

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）
総括研究報告書

輸血医療におけるトレーサビリティ確保に関する研究
トレーサビリティに関するパイロットスタディ

分担研究者 大谷慎一 北里大学医学部 輸血・細胞移植学 講師
分担研究者 北澤淳一 福島県医大 輸血・移植免疫学 研究員
(青森県立中央病院)
分担研究者 豊田九朗 日本赤十字社 血液事業本部 製造販売総括管理監
分担研究者 平 力造 日本赤十字社 血液事業本部 安全管理課長
研究協力者 石坂秀門 大和市立病院 病院事務局・医事課
分担研究者 紀野修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長
分担研究者 加藤栄史 愛知医科大学輸血部 教授
分担研究者 松岡佐保子 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 室長
研究代表者 浜口 功 国立感染症研究所 血液・安全性研究部 部長

研究要旨

国際社会における輸血副作用の安全監視体制は1991年にヘモビジランス(サーベイランス)システムを開始したフランスをはじめとし、特にヨーロッパにおいて早くからその必要性が認識され構築されてきた。我が国においては、医薬品医療機器法及び血液新法に基づき、受血者における有害事象は各医療機関から日本赤十字社、または重症例に限っては直接国へ報告されることとなっている。本研究課題により医療施設及び日本赤十字社の双方から輸血用血液製剤の使用及び製造の情報を収集する。輸血用血液製剤の製造情報とベッドサイドでの輸血実施状況をカップリングすることにより、輸血用血液製剤の安全性の観点だけではなく、医療施設における使用の実態が明確になる。すなわち、貴重な血液の有効な使用に向けた検討課題の抽出にもつながる。平成28年度はデータの精度向上に着目し、それを第一の課題と捉えて取り込むこととした。データの提供を行ったのは、日本赤十字社、北里大学病院、県立青森中央病院である。データの収集にあたり、入力不正を防ぐ目的で、セルフチェック機能についてデータシートを作成した。紐付けの際に、データ収集・解析センターからの問い合わせ等をできるだけ軽減するとともに、データの精度を上げることが可能になることを示せた。今後、さらなる改善を図り、参加規模を拡大させることにより、日本の輸血医療の安全性確保に貢献することが期待できる。

A. 研究目的

研究分担者

田中朝志 東京医科大学八王子医療センター
臨床検査医学

米村雄士 熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞
治療部

藤井康彦 山口大学医学部附属病院

大坂顯通 順天堂大学医学部 輸血・幹細胞制御
学

岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部

研究協力者

中山亨之 愛知医科大学輸血部

百瀬俊也 日本赤十字社関東甲信越ブロック血
液センター

三輪 泉 日本赤十字社 血液事業本部

池辺詠美 国立感染症研究所 血液・安全性研究
部

血液製剤はヒトの血液を原料としており、その使用によって、感染症の伝播、免疫反応などの有害事象が発生することが知られている。

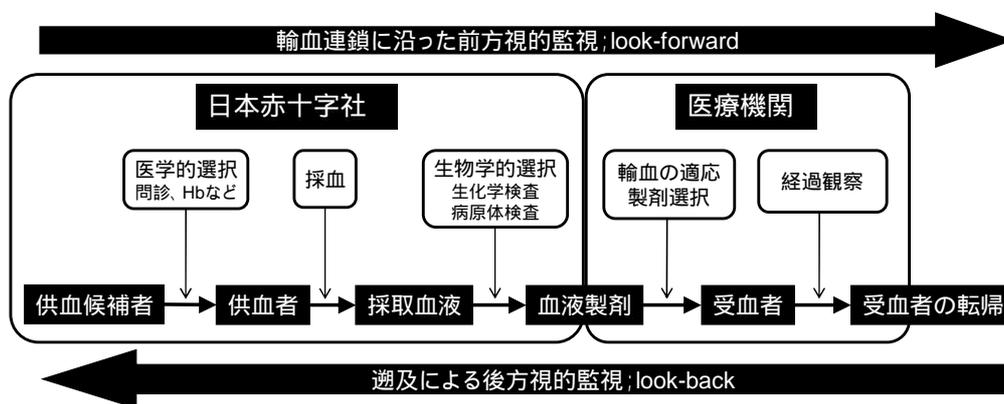
国・地方公共団体、日本赤十字社や医薬品製造者、医療機関などは、それぞれの立場で有害事象の発生を抑える努力をしてきたが、その発生をゼロにすることは不可能である。

