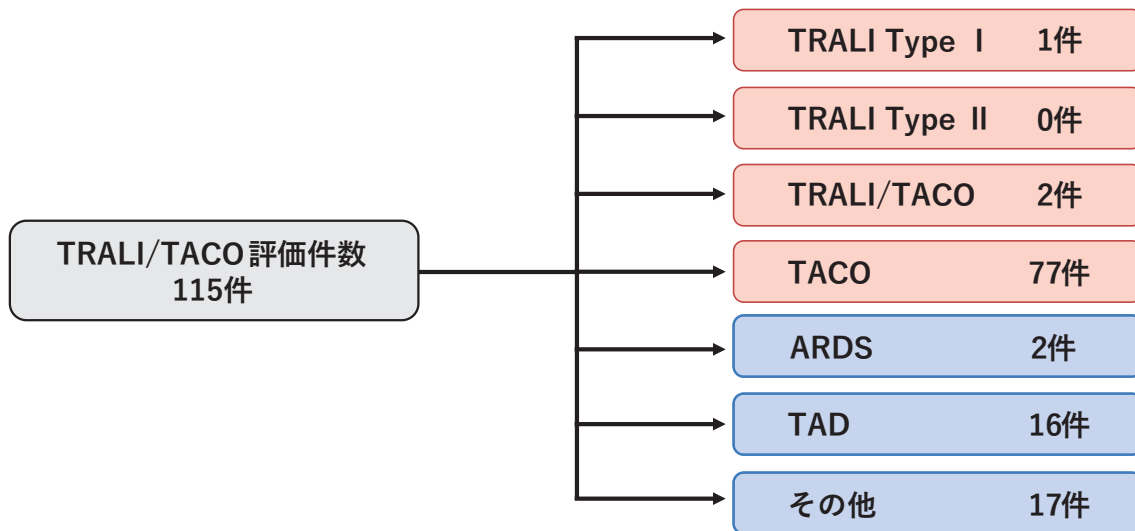


図9 新基準でのTRALI及びTACOの評価結果（2021年4月～12月）

- 2021年の4月以降、新基準によるTRALI及びTACO症例の評価を開始した。
- 2021年に医療機関から報告された非溶血性副作用2,737件のうち、TRALI疑い又はTACO疑いと報告された症例のほか、呼吸困難、SpO₂低下等にて胸部画像で両側に浸潤影が認められた症例の161件を評価対象とした。
- 2021年3月までの旧基準の評価症例46件のうちTRALIと評価した症例は2件、possible-TRALIが1件、TACOが22件であった。
- 2021年4月以降の新基準の評価症例115件のうちTRALI Type I と評価した症例は1件、TRALI/TACOが2件、TACOが77件であった。
- TRALIと評価した6件のうち、製剤から抗白血球抗体が検出された症例は5件、さらに患者リンパ球とのクロスマッチ（コンピュータクロスマッチ含む）を実施できた4件のうち陽性となった症例は3件であった。
- TRALIまたはTACOと評価されなかった症例56件には、心原性肺水腫やその他の副作用（アレルギー性やアナフィラキシーによる呼吸困難、TAD・ARDS等）と評価された症例の他、評価に「必要なデータ」（胸部画像、輸血前の呼吸状態を示すデータ）が不足している症例及び評価基準から外れる症例（発症時間の基準から大幅に超過する症例、輸血前から急性呼吸不全が存在する症例）などが含まれる。
- 2021年にTACOと評価された症例の患者男女比及び使用製剤を図10に、同様に日本赤十字社でTACOの評価を開始した2012年4月から2021年までの累積データを図11に示す。TACOの報告件数は60歳代以上で多くを占め、また複合製剤を含め赤血球製剤が使われている例が多く、2012年4月から2021年までにTACOと評価された症例の80%で赤血球製剤が使用されていた。

