



Haemovigilance by JRCS 2022

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	3
2. 輸血副作用・感染症例報告	4
1) 輸血副作用	5
① 非溶血性副作用	5
② 溶血性副作用	10
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	17
1) HEV-NAT 導入による輸血用血液製剤の安全対策の実施について	18
2) 新型コロナウイルスに係る安全対策について	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検体については、「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。

輸血用血液製剤は「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、他の医薬品と同様に製造販売承認を取得している「医療用医薬品」である。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ほか、「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、重篤な輸血副作用・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。）へ報告を行うほか、安全対策の基本データの収集、製剤の回収、注意事項等情報（添付文書）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：安全監視体制）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同様と同じくしている。

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

2013 年～2022 年の採血種類別献血数を図 1 に示した。2022 年の献血数は、200mL 全血献血 125,289 件、400mL 全血献血 3,285,538 件、成分献血 1,583,749 件（血漿成分献血 1,037,206 件、血小板成分献血 546,543 件）の計 4,994,576 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、ここ数年は同様の献血数の推移となっている。

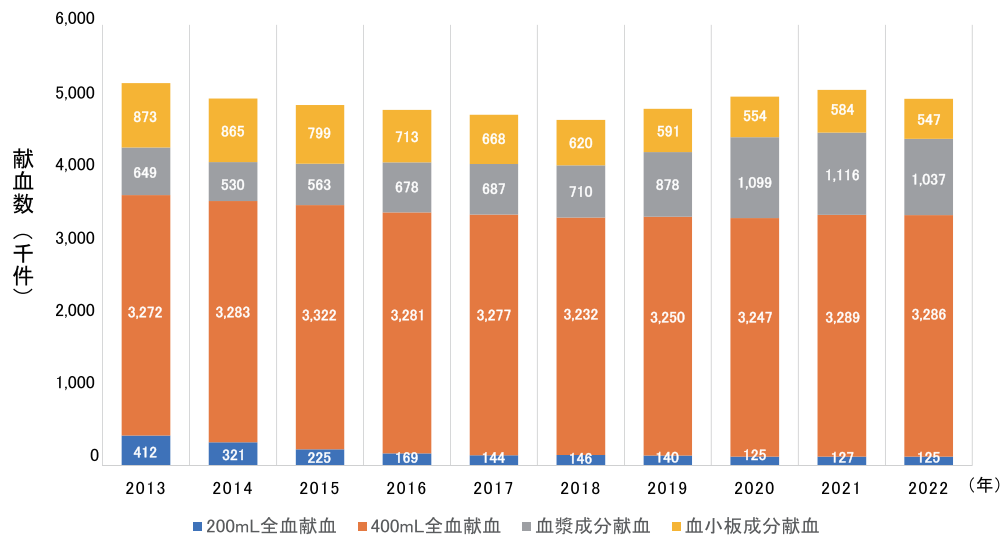


図 1 献血数の推移

同様に 2013 年～2022 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る。2022 年は赤血球製剤の供給量が微増し、血漿製剤の供給量は減少したが、昨年とほぼ同様の供給状況となっている。

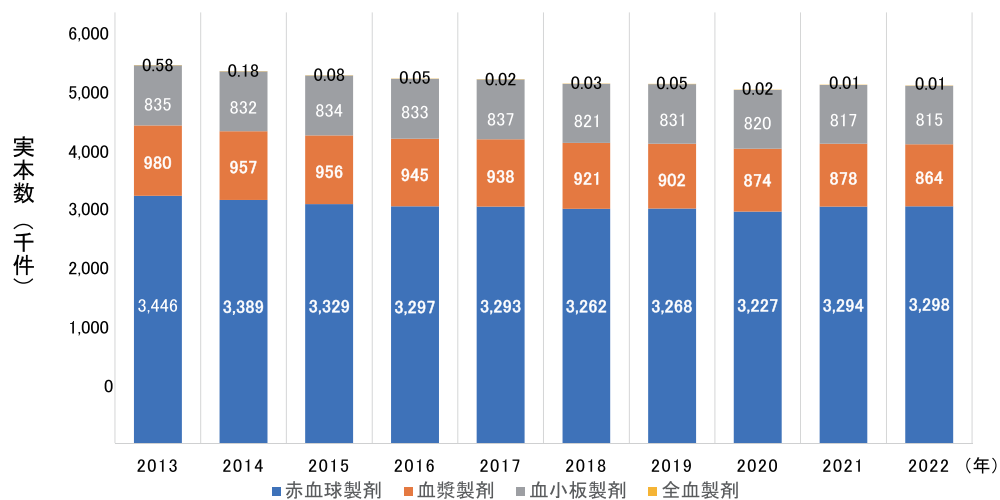


図 2 輸血用血液製剤供給状況の推移

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）及び注意事項等情報（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。

2022年は副作用・感染症2,591件（内訳：非溶血性副作用2,514件、溶血性副作用31件、輸血後GVHD疑い0件、感染症疑い46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等に従い、PMDAへ個別症例報告を実施した（非溶血性副作用647件*、溶血性副作用16件*、感染症46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。