有害事象発生の原因が、製剤そのものにあるのか、血液製剤を使用された患者側の要因にあるのか、その双方が関与しているのか、さらにインシデントやアクシデントを含めて製剤を扱う医療機関にあるのかなどを調査検討するためには、発生した有害事象を記録・報告し、その原因を究明し、発生防止対策をとることが必要である。それらの作業を恒常的かつシステムティックに遂行するためには、献血者の選択から受血者の転帰まで（Transfusion chain）を追跡できるシステム（トレーサビリティシステム）を構築することが解決策となる（図1）。通常トレーサビリティは、製品に何らかの不都合

図1：Transfusion chain とその監視（ヘモビジランス）

Debeir J. et al. Vox Sang 1999; 77: 77-81

- ヘモビジランスとは、採血から受血者のフォローアップまでを含む国家的血液監視体制で、輸血による有害事象を収集解析し、原因を是正し再発を防ぐ仕組み。
- ヘモビジランスを機能させるためには、記録とトレーサビリティが重要



Sibinga CTS, Murphy MF. Hemovigilance: An approach to risk management in transfusion medicine. In Transfusion therapy: Clinical principles and practice, 2nd ed. 2005 を改変

が発生したときに、その時点から遡って製品の情報を調査できることを意味しているが(遡及による後方視的監視; look-back)、血液製剤のトレーサビリティには、新規製剤の開発や新規承認製剤の有害事象をモニタするために、transfusion chain にそった監視(前方視的監視; look-forward)も必要である(図1)。

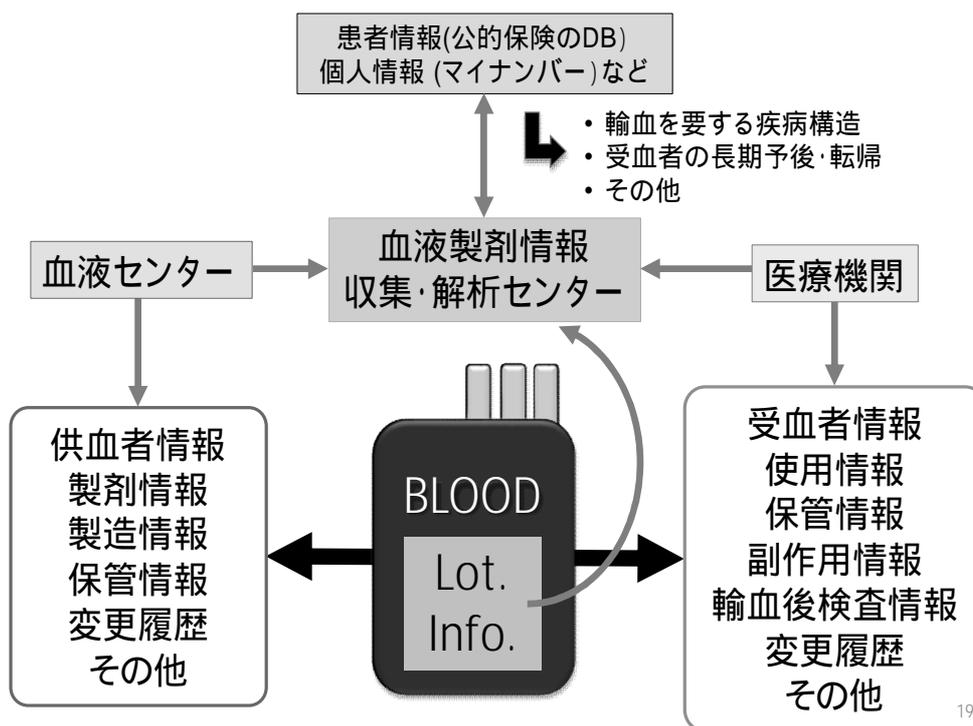
わが国では、血液製剤の原料となる血液の採取は、日本赤十字社が一社で行っており、transfusion chain の前半部分(供血者の選択から医療機関への供給)に関するトレーサビリティは十分に確保されている。しかし、transfusion chain の後半部分を構成する医療機関のトレーサビリティは、各医療機関まかせで標準化されていない。輸血管理料の施設基準には、「輸血前後の感染症検査の実施又は輸血