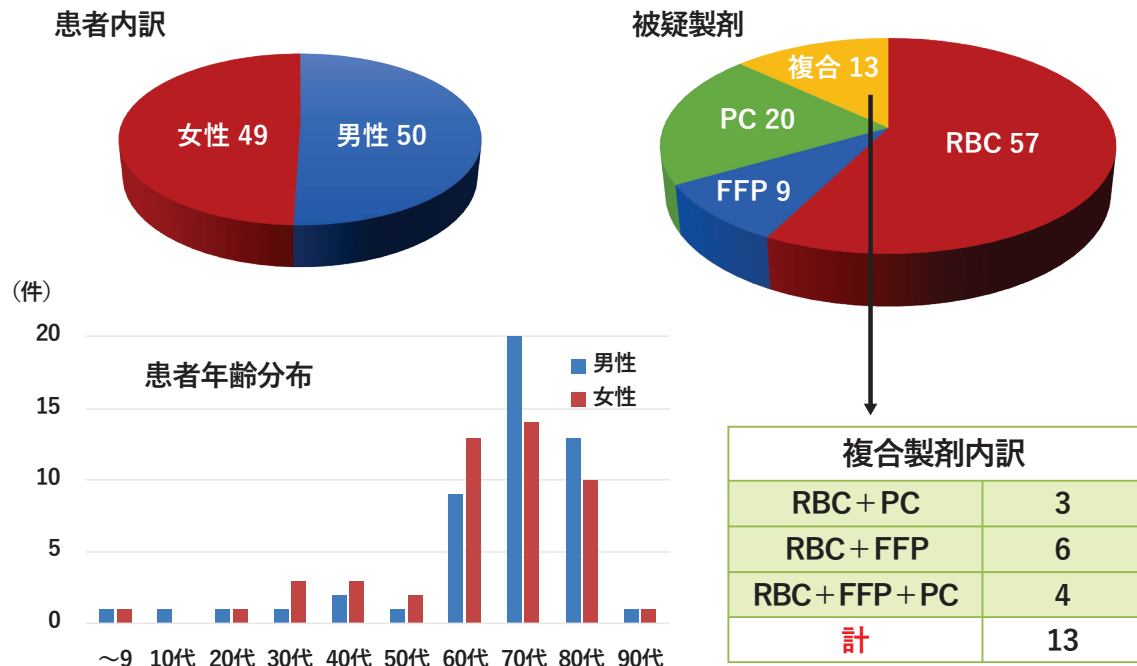


図10 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤（2021年）

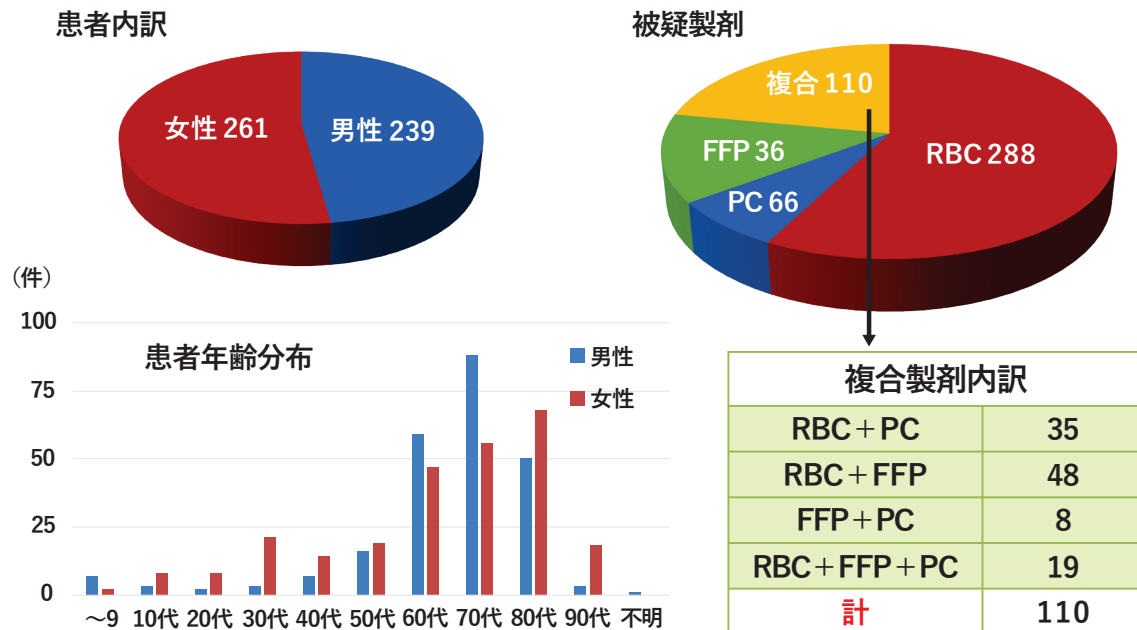


図11 TACOと評価された患者男女比及び使用製剤（2012年4月～2021年）

[TRALI及びTACOの考察と今後の課題]

- ・2021年は161件の症例に対しTRALI及びTACO評価を行った。TRALIと評価された症例は6件であった。一方、TACOまたは心原性肺水腫と評価された症例は109件であり、評価した症例の多数を占める状況が継続している。
- ・TRALI疑いと報告された症例のうち、TRALIと評価された症例の割合は、評価対象症例の4%以下である。なお、2021年はTRALIによる死亡と評価された症例はなかった。
- ・TRALIの安全対策として、男性献血者の400mL献血からの新鮮凍結血漿優先製造（Male Dominant FFP; MDF）を実施している。400mL献血由来のほぼ100%が男性献血者由来である一方、200mL献血由来は20%弱、成分献血由来は約70%が男性献血者由来である。
- ・TACOは循環過負荷による心不全の病態であることから、輸血前のNT-proBNP*測定や腎機能低下有無の確認等により潜在的な心不全リスクを把握しておくことが重要であり、今後の検討課題である。輸血前に心不全リスクが疑われる患者への輸血は輸血量・輸血速度に注意し、輸血中も十分な観察が必要である。
- ・歴年のTRALI及びTACOの評価状況を図12に示す。2021年では旧基準で心原性肺水腫やその他として評価されていた症例の一部が新基準ではTACOと評価されることとなったため2020年以前と比べTACOの症例数が増加した。

*NT-proBNP：N-terminal pro-brain natriuretic peptide（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント）

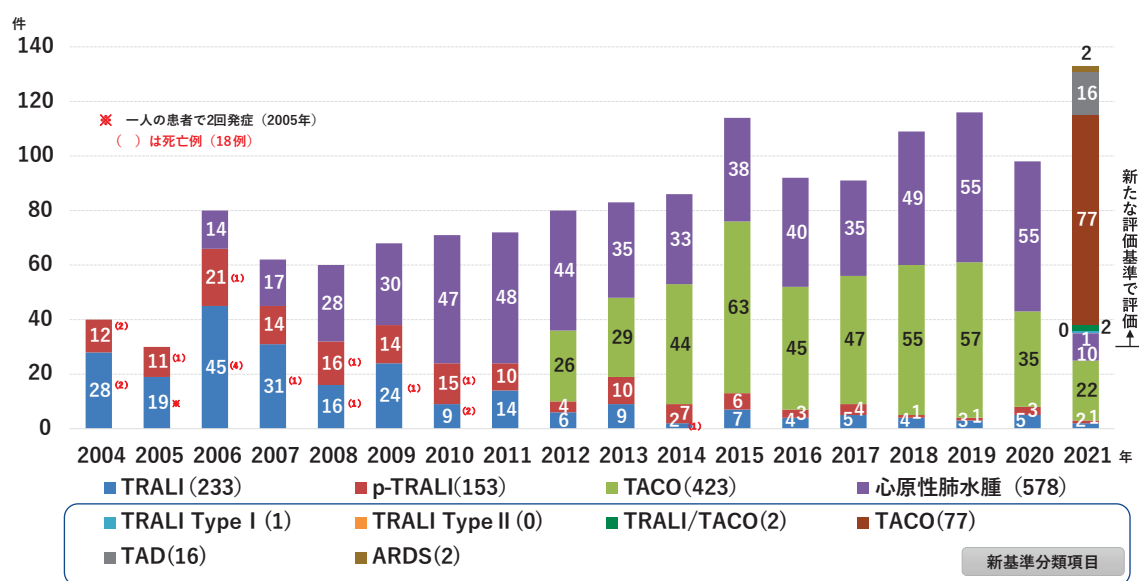
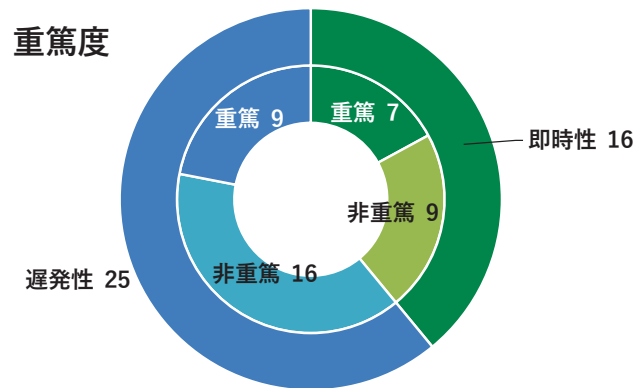


