

血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の導入について

1. 感染性因子低減化処理血小板製剤の検討の経緯

日本赤十字社では、第一に重篤な副作用が懸念される細菌感染症、第二に新興再興感染症に対する対策として、血小板製剤への感染性因子低減化技術を評価してきた。その結果、薬剤の安全性が確立しており、日本の血液事業への適合性の高いミラソル(リボフラビン+UV 照射) について検討することとされ、これまで血液事業部会、運営委員会、安全技術調査会において、その導入に向けた検討が続けられてきた。

その間、日本赤十字社では、問診の強化、皮膚消毒法の改良、白血球除去・初流血除去の導入、出庫時における外観確認等の細菌対策を進めた結果、2006 年 10 月の初流血除去の導入以降、毎年 1 例弱の輸血感染と、数件の輸血を回避できた細菌混入例の報告(別紙 1) はあるものの、幸い輸血細菌感染による死亡事例は発生していない。

一方、日本においても、デング熱や重症熱性血小板減少症候群(SFTS) などのように、新興再興感染症の新たな輸血感染症発症の懸念が高まりつつある。

今般、感染性因子低減化処理血小板製剤の臨床試験の準備を進めるに際し、上記の状況や各国の導入状況等を 6 月 23 日に開催された血液事業部会運営委員会に報告したところ(別添)、血小板製剤への感染性因子低減化技術の導入目的等について、改めて本委員会のご意見を伺うこととなった。

2. 感染性因子低減化処理血小板製剤の導入について

細菌対策または新興再興感染症対策として、血小板製剤に感染性因子低減化技術を導入する際の考え方や問題点を下表に整理した。また、ミラソルとインターセプトの比較を別紙 2 に示した。

血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の導入目的

導入目的	細菌対策	新興再興感染症対策
考え方	血小板製剤に起因する死亡事例は極めてまれであるが、感染事例や輸血前に回避できた細菌混入例が発生している。細菌感染症は重篤となる可能性が高く、低減化技術を導入する第一の目的と考える。	発生時には、赤血球製剤や血漿製剤への対策も必要となることから、まず献血制限や新たな検査法の導入を検討する。これらの対策で対応できない場合に低減化処理製剤の供給を考慮する。
供給体制	常時、全ての血小板製剤	緊急時、地域限定 必要に応じて全国展開
課題	・採血、製造時の機材・資材の変更及び供給体制の見直しが必要 ・全国展開に要する経費	・対象とすべき感染性因子の輸血感染症としての評価(感染性、流行・拡大性、重症度、低減化効果など)が定まっていない。

新興再興感染症が発生した場合は、赤血球製剤や血漿製剤についても対応する必要があり、新たな献血制限や検査の導入を考慮することになる。一方、輸血細菌感染症はまれではあるが、発生した場合は重篤となる場合が多いため、低減化製剤を導入する主目的は細菌対策と考えているが、採血から供給まで大規模な業務の見直しも必要となるため、供給開始時から全ての血小板製剤を低減化処理することは困難である。そのため、当初は、地域または医療機関を限定するなどして処理製剤を供給することから開始したい。また、免疫抑制状態など、感染症に対するリスクが高い状況にある患者には、医師の要請に基づいて供給することも考慮する。さらに、新たな輸血感染症が発生し、献血制限や検査で対応できず低減化処理が適切と考えられる場合には、速やかに製造地域や製造本数を拡大したい。

一般にミラソルによる病原因子の低減化率はインターセプトより低い、必要最小限の細菌の低減化は期待できる。ミラソルを選択するにあたっては、次の利点を考慮した。

- ・ 現行の血小板製剤を原料としてそのまま使用できる。
- ・ 残存する光増感剤等の吸着除去工程が不要なため、より短い時間で製造可能である。
- ・ リボフラビン及びその光分解物に慢性毒性の懸念がない。
- ・ HEV などの non-envelope ウイルスに対しても一定の低減化効果が認められる。

インターセプトも現状の血小板製剤を原料として使用可能との情報を得ているが、4 時間以上の吸着処理時間を要するうえ、臨床使用の実績については情報が得られていない。

以上より、現時点においては、これまで検討を進めてきた 100%血漿の血小板をミラソル処理した血小板製剤の臨床試験の準備を継続することとしたい。また、今後、血漿の多くを血小板用添加液（PAS）で置換した血小板製剤へ移行することを計画していることから、並行して置換血小板に対する低減化技術についても検討していきたい。