医療機関がどの程度真剣に取り組んでいるかの実態も明らかにはされていない。

輸血を行う医療機関は国内に1万施設以上存在し、何らかの標準化が行われない限り、わが国におけるヘモビジランスは十分に機能しないことは容易に想像できる。

Transfusion chain を構成する日本赤十字社と医療機関をシームレスにつなぐためのシステムを構築するためには、血液バッグの製造番号を介した紐付けが必須であり、日本赤十字社がもつデータと医療機関のもつデータを連結することにより、輸血に関連する様々なイベントを評価・解析することが可能になる。本研究ではその基礎となるパイロットスタディを行うことを目指す。また、その中で、医療機関におけるトレーサビリティを標準化するために

図2:血液バッグを介したトレーサビリティ確保の仕組み



前の検体の保存が行われ、輸血に係る副作用監視体制が構築されていること」とあるが、各医

必要な項目を選択し、それらの適性を確認する(図2)。

平成28年度の研究目的を以下の①～③とし、全国規模での情報収集を可能とする仕組みを構築する。

- ① 日本赤十字社とデータ提供施設のデータの紐付けに関すること
- ② 提出されたデータの精度に関すること
- ③ 副作用(有害事象)の分析に関すること

B. 研究方法

平成26年度及び平成27年度の2ヶ年のパイロットスタディにて、副作用(有害事象)の解析は一定の基準を定めることによって実施できることは確認できた。(別表1)データの精度については、年々向上はしてきているが、やはり手修正しなければならない、又は対象外となってしまう例が見受けられる。よって、平成28年度のパイロットスタディでは、データの精度向上に着目し、それを第一の課題と捉えて取り込むこととした。データの提供を行ったのは、日本赤十字社、北里大学病院、青森県立中央病院である。データの収集にあたり、入力の不正を防ぐ目的で、セルフチェック機能についたデータ入力及びチェックシートを作成した。紐付けの際に、データ収集・解析センターからの問い合わせ等をできるだけ軽減するとともに、データの精度を上げることを目指した。また、データの継続的な収集を想定し、今年度

9月の

データを収集し、システムの適切性を確認した。データ収集・解析センターでは、医療機関データと日本赤十字社データの血液製剤の製造番号をキーとしてデータの紐付けを行った。

C. 研究結果

収集データ

平成28年度に実施した日本赤十字社と2医療施設(北里大学病院、青森県立中央病院)におけるパイロットスタディは平成28年9-11月のデータを解析した。提出されたデータ数は5,795件で、5,779件を解析対象とした。

収集されたデータの質

データ入力及びチェックシートを利用したことで、平成26・27年度のパイロットスタディと比較し、データ提出時のエラーによる対象外データ数は1件のみに著減した。(下表)新たに明らかとなったデータ不正理由として、データ紐付け後の「製剤品の不一致」「納品日に2日間以上の差異」により対象外としたデータが15件あった。対象外データ率は0.28%(前回5.43%)で、データ入力及びチェックシートの導入はデータ精度の向上に有効であった。

紐付けされたデータの解析

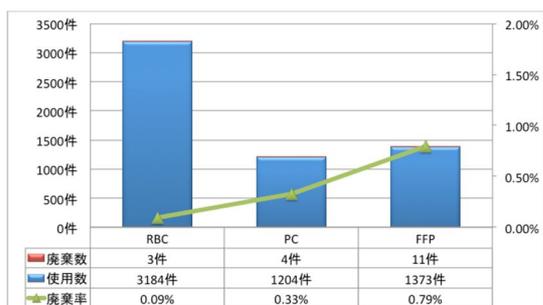
理 由	件 数
医療機関「年齢空白」	1件
日本赤十字社と医療機関「製剤品の不一致」	1件
日本赤十字社と医療機関「納品日に2日間以降の差異」 差異と日本赤十字社と医療機関「製剤品の不一致」、2項目の不正があったデータが7件あり	14件

