

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
洗浄血小板製剤の使用および副反応低減効果に関する検討

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：本研究では我が国の輸血副反応の全容を可能な限り正確に把握することを目指したヘモビジランスシステムの構築およびヘモビジランス活動を進めている。平成 28 年 9 月より日本赤十字社が医薬品として洗浄血小板製剤(PC)の製造販売を開始した。そこで平成 29 年度は、洗浄 PC の使用実態と副反応の低減効果について多施設調査を実施した。洗浄 PC 販売開始前 1 年間（2015 年 9 月-2016 年 8 月）と後 1 年間（2016 年 9 月-2017 年 8 月）における日本の 27 の医療機関の洗浄 PC の輸血使用数と副反応について調査した。今回の研究で、調査期間中の日本の PC 輸血使用量の約 8%を占める情報を解析し、その結果として洗浄 PC の副反応低減効果を疫学的に明らかにすることが出来た。洗浄 PC の製造販売開始後 1 年で、洗浄 PC の使用量の倍増が認められ、PC の輸血による副反応の発生割合が洗浄 PC 販売開始前 1 年間 4.30%から開始後 1 年間 4.05%に有意に低下した。日本における洗浄 PC 製剤の医薬品としての販売開始が、副反応の低減に非常に効果があったことが本研究により明らかになった。

分担研究者:

松岡佐保子 国立感染症研究所・室長
大谷 慎一 北里大学・講師
北澤 淳一 福島医科大学・博士研究員
豊田 九朗 日本赤十字社・製造販売総括管理監
平 力造 日本赤十字社・安全管理課長
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
加藤 栄史 愛知医科大学・教授
田中 朝志 東京医科大学八王子医療センター・准教授
米村 雄士 熊本大学医学部附属病院・副部長
藤井 康彦 山口大学医学部附属病院・副部長
大坂 顯通 順天堂大学・教授
岡崎 仁 東京大学・教授

研究協力者:

池辺 詠美 国立感染症研究所・研究員
石坂 秀門 かぬまだいけやきクリニック
中山 享之 愛知医科大学・教授
百瀬 俊也 日本赤十字社近畿ブロック血液センター・検査部長
三輪 泉 日本赤十字社・安全管理課・係長

A. 研究目的

我が国の輸血副反応の安全監視体制（ヘモビジランス）システムは、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が、医療機関からの自発報告が中心のため必ずしも輸血副反応の全容が把握されていない。本研究では医療施設及び日本赤十字社の双方から、使用された全ての輸血用血液製剤について製剤の製造情報とベッドサイドでの輸血実施状況を収集し連結させるヘモビジランスシステムの構築を目指している。このようなヘモビジランスシステムでは、輸血用血液製剤の安全性の観点だけでなく、医療施設における使用の実態が明確になり、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と考えられる。

これまで洗浄 PC の使用実態や使用による輸血副反応低減効果については、単～数施設における検討はされてきたが、多施設をまとめて解析した報告はほとんどない。医療機関および学会の要望を受けて平成 28 年 9 月から日本赤十字社が医薬品として洗浄 PC の製造販売を開始したのを機に、27 の医療機関の協力を得て、日本赤十字社における洗浄 PC 販売開始前 1 年間（2015 年 9 月-2016 年 8 月）と後 1 年間（2016 年 9 月-2017 年 8 月）における洗浄 PC の輸血使用数と副反応について調査したの

で報告する。

地域	施設名
北海道	北海道大学病院
東北	青森県立中央病院 福島県立医科大学附属病院
関東	自治医科大学病院 獨協医科大学病院 千葉大学医学部附属病院 東邦大学医療センター大森病院 順天堂大学医学部附属順天堂医院 東京大学医学部付属病院 東京医科大学付属八王子医療センター 南多摩病院 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 東海大学医学部付属病院 北里大学病院
中部	富山大学附属病院 福井大学医学部附属病院 山梨大学医学部附属病院 愛知医科大学病院 名古屋大学医学部附属病院
近畿	近畿大学附属病院 大阪医科大学附属病院 和歌山県立医科大学付属病院
九州	九州大学病院 福岡大学病院 長崎大学病院 熊本大学医学部附属病院 宮崎大学医学部附属病院