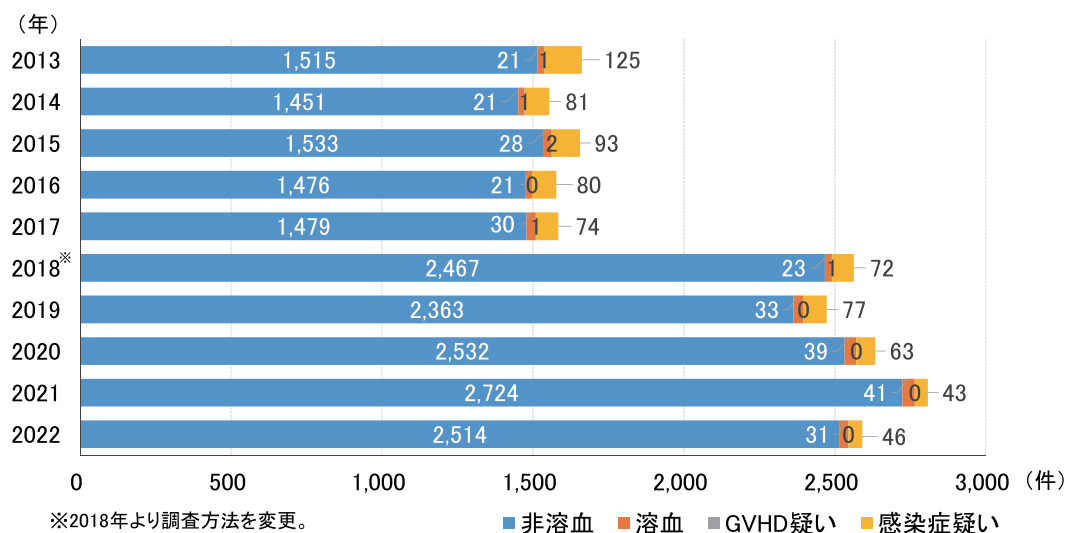


図3 輸血副作用・感染症自発報告件数*の推移

*：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～2022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、2022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。例年同様特に顕著に増加した副作用分類は認められなかった(図4)。報告された副作用の約7割はアレルギー症状であった。重篤症例は全体の約3割を占め、主に重症アレルギー、呼吸困難及び血圧低下であった。