図12 TRALI及びTACOの評価状況（2004年～2021年）

② 溶血性副作用

2021年に医療機関から報告された溶血性副作用症例は41件であり、重篤症例は16件であった（図13）。報告された41件のうち即時性が16件、遅発性が25件であった。また医療機関や日本赤十字社の調査にて、患者血液中から不規則抗体が検出された症例は17件（即時性：5件、遅発性：12件）であり、抗体の種類としてはRh、Kidd、JR等の血液型に対する抗体の他、自己抗体が検出された。なお、使用製剤はすべて赤血球製剤であった。



	重篤		非重篤	
即時性	4	Jr ^a : 2 Jk ^a 、E、c、M (冷式) : 1 P1 (冷式) : 1	1	E:1
遅発性	7	Jk ^a : 1 C、e、Jk ^b : 1 E、c、Jk ^b : 1 E、c: 1 C、e: 1 自己抗体: 2	5	E、c: 1 C、e+α (同定不能) : 1 e+α (同定不能) : 1 自己抗体、P1、E: 1 自己抗体 (抗c様) : 1

図13 2021年に報告された溶血性副作用件数と患者から検出された抗体

③ 輸血関連移植片対宿主病 (TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)

- ・2021年は医療機関からTA-GVHD疑い症例の報告はなかった。
- ・2000年以降、放射線照射製剤を導入し日本赤十字社が製造販売した輸血用血液製剤が原因と考えられるTA-GVHDの確定症例はない。

2) 感染症

① 輸血後感染が疑われ報告された症例

2021年までに報告された過去10年間の輸血後感染症疑い症例（医療機関からの報告、献血後情報由来症例を含む。）の内訳及び症例数の年次推移を図14に示した。2021年の報告数はHBV疑い症例が9件、HCV疑い症例が5件、細菌感染疑い症例が20件、その他9件の計43件であった。

このうち、輸血が原因として特定された症例は、2021年についてはHBV感染2件であった（表1）。HCV及びHIVについては個別検体による核酸増幅検査（NAT: Nucleic acid Amplification Test）導入以降、輸血による感染と特定された症例はない（図15）。

特定症例とは、血液製剤及び患者血液からウイルス等の病原体が検出され、さらにウイルスの場合は、遺伝子解析等により塩基配列の相同性が確認されたもの、または、献血者のウイルスマーカー陽転等の献血後情報に基づく遡及調査により患者の感染が確認され、輸血による因果関係が高い症例等である。細菌の場合は、遺伝子型試験（PFGE: Pulsed-Field Gel Electrophoresis）、毒素型別試験等で菌株等が一致した場合に特定症例としている。

病原体別報告件数の推移

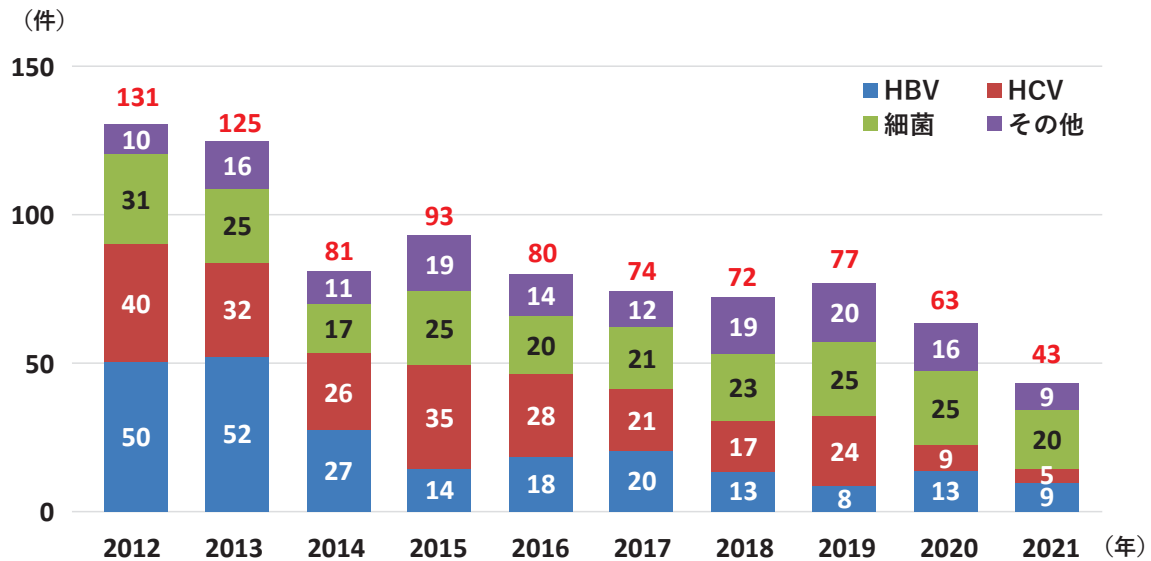


図14 輸血後感染症疑い症例の病原体別報告件数の推移

表1 2021年に報告された輸血後感染疑い症例の病原体別解析結果

病原体	報告件数	特定	対象外	
			輸血前 から陽性	輸血前後 陰性
HBV	9	2	1	1*1
HCV	5	0	0	0
細菌	20	0	0	0
CMV	5	0	2*2	0
HEV	4	0	0	1*3
計	43	2	3	2