苦情品・製品抜取試験における細菌検出状況（血小板製剤）

報告年度	苦情品		製品抜取試験	
	実施件数*	検出菌名（検出数）	実施件数	検出菌名（検出数）
平成 24 年度	80	<i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Escherichia coli</i> (1) <i>Streptococcus agalactiae</i> (1)	1,817	<i>Propionibacterium acnes</i> (2)
平成 25 年度	107	<i>Staphylococcus aureus</i> (3) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (1)	1,848	0
平成 26 年度	75	<i>Staphylococcus aureus</i> (4) <i>Lactococcus garvirae</i> (1)	/	

* 苦情品の中の無菌試験実施対象件数

血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の比較（案）

技術名 項目	ミラソル	インターセプト
開発メーカー	TerumoBCT 社	Cerus 社
対象製剤	血小板製剤・血漿製剤・全血製剤（開発中：PhaseⅢ）	血小板製剤・血漿製剤・赤血球製剤（開発中：PhaseⅢ）
海外における承認取得状況	＜CE マーキング＞ 血小板製剤：2007 年、血漿製剤：2008 年 ＜FDA による承認＞ 2015 年米国にて開始予定の臨床試験後	＜CE マーキング＞ 血小板製剤：2002 年、血漿製剤：2006 年 ＜FDA による承認＞ 血小板製剤・血漿製剤：2014 年
主要臨床試験	<p>①試験名 MIRACLE</p> <p>目的 CE マーキング取得</p> <p>試験デザイン 非盲検・ランダム化・並行群間非劣性比較試験</p> <p>主要エンドポイント CCI1hr</p> <p>使用製剤 成分採血 PC、パフィコート由来 PC</p> <p>被験者 対照群 100%血漿 PC 58 人、 被験群 PRT PC 60 人</p> <p>結果 非劣性は確認できなかった 血小板、赤血球の使用量に有意な群間差を認めなかった PRT 群の CCI は有意に低かったが、輸血効果ありとされるレベルを超えていた。</p> <p>②試験名 PREPAREs</p> <p>目的 フランス・ドイツ・スイス・カナダの承認取得</p> <p>試験デザイン 非盲検・ランダム化・並行群間非劣性比較試験</p> <p>主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率</p> <p>使用製剤 パフィコート由来 100%血漿 PC</p> <p>被験者数 対照群 309 人 被験群 309 人</p> <p>結果 エントリー継続中</p> <p>③試験名 MIPLATE</p> <p>目的 FDA 承認取得</p> <p>試験デザイン 非盲検・ランダム化・並行群間非劣性比較試験</p> <p>主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血日数</p> <p>使用製剤 100 %血漿 PC、PAS-PRT-PC</p> <p>被験者数 目標人数 660 人</p> <p>結果 (2015 年内に開始予定)</p>	<p>①試験名 euroSPRITE</p> <p>目的 CE マーキング取得</p> <p>試験デザイン 二重盲検・ランダム化比較試験</p> <p>使用製剤 パフィコート由来 PC</p> <p>主要エンドポイント CCI1hr・CI 1hr</p> <p>被験者数 対照群 PAS - PC 51 人（一部 100%血漿を含む） 被験群 PRT - PC 52 人</p> <p>結果 PC 輸血後の出血性有害事象の発生率について両群で有意差を認めなかった</p> <p>②試験名 SPRINT</p> <p>目的 CE マーキング取得</p> <p>試験デザイン 二重盲検・ランダム化・並行群間非劣性比較試験</p> <p>使用製剤 成分採血 PC</p> <p>主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率</p> <p>被験者数 対照群 100%血漿 - PC 327 人 被験群 PRT - PC 318 人</p> <p>結果 グレード 2 出血発生率について両群で有意差を認めなかった</p> <p>③ ・FDA の承認審査においては、上記①及び②に加え、2004-2014 年に実施された臨床研究、ヘモビジュランスの結果も審査資料とされたため、追加の臨床試験は行われていない ・一方、FDA は承認要件として、INTERCEPT の安全性と効果確認のための市販後調査（PIPER Study, 2,900 例）を指示した （注：新規血液製剤の承認に際し、市販後調査の実施は一般的である）</p>
照射工程 光増感剤 照射光	リボフラビン（ビタミン B ₂ ） UVB（全血低減化処理も同様。ただし、処理条件は異なる）	アモトサレン UVA（赤血球製剤のみ光増感剤は S-303：アムスタリン、紫外線照射は不要）
作用機作	<ul style="list-style-type: none"> ・紫外線照射による効果 ・UVB+リボフラビンにより発生した、活性酸素（ROS）による作用 ・感染性因子の核酸に対するリボフラビンの結合による複製阻害 	感染性因子の核酸に対するアモトサレンの非可逆的結合による複製阻害
日赤の血液事業への適合性（作業工程・検査項目に対する影響）	<ul style="list-style-type: none"> ・血漿のまま、低減化処理が可能であるため、現有する成分採血装置が使用可能 ・血小板製剤において、処理可能な最少容量（170mL）が、日赤の 10 単位製剤の容量（160-240mL）をカバーするため、10 単位製剤の低減化処理が直接可能である ・低減化工程が簡便、短時間で完了する 	<p>《平成 20 年当時の問題点》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・インターセプトは、採血時に血漿のおよそ 65%を血小板添加液（PAS）に置換、その後、紫外線照射を行う仕様 ・日赤は、PAS 置換が可能な成分採血装置を保有していなかったため、新たに当該装置の導入が必要であった ・紫外線照射後、残存するアモトサレン等の吸着除去（CAD）工程が必須（4-16 時間）であり、製品供給までに時間がかかるため、実質的に有効期間の短縮となる ・本来、海外の高単位製剤を対象とする仕様であり、日本の血小板製剤の大部分を占める 10 単位製剤を直接製造できなかった <p>《現 況》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・メーカーによるバリデーションの結果、本来の PAS 置換タイプに加え、100% 血漿のままアモトサレン処理も可能と評価された（紫外線処理後のアモトサレン吸着除去工程は必要） ・10～20 単位製剤の製造も可能な小容量キット（ジャパニット：仮称）も開発中。このキットの吸着除去工程時間は、PAS 置換時で 2 時間、100%血