のパイロットスタディでは9月～11月の3

以下、収集データの解析結果を示す。

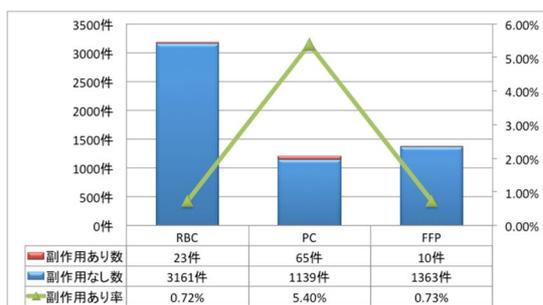
1) 廃棄率

RBC、PC、FFPの廃棄率は、それぞれ0.09%、0.33%、0.79%であった。



2) 有害事象の発生件数と頻度

RBC、PC、FFPの有害事象発生率は、それぞれ0.72%、5.40%、0.73%であった。



3) 血液型と副作用発生件数と頻度

血液型(日赤データ)別の副作用発生頻度は、A型製剤で1.67%(38/2,236)、B型製剤で1.39%(16/1,135)、O型製剤で1.74%(30/1,693)、AB型製剤で2.28%(14/599)であった。製剤別・血液型別副作用発生件数と頻度を以下に示す。

a. 赤血球製剤



b. 血小板製剤



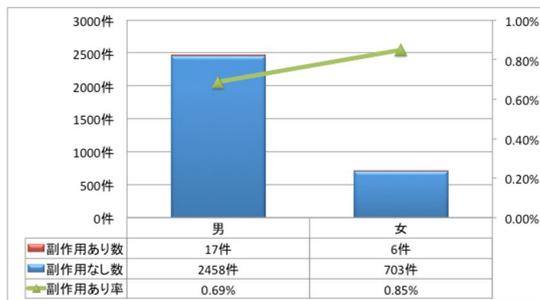
c. 血漿製剤



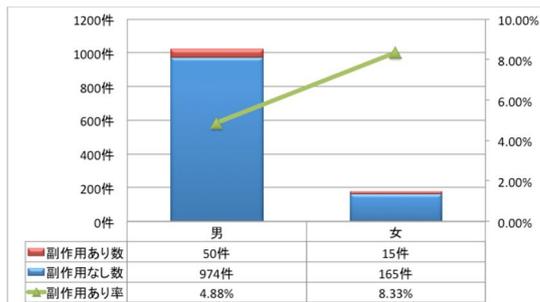
4) 献血者性別と副作用発生件数・頻度

献血者の性（日赤データ）別の副作用発生頻度は、男性由来の製剤で 1.56%（76/4,782）、女性由来の製剤で 2.44%（22/881）であった。製剤別・献血者性別副作用発生件数と頻度を以下に示す。

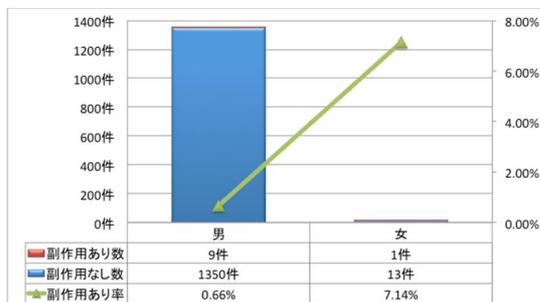
a. 赤血球製剤



b. 血小板製剤



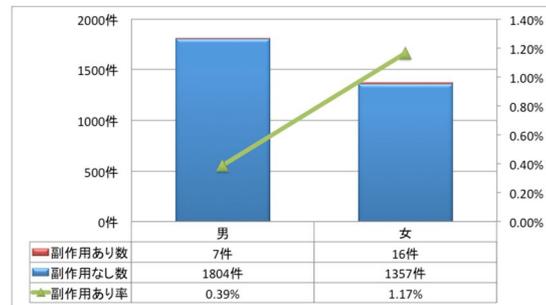
c. 血漿製剤



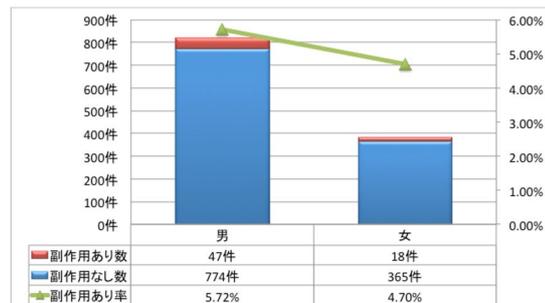
5) 患者性別と副作用発生件数・頻度

患者性別（病院側データ）別と副作用発生頻度は、男性患者では 1.73%（58/3,292）、女性患者で 1.66%（40/2,371）であった。製剤別・患者性別の副作用発生件数・頻度を以下に示す。