*1：医療機関輸血後検査にてHBV-DNA陰性を確認し因果関係なしと判断

*2：母乳からの感染にて因果関係なしと判断

*3：輸血前後HEV-RNA陰性、HEV-IgA抗体陽性にて因果関係なしと判断

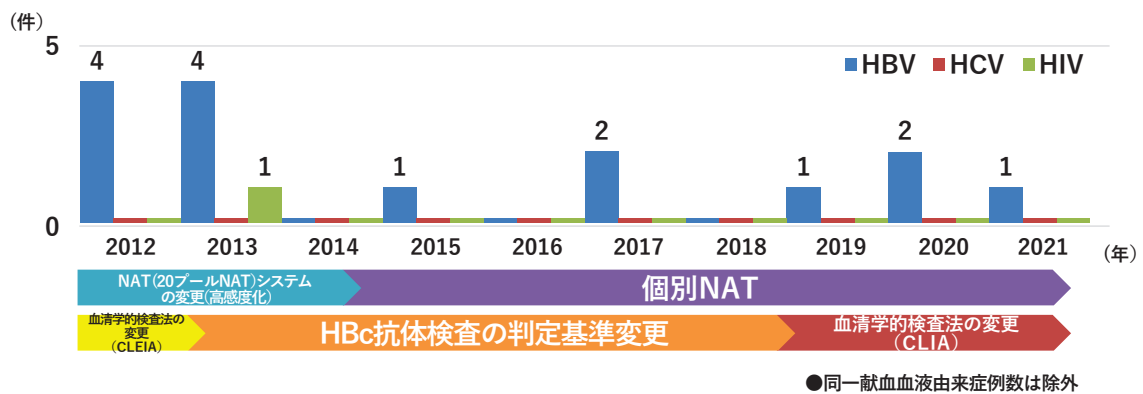


図15 採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)

② 輸血による感染と特定された症例概要

輸血による感染と特定された症例の概要を以下に示す。

[HBV感染症例]

2021年は9件の感染疑い報告に対し、輸血による感染と特定されたものは、受血者の肝炎を発端に判明した自発報告症例（症例1）と、献血者のNAT陽転による遡及調査により判明した症例（症例2）の2件であった（表2）。

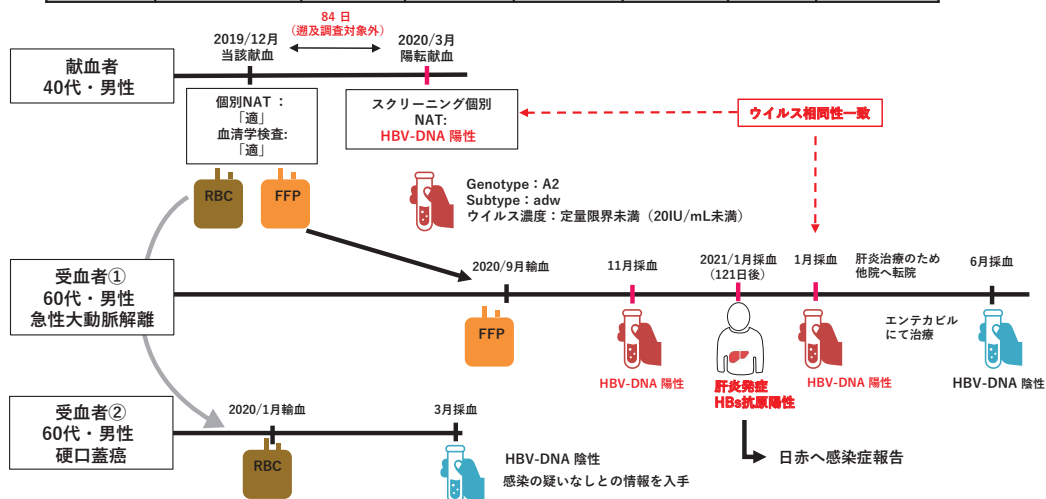
症例1は、急性大動脈解離の手術で新鮮凍結血漿を含む複数本の輸血を受け、2020年11月に医療機関でHBV-DNA陽性が確認されていたが、この時点では日本赤十字社への報告はなく、2021年1月に肝炎の発症に伴い輸血によるHBV感染疑いとして報告された。報告を受け、輸血された製剤の献血者を調査したところ、新鮮凍結血漿1本の献血者において当該献血から当時の遡及調査期間72日を超えた84日後の次回献血においてスクリーニングNATでHBVが陽性となっていたことが判明した。この陽転献血時と受血者からのHBVのウイルス相同性が一致したことから輸血による感染が判明した。全血献血由来では赤血球製剤が同時に製造されていたが、赤血球製剤の受血者については輸血後のHBV-DNA検査で陰性を確認しており感染の疑いはなしと情報を得ている。複数回献血者の陽転事例で、遡及調査期間を超えた感染成立であり、この症例をきっかけに2021年9月に遡及調査ガイドラインの改正が行われることになった（p.17参照）。

症例2は、極めて微量なウイルスによるHBV感染が遡及調査により判明した症例である。遡及調査対象となった当該献血からは2本の血小板製剤が製造され血液疾患の2名の患者に輸血された。受血者は輸血から155日後にHBV-DNAの陽転が確認され、献血者陽転時のウイルスと受血者から検出されたウイルスの相同性が一致し、輸血による感染が判明した。もう一名の受血者についても、フォローアップを行いHBV-DNAの陽転が確認され、ウイルス相同性が一致しているが、症例報告が2022年のため、2021年の集計には反映していない。2症例ともに従来の輸血後感染症検査の実施期間（3か月）では確認の困難な症例であった。

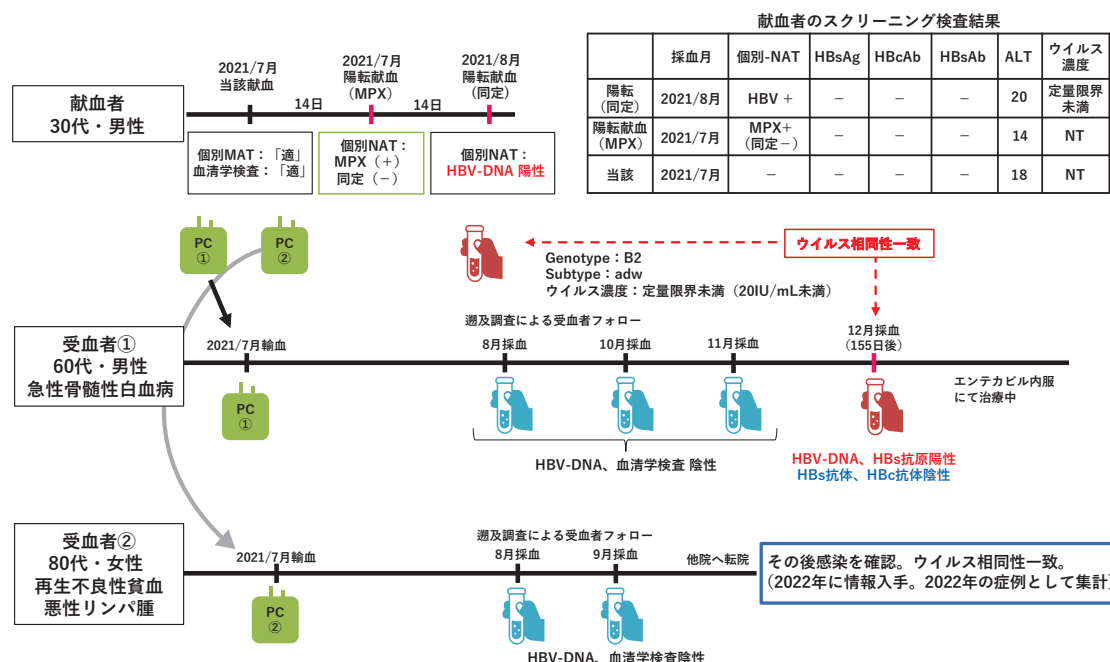
表2 2021年に輸血による輸血後HBV感染と特定された症例

症例1：受血者の肝炎を発端に判明した症例（自発報告）

	採血月	個別-NAT	HBsAg	HBcAb	HBsAb	ALT	ウイルス濃度
陽転	2020/3月	+	—	—	—	34	定量限界未満
当該	2019/12月	—	—	—	—	20	NT



症例2：献血者のNAT陽転による遡及調査により判明した症例



3) 文献・学会情報から入手した副作用及び感染症個別症例情報

① 国内症例

2021年に国内の文献・学会情報から入手した症例を表3に示した。なお、表3に示した国内症例は医療機関等から日本赤十字社への報告がなく、文献・学会のみで発表された症例であるが、当該症例の文献著者及び著者の所属医療機関等に日本赤十字社のMRを通じ副作用の重篤度や使用製剤について調査したものである。調査の結果、輸血による重篤副作用及び感染症と判断した症例についてはPMDAへ個別症例報告を行った。

表3 2021年に文献調査により入手した日本国内の輸血副作用等症例

No	被疑薬	年齢	性別	有害事象	誌名
1	照射赤血球液-LR「日赤」、照射濃厚血小板-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」	29	女	肺水腫、膨隆疹、TACO	日本臨床麻酔学会誌 2020; 40(6): 323.
2	照射赤血球液-LR「日赤」	40代	女	遅発性溶血性輸血副作用	日本輸血細胞治療学会誌. 2021; 67(2): 313.
3	赤血球液-LR「日赤」、濃厚血小板-LR「日赤」、新鮮凍結血漿-LR「日赤」	43	男	遅発性溶血性輸血副作用	Int J Hematol. 2022;115:440-445.
4	照射赤血球液-LR「日赤」	80	女	遅発性溶血性輸血副作用	日集中医誌. 2021; 28: 461-462.

[概要]

- No. 1 は新鮮凍結血漿、赤血球製剤、血小板製剤の大量輸血により肺水腫を発症した症例。医療機関への詳細調査の結果TACOと評価された。
- No. 2 は赤血球製剤輸血10日後に溶血所見を認め、その後も交差試験適合の赤血球製剤を輸血したが溶血症状が悪化し、遅発性溶血性輸血副作用（DHTR）が疑われた症例。患者抗原陰性（Fy^b及びDi^a）でRh型が一致した赤血球製剤を輸血したところ溶血所見は認められず、輸血効果が得られた。
- No. 3 はHLA-DRB 1 *04 : 03が関連する抗Fy^aにより引き起こされたDHTR症例。医療機関への詳細調査の結果、非重篤症例と評価されたためPMDA報告は不要とした。
- No. 4 は熱傷治療の輸血でDHTRを発症したため不規則抗体検査を実施したところ、抗Rh（Hr0）、抗E及び抗eが認められた症例。同検査により患者の血液型がD一型であることが判明した。

② 外国症例

日本赤十字社が製造している輸血用血液製剤の販売（供給）は日本国内のみであるため、外国の副作用・感染症症例は、外国で使用されている同種同効品による副作用等報告を収集及び調査の対象としており、感染症及び未知の重篤副作用についてはPMDAに個別症例報告を行っている。2021年に収集した外国症例を表4に示した。