		漿時で4時間とされる(血漿タンパク質の存在により吸着に時間がかかる)
光増感剤による有害事象の有無	<ul style="list-style-type: none"> ・リボフラビンは安全性が高く、新生児、妊婦を含め禁忌となる受血者はいない ・400mg/日、3か月連続で経口投与をした臨床研究報告において、重篤な有害事象を認めなかった (Neurology 50:466:1998) (注・ビタミンB₂の欠乏等に対して、1日2~30mgを1~3回に分けて服用する(第16改正日本薬局方)とされている ・ミラソル処理に添加されるリボフラビンは約6.58mg/バッグ) 	<ul style="list-style-type: none"> ・アモトサレンによる neoantigenicity (新抗原性) は確認されていない ・アモトサレンに対するアナフィラキシーの可能性はある ・UVA とソラレンの相互作用による紅斑の可能性はある。これを避けるため、新生児には425nm未満の紫外線による光線療法は禁忌とされている
献血時の影響(10単位製剤時)	5分程度延長	15分程度延長(現状より1サイクル分多めに採取)
紫外線処理までの静置時間	2時間	ユーザーの規定による静置時間後、処理が可能
紫外線処理までの時間	100%血漿時・PAS置換時とも、採血後22時間以内	採血翌日の24時まで(最大~36時間)
低減化処理製剤1バッグの製造に要する処理時間	10 - 15分	①UV照射: 約10分 ②アモトサレン吸着除去: PAS置換時 - 最短2時間 100%血漿浮遊時 - 最短4時間
紫外線照射装置の処理本数	1バッグ/回(原料の重量により、照射時間を算出するため)	2バッグ/回(原料によらず、照射時間は一定)
処理工程における血小板損失	殆どない	~10%程度(ジャパンキット使用時)
製品容量の変化	有り(リボフラビン液35mL添加等による)	殆どない(ジャパンキット使用時)
中止可能な製造工程	血小板製剤に対する放射線照射工程	血小板製剤に対する放射線照射工程
有効期間延長	可能性有り	可能性有り
中止可能な検査項目等	CMV検査	CMV検査
注意事項	紫外線照射後の製品は、直射日光等への露光を避ける	アモトサレン液が漏出し皮膚に付着した場合は、紫外線による光増感反応が起こりうるため、十分に洗浄除去する

別添 平成27年度第1回血液事業部会運営委員会提出資料

表1 <感染性因子低減化技術の事前評価結果> (案)