B. 研究方法

1. 研究デザイン

PCの輸血使用量と副反応発生状況を、洗浄PC販売開始前1年間(2015年9月-2016年8月)について26医療機関から、後1年間(2016年9月-2017年8月)について27医療機関から収集し、洗浄PC販売開始前後について比較、解析した(表1)。洗浄PCは、施設にて洗浄、もしくは日本赤十字社を含む他施設に技術協力依頼して洗浄された血小板製剤を「施設洗浄PC」とし、日本赤十字社が2016年9月以降に医薬品として製造販売した製剤を「日赤洗浄PC」と分類した。「日赤洗浄PC」は、acid-citrate-dextrose formula A (ACD-A)液と重炭酸リンゲル液を約1:20で混和した血小板保存液BRS-Aを用いて自動血球洗浄装置ACP215にて洗浄後、同BRS-A液に浮遊して製造された。副作用症状と診断は、「輸血副作用把握体制の確立 特に免疫学的副作用の実態把握とその対応(研究代表者高本滋)」で作製された16項目の症状別分類と診断項目表に基づいて各医療機関で実施された。

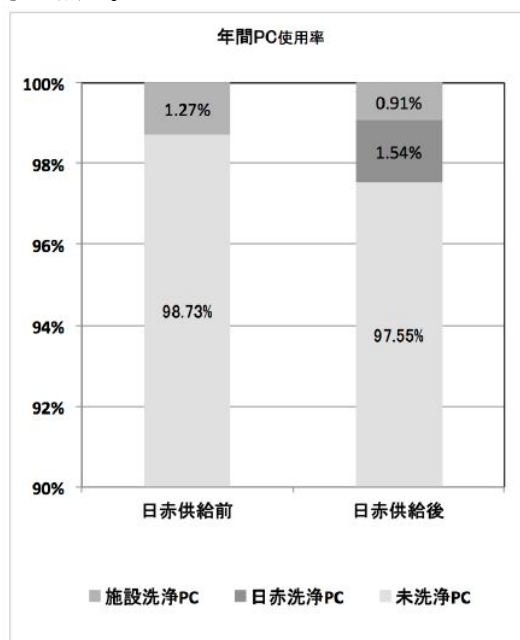
2. 統計解析

比較検討はカイ二乗検定にて統計解析し、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

表1 参加医療機関

(倫理面の配慮)

ヒト由来試料を用いた研究では組織を採取する各医療施設の倫理委員会の他、国立感染症研究所倫理委員会および日本赤十字社倫理委員会への承認を得た上で実施する。本研究では試料の匿名化を行う。従って個人情報流出する事は無く、検体を供与するボランティアのプライバシーは保護される。また研究対象者の同意の撤回を可能にするなどして人権の擁護に対する配慮を行う。本研究により研究対象者が不利益を被る事は無い。



年間PC使用数 (バッグ)		
	日赤供給前 2015.9 - 2016.8	日赤供給後 2016.9 - 2017.8
未洗浄PC	63937	66583
日赤洗浄PC	0	1052
施設洗浄PC	825	618
全PC	64762	68253

図1. 洗浄PCの輸血使用数と全PCにおける使用率の推移

C. 研究結果

1. 洗浄 PC 製造販売開始に伴う PC 輸血使用量の推移

調査期間中に医療機関から提供された未洗浄 PC と洗浄 PC の使用量、および洗浄 PC の全 PC 輸血使用量に占める割合について解析した。調査期間中に医療機関から提供された PC 輸血使用量(133015 バッグ)は、同期間に日本赤十字社が医療機関に提供した PC 供給量(1670101 バッグ)の 7.96%であった。洗浄 PC 販売開始前 1 年間の洗浄 PC の輸血使用量(825 バッグ)は、全 PC 輸血使用量(64726 バッグ)の 1.27%であったが、販売開始後 1 年間の洗浄 PC の輸血使用量(1670 バッグ;うち日赤洗浄 PC1052 バッグ)は、全 PC 輸血使用量(68253 バッグ)の 2.45%に倍増した(図 1)。日赤洗浄 PC の全 PC 輸血使用量に占める割合は、製造販売直後の 2016 年 9-10 月期こそ 0.95%と少なかったが、以降は 1.5%前後あり、日赤洗浄 PC の使用が進んでいることがわかった。