表4 2021年に文献調査により入手し、個別症例報告を行った外国症例

No	発現国名	被疑薬（国内同効品）	年齢	性別	有害事象	誌名
1	米国	赤血球液-LR「日赤」	40	女	サイトメガロウイルス感染	BMJ Case Rep 2021; 14:e236892.
2	スリランカ	赤血球液-LR「日赤」	17	男	熱帯熱マラリア原虫感染	Malar J. 2021; 20(352).
3	米国	赤血球液-LR「日赤」	1	男	卵形マラリア原虫感染	J Pediatric Infect Dis Society. 2021; 10(12):1092-1095.
4	米国	赤血球液-LR「日赤」	13	男	熱帯熱マラリア原虫感染	J Pediatric Infect Dis Society. 2021; 10(12):1092-1095.
5	イタリア	赤血球液-LR「日赤」	70	男	四日熱マラリア原虫感染	Healthcare.2021; 9:1558.
6	フランス	濃厚血小板-LR「日赤」	不明	男	A型肝炎	Emerging Infectious Diseases. 2022; 28(1):219.

[概要]

- No. 1 は米国のCMV感染症例。赤血球製剤輸血約1か月後に発熱、頻呼吸、胸部聴診でのラ音所見を認めた。患者検体から高力価のCMV-DNA、CMV-IgM、CMV-IgGが検出され、術時の免疫抑制療法もなかったことから輸血によるCMV感染が疑われた。
- No. 2 はスリランカのマラリア感染症例。輸血13日後に発熱と頭痛を発症。患者と供血者から*P.falciparum*が検出され、スリランカはマラリア流行地ではなく患者に渡航歴もなかったことから、輸血によるマラリア感染が疑われた。
- No. 3 は米国のマラリア感染症例。赤血球製剤輸血9日後に発熱を呈し、汎血球減少症及び炎症マーカーの上昇が見られたため、スミア検鏡を実施したところマラリア原虫が検出された。供血者の血清学的検査で卵形マラリア及び熱帯熱マラリアの感染既往が確認された。患者に渡航歴はないことから、輸血によるマラリア感染が疑われた。

- No. 4 は米国のマラリア感染症例。鎌状赤血球症に対する頻回輸血後発熱等の症状が1週間以上継続、その後急性低酸素血症性呼吸不全を呈した。患者血液のスメア検鏡により *P.falciparum* を検出。ナイジェリア出身の供血者1名にマラリア感染既往歴があることが判明、PCR検査は陰性であったが血清学的検査は陽性であった。患者にマラリア流行地への渡航歴がないことから、輸血によるマラリア感染が疑われた。
- No. 5 はイタリアのマラリア感染症例。輸血後4日間ごとの反復性スパイク熱を呈し、*P.malariae* 感染症と診断された。供血者血液からも *P.malariae* が確認され、患者にマラリア流行地への渡航歴がないことから輸血によるマラリア感染が疑われた。
- No. 6 はフランスの供血後情報によって判明したHAV感染症例。供血5日後に発熱を呈したとの情報を受け、当該供血者由来の血漿を調査したところHAV-RNAが検出された。同時製造品の感染性因子低減化処理プール血小板製剤は免疫抑制状態の患者に投与され、約2か月後に肝機能異常等を発症、HAV-RNA及びHAV-IgG、IgMが陽性となった。供血者及び患者から検出されたHAVの相同性が確認されたことから、当該血小板輸血によるHAV感染が示唆された。

3. 外国措置報告・研究報告

外国措置報告は、日本赤十字社が製造販売する医薬品に関連する「外国医薬品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するための措置の実施」（医薬品医療機器等法施行規則第228条の20より）に関する情報を入手した場合にPMDAに報告を行っている。研究報告は、日本赤十字社が製造販売する医薬品に関連する「当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用若しくはそれらの使用による感染症によりがんその他の重大な疾病、障害若しくは死亡が発生するおそれがあること、当該医薬品若しくは外国医薬品の副作用による症例等若しくはそれらの使用による感染症の発生傾向が著しく変化したこと又は当該医薬品が承認を受けた効能若しくは効果を有しないことを示す研究報告」（医薬品医療機器等法施行規則第228条の20より）を入手した場合にPMDAに報告を行っている。

日本赤十字社が製造した輸血用血液製剤は日本国外で販売（供給）していないが、医薬品医療機器等法第68条の10及び同法施行規則第228条の20の規定に基づき、日本赤十字社が製造販売した医薬品でなくても、外国で使用されているものであって、日本赤十字社が製造販売する医薬品と有効成分が同一であれば、投与経路、用法・用量、効能・効果等が異なる場合も報告対象としている。

2021年に入手した外国措置のうち、報告対象としたものを表5に示した。なお、2021年は上記に該当する研究報告はなかった。

表5 2021年に入手し報告した外国措置報告

No.	公表国	タイトル	原題
1	ニュージーランド (NZBS)	NZBSは性行為に基づくリスク因子のある献血者の献血行動基準を変更	New Zealand Blood Service makes changes to donor behavior criteria. (14 December 2020)
2	米国 (FDA)	血液事業者に向けた新型コロナウイルス感染症流行と献血に関する更新情報 (2020/2/4、2020/5/11の更新版)	Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation. (19 January 2021)
3		血液及び血液成分製剤によるZIKV伝播リスク低減のための勧告 (2016/2、2016/8、2017/3/13、2017/9/28、2018/7の更新版)	Information for Blood Establishments Regarding FDA's Determination that Zika Virus is no Longer a Relevant Transfusion-Transmitted Infection, and Withdrawal of Guidance titled "Revised Recommendations for Reducing the Risk of Zika Virus Transmission by Blood and Blood Components. (May 2021)
4		業界向けガイダンス：採血及び輸血に関連した死亡例に関するFDAへの報告	Notifying FDA of Fatalities Related to Blood Collection or Transfusion. (August 2021)
5	英国 (NHS)	輸血サービスにおける変更通知：血液の安全性に関する記述 (2011/9/8、2017/7/23の更新版)	Change Notification UK National Blood Services No.16-2021 Changes required for implementation of the FAIR study. (26 May 2021)
6		輸血サービスにおける変更通知：血液の安全性に関する記述 (2011/9/8、2017/7/23、2021/5/26の更新版)	Change Notification UK National Blood Services No.45-2021 Steering group concludes that donors no longer need to be asked about a partner's sexual contact in parts of the world where HIV is very common. (11 October 2021)
7	ドイツ (PEI)	血液療法ガイドラインの改訂：問診項目の変更	Updated-Uniform Blood and Plasma Donor Questionnaire. (1 November 2021) Uniform Blood and Plasma Questionnaire. (25 October 2021) Hemotherapy Guideline Updated-Period for Donor Reservation Shortened. (24 September 2021)