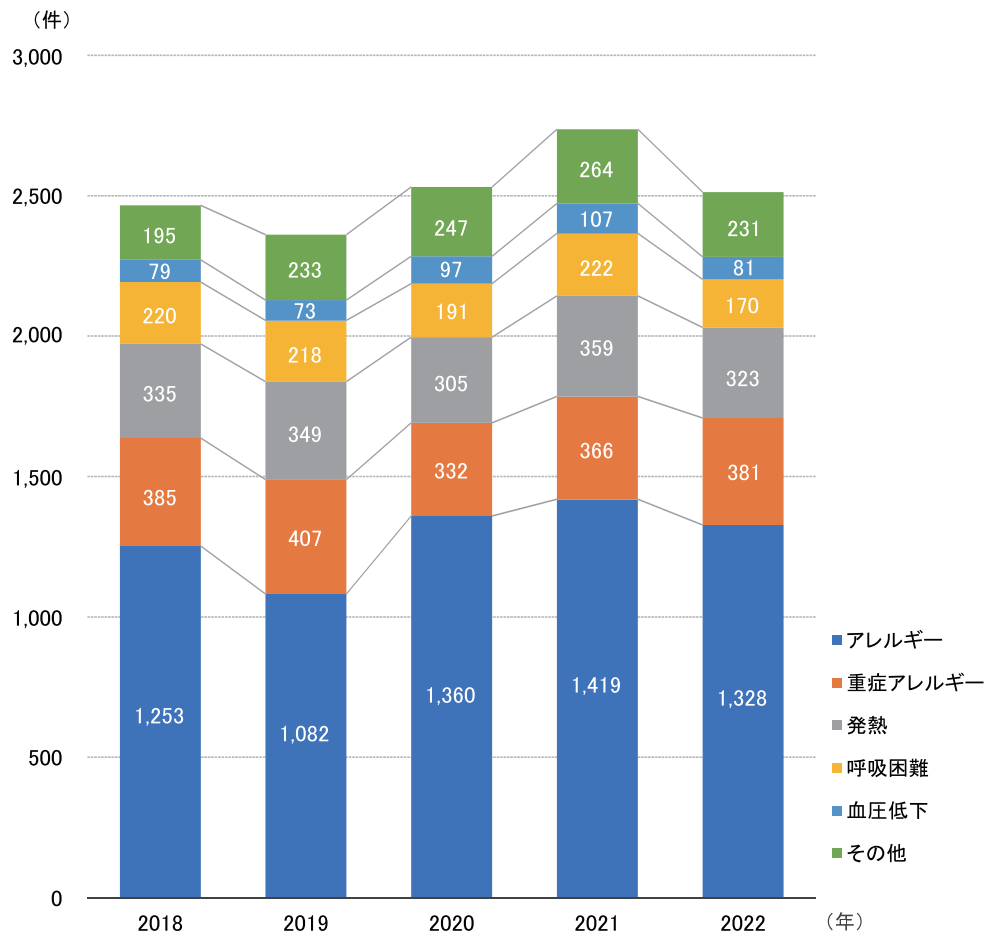


図4 非溶血性副作用として報告された分類別件数の推移

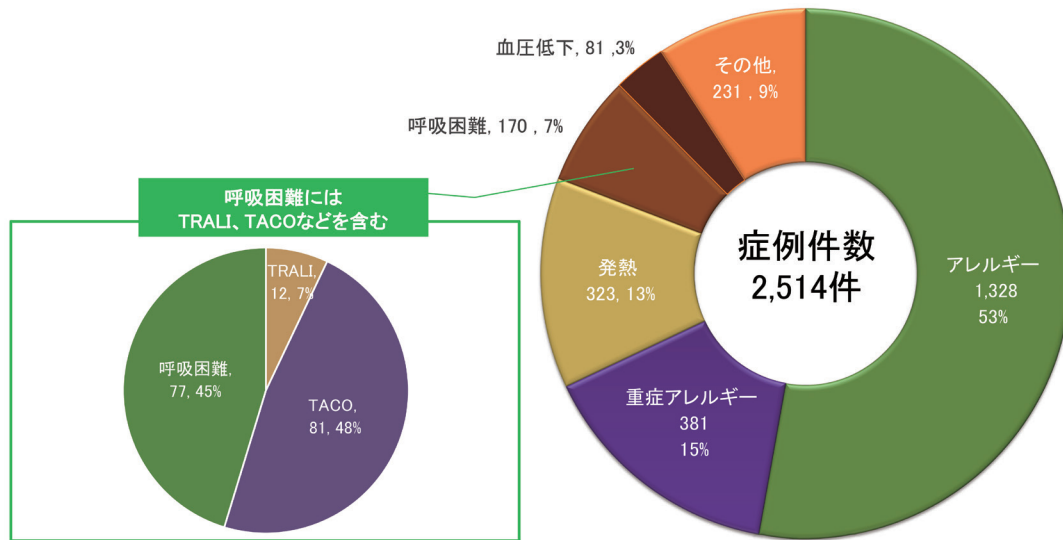


図5 2022年の非溶血性副作用の分類別件数と割合

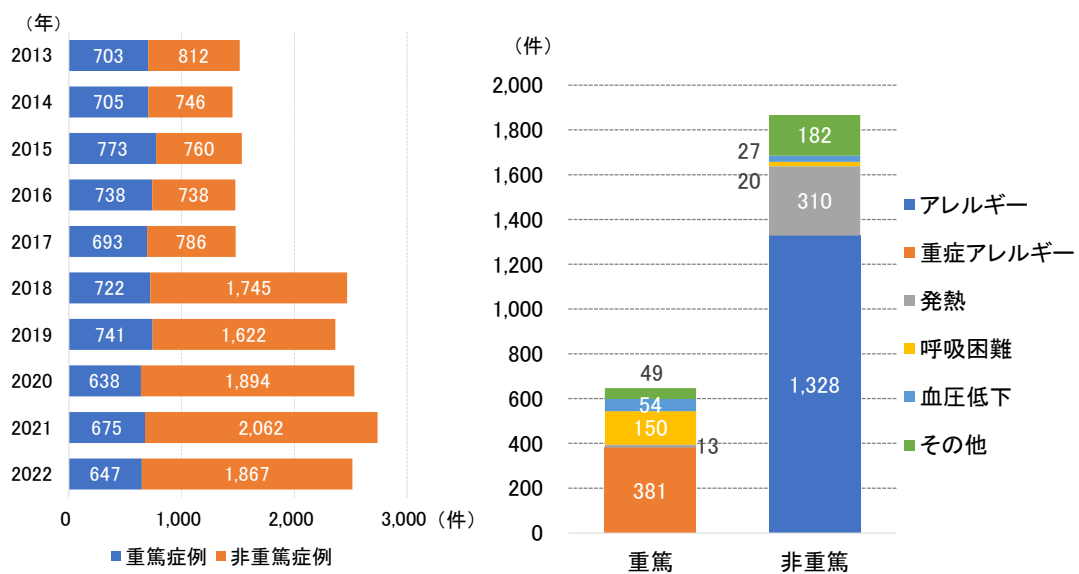


図6 2022年の重症症例*及び非重症症例の副作用報告件数

*重症症例：担当医師が「重症」と判断した症例及び担当医師は「非重症」と判断したが、副作用の症状等から日本赤十字社が「重症」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. Transfusion-associated circulatory overload (TACO) Definition (2018).)、2021 年 4 月から新基準による TRALI 及び TACO の評価を開始した。2022 年の TRALI 及び TACO の評価結果を図 7 に示した。

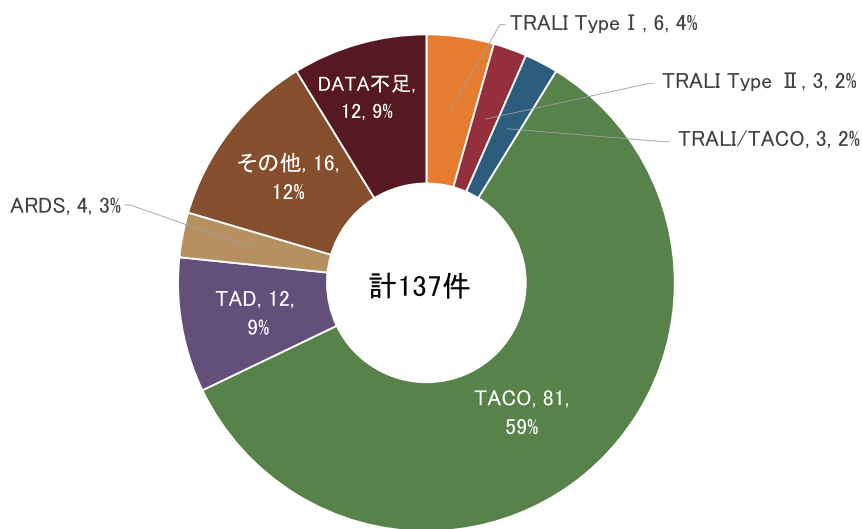


図 7 2022年のTRALI及びTACOの評価結果

[TRALI・TACO]

- ・2021 年の 4 月以降より、新基準による TRALI 及び TACO 症例の評価を開始した。
- ・2022 年に医療機関から報告された非溶血性副作用 2,514 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 137 件を評価対象とした。
- ・TRALI Type I と評価した症例は 6 件、TRALI Type II と評価した症例は 3 件、TRALI/TACO が 3 件、TACO が 81 件、TAD が 12 件、ARDS が 4 件であった。
- ・TRALI (TRALI Type I、Type II) 又は TRALI/TACO と評価した 12 件のうち、製剤から抗白血球抗体が検出された症例は 6 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を含む。) を実施できた 5 件のうち陽性となった症例は 3 件であった。

- ・その他と評価された症例 16 件は、TRALI や TACO と異なる副作用（アレルギー性やアナフィラキシーによる呼吸困難等）として評価された。
- ・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）が不足しており評価することが出来なかった症例が 12 件あった。
- ・2022 年に TACO と評価された症例の患者男女比、年齢分及び疾患分類を図 8 に、使用製剤を図 9 に示す。高齢者で発症しやすい傾向があり、新生物疾患や血液疾患の患者の発症が約 7 割を占めていた。使用製剤では、複合製剤を含め赤血球製剤が使用されている症例が多く、2012 年 4 月から 2022 年までに TACO と評価された症例の 8 割で赤血球製剤が使用されていた。