	感染性因子低減化技術	
	ミラソル (日赤データ)	インターセプト (Cerus 社データ)
低減化効果が期待できる (LRV) ¹⁾	<<ウイルス>> ・HBV モデルウイルス-BVDV 2.8 ・HCV 1.9 ・HIV(cell free) ≥4.6 ・HEV(Genotype3) ≥3.0 ・HPV B19 3 ・WNV (Uganda 株) >5.1 ・SFTSV >4.11~4.76 ・HPV B19 3 ・HAV 1.8 参考：テルモデータ ・MERS-CoV >5.1	<<ウイルス>> ・HBV >5.5 ・HCV >4.5 ・HIV >6.2 ・CMV(cell-associated) >5.9 ・HPV B19 3.5~>5 ・WNV >6.0) ・ Dengue ウイルス Type2 1.92 ・ Dengue ウイルス >5.0 ²⁾ ・ Chikungunya ウイルス >6.4
	<<細菌>> 以下の細菌 40~140cfu を血小板製剤にスパイクしてミラソル処理した結果、観察期間中に菌の増殖を認めなかった。 Gram (+) ・ <i>Staphylococcus.aureus</i> ・ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ・ <i>Streptococcus dysgalactia</i> ・ <i>Bacillus.cereus</i> Gram (-) ・ <i>Escherichia.coli</i> ・ <i>Serratia marcescens</i>	<<細菌>> Gram (+) ・ <i>Staphylococcus.aureus</i> 6.6 ・ <i>Staphylococcus epidermidis</i> >6.6 ・ <i>Bacillus.cereus</i> (vegetative) >6.0 Gram (-) ・ <i>Escherichia.coli</i> >6.4 ・ <i>Serratia marcescens</i> >6.7
	<<原虫>> ・ <i>T.cruzi</i> ≥3、≥4	<<原虫>> ・ <i>T.cruzi</i> >5.4
低減化効果が期待できない	<<ウイルス>> ・ Dengue ウイルス Type1 : 0.1 Type2 : 0.4 Type3 : 0.2 Type4 : 0.2 ・ WNV(NY 株) 1.3 ・ Chikungunya ウイルス 1.7	<<ウイルス>> ・ HAV 効果なし ・ HEV (メーカー検討中)

1) : ミラソルの導入により、現状の安全対策または導入予定の検査法との組合せによる評価 (2013年7月10日 安全技術委員会資料 別紙2による)