[概要]

- ・No. 1 はニュージーランドにおいて献血者選択基準が変更されたとの情報。New Zealand Blood Service (NZBS) は、以前HIV流行地域に居住していた者、性交渉で対価を得ていた者、男性同士のオーラルまたはアナルセックスを行った者、に対する献血延期期間を従来の12か月から3か月に短縮した。また、HIV感染予防薬服用後の献血延期期間を3か月として新たに規定した。
- ・No. 2～No. 4 は米国食品医薬品局 (FDA) から血液事業者に向けて発出された情報。No. 2 では新型コロナウイルスの流行に関する最新情報について、同ウイルスワクチン接種者に対する献血延期に関する情報が示された。No. 3 はジカウイルス (ZIKV) 輸血感染リスクを再評価したところZIKVはもはや「輸血と特に関連する感染症」の定義に合致しないと判断されたため、ZIKV関連のガイダンスを取り下げるとの情報である。No. 4 は採血または輸血に関連する死亡症例について、FDAへの通知方法等が更新されたとの情報である。
- ・No. 5 とNo. 6 は英国における献血者選択基準及び問診項目の改訂に関する情報。男性間性交渉者の献血延期期間は3か月であったが、改訂により性的志向を問わず個人のリスク行動に基づいて献血者を選択することとなった。また、HIV蔓延地域で性交渉があるパートナーがいる献血者に対する献血延期措置が撤廃された。
- ・No. 7 はドイツにおける献血者選択基準及び問診項目の改訂に関する情報。輸血感染リスクが著しく高い性行為を行う献血者に対し、献血延期期間をこれまでの12か月から4か月に短縮し問診票も併せて改訂した。

4. 輸血用血液製剤の安全対策

医療機関から報告された輸血副作用・感染症症例や、献血者より得られる献血後情報の評価・検討結果に基づき、安全対策を講じている。2021年に実施した安全対策を以下に示す。

1) 献血後情報による遡及調査

主に献血者より得られる献血後情報を①AIDSの自己申告情報、②献血者健康情報、③複数回献血者の陽転情報、④問診に関する事後連絡情報、⑤その他安全情報に区分して2017年～2021年の件数を図16に示した。2021年は②献血者健康情報として新型コロナウイルスに係る安全対策を実施したこと、また⑤その他安全性情報として遡及調査期間外であるが輸血用血液製剤の有効期間内の製剤に対する情報提供・回収の対応（p. 17 2）遡及調査ガイドライン改正参照）を開始したことで、例年よりも対応件数が増加している。③複数回献血者の陽転情報に基づく遡及調査においては、血小板製剤の輸血によりHBV感染した症例（p. 12参照）を確認している。また、複数回献血者の陽転情報の件数は、2019年に行った感染症検査システム更新に伴い増加したが、これに関しては年々減少傾向にある。