2. 洗浄 PC 製造販売開始に伴う PC の副反応発生割合の推移

PC の副反応発生割合(件数/バッグ数)について、日赤洗浄 PC 販売開始前後で比較したところ、販売開始前 1 年間 4.30%(2783/64762)から開始後 1 年間 4.05%(2762/68253)と有意な(p=0.0223)低下がみとめられた(図 2)。

調査した 2 年間における未洗浄 PC と洗浄 PC の症状別副反応発生状況を解析した。調査期間中に、溶血性副反応、感染症、TACO、TRALI、GVHD、PTP の報告はなかった。重症アレルギー反応は、日赤販売開始前 13 件に対し、販売開始後 8 件に減少し、洗浄 PC の使用増多の効果が示唆された。全期間で 21 件報告があった重症アレルギー反応は、全て未洗浄 PC の使用による発症で、洗浄 PC の使用では全く認められなかった。症状別の検討では、日赤販売開始前後の比較で、発疹・蕁麻疹(前 2.01%→後 1.83%)、掻痒感・痒み(前 1.23%→後 1.21%)、発赤・顔面紅潮(前 0.36%→後 0.33%)と日赤洗浄 PC の販売によりアレルギー性の副反応(前 3.60%→後 3.37%)の低下が認められた。

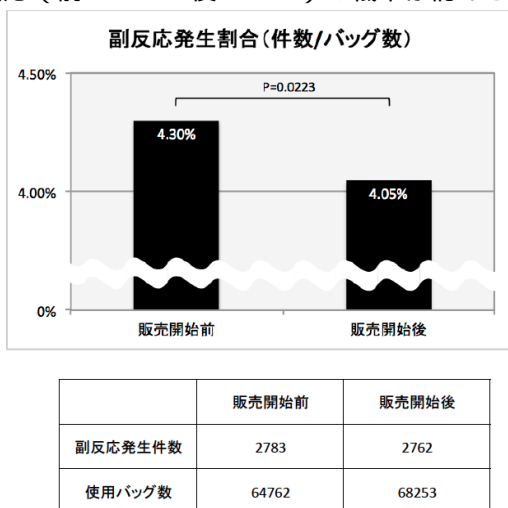


図 2. 日赤洗浄 PC 販売前後における PC の副反応発生割合の比較

3. 洗浄 PC と未洗浄 PC の副反応発生割合の比較

日赤による洗浄 PC 販売開始後 1 年間における未洗浄 PC と洗浄 PC の副反応発生割合(件数/バッグ数)を解析した。未洗浄 PC 4.13%(2748/66583)に対し、洗浄 PC 0.84%(14/1670)と著明な低値を示した(図 3)。特に日赤洗浄 PC の副反応発生割合は、0.48%(4/1052)と極めて低い副反応発生割合を示した。

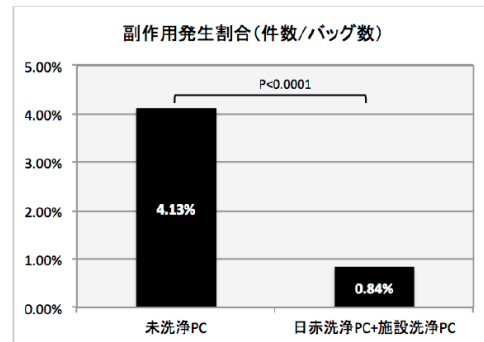


図 3. 未洗浄 PC と洗浄 PC の副反応発生割合

症状別の検討では、発疹・蕁麻疹(未洗浄 PC 1.87%:洗浄 PC 0.12%)、掻痒感・痒み(未洗浄 PC 1.24%:洗浄 PC 0.12%)、発赤・顔面紅潮(未洗浄 PC 0.33%:洗浄 PC 0.12%)とアレルギー性副反応(未洗浄 PC 3.44%:洗浄 PC 0.36%)が洗浄により防止されていることがわかった(図 4)。