2) : Li K Tan et al. Advances in Infectious Diseases, 3 : 1-9 : 2013

表2 《 輸血用血液の安全対策—各国の状況》

	日本	フランス	英国	ドイツ
安全対策関連				
Nucleic Acid Testing (NAT)	HIV, HBV, HCV; ID-NAT	HIV/HBV/HCV; ID-NAT	HIV, HCV, HBV, WNV; minipools	HIV, HCV; minipools HBV;施設ごとに異なる
抗原・抗体検査	梅毒, HIV-1/2, HTLV-1/2, HBsAg, HbCag, HCV Ab, B19	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV, HTLV-1/2	梅毒, HIV-1/2, HTLV-1, HTLV-2, HBsAg, HCV Ab, HIVAg, CMV (30%)	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV
生化学的検査	ALT	-	-	-
細菌対策	初流血除去	○	○	○
	細菌検査	×	×	○ (100%)
その他の対策	シャーガス病	ハイリスクドナー抗体検査	未検査	対象者のみ検査実施
	HEV	ID-NAT(北海道)	6プールNAT(一部の血漿製剤のみ)	未検査
	vCJD	欧州滞在歴の献血制限	無	無
感染性因子低減化技術 (PI/PRT)				
対象製剤 (PLT=platelets, PLS = Plasma)	PLT	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS
対象技術	導入済	-	INTERCEPT	-
	検討中/評価試験中	MIRASOL (導入に向け準備中)	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL
導入の目的 (細菌対策= BS, 新興感染症対策= EP 7日間保存=7D, γ線照射廃止=RG)	BS	BS, EP	BS	BS
承認時期	MIRASOL	未定	未承認	2007 (CE-mark)
	INTERCEPT	-	2005	2002
導入時期	MIRASOL	未定	-	-
	INTERCEPT	-	2006	2007
導入方法	供給割合	-	INTERCEPT Plasma (14/17施設)	-
	導入地域(全国/地域限定)	未定	INTERCEPT Platelets (6/17施設)	NHSBTが入札実施予定
	適応制限 等	-	MIRASOL EFSが追加の臨床評価を実施中。	施設毎に導入の是非を判断。
導入前後の経費の差の有無	-	無	-	無
導入に至る経緯・結論	<p>(平成25年第2回安全技術調査会資料抜粋)</p> <p>●平成20年7月23日薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会・安全技術調査会 合同委員会 リポフラビンを用いる感染性因子低減化技術ミラソルの導入に向けた検討について報告。</p> <p>1) 導入目的及び対象製剤 目的：輸血感染症が重篤になり易い細菌感染症対策。 対象製剤：血小板製剤 ・HBV、HCV、HIVへの安全性も向上する。 ・一部の新興・再興感染症にも効果がある</p> <p>2) 添加する薬剤の安全性 ビタミンであるリポフラビンの安全性は、他の技術と比べて高いと考えられる。</p> <p>3) 血液事業への導入の実現可能性 ミラソルは、日赤の血小板製剤の採取・製造工程等を殆ど変更することなく血液事業に導入できる。また、低減化処理工程による製品供給の遅れも小さいことから、血小板製剤の安定供給に与える影響も軽微と考えられる。</p> <p>●平成21年12月24日、血液事業部会において上記の報告等を受け次の事項が了承された。 【血液事業部会における確認事項】 ・リポフラビンを用いた技術を重点的に評価すること。 ・当該技術について残された課題の評価を実施すること。</p>		<p>・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。</p> <p>・フランス海外県 (Le Reunion, Guadeloupe, Martinique)におけるチクングニヤ感染の増大。</p> <p>・2014年10月時点では、NHSBTがMIRASOL, INTERCEPT両方について血小板製剤の低減化処理のoperational assessmentを実施中。2015年中ごろには完了の予定。</p> <p>・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。</p>	
導入後の経緯(一度導入したが、その後中止)	-	-	-	-
導入によるNAT、検査等の中止の有無	-	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	-	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止
血液製剤の有効期間	血小板 (採血日=0日)	3日間	5日間	5または7日間(細菌検査実施時)
	赤血球	20日間	42日間	35日間
	血漿	1年間	1年間	3年間
情報ソース	平成25年度版血液事業報告(厚生労働省血液対策課)	EDQM Report: <i>the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.</i>	EDQM Report: <i>the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.</i>	EDQM Report: <i>the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.</i>
	平成25年度第1回・第2回血液事業部会安全技術調査会 資料	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).
		Rasongles et al. TRANSFUSION 2009;49:1083-1091.	Pathogen inactivation of platelets, Report of the SaBTO Working Group, February 2014.	
			Government response to the House of Common Science and Technology Committee Report of session 2014-15. - October, 2014	

○: 導入済
×: 未導入
-: 不詳

スイス	ベルギー	オランダ	オーストリア	イタリア	スペイン
HIV, HCV, HBV; minipools	HIV, HCV, HBV; minipools	HIV, HCV, HBV; minipools	HIV, HCV, HBV, HAV; minipools	HIV, HCV, HBV, WNV; minipools and ID-NAT	HIV, HCV, HBV, WNV; ID-NAT and minipools
梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV, HTLV-1/2, PV-B19 (5%)	梅毒, Anti-HIV-1/2, HBsAg	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV, HIVAg (93%)	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV, HTLV-1/2 (25%)
-	-	-	-	-	-
○	-	○	○	○	○
×	×	○ (100%)	数センターで実施	○ (10%)	×
未検査	未検査	未検査	未検査		一部地域のみ実検査実施 (~7%)
未検査	未検査	未検査	未検査	未検査	未検査
無	無	無	無	無	無
PLT, PLS	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS
INTERCEPT	INTERCEPT	-	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL
-	-	MIRASOL	-	-	-
BS	BS, EP	BS	BS, EP, 7D, RG	BS, EP, 7D	BS, EP
未承認	2007	2007	2007	2007	2007
2009	2002	2002	2002	2002	2002
-	Stopped	-	2013	2009	2010
2011	2003	-	2007	2007	2003
100% INTERCEPT 全施設	2015 7月までに全施設で100% INTERCEPT	未決定	施設毎に導入の是非を判断。 ~14% INTERCEPT, ~8% MIRