



日本赤十字社
Japanese Red Cross Society

Haemovigilance by JRCS 2023

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	15
3. 外国措置報告・研究報告.....	17
4. 輸血用血液製剤の安全対策.....	18
おわりに.....	21

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つたが、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（電子化された添付文書）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

2014年～2023年の採血種類別献血数を図1に示した。2023年の献血数は、200mL全血献血 127,302件、400mL全血献血 3,313,509件、成分献血 1,562,912件（血漿成分献血 1,017,720件、血小板成分献血 545,192件）の計 5,003,723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。

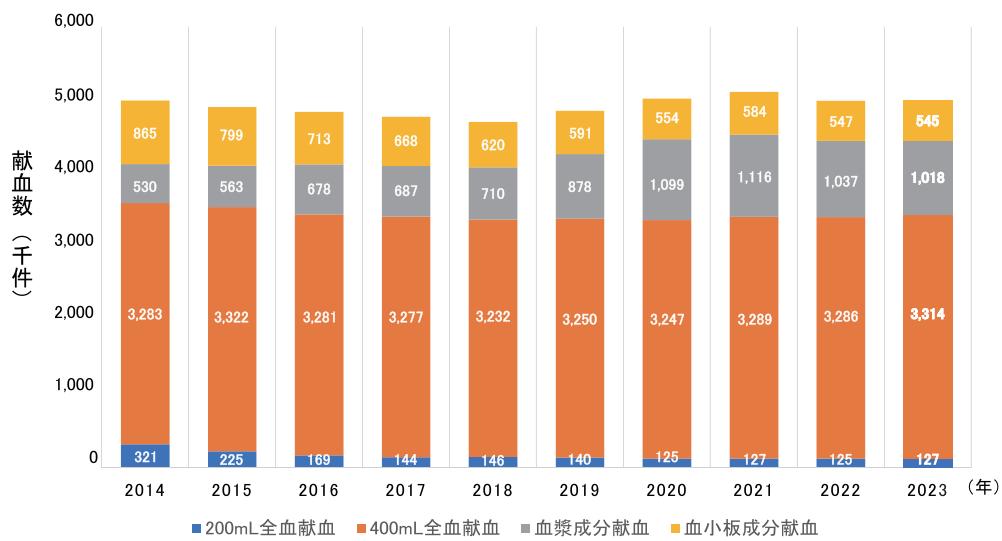


図1 献血数の推移

同様に2014年～2023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が、都市圏における供給量は増えつつあり地域差も見受けられる。2023年は全血製剤以外の製剤の供給量は微増したが、昨年とほぼ同様の供給状況となっている。

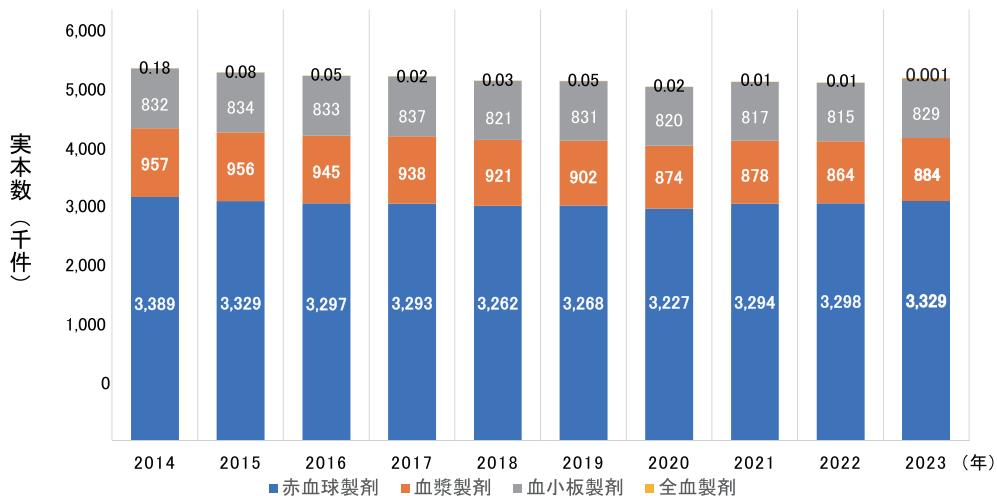


図2 輸血用血液製剤供給状況の推移

2. 輸血副作用・感染症例報告

2014年～2023年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たため、特に非溶血性副作用情報の数値が大きく上昇した。なお、この調査方法の見直しにより「詳細調査」の実施は、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）の症例を対象としている。

2023年は副作用・感染症2,843件（内訳：非溶血性副作用2,782件、溶血性副作用19件、輸血後GVHD疑い0件、感染症疑い42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768件*、溶血性副作用11件*、感染症42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。

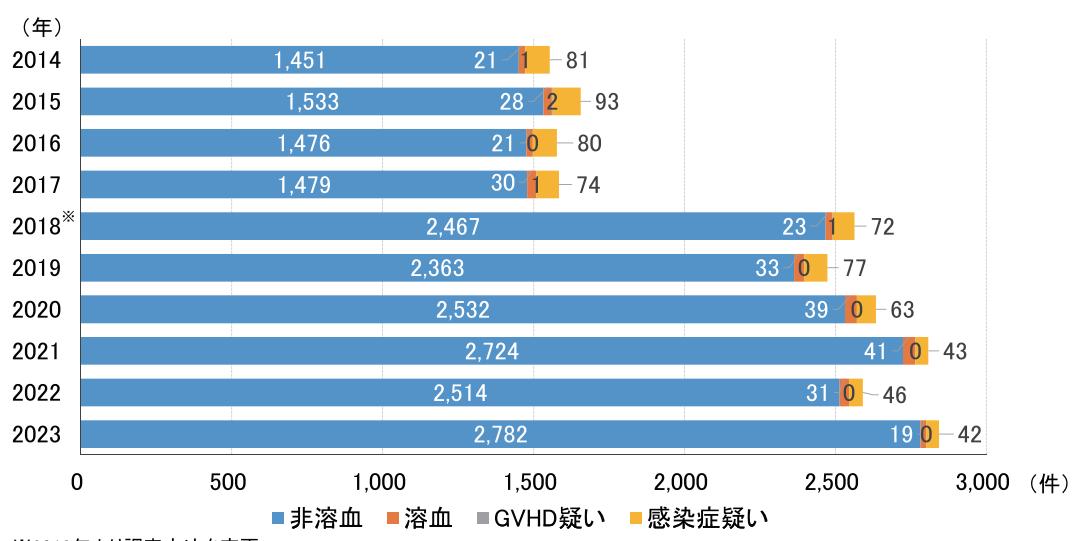


図3 輸血副作用・感染症自発報告件数*の推移

*：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

2019年～2023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、2023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。