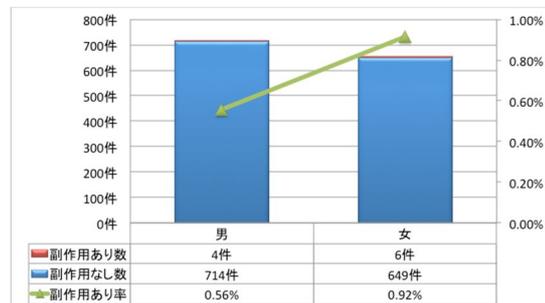
a. 赤血球製剤



b. 血小板製剤



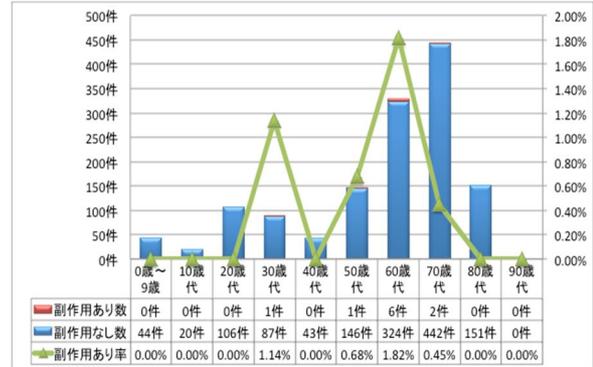
c. 血漿製剤



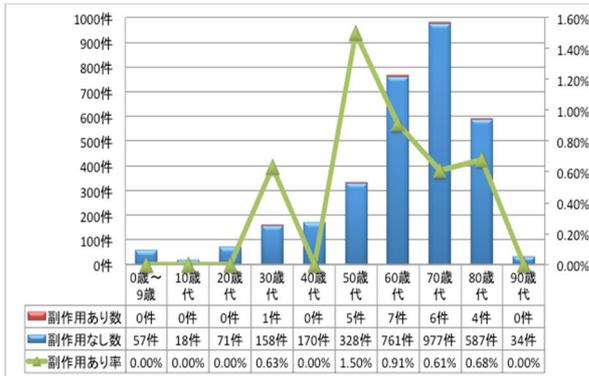
6) 年齢と副作用発生率

患者年齢階級（病院側データ）別の副作用発生率は、0～9歳で0.00%（0/137）、10歳代で0%（0/42）、20歳代で0%（0/185）、30歳代で3.08%（12/377）、40歳代で2.25%（6/261）、50歳代で2.74%（18/639）、60歳代で1.94%（28/1,414）、70歳代で1.32%（22/1,650）、80歳代で1.29%（12/915）、90歳代で0%（0/43）であった。製剤別・患者性別の副作用発生件数・頻度以下に示す。

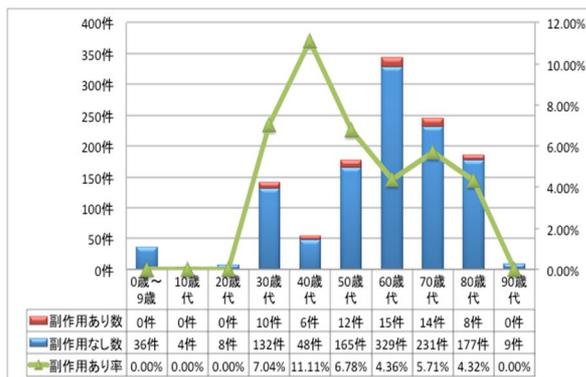
c. 血漿製剤



a. 赤血球製剤



b. 血小板製剤



7) 採血日から輸血日までの期間と有害事象発生率

象発生率

輸血用血液の採血日から使用までの期間と有害事象発生率を検討した。赤血球製剤は、採血後使用までの期間が 10 日前後で使用される割合が高く、採血後の期間と有害事象発生率には明かな関係は見られなかった。血小板製剤では採血後 2 日目で使用される割合が高く、採血後の日数が経過するほど有害事象発生率は増加する傾向を認めたが、有意であるかは今後の検討が必要である。血漿製剤は採血後 8 ヶ月から 10 ヶ月経過した製剤が使用される割合が高かったが、採血後期間と有害事象の発生率には明らかな関係を認めなかった。