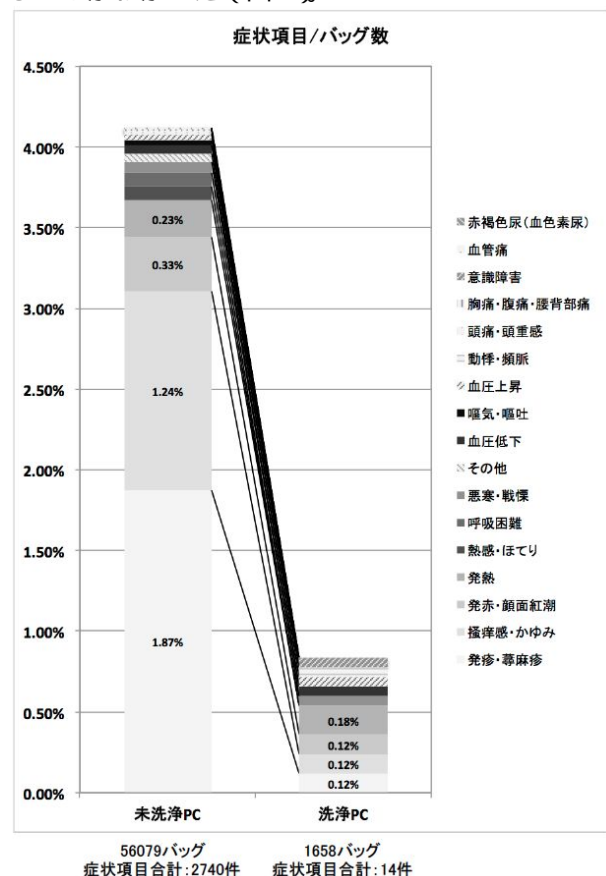


図 4. 未洗浄 PC と洗浄 PC の症状別副反応発生割合の比較

D. 考察

今回の研究では、日本の 27 医療機関の協力を得て、調査期間中の日本の PC 輸血使用量の約 8%にあたる輸血情報をまとめて解析し、洗浄 PC の使用および副反応低減効果について評価した。これまで洗浄・置換 PC の副反応低減効果については、単～数施設での解析が中心で、今回のように多施設からの輸血情報を収集し解析した例はほとんどなく、本研究にて合計約 13 万バッグの PC の副反応について検討できたことは大変意義があると考えられる。

洗浄 PC の使用量は日本赤十字社による洗浄 PC の販売開始後より増多が認められ、機器や技術の面から自施設で洗浄 PC を調整することが難しかった施設でも日本赤十字社が新たに洗浄 PC の製造販売を開始したことで洗浄 PC の使用が進んでいることが推察される。販売開始後に全 PC 輸血の副作用の発生割合が、主にアレルギー副反応で低下したことは、洗浄 PC の使用量の増多によると考えられる。今回の報告は日本赤十字社が洗浄 PC 製造販売を開始して初の使用調査報告であるが、この洗浄 PC の製造販売による副作用の発生割合の低減効果については販売開始後 1 年だけでなく長期的に観察を続ける必要があると考えられる。

症状別副作用の発生状況では、洗浄によりアレルギー反応の副作用が著減していることが再確認された。また今回の調査では洗浄 PC を使用した輸血では重症アレルギーと診断された症例が全く認められず、洗浄 PC の使用により重症アレルギーの発症を予防できる可能性が示唆された。重症アレルギーの発生が洗浄によってどの程度まで完全に抑えられるのかは、今後さらに多くのデータを集めて検証したい。今回の調査では、日赤洗浄 PC の副反応発生割合が 0.48%と非常に低く、新たに製造販売された日赤洗浄 PC の副反応低減効果が極めて優れていることが示唆された。BRS-A で洗浄した血小板の品質が *in vitro* で十分に保たれていることは報告されているが、今回の研究に追加して輸血後の血小板数や輸血間隔など洗浄による血小板数や機能への影響についてのデータも収集することで、洗浄 PC の有効性がより明らかになると考えられる。

欧州では、輸血に用いられる PC が全て置換 PC となっている国もいくつかあるが、日本では、洗浄 PC が安全かつ適正に使用されることを目的として、日本輸血・細胞治療学会が「洗浄・置換血小板の適応およびその調整の指針(2008 年 2 月初版、2016 年 4 月改定 Ver.5)」において、その適応を、種々の薬剤の前投与の処置等で予防できない副作用が 2 回以上観察された場合。ただし、アナフィラキシーショックなどの重篤な副作用の場合には 1 回でも観察された場合、やむなく異型 PC-HLA を輸血する場合。と定めている。血小板を洗浄・置換することは、アレルギー副反応を確実に低減させるが、一方で血小板数や機能への影響、調整に必要な技術、時間やコストなどの問題もあり、ガイドラインに準拠して使用することがのぞまれる。今後、ガイドラインに定められた洗浄 PC の適応の妥当性の確認や、適応の拡大や限局の可能性を検討すること等においても、ヘモビジランスにより多施設の情