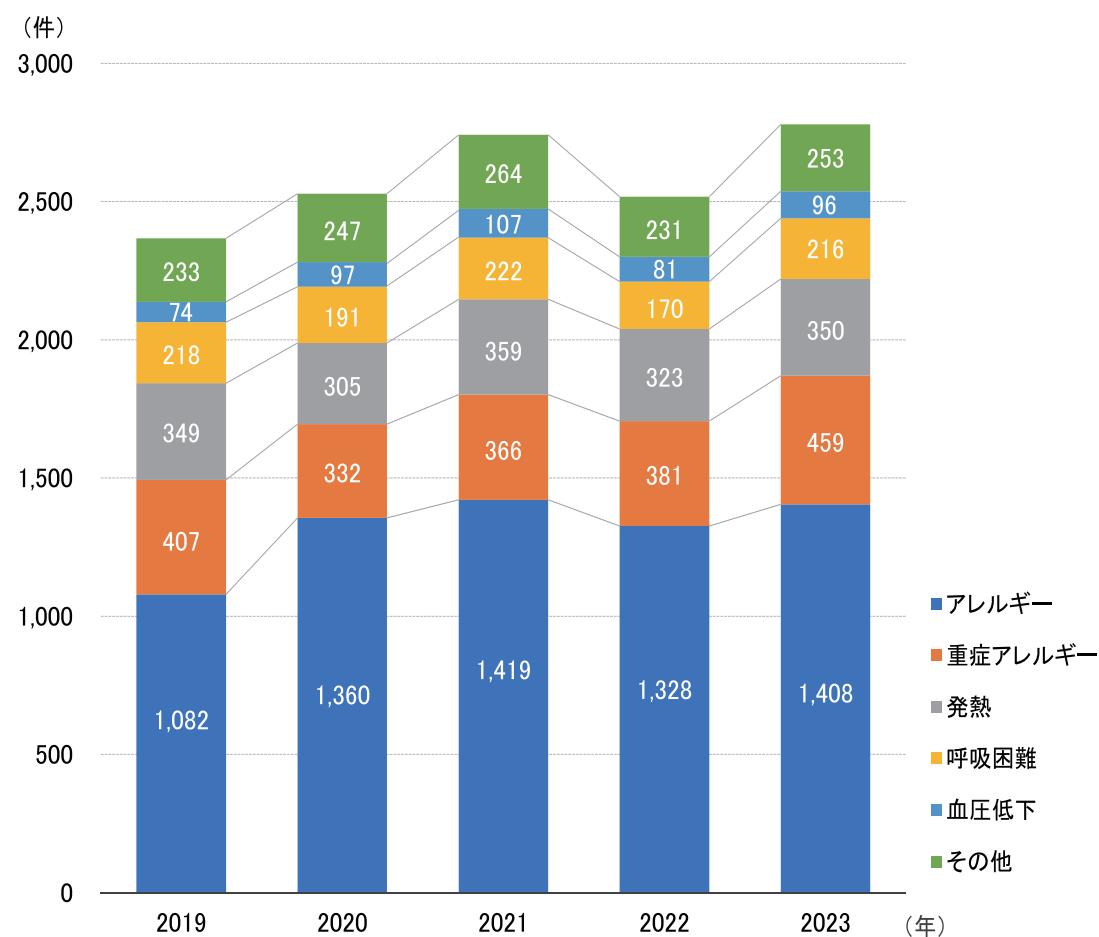


図4 非溶血性副作用として報告された分類別件数の推移

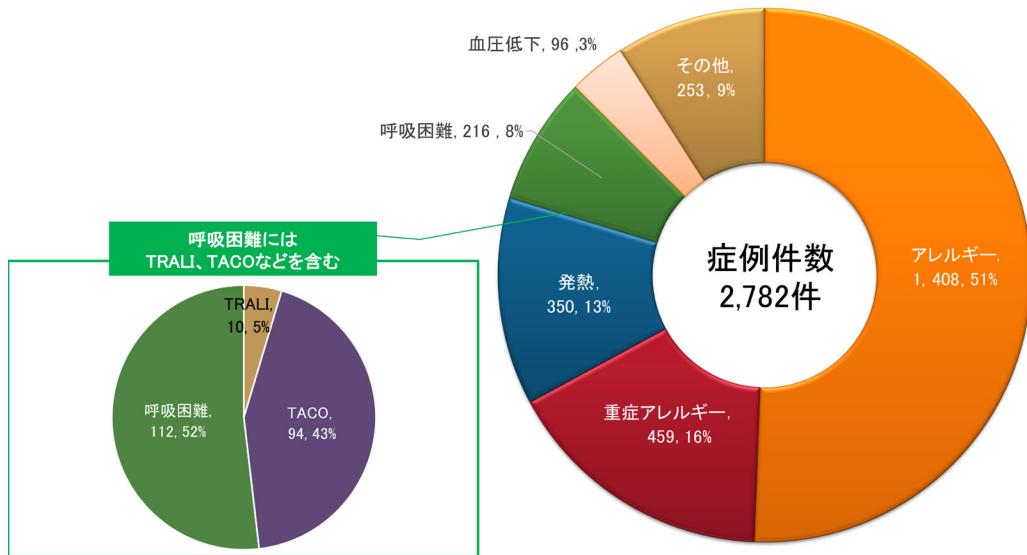


図5 2023年の非溶血性副作用の分類別件数と割合

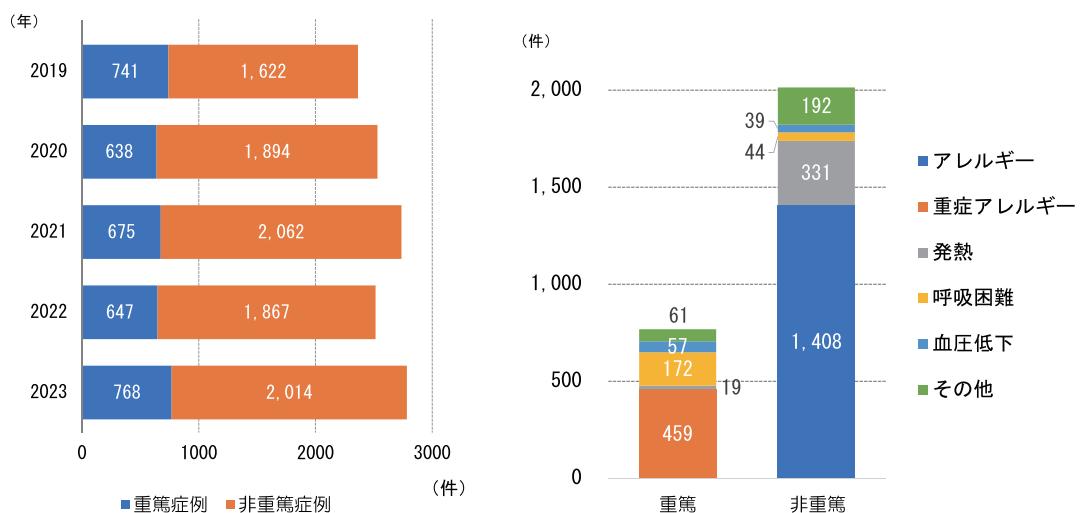


図6 2023年の重篤症例* 及び非重篤症例の副作用報告件数

*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。2023 年の TRALI 及び TACO の評価結果を図 7 に示した。

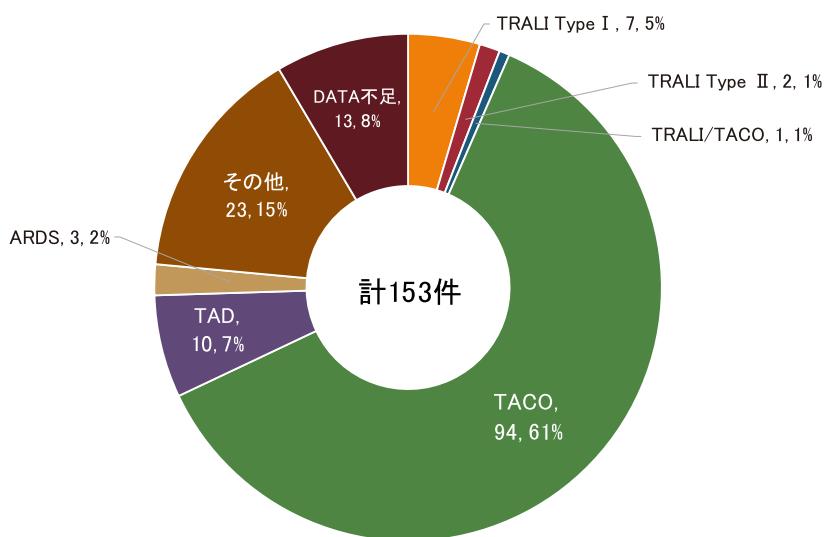


図 7 2023年のTRALI及びTACOの評価結果

[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。
- ・2023 年に医療機関から報告された非溶血性副作用 2,782 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 153 件を評価対象とした。
- ・TRALI Type I と評価した症例は 7 件、TRALI Type II と評価した症例は 2 件、TRALI/TACO が 1 件、TACO が 94 件、TAD が 10 件、ARDS が 3 件であった。TRALI Type I では同一患者で 2 回の発生が認められた。
- ・TRALI (TRALI Type I、Type II) 又は TRALI/TACO と評価した 10 件のうち、製剤から抗白血球抗体が検出された症例は 1 件であったが、患者リンパ球とのクロスマッチを実施することは出来なかった。

- ・その他と評価された症例 23 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 13 件あった。
- ・2023 年に TACO と評価された症例の患者男女比、年齢分布及び疾患分類を図 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（血液）や血液疾患及び循環器系疾患の患者の発症が約 6 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、評価された症例の約 8 割で赤血球製剤が使用されていた。