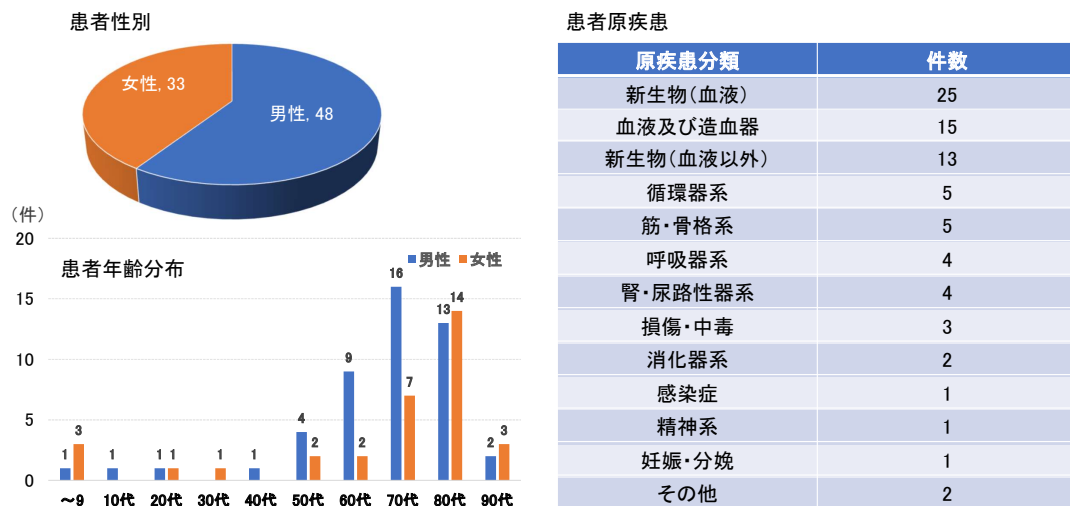


図 8 TACOと評価された患者男女比、年齢分布及び疾患分類（2022年）

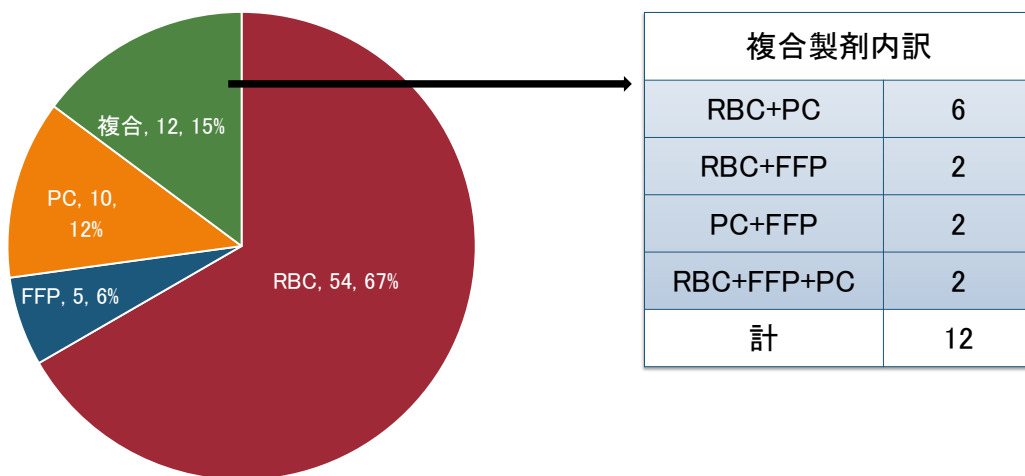


図 9 TACOと評価された使用製剤（2022年）

[TRALI 及び TACO の考察と今後の課題]

- ・2022 年は 137 件の症例に対し TRALI 及び TACO 評価を行った。TRALI (TRALI Type I、Type II) 又は TRALI/TACO と評価された症例は 12 件であった。一方、TACO と評価された症例は 81 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 及び TACO の評価を実施した症例のうち、TRALI 又は TRALI/TACO と評価された症例の割合は、評価対象症例の 8% であった。なお、2022 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 FFP 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。

* 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)

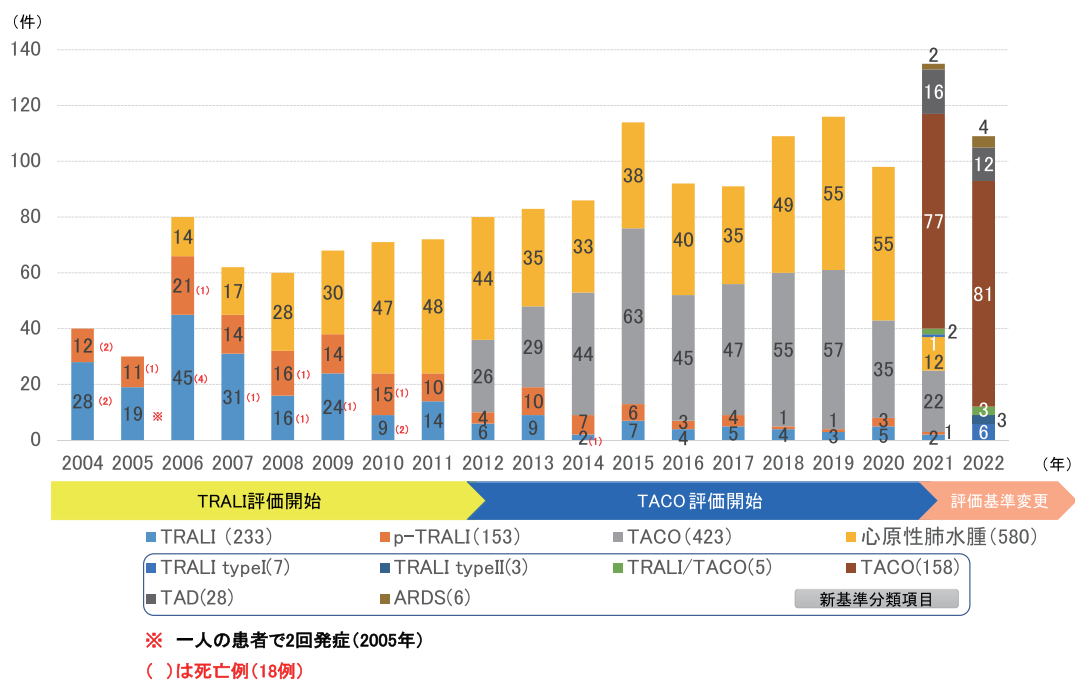


図10 TRALI及びTACOの評価状況 (2004年～2022年)

② 溶血性副作用

2022年に医療機関から報告された溶血性副作用症例は31件であり、重篤症例は16件であった（図11）。報告された31件のうち即時性が12件、遅発性が19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18件（即時性：6件、遅発性：12件）であり、抗体の種類としては、Rh系とKidd、Jr^aが主な抗体であったが、高頻度抗原に対する抗体の報告もあった。なお使用製剤は全て赤血球製剤であった。

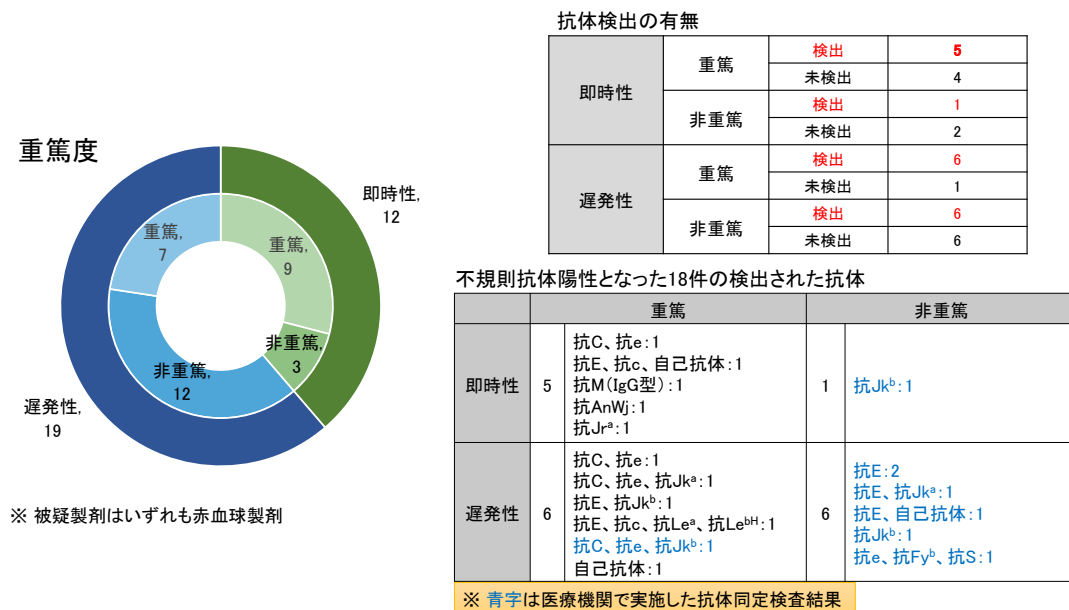


図11 2022年に報告された溶血性副作用件数と患者から検出された抗体

③ 輸血関連移植片対宿主病

(TA-GVHD : Transfusion-associated graft versus host disease)

- ・2022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

2022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12に示した。2022年の報告数はHBV疑い症例が9件、HCV疑い症例が6件、細菌感染疑い症例が29件、HEV疑い症例が2件の計46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、2022年についてはHBV感染1件、細菌感染4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13)。

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、又は、献血者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。

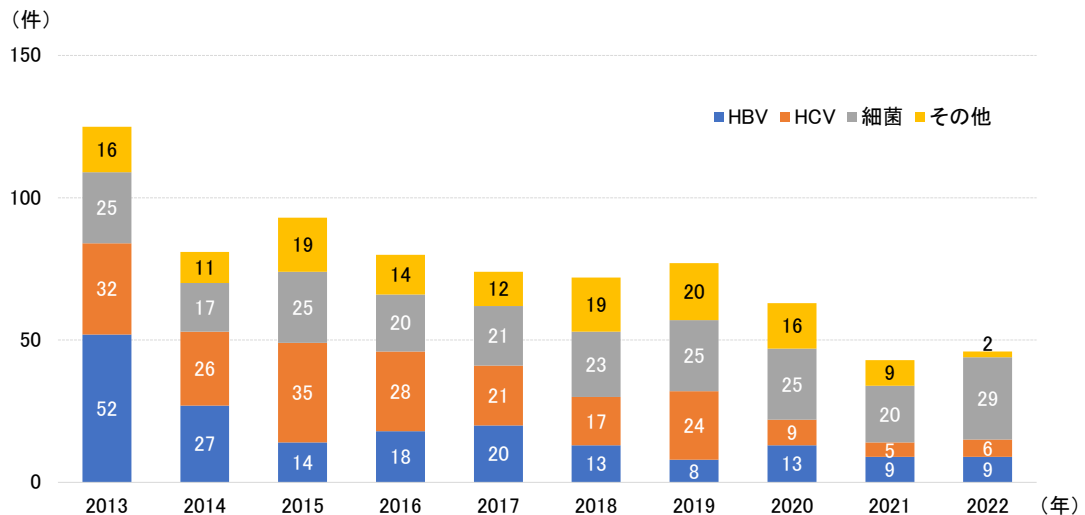


図12 輸血後感染症疑い症例の病原体別報告件数の推移

表1 2022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	1	1	0
HCV	6	0	3	0
細菌	29	4	0	0
HEV	2	0	0	0
計	46	5	4	0

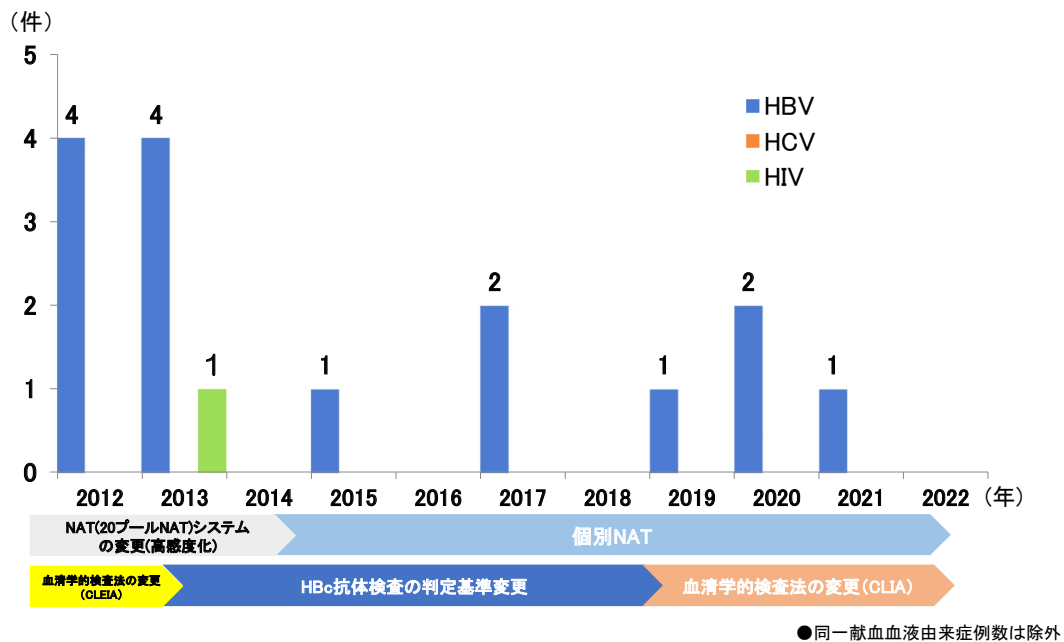


図13 採血年別輸血後感染症の推移 (HBV・HCV・HIV)