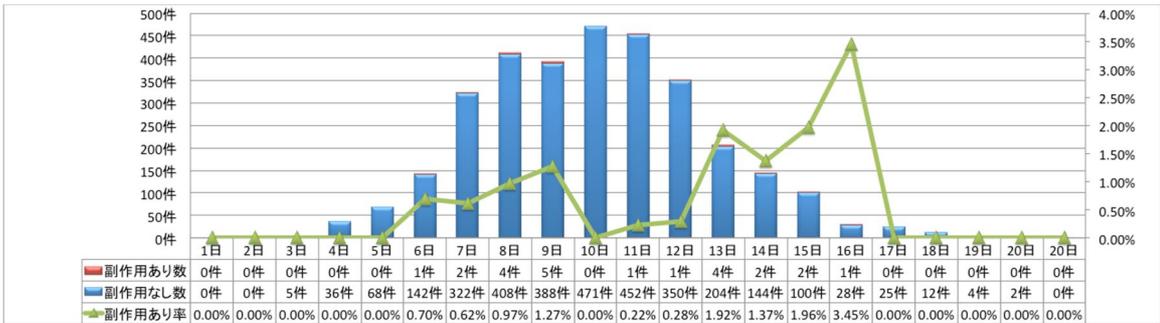
b. 血小板製剤



c. 血漿製剤



a. 赤血球製剤



D. 考察

1. トレーサビリティに関するパイロットスタ タディの結果について

- ・平成 28 年度に実施した日本赤十字社と 2 医
療施設(北里大学病院、青森県立中央病院)
におけるパイロットスタディは9-11月のデ
ータを解析したが、提出期間を1-3か月に
延長しても問題は生じなかった。
- ・データの紐付け作業を、アクセントア
介さず実施したが、円滑に作業を進められ
た。
- ・データ入力及びチェックシートを利用す
ることで、平成 26・27 年度のパイロットス
タディと比較し、データ提出時のエラーによ
る対象外データ数は1件のみに著減した。
新たに明らかとなったデータ不正理由とし
て、データ紐付け後の「製剤品の不一致」
「納品日に2日間以上の差異」により対象
外としたデータが15件あった。対象外デ
ータ率は0.28%(前回5.43%)で、データチ
ェックシートの導入はデータ精度の向上に極
めて有効であった。
- ・解析結果については、平成 27 年度と比較し
て、廃棄率は低値だったが、副作用の発生
頻度や製剤別・性別・年齢別の解析は概ね
昨年同様の傾向が認められた。性別による
副作用については、年齢や発生した副作用
の種類などの詳細な解析を加えることとし
た。

2. トレーサビリティ情報収集シートについ て

- ・データ入力及びチェックシートでエラーと
なっていたが、そのままデータが提出され
た。提出者の意識の向上が。
- ・医療機関用データ入力及びシートについて

以下の改良をすすめていくこととした。

- ・副作用ありの場合のYES/NO入力を簡略化する。
- ・収集項目の変更
削除項目：割付日、在庫日、受領日
追加項目：受血者の血液型(ABO)、Rh型
追加検討項目：副作用の重症度(グレ
ーディング法を検討)、輸血理由
返品(外観異常等)については、日本
赤十字社側の提供となる。
- ・データ紐付け後のエラーに対するチェック
が必要である。紐付け後のデータ相互チ
ェックシートを新規に作成する。
- ・データ提出までの作業手順の確認 人為的
な作業の部分がデータ不正等のミスにつな
がっている。実際の手順を現地で確認し、
間違いやすい内容と要点をまとめ不正デー
タの減少をはかる。
- ・データ提出に関わる作業の簡素化及び省力
化、更なるデータの精度向上を目的にデー
タ提出側の支援として Q&A 集を作成する。