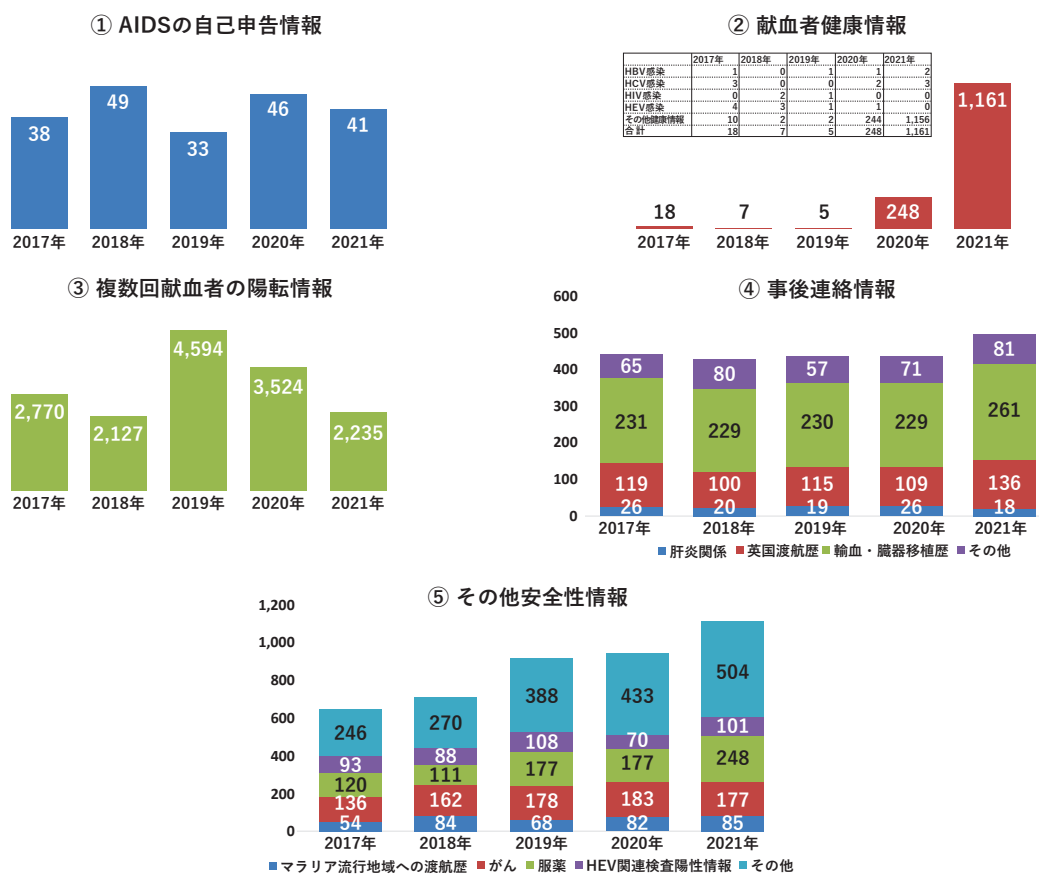


図16 献血後情報による遡及調査について

2) 遡及調査ガイドラインの改正

p. 12にある遡及調査期間外によるHBV感染症例を発端として「令和3年9月15日付薬生発0915第3号厚生労働省医薬生活衛生局長通知『血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン』の一部改正について」によりガイドラインの改正が行われた。主な改正内容は、① HBV関連の遡及期間がHBV Genotype Aにおける増幅速度によるウィンドウ期間に延長変更されたこと ② HBV、HCV及びHIVの個別スクリーニングNAT等の陽性が判明した供血者の過去の献血血液由来の輸血用血液製剤が有効期間内の場合には医療機関に連絡し、使用前であれば回収することである。

3) HEV-NAT導入による輸血用血液製剤の安全対策の実施

過去20年における輸血後HEV感染特定症例の推移を図17に示した。HEVに係る安全対策としては、2005年から北海道に限定した試行的HEV-NAT（20プール）を開始した経緯がある。2011年にはHEV-IgA検査が保険収載され、医療機関における検査数が増えたため、翌2012年からは感染特定症例数が増えることとなった。

2020年8月より個別HEV-NATを全国的に導入し、導入後の血液製剤によるHEV感染特定症例はなく、2021年においては0件であった。

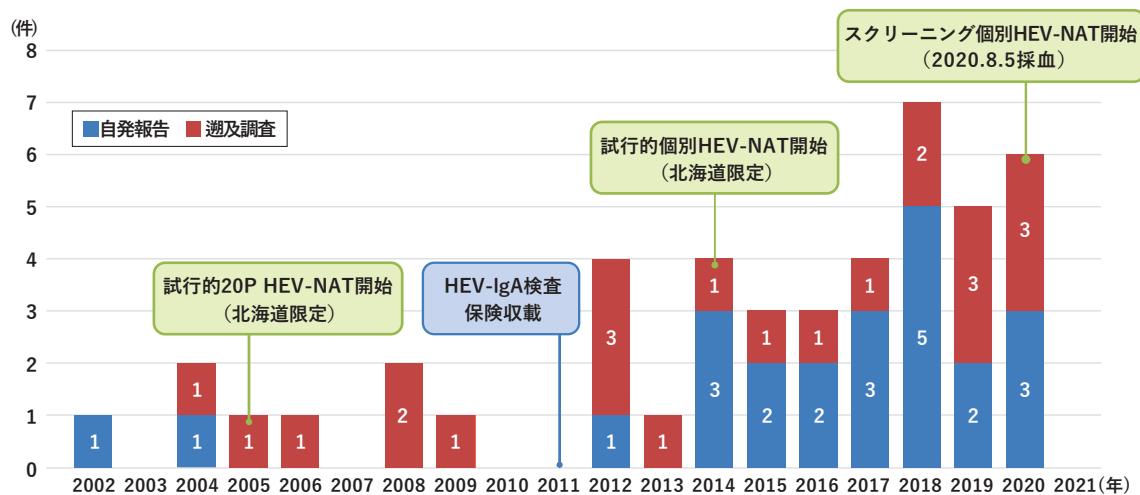


図17 輸血後HEV感染特定症例の推移

4) 新型コロナウイルスに係る安全対策

2019年に中国にて発生した新型コロナウイルスは世界中に広がり、未だその終息の気配が見られない。日本赤十字社の輸血用血液製剤において、新型コロナウイルスにかかる安全対策としては、以下に該当する方からの献血をお断りしている。

- 1) 新型コロナウイルス感染症と診断された、または新型コロナウイルス検査（PCRまたは抗原検査）で陽性になったことがあり、症状消失後（無症状の場合は陽性となった検査の検体採取日から）4週間以内の方
- 2) 発熱及び咳・呼吸困難などの急性の呼吸器症状を含む新型コロナウイルス感染症が疑われる症状や、味覚・嗅覚の違和感を自覚する方で、症状出現日から2週間以内及び症状消失から3日以内の方
- 3) 新型コロナウイルス感染者の濃厚接触者に該当し、最終接触日から2週間以内の方

安全対策にかかる献血制限を実施しているが、世界的にも輸血によって新型コロナウイルスに感染した事例はなく、新型コロナウイルスの安全対策には新たな知見も踏まえ、検討の余地のあるところである。

おわりに

この年報は、全国の医療機関から日本赤十字社血液センターに寄せられた副作用・感染症情報及び献血後情報等に基づく感染症情報を中心に、医薬品医療機器等法・GVP 省令等に基づき収集した安全管理情報の分析・評価により検討・実施された対応を含めた報告です。

日本赤十字社の製造販売後安全管理業務への医療関係者の皆様及び血液センター等関係職員の皆様のご協力に対して深く感謝申し上げます。

日本赤十字社は、今後も関係法令を遵守し、わが国のヘモビジランス及び国際的なヘモビジランス活動に寄与するとともに、輸血医療の安全性向上に向けて引き続き努力します。

『Haemovigilance by JRCS 2021』

編集

日本赤十字社血液事業本部 技術部 安全管理課

発行

2023年 2 月

日本赤十字社血液事業本部 技術部 安全管理課

〒105-0011 東京都港区芝公園一丁目 2 番 1 号