報を多角的、長期的に解析することは極めて有用であると考えられる。現行のヘモビジランス活動に献血者・受血者の年齢、性別といった情報を追加することで、洗浄 PC の副反応低減効果をより大規模かつ詳細に検討していきたい。

E. 結論

日本における洗浄 PC 製剤の医薬品としての販売開始が、PC による輸血副反応の低減に非常に効果があったことが本研究により明らかになった。日本赤十字社が製造販売する洗浄 PC が輸血副反応の防止に極めて有効な製剤であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kuramitsu M, Sekizuka T, Yamochi T, Firouzi S, Sato T, Umeki K, Sasaki D, Hasegawa H, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Momose H, Araki K, Saito M, Nosaka K, Utsunomiya A, Koh Ki-R, Ogata M, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Okayama A, Miura K, Satake M, Saito S, Itabashi K, Yamaguchi K, Kuroda M, Watanabe T, Okuma K, Hamaguchi I, Proviral features of human T cell leukemia virus type 1 in carriers with indeterminate western blot results, *J. Clin. Microbiol.* 55(9):2838-2849, 2017
2. 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.* 2017; 44: 198-201.
3. Yasumura S, Makino S, Matsumoto M, Kono T, Kino S, Tanaka A, Wakisaka A, Yonemura Y, Matsushita T. Evidence-based Guidelines for the Use of Albumin Products Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy* 63(5): 641-663, 2017
4. Kobayashi T, Nannya Y, Ichikawa M, Oritani K, Kanakura Y, Tomita A, Kiyoi H, Kobune M, Kato J, Kawabata H, Shindo M, Torimoto Y, Yonemura Y, Hanaoka N, Nakakuma H, Hasegawa D, Manabe A, Fujishima N, Fujii N, Tanimoto M, Morita Y, Matsuda A, Fujieda A, Katayama N, Ohashi H, Nagai H, Terada Y, Hino M, Sato K, Obara N, Chiba S, Usuki K, Ohta M, Imataki O, Uemura M, Takaku T, Komatsu N, Kitanaka A, Shimoda K, Watanabe K, Tohyama K, Takaori-Kondo A, Harigae H, Arai S, Miyazaki Y, Ozawa K, Kurokawa M, A nationwide survey of hypoplastic myelodysplastic syndrome. *American Journal of Hematology* 92:1 324-1332, 2017
5. Maeda T, Nakagawa K, Murata K, Kanaumi Y, Seguchi S, Kawamura S, Kodama M, Kawai T, Kakutani I, Ohnishi Y, Kokame K, Okazaki H, Miyata S: Identifying patients at high risk of heparin-induced thrombocytopenia-associated thrombosis with a platelet activation assay using

flow cytometry. *Thromb Haemost.* 117:127-138, 2017

6. Aoyama N, Nishinari M, Ohtani S, Kanai A, Noda C, Hirata M, Miyamoto A, Watanabe M, Minamino T, Izumi T, Ako J : Clinical features and predictors of patients with critical limb ischemia who responded to autologous mononuclear cell transplantation for therapeutic angiogenesis. *Heart Vessels.*2017 32(9) 1099 -1108.
7. 宮崎有紀, 楠木靖史, 小島裕人, 池田奈未, 藤井康彦, 田中秀則 : 日本人を含む世界の HLA-B*57:01 分布について アバカビル過敏症に対する考察 . *日本エイズ学会誌*, 19(1): 24-28, 2017
8. 紀野修一 : 貯血式自己血輸血の適応. 日本臨床増刊号 75:634-640, 2017
9. 岡崎 仁、津野博和 : **消化器疾患最新の治療** 2017-2018 (単行本) 輸血療法 pp58-61, 南江堂 2017年

2.学会発表

1. S Matsuoka, H Ishizaka, A Tanaka, Y Yonemura, Y Fujii, A Ohsaka, H Okazaki, R Taira, K Toyoda, J Kitazawa, S Ohtani, H Kato, S Kino, I Hamaguchi, Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy Task Force on Hospital Information System.
A Pilot Study of Japanese Hemovigilance to Trace Entire Transfusion Chain, 2017 AABB Annual Meeting, 2017/10/7-10 アメリカ サンディエゴ

H.知的所有権の出願・取得状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