E. 結論

- 1) 情報収集データシートに不正入力防止機能を
付加することにより、日本赤十字社がもつ血液
製剤の情報と医療機関がもつ患者有害事象デー
タを適切に連結し、解析することが可能であっ
た。
- 2) 今回開発したデータ入力及びシートに改良を
加え、情報の質の確保を図ることにより、血液
製剤の供給側、使用側の両者に有益な情報を提
供できる。こうしたトレーサビリティシステムの
普及が図られることにより、血液製剤の安定
供給及び安全対策が効率的に行えるようにな
ると考えられる。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Niwa R, Nakayama T, Ishii H, Fujita E, Ishiyama K, Matsuo T, Shimizu A, Gao S, Hayashi M, Katai A, Ando T, Takahashi M, Takeshita K, Takami A, Kato H. Identification of a novel missense mutation (563G>a) in the ABO gene associated with a Bel phenotype. *Transfusion*. 2016; 56(5): 1242-1243.
2. Ohsaka A, Kato H, Kino S, Kawabata K, Kitazawa J, Sugimoto T, Takeshita A, Baba K, Hamaguchi M, Fujii T, Horiuchi K, Yonemura Y, Hamaguchi I, Handa M; Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Working Party on Safety Management of Blood Transfusions. Recommendations for the electronic pre-transfusion check at the bedside. *Blood Transfus*. 2016 Mar 21: 1-6. Doi: 10.2450/2016.0184-15. [Epub ahead of print]
3. Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nojima K, Araki K, Shinohara N, Matsumoto C, Satake M, Takasaki T, Saijo M, Kurane I, Hamaguchi I, Development of a novel dengue virus serotype-specific multiplex real-time RT-PCR assay for blood screening *Transfusion*, 56;3094–3100, 2016
4. Sugimoto K, Miyata Y, Nakayama T, Saito S, Suzuki R, Hayakawa F, Nishiwaki S, Mizuno H, Takeshita K, Kato H, Ueda R, Takami A, Naoe T. Fibroblast Growth Factor-2 facilitates the growth and chemo-resistance of leukemia cells in the bone marrow by modulating osteoblast functions. *Sci Rep*. 2016 Aug 2; 6: 30779; doi: 10.1038/srep30779.
5. Nakayama T, Mizutani K, Hanamura I, Kato H, Takami A, Takeshita K, Watanabe D. Livedoid vasculopathy and popliteal artery occlusion in a patient with protein S deficiency. *J Dermatol*. 2016 Oct 24. Doi: 10.1111/1346-8138.13652. [Epub ahead of print]
6. 藤井康彦, 田中朝志, 小高千加子, 加藤栄史, 米村雄士, 藤島直仁, 佐々木さき子, 奈良崎正, 大澤俊也, 田崎哲典, 吉場史朗, 岩尾憲明, 越知則予, 小林洋子, 橋本誠, 児玉るみ, 川野洋之, 竹ノ内博之, 金光靖, 野間口由利子, 紀野修一, 五十嵐滋, 石井博之, 大谷慎一, 大隈和, 岡崎仁, 北澤淳一, 日野学, 百瀬俊也, 浜口功: 診療科別輸血製剤副作用発生率の調査, *日本輸血細胞治療学会誌*, 62(3): 451-458, 2016
7. 田中朝志. 大改革 輸血機能評価認定制度 (I&A) . *医学のあゆみ* 258: 1183-1188, 2016
8. 菅野仁, 牧野茂義, 北澤淳一, 田中朝志, 高橋孝喜, 半田誠, 室井一 . 2015年度日本における輸血管理体制と血液製剤使用実態調査報告 . *日本輸血細胞治療学会誌* 62:718-728, 2016
9. 米村雄士, 松本雅則, 稲田英一, 上田恭典, 大石晃嗣, 紀野修一, 久保隆彦, 熊川みどり, 末岡榮三朗, 園木孝志, 長井一浩, 藤島直仁, 脇本信博, 松下 正 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン, *日本輸血細胞治療学会誌* 62(6) : 641-650, 2016