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]

2022 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、献血者の NAT 陽転による遡及調査により判明した症例の 1 件であった (表 2)。

表 2 輸血後HBV感染症例 (2022)

症例 No.	輸血用血液製剤 (採血年月)	原疾患	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT		患者 転帰
					検査項目	検査結果	陽転項目	輸血からの 期間	最高値 (IU/L)	輸血からの 期間	
1	照射濃厚血小板-LR「日赤」 (2021.7)*	再生不良性 貧血	80代	女	HBs-Ag	陰性	HBV-DNA HBs-Ag	21 週	◆	◆	不明

*当該献血は HBV-NAT 陰性、4 週間後献血時に HBV-NAT 陽性 ◆比較データなし

[細菌感染症例]

2022 年は 29 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、医療機関から報告された症例の 4 件であった (表 3)。

表3 輸血後細菌感染症例（2022）

症例 No.	輸血用血液製剤 (採血年月)	原疾患	年齢	性別	症状	発現時間 (投与開始後)	輸血後の検査結果		患者転帰
							輸血用血液製剤	患者血液	
1	照射濃厚血小板-LR「日赤」 (2022.11)*	悪性腫瘍	70代	男	頭痛、吐き気、 咳嗽、発熱	50分	<i>Morganella morganii</i>	<i>Morganella morganii</i>	回復 (後遺症あり)
2	照射濃厚血小板-LR「日赤」 (2022.11)*	狭心症に対して 緊急手術	70代	男	血圧低下、 多臓器不全	翌日	<i>Morganella morganii</i>	<i>Morganella morganii</i>	死亡
3	照射濃厚血小板-LR「日赤」 (2022.11)	骨髄異形成 症候群	70代	女	悪寒、戦慄、 発熱、嘔吐、 呼吸苦	1時間	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	回復
4	照射濃厚血小板-LR「日赤」 (2022.3)	骨髄異形成 症候群	50代	女	悪寒、戦慄、 呼吸苦、発熱、 血圧低下	40分	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	回復

* 同一採血由来の分割された血小板製剤

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

2022年に国内の文献・学会情報から入手した症例を表4に示した。なお、表4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4 2022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

症例 No.	輸血用血液製剤	年齢	性別	有害事象	誌名
1	照射赤血球液-LR「日赤」	67	女	遅発性溶血性輸血副作用	胸部外科. 2022; 75(2): 111-113.
2	照射赤血球液-LR「日赤」	不明	男	遅発性溶血性輸血副作用	日本輸血細胞治療学会誌. 2022; 68(1): 78.
3	照射赤血球液-LR「日赤」	67	女	遅発性溶血性輸血副作用	日本医学検査学会抄録集 71. 2022; 396.

[概要]

3症例は全て遅発性溶血性輸血副作用（DHTR）の疑い症例であった。

- No. 1 は輸血歴のある患者の術前検査で抗 $D1^a$ 抗体を検出したため、適合血を輸血したがDHTRを発症した症例。精査の結果、新たに抗 Jk^b 抗体を検出した。 Jk^b 抗原陰性血輸血後は溶血症状なく回復した。
- No. 2 は赤血球製剤輸血後に溶血所見が認められた症例。医療機関への調査の結果、輸

血後に不規則抗体は検出されず、抗生物質の投与を中止すると溶血所見が消失したことから、抗生物質の影響が考えられ輸血との因果関係は否定された。

- No. 3 は 2 日間に計 4 本の赤血球製剤を輸血した後、DHTR を発症した症例。初回輸血時の不規則抗体検査は陰性であったが、輸血後の検査で抗 Jk^a、抗 C、抗 e 抗体が同定された。使用された 3 本の血液製剤で Jk^a、C、e 抗原陽性、1 本で C、e 抗原陽性であったことから、これらの抗体が本副作用の原因になった可能性が考えられた。

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。2022 年に収集した外国症例を表 5 に示した。

表 5 2022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

症例 No.	発現国名	輸血用血液製剤 (国内同効品)	年齢	性別	有害事象	誌名
1	中国	赤血球液 -LR「日赤」	0	男	壊死性腸炎	Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2021; 46(11): 1306-1309.
2	イタリア	照射濃厚血小板 -LR「日赤」	9	男	細菌感染	Emerg Microbes Infect. 2022; 11(1): 1325-1334.
3	イタリア	照射濃厚血小板 -LR「日赤」	4	男	細菌感染	Emerg Microbes Infect. 2022; 11(1): 1325-1334.
4	イタリア	照射濃厚血小板 -LR「日赤」	9	男	細菌感染	Emerg Microbes Infect. 2022; 11(1): 1325-1334.
5	米国	赤血球液 -LR「日赤」	60	女	キャッシュバレーウイルス	Clin Infect Dis. 2023; 76(3): e1320-e1327.
6	英国	濃厚血小板 -LR「日赤」	50代	男	E 型肝炎	Emerg Infect Dis. 2022; 28(9): 1805-1813.
7	英国	濃厚血小板 -LR「日赤」	40代	男	E 型肝炎	Emerg Infect Dis. 2022; 28(9): 1805-1813.
8	オーストリア	赤血球液 -LR「日赤」	84	女	熱帯熱マラリア 原虫感染	Transfus Med Hemother. 2022; 49(4): 230-2

〔概要〕

- No. 1 は中国の壊死性腸炎症例。在胎 28 週の超低出生体重児に対し輸血を実施、8 時間後に腹部膨満、いちごゼリー状便等の症状を呈し壊死性腸炎と診断された。患者の在胎数、臨床所見や検査結果等を総合的に判断した結果、輸血関連壊死性腸炎が疑われた。
- No. 2 ～ No. 4 はイタリアの細菌感染症例。成分採血から血小板製剤が分割製造され、急性リンパ性白血病及び神経芽細胞種の小児 3 名に輸血された。3 名の患者とも輸血

翌日に発熱等の症状が発現し、それぞれの患者の血液から *Lactococcus garvieae* が検出された。また、被疑薬のメタゲノム解析からも *L. garvieae* が確認されたことから、輸血による細菌感染が疑われた。

- No. 5 は米国のキャッシュバレーウイルス (CVV) 感染症例。白血球除去赤血球製剤の輸血 43 日後に脳症を発症。輸血 114 日後の患者の髄液検査で CVV 感染が確認された。また被疑薬の供血者に対する追加検査（供血 8 か月後及び 11 か月後）にて抗 CVV 抗体が検出されたことから、輸血による CVV 感染が疑われた。
- No. 6 ～ 7 は英国の遡及調査により判明した HEV 感染症例。プール NAT により HEV-RNA 陽性となった血小板供血者に対し遡及的に過去の供血検体の個別 NAT を実施したところ HEV-RNA が検出された。1 例目は輸血 8 週間後にウイルス血症を発症、リバビリン投与により HEV は消失した。2 例目は輸血約 2 か月後に HEV 感染が判明し、腎不全を伴う肝炎により死亡した。どちらの症例も患者及び供血者検体の HEV 遺伝子配列検査により輸血感染が確認された。
- No. 8 はオーストリアのマラリア感染症例。赤血球製剤輸血 13 日後に発熱し、その後患者血液から熱帯熱マラリア原虫が検出された。被疑薬の供血者 3 名のうち 1 名が、マラリア流行地への渡航 2 週間後に供血しており、供血 11 日後にマラリア感染症と診断されていた。患者に渡航歴はなく、輸血による熱帯熱マラリア感染が疑われた。

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。

2022 年に入手した外国措置のうち、報告対象としたものを表 6 に示した。なお、2022 年は上記に該当する研究報告はなかった。

表6 2022年に入手し報告した外国措置報告

No.	公表国 / 機関	タイトル	原題
1	米国 (FDA)	新型コロナウイルス感染症流行と供血について 血液事業者向けの最新情報	Updated Information for Blood Establishments Regarding the COVID-19 Pandemic and Blood Donation. (2022/01/11)
2		血液及び血液成分を介したクロイツフェルト・ヤコブ 病 (CJD) 並びに変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の潜在的伝播リスクを減少させるための勧告	Recommendations to Reduce the Possible Risk of Transmission of Creutzfeldt-Jakob Disease and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Blood and Blood Components. (2022/05)
3		輸血関連マラリア感染症のリスク低減に対する勧告	Recommendations to Reduce the Risk of Transfusion-Transmitted Malaria. (2022/12)
4		輸血用血小板製剤の細菌汚染に関する血液事業 者及び輸血サービス向け重要情報	Important Information for Blood Establishments and Transfusion Services Regarding Bacterial Contamination of Platelets for Transfusion. (2022/12/22)
5	米国 (AABB)	サル痘対策に資するリソース	Monkeypox Resources to Consider. (2022/08/01)
6	フランス (フランス連帯 保健省)	供血条件に関する進展	Evolution des conditions d'accès au don du sang. (2022/01/11)
7	英国 (NHS)	英国内血液サービスへの変更通知: No.01-2022 コロナウイルス感染症及び回復期血漿	Change Notification UK National Blood Services No. 01 - 2022/ Coronavirus Infection and Convalescent Plasma. (2022/01//20)
8		英国内血液サービスへの変更通知: No.40-2022 サル痘	Change Notification UK National Blood Services No.40-2022/Monkeypox. (2022/05/31)
9	カナダ (Health Canada)	カナダ保健省、男性間性交渉者の供血延期期間廃 止に関するカナダ血液サービス (CBS) の要請を承認	Health Canada authorizes Canadian Blood Services' submission to eliminate donor deferral period for men who have sex with men. (2022/04/28)
10		カナダ保健省、全供血者に対する性行動に基づくスクリー ニング基準を求めるヘマケベック (HQ) の要請を承認	Health Canada authorizes Héma-Québec submission to move to sexual behaviour-based screening criteria for all blood donors. (2022/09/06)
11	欧州 (ECDC)	緊急リスク評価: サル痘の複数国での発生	Rapid Risk Assessment/Monkeypox multi-country outbreak. (2022/05/23)
12	オーストラリア (TGA)	TGA、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に関す る供血延期規則の変更を承認	TGA approval to change blood donation rules relating to vCJD deferral. (2022/07/25)

〔概要〕

- No. 1 ～ No. 4 は米国保健福祉省食品医薬品局 (FDA) から血液事業者に向け発出された情報。No. 1 は新型コロナウイルス (COVID-19) の流行に関する更新情報で、COVID-19 感染者に対する供血延期期間が14日間から10日間に短縮された。No. 2 は変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の輸血感染リスク低減に関するガイダンスの更新情報で、英国、フランス及びアイルランドにおける地理的リスクのある者とそれらの国で輸血を受けた者に対する供血延期措置を撤廃し、さらに過去に地理的リスク要因により供血延期となった供血者に対し再評価することとした。No. 3 は輸血関連マラリア感染症のリスク低減に関するガイダンスの最新情報である。マラリア流行地域への渡航者に対する供血延期期間を従来の12か月から3か月に短縮する COVID-19 公衆衛生非常事態期間に限定した措置を引き続き平時にも適用可能とした。No. 4 は血小板製剤の細菌汚染に関する最新情報である。*Acinetobacter* 属とその他細菌種の複合汚染による血小板輸血敗血症例が2018年以降連続して報告されている。これら7症例の遺伝子検査を行ったところ当該細菌は近縁であり、被疑薬には全て同一の製造元の資材が使用されていたことが判明した。細菌検査や病原体低減化処理を行った製剤であっても血小板製剤による細菌感染のリスクを継続的に認識しておくことが重要であるとの注意喚起を行った。
- No. 5 は AABB から発出されたサル痘 (エムボックス) ウイルスに関する情報。2022年の国際的なエムボックスウイルスの流行では男性間性交渉者 (MSM) の感染が圧倒的多数とされているが、MSM に対する3か月間の供血延期で同ウイルス感染リスクは低減できると考えられる。また、エムボックスウイルスによる輸血感染も証明されてい

いことから問診票でも特に質問事項を設けていないが、採血責任医師の裁量で発症後最低 21日間経過するまで供血延期とするなどの措置を講じることは可能とした。さらに、同ウイルスに適用可能なワクチンである Jynneos 及び ACAM2000 接種者に対する供血受け入れ手順が示された。