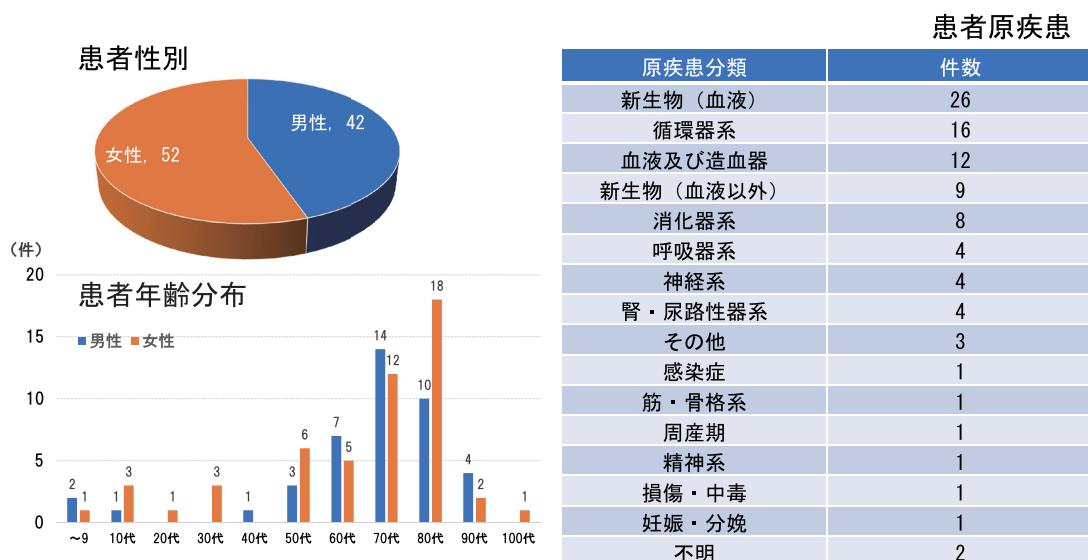


図8 TACOと評価された患者男女比、年齢分布及び疾患分類（2023年）

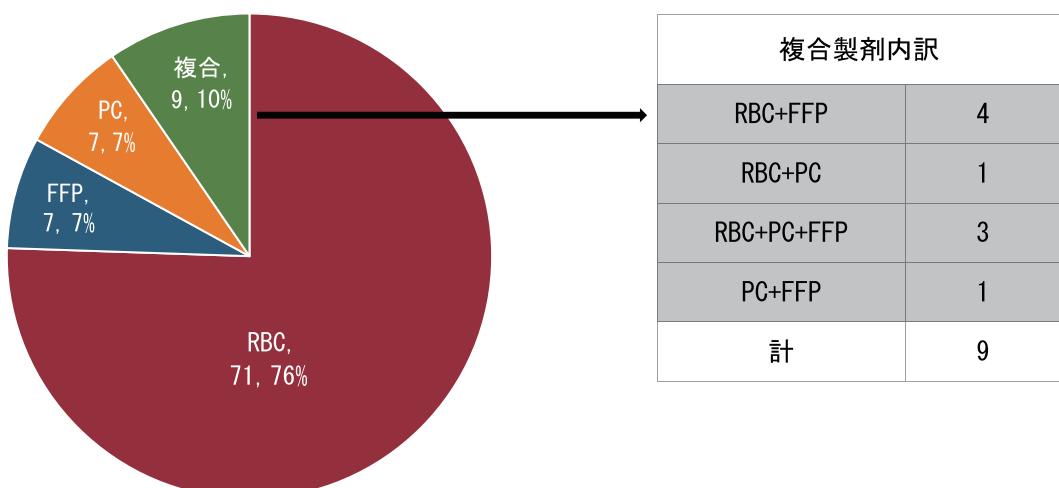


図9 TACOと評価された使用製剤（2023年）

[TRALI 及び TACO の考察と今後の課題]

- ・2023年は153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10件であった。一方、TACOと評価された症例は94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7%であった。なお、2023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献血由来は約20%、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)

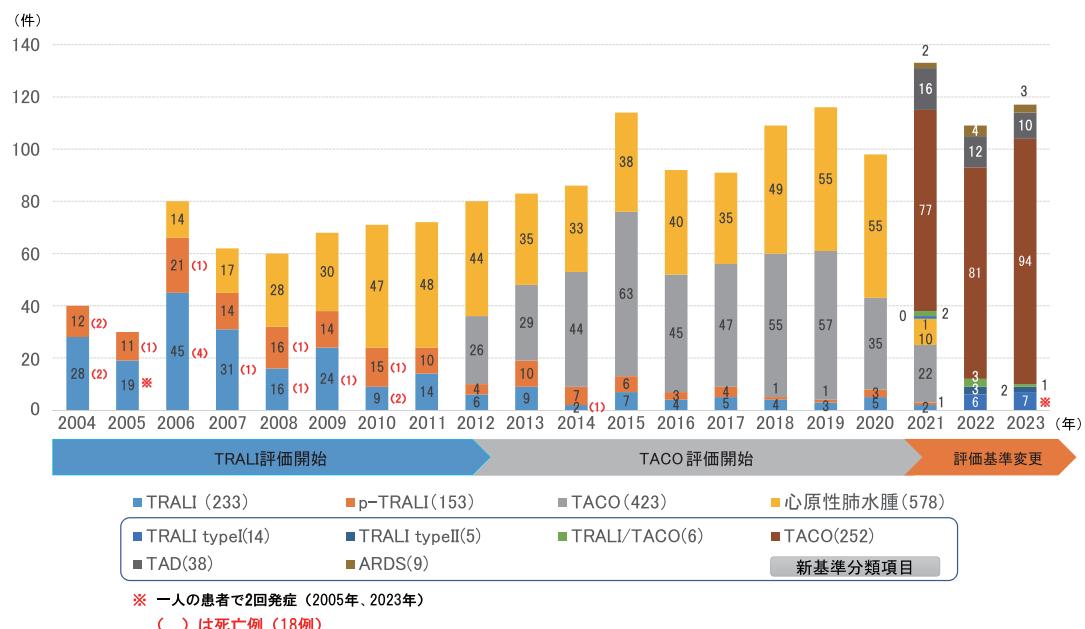


図10 TRALI及びTACOの評価状況 (2004年～2023年)

② 溶血性副作用

2023年に医療機関から報告された溶血性副作用症例は19件であり、重篤症例は11件であった（図11）。報告された19件のうち即時性が8件、遅発性が11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11例（即時性：4件、遅発性：7件）であり、抗体の種類としては、Rh系が主な抗体であったが、高頻度抗原に対する抗CD99抗体による報告もあった。なお使用製剤は全て赤血球製剤であった。

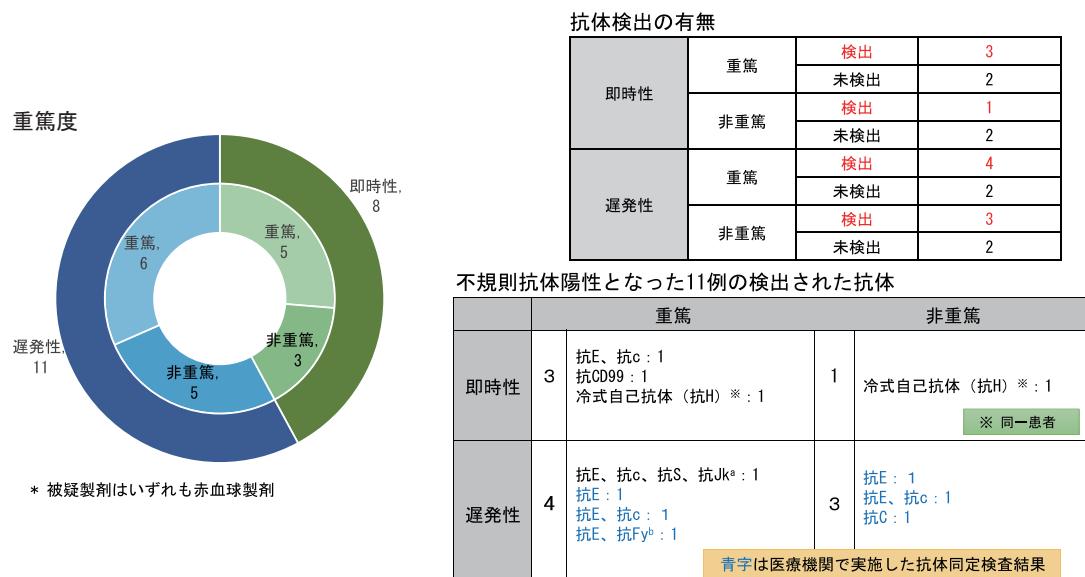


図11 2023年に報告された溶血性副作用件数と患者から検出された抗体

③ 輸血関連移植片対宿主病

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

- ・2023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

2014年～2023年に報告された過去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。

2023年の報告数はHBV疑い症例が7件、HCV疑い症例が6件、HEV疑い症例が1件、細菌感染疑い症例が24件、その他4件の計42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、2023年についてはHBV感染2件、細菌感染3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、wgMLST: Whole genome multilocus sequence typing、ANI: Average nucleotide identity）、毒素型別試験等で菌株等が一致、又は、同じ株を起源とする可能性が高い場合に特定症例としている。

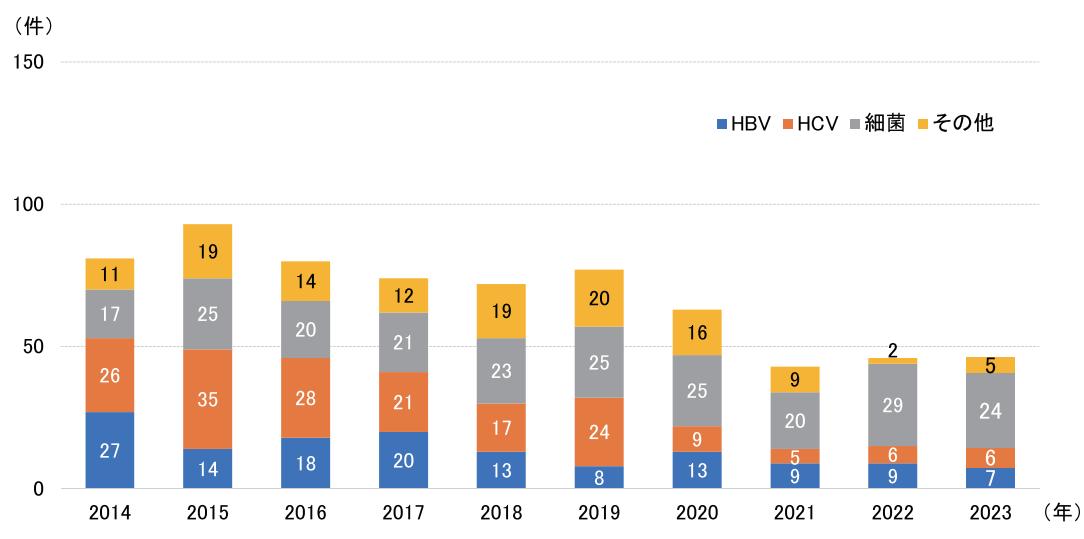


図12 輸血後感染症疑い症例の病原体別報告件数の推移

表1 2023年に報告された輸血後感染症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	7	2	1	0
HCV	6	0	0	0
HEV	1	0	0	0
CMV	3	0	0	0
VZV*	1	0	1	0
細菌	24	3	—	—
計	42	5	2	0

*水痘帶状疱疹ウイルス

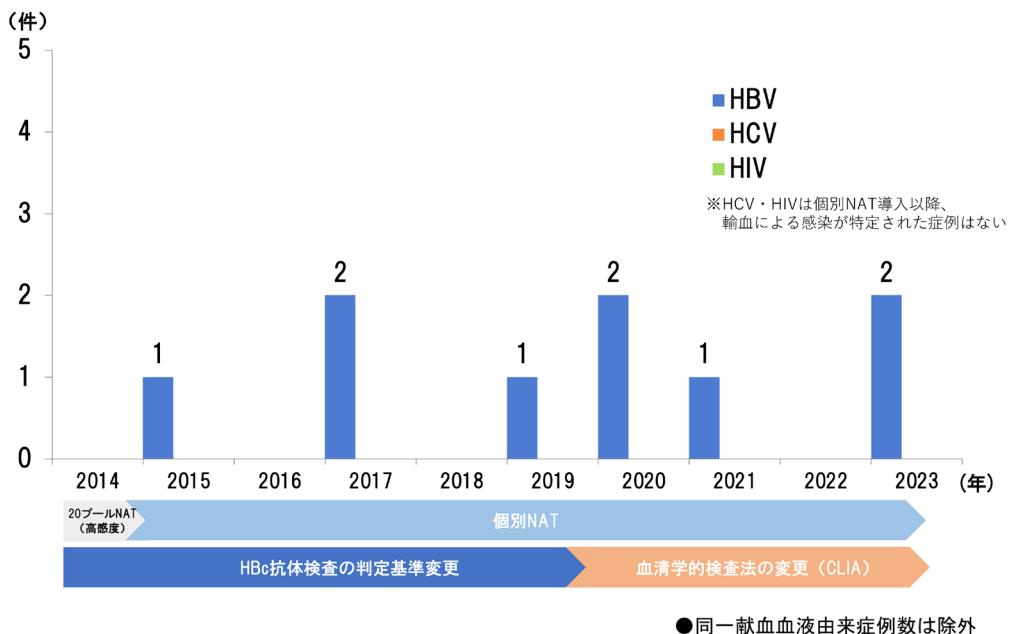


図13 採血年別輸血後感染症の推移（HBV・HCV・HIV）

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]

2023年は7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2件であった（表2）。特にNo.1は、個別NAT導入後、初めての赤血球製剤による感染特定症例である。

表2 輸血後HBV感染症例（2023）

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	照射赤血球液-LR「日赤」*(2023.4)	直腸癌	70代	女	HBV-DNA HBs-Ag HBs-Ab HBc-Ab	陰性	HBV-DNA	8週	♦	♦	未回復
2	照射濃厚血小板-LR「日赤」(2023.8)	急性骨髄性白血病	70代	男	HBV-DNA HBs-Ag HBs-Ab HBc-Ab	陰性	HBV-DNA HBs-Ag	14週	♦	♦	未回復

*個別NAT導入後、初めての赤血球製剤による感染特定症例

♦比較データなし

[細菌感染症例]

2023年は24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3件であった（表3）。

表3 輸血後細菌感染症例（2023）

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 HLA-LR「日赤」 (2023.2)	骨髄異形成 症候群	60代	男	悪寒、倦怠感、 発熱、血圧低下、 心房細動、 意識レベル低下、 酸素飽和度低下	2時間25分	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	死亡
2	照射濃厚血小板 -LR「日赤」 (2023.7)	骨髄異形成 症候群	70代	女	戦慄、発熱	約5時間	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	回復
3	照射濃厚血小板 -LR「日赤」 (2023.10)	骨髄異形成 症候群	60代	男	悪寒、戦慄、発熱、 酸素飽和度低下	約2時間40分	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	回復

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

2023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つた。

表4 2023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.	被疑薬	年齢	性別	有害事象	誌名
1	照射赤血球液 - LR「日赤」	0	不明	輸血後鉄過剰症	日本新生児成育医学会雑誌 . 2023; 34(3): 446.
2	照射赤血球液 - LR「日赤」、照射濃厚血小板 - LR「日赤」	15	女	可逆性脳梁膨大部病変	脳と発達 . 2023; 55(1): 38-42.
3	照射赤血球液 - LR「日赤」、新鮮凍結血漿 - LR「日赤」、照射濃厚血小板 - LR「日赤」	27	男	輸血関連循環過負荷	日本集中治療医学会雑誌 . 2023; 29(Suppl 1): 585.
4	照射赤血球液 - LR「日赤」	79	男	輸血関連急性肺障害	Cureus. 2023; 15(4): e37405.
5	照射赤血球液 - LR「日赤」	24	男	高カリウム血症	Acute Med Surg. 2023; 10(1): e882.
6	照射赤血球液 - LR「日赤」	44	男	高カリウム血症	
7	照射赤血球液 - LR「日赤」、新鮮凍結血漿 - LR「日赤」	70	女	輸血関連循環過負荷	日本集中治療医学会雑誌 . 2023; 30(Suppl 1): S773.
8	照射赤血球液 - LR「日赤」、赤血球液 - LR「日赤」	不明	女	輸血後鉄過剰症	日本輸血細胞治療学会誌 . 2023; 69(5): 605-609.
9	照射赤血球液 - LR「日赤」	不明	女	輸血後鉄過剰症	
10	照射赤血球液 - LR「日赤」	50	女	可逆性後頭葉白質脳症	日本内科学会関東地方会 . 2023; 690回 : 44.
11	赤血球液 - LR「日赤」	55	男	輸血後鉄過剰症	日本内科学会関東地方会 . 2023; 690回 : 32.

[概要]

- No. 1、8、9、11は、輸血後鉄過剰症を認めた症例。新生児への術中輸血、急性骨髓性白血病（造血細胞移植実施）、再生不良性貧血患者への輸血により鉄過剰症が報告されており、いずれも鉄過剰症に対し鉄キレート療法を行っている。
- No. 2は、入院中に貧血に対して輸血を行い、入院8日目の頭部MRIにて可逆性脳梁大部病変を認めた症例。
- No. 3は、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤を輸血し、輸血開始6時間後に頻脈、血圧上昇、頻呼吸、呼吸困難を認めTACOが疑われた症例。医療機関への詳細調査の結果TACOと評価された。
- No. 4は、人工心肺術中に赤血球製剤を輸血し肺水腫を認めた症例。医療機関への詳細調査の結果TRALI/TACOと評価された。
- No. 5及びNo. 6は、いずれも大量輸血により、高カリウム血症を発症した症例。
- No. 7は、術中腎損傷に伴った出血性ショックから、赤血球製剤、新鮮凍結血漿を輸血し、TACOを発症したと考えられる症例。医療機関への詳細調査の結果TADと評価された。
- No. 10は、貧血に対して輸血を行ったところ、19日後に頭痛、間代性痙攣をきたし緊急入院、頭部MRIにて可逆性後頭葉白質脳症を認めた症例。

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。2023年に収集した外国症例を表5に示した。

表5 2023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	被疑薬（国内同効品）	年齢	性別	有害事象	誌名
1	ポーランド	赤血球液-LR「日赤」	64	男	A型肝炎	Transfusion. 2023; 63(2): 349-359
2	ポーランド	濃厚血小板-LR「日赤」	30	男	A型肝炎	
3	米国	赤血球液-LR「日赤」	30	男	バベシア症	Transfusion. 2023; 63(3): 652-655
4	イタリア	濃厚血小板-LR「日赤」、赤血球液-LR「日赤」	82	男	細菌感染	New Microbiol. 2023; 46(2): 219-222
5	イタリア	濃厚血小板-LR「日赤」	78	女	細菌感染	Emerg Infect Dis. 2023; 29(10): 2108-2111
6	米国	赤血球液-LR「日赤」	50代	男	黄熱	Lancet Microbe. 2023; 4(9). e711-e721
7	スペイン	赤血球液-LR「日赤」	不明	女	E型肝炎	Transfusion. 2023; 63(9): 1767-1772
8	カナダ	赤血球液-LR「日赤」	0	不明	熱帶熱マラリ亞 原虫感染	Transfusion. 2023; 63(10): 2001-2006

[概要]

- No. 1～No. 2は、ポーランドのHAV感染症例。原料血漿のスクリーニング検査でHAV RNAが検出され、同時製造品の遡及調査により判明した。No. 1の被疑薬は赤血球製剤で、患者検体からHAV RNA及びIgG抗体が、当該供血者検体からHAV RNAが検出された。No. 2の被疑製剤は血小板製剤で、患者検体からHAV RNA及びIgG、IgM抗体が、当該供血者検体からHAV RNAが検出された。遺伝子解析の結果、輸血によるHAV感染が確認された。
- No. 3は、米国のバベシア感染症例。交換輸血2か月後に発熱、末梢血塗抹検査にて赤血球内封入体を検出、また、*Babesia microti* DNA及びIgM、IgG抗体を検出した。遡及調査の結果、供血者1名が*B. microti*抗体陽性（核酸増幅検査は陰性）であった。患者はバベシア症流行地域在住であるがダニへの暴露もなく、輸血によるバベシア感染が疑われた。
- No. 4～No. 5は、イタリアの血小板製剤による細菌感染症例。No. 4は、*Lactococcus actis*感染が疑われた症例で、患者は輸血3日後に多臓器不全により死亡した。血

小板製剤と患者血液の全ゲノムシーケンス解析で一致を確認。No. 5は、*Listeria monocytogenes* 感染が疑われる症例。血小板製剤、原料血液、患者血液から当該菌が同定され遺伝子解析の結果、輸血感染の可能性が高いと考えられた。

- No. 6は、米国の報告で、赤血球製剤輸血とその後の臓器提供により黄熱ワクチン株が臓器レシピエントに伝播したとする症例。臓器レシピエント6名中4名が移植2～4週間後に脳炎を発症し、黄熱ウイルスの感染が認められた。臓器提供者に輸血された当該製剤の供血者は供血6日前に黄熱ワクチンの接種を受けていたことが判明。当該供血者に投与された黄熱ワクチン株と腎臓レシピエントから検出された黄熱ワクチンRNAの塩基配列が一致した。
- No. 7は、スペインのHEV感染症例。患者は同種骨髄移植を受け、その後の経過で肝機能に異常を認めた。患者は移植前3か月間に複数回の輸血を受けていた。遡及調査の結果、赤血球製剤の供血者1名がHEV RNA陽性と診断されていたこと、当該供血の同時製造品である原料血漿及び被疑製剤の輸血20日後の患者血漿がHEV RNA陽性であることが判明した。系統樹解析の結果、患者及び供血者から分離されたウイルス株は相同性が高く、輸血によるHEV感染が示唆された。当該同時製造品である病原体低減化処理プール血小板は、別の患者に輸血されたが感染は認めなかった。
- No. 8は、カナダのマラリア感染症例。生後4か月の患者に赤血球製剤、血小板製剤が複数回輸血された。輸血46日後に血液塗抹標本検査でトロホゾイドを確認、その後核酸増幅検査で*Plasmodium falciparum*が検出された。輸血された赤血球製剤の供血者のうち1名が西アフリカのマラリア流行地域に居住歴があり、追加の血清学的検査及び核酸増幅検査で*P. falciparum*が検出された。無症候性マラリア感染供血者由来の製剤の輸血による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とも、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。

2023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、2023年は上記に該当する研究報告はなかった。

表6 2023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)	血液製剤を介したヒト免疫不全ウイルス伝播リスクの低減を目的とした個人リスクに基づく問診による供血者適格性評価に関する勧告	Recommendations for Evaluating Donor Eligibility Using Individual Risk-Based Questions to Reduce the Risk of Human Immunodeficiency Virus Transmission by Blood and Blood Products.(2023/05)
2		採血・血液製剤における供血者適格性及び原料血漿貯留保管要件にかかるコンプライアンス方針	Compliance Policy Regarding Blood and Blood Component Donation Suitability, Donor Eligibility and Source Plasma Quarantine Hold Requirements.(2023/10)
3	カナダ (Héma-Québec)	適格性基準の緩和 ;12月4日から新たに数千の人々が供血可能に	Easing of eligibility criteria; thousands of new people permitted to donate blood products as of December 4.(2023/11)
4	カナダ (Canadian Blood Services)	歴史的な変更により、多くの血液・血漿供血者に門戸が開かれる：「狂牛病」の適格性基準の撤廃	Historic change opens the door for more blood and plasma donors: human variant of 'mad cow' eligibility rule gone for good.(2023/11)
5	シンガポール (HSA)	変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の制限について	Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) Restriction.(2023/10)
6	スイス (Swissmedic)	男性間性交渉者の供血適格性基準の変更について	New blood donation criteria for men who have sex with men.(2023/07)
7	オランダ (Sanquin)	供血者選択と男性間性交渉者	Donorkeuring en mannen die seks hebben met mannen.(2023/12)
8	ドイツ (PEI)	ドイツ医師会、血液療法ガイドラインを改訂	German Medical Association Presents Amendment to the Haemotherapy Guideline.(2023/09)
9		血液・血漿供血者用統一問診票	Uniform Blood and Plasma Donor Questionnaire.(2023/09)
10	オーストラリア (LifeBlood)	刺青は新しい基準のもとでは供血の妨げにならない	Tattoo no longer a barrier to blood donation under new rule change.(2023/07)

[概要]

- No. 1～No. 2 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、血液製剤を介したヒト免疫不全ウイルス（HIV）の伝播リスク低減に関するガイダンスの更新情報である。男性間性交渉者（MSM）及び MSM と性交渉のある女性に対する供血延期を廃止し、性別に関係なくリスクの高い性行動の有無について問う問診事項を導入、個人の HIV リスク行動に基づいた供血延期期間を設定した。No. 2 は、新型コロナウイルス感染拡大の影響による供血者の減少を防ぐため、採血時の血圧・脈拍等に関する供血者適格性基準を緩和し、原料血漿の貯留保管期間を短縮するとしたガイダンスの最新情報である。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. 3～No. 4 は、カナダのヘマケベック及びカナダ血液サービスから発出された変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）の供血者適格性基準の変更に関する更新情報。英国等の地理的リスクのある地域での滞在歴や輸血歴等がある者に対する供血延期措置を撤廃した。
- No. 5 は、シンガポール保健科学庁（HSA）から発出された vCJD の供血者適格性基準の変更に関する情報。HSA は最新の知見の評価を行い、白血球除去により vCJD の伝播リスクは軽減できるとし、英国等の地理的リスクのある地域での滞在歴がある者に対して、HSA 血液銀行で行う成分採血による供血を可能とした。
- No. 6 は、スイス医薬品局から発出された MSM に対する供血延期措置撤廃に関する情報。性別や性的指向によらず、性行動に基づく供血延期期間を設定した。
- No. 7 は、サンキン血液供給財団から発出された MSM に対する供血延期措置撤廃に関する情報。一律のリスク評価を導入し、性的パートナーの性別によらず、すべ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. 8～No. 9 は、ドイツ規制当局（PEI）から発出された MSM に対する供血延期措置撤廃及び問診項目変更に関する更新情報。性的指向や性自認によらず、リスクの高い性行動に基づく供血延期期間の設定と問診票の改訂を行った。
- No. 10 は、オーストラリア赤十字（Lifeblood）から発出された刺青に関する供血延期措置についての情報。刺青に関する研究報告に基づき、オーストラリアの認可施設で刺青を施した場合の供血延期期間を 4か月から 7 日間に短縮した。無認可施設や海外で施術した場合は期間に変更はない。

4. 輸血用血液製剤の安全対策

[輸血後細菌感染症の現状と安全対策について]

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。現在、導入を進めている輸血後細菌感染症の安全対策について、現状も踏まえ解説する。

[日本における輸血後細菌感染症の現状]

日本赤十字社では、細菌混入における安全対策として問診の強化や採血時の皮膚消毒、2007年からは全ての輸血用血液製剤に保存前白血球除去及び初流血除去を導入、赤血球製剤・血小板製剤については諸外国と比較し短い有効期間を設定することで安全性の向上に努めてきた。また、医療関係者へ細菌感染症の伝播リスク、輸血前の製剤の外観確認や輸血時の患者の観察などの重要性について周知を図ってきた。現在、赤血球製剤・血漿製剤による細菌感染症は認めなくなったが、上記安全対策を施したとしても細菌の混入を完全に排除することや輸血後細菌感染症を防ぐことは難しく、年間に数件の血小板製剤による細菌感染症を認め（図14）、2017年、2022年、2023年においては死亡に至る事例が発生している。

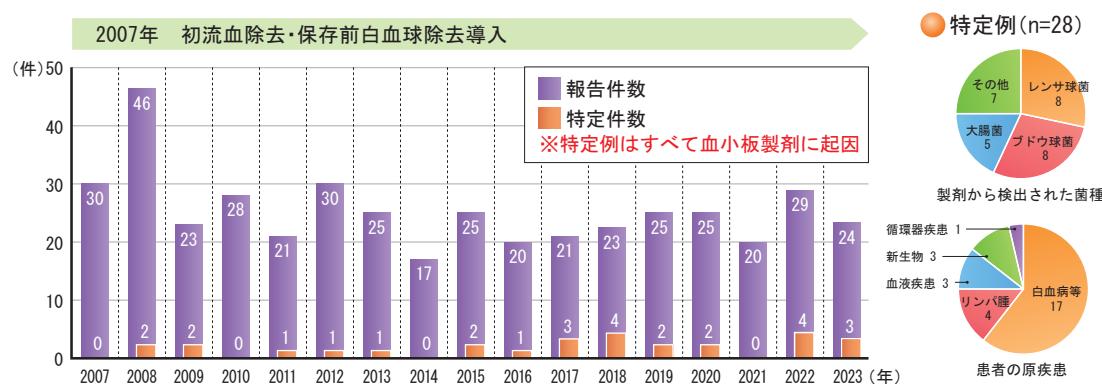


図14 輸血後細菌感染の疑い例と特定例

[諸外国における輸血後細菌感染症の対策]

諸外国では、血小板製剤の有効期間は採血後6日までと日本の4日より長く設定されている。米国やカナダでは輸血後細菌感染症を防止するため、2000年代の初めから採血後24時間以内に血小板製剤の一部を採取して細菌培養試験を実施し、培養陰性のものを医療機関に納品している。しかし、米国の報告では輸血後細菌感染が血小板製剤100万本あたり10件程度発生し、数件の死亡事例も発生している^{1,2,3)}。英国では細菌培養試験の導入前は米国等と同程度の輸血後細菌感染症が発生していたが、2011年に改良培養法（血小板製剤を採血後36時間以上待機保管後、混入した細菌が十分に増殖してから約20mLをサンプリングし、嫌気・好気培養を実施。培養6時間で判定して細菌の増殖が認められなかった製剤を医療機関に納品）を導入し、2017年にこの方法の効果が高い（輸血後細菌感染は2011年から2015年の5年間で1例のみ）ことを報告した⁴⁾。その後2023年までに輸血後細菌感染症は認められていない。輸血後細菌感染症の発生率は、血小板製剤100万本供給あたり、日本で2件（2007年～2023年）に対し、改良培養法導入後の英国（2011年～2023年）は0.26件と非常に少ない。

[日本における細菌スクリーニングの運用予定]

保存前白血球除去及び初流血除去導入後の血小板製剤による細菌感染事例は採血後4日目が多く、特定された細菌としてはレンサ球菌、ブドウ球菌、大腸菌など重症化のリスクが高い細菌が検出されている。英国での細菌スクリーニングで検出された細菌に関する報告⁴⁾を考慮すると、日本における細菌スクリーニング導入は臨床的に意義のある細菌検出を可能とし、より安全性の高い血小板製剤の供給が期待される。

日本における細菌スクリーニングの導入について、血小板採血から培養実施までの待機保管時間を40時間以上確保し、24時間の培養検査を実施後に陰性の製剤を供給するため、血小板製剤の有効期間は現行より2日間延長し6日間とする予定である。これは諸外国の標準的な有効期間であり、安全性や有効性にかかる臨床データに基づくものである。なお、洗浄血小板製剤については諸外国において日本と同様の製剤が存在せず入手可能な臨床データがないため、FDAの基準（有効期間4日間の血小板の待機保管時間は24時間以上）を準拠し現在と同様の製造（洗浄）後48時間以内（ただし採血後4日間を超えない）の有効期間の中で細菌スクリーニングを導入する。

導入時期は、令和7年（2025年）夏を予定し準備を進めている。細菌スクリーニング導入により、重篤な輸血後細菌感染症を防止することが期待される。

【参考文献】

- 1) U.S. Food and Drug Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2013.
- 2) U.S. Food and Drug Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2017.
- 3) U.S. Food and Drug Administration. Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2020.
- 4) C.McDonald et al. Bacterial screening of platelet components by National Health Service Blood and Transplant, an effective risk reduction measure. Transfusion 2017; 57(5):1122–1131.

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 2023』

編集

日本赤十字社血液事業本部 技術部 安全管理課

発行

2025年1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