2. 学会発表

1. Shirasugi Y, Sugimoto C, Noji H, Shichishima T, Obara N, Chiba S, Ninomiya H, Nakamura Y, Ando K, Yonemura Y, Kawaguchi T, Hosokawa K, Ueda Y, Nishimura J, Kanakura Y, Nakao S, A Clinical Significance and Time-Dependent Chance of PNH Clone Size in Patients with Bone Marrow Failure Syndrome: Japanese Multi-Center Prospective Study. the 21st European Hematology Association 2016.6.9-12, Copenhagen
2. Ueda Y, Nishimura J, Sugimori C, Hosokawa K, Yonemura Y, Obara N, Noji H, Nakamura Y, Shirasugi Y, Ando K, Shichishima T, Ninomiya H, Chiba S, Kawaguchi T, Kanakura Y, Nakao S, High sensitivity flow cytometry to detect small population of PNH clone in bone marrow failure syndrome in Japan, the 26th International Complement Workshop, 2016-9-4-8, Knazawa, Japan
3. 加藤 栄史, Dexamethasone palmitate ameliorates macrophages-rich graft-versus-host disease by inhibiting macrophage functions. 一般演題. 第 64 回日本輸血細胞治療学会総会 2016. 4. 京都
4. 浜口功, 血液製剤のトレーサビリティ導入を目的としたパイロットスタディ, 第 64 回日本輸血細胞治療学会総会 2016. 4. 京都
5. 加藤 栄史, 愛知医科大学病院における血漿分画製剤一元管理ー第 2 報 開始後の問題点とその対応についてー. 一般演題. 第 64 回日本輸血細胞治療学会総会 2016. 4. 京都
6. 加藤 栄史, 直接抗グロブリン試験にて抗 IgA, 抗 IgM がともに陽性になった患者への輸血対応. 一般演題. 第 64 回日本輸血細胞治療学会総会 2016. 4. 京都
7. 加藤 栄史, Development of measuring in vivo cell kinetics of retrovirus-mediated gene engineered T cells in patients who received the T cell transfer. 一般演題. 第 22 回日本遺伝子細胞治療学術集会. 2016. 7. 東京
8. 藤井康彦, 看護師ブラッシュアップ講座 日本輸血・細胞治療学会における看護師への教育活動, 第 23 回日本輸血細胞治療学会秋季シンポジウム 2016/10/8 金沢
9. 福吉葉子, 米村雄士, 吉田朝子, 有山朝子, 石原綾子, 下山治香, 池田勝義, 内場光浩, 松井啓隆, 熊本県内における末梢血幹細胞保管管理一元化に伴うシステム構築および品質管理体制の確立, 第26回日本サイトメトリー学会学術集会, 2016.7.23-24, 福岡
10. 眞鳥千晶, 井上有子, 富永るみ子, 森川由梨, 斎藤敏子, 甲斐智恵, 石原綾子, 福吉葉子, 内場光浩, 米村雄士, 大学病院での輸血医療に関する学会認定輸血看護師の活動, 日本輸血・細胞治療学会九州支部 第63回総会・第84回例会, 2016.12.10, 宮崎
11. 鎌倉丈紘, 田中陽子, 嘉成孝志, 関戸啓子, 鈴木実, 伊藤利一, 田中朝志. TACO並びに輸血後に血圧上昇を示した症例の解析. 一般演題. 第64回日本輸血細胞治療学会総会2016. 4. 京都
12. 関戸啓子, 鎌倉丈紘, 嘉成孝志, 鈴木実, 伊藤利一, 田中朝志. 酵素法のみで反応する不規則抗体の臨床的意義について. 一般演題. 第64回日本輸血細胞治療学会総会2016. 4. 京都
13. 福吉葉子, 吉田朝子, 有山朝子, 石原綾子, 下山治香, 池田勝義, 内場光浩, 米村雄士, 松井啓隆, 震災時の輸血の対応と危機管理～

熊本地震を経験して～，日本輸血・細胞治療
学会九州支部 第63回総会・第84回例会，
2016.12.10，宮崎

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

別表1 . 26～28年度パイロットスタディ

年度	医療機関数	提出 データ数	対象外 データ数	対象外 データ率
平成26年度	4施設	2,106件	21件	1.00%
	備考	班会議開催時に「空白」の副作用データ521件については、副作用は無かったことが確認できたことより修正した(未修正の場合、対象外データ率は25.74%であった)		
平成27年度	16施設	14,205件	771件	5.43%
平成28年度	2施設	5,795件	16件	0.28%
	備考	2医療機関から3ヶ月分のデータ提出を求めた日本赤十字社と医療機関のデータ紐付け後に製剤品や納品日等、新たなデータの不正や差異が確認された		