- No. 6 はフランス連帯保健省から発出された MSM の供血延期期間及び問診事項の変更に関する情報。2022 年 3 月 16 日から MSM に関する問診事項が撤廃され、性的指向に関係なく全ての人が同一基準で供血可能となった。さらに、HIV 予防のための曝露前及び曝露後予防薬の服用に関する質問事項が追加された。
- No. 7 ～ No. 8 は英国の国民保健サービス (NHS) から発出された情報。No. 7 は COVID-19 感染に関連する供血基準についての情報で COVID-19 感染者、濃厚接触者及びワクチン接種者の供血延期期間及び供血後情報による血液製剤の回収期間が短縮された。さらに、COVID-19 回復期血漿の受血者は供血不可とした。No. 8 はエムボックス流行時の供血に関する情報。エムボックスと診断された供血者は診断後 28 日間供血延期、エムボックスの濃厚接触者は接触後 21 日間供血延期とされた。また、天然痘のワクチンである Imvanex は非生ワクチンとして扱い接種してもほかの供血条件を満たしていれば供血可とした。
- No. 9 ～ No. 10 はカナダ保健省から発出された MSM に対する供血延期措置撤廃に関する情報。No. 9 はカナダ血液サービスの要請、No. 10 は、ヘマケベックの要請に対する承認で、性別や性的志向に関係なく全ての供血者に対しリスクの高い性行動に基づく問診を行うこととした。
- No. 11 は欧州疾病予防管理センター (ECDC) から発出されたエムボックス流行時の供血に関するリスク評価の情報。エムボックスは通常、人から人へ容易に感染することはないが、今回の流行では MSM 間でのエムボックスの症例が多く報告されていることから、ECDC は緊急リスク評価を発出した。供血者のエムボックス感染や感染動物への接触歴又は流行地への渡航歴を注意深く問診すること、エムボックス感染者に濃厚接触した無症候供血者は最後の接触から 21 日間供血延期とすることなどの対応が示された。
- No. 12 は豪州保健省薬品・医薬品行政局 (TGA) から発出された vCJD に関する供血延期措置についての情報。TGA は、Australian Red Cross Lifeblood (Lifeblood) が提出したリスクモデルを科学的、疫学的、臨床的に評価し、同モデルの妥当性は高く、vCJD に関する供血延期措置を撤廃しても輸血による vCJD の伝播リスクは非常に低いままであると結論付け、英国滞在歴による供血延期措置の撤廃を求める Lifeblood の申請を承認した。

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・感染症例や、供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。2022 年に実施した安全対策を以下に示す。

1) HEV-NAT 導入による輸血用血液製剤の安全対策の実施について

過去 20 年における、輸血後 HEV 感染特定症例の推移を図 14 に示した。輸血後 HEV 感染に対する安全対策として、2006 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。2011 年には HEV-IgA 検査薬が保険収載され、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た。2020 年 8 月の全国的な個別 HEV-NAT 導入以降、輸血による HEV 感染と特定された症例はなく、2022 年においても 0 件であった。

HEV-NAT で陽転した献血者において、陽転以前に採血された血液に対し個別 HEV-NAT で陰性を確認した場合、それらの輸血用血液製剤において使用状況の確認及び受血者の HEV 感染状況の調査をこれまで実施していなかった。しかし、個別 HEV-NAT で陰性を確認した輸血用血液製剤であっても、HEV のウィンドウ期が不明であるため、輸血後 HEV 感染に対する安全性の担保について令和 3 年度第 3 回血液事業部会運営委員会で議論された。結果、個別 HEV-NAT 全国導入以降に個別 HEV-NAT が陽転した献血者の陽転時から遡った 6 か月以内の輸血用血液製剤を輸血した受血者に対して HEV 感染状況の調査を実施することになった。2020 年 8 月から 2023 年 1 月までに 6,902 本の輸血用血液製剤が調査対象となり、HEV 陽性・陽転献血者数は 3,949 人であった。受血者の HEV 感染状況調査の結果、輸血による HEV 感染を疑う症例はなかった。

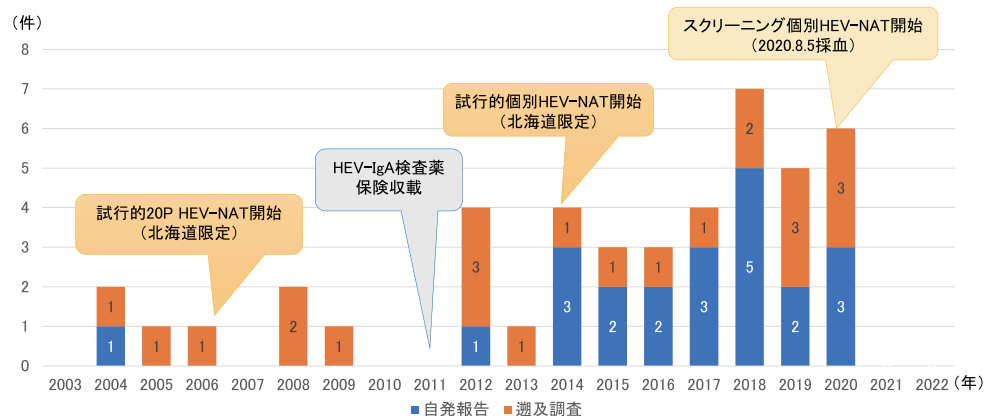


図14 輸血後HEV感染特定症例の推移

2) 新型コロナウイルスに係る安全対策について

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係る安全対策として、2023 年 10 月現在、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、又は新型コロナウイルス検査（PCR 又は抗原検査）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・呼吸困難等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出現日から2週間以内の方及び症状消失から3日以内の方
- 3) 同居されている方が新型コロナウイルス感染者に該当し、発症日から1週間以内の方

2022年12月までに9,147件の新型コロナウイルス感染症に係る献血後情報を入手し、情報入手時点で当該献血由来の輸血用血液製剤が医療機関に供給されていた場合、同時製造品等を用いて新型コロナウイルスの検査を実施した。2022年12月までに検査対象となった3,005件に対し新型コロナウイルスの検査を実施したところ22件が陽性となった。検査陽性となった輸血用血液製剤の受血者において輸血による新型コロナウイルス感染を疑う症例はなかった。

世界的にも輸血による新型コロナウイルス感染症例はなく、新型コロナウイルスに対する安全対策は新たな知見も踏まえ検討の余地がある。

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 2022』

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12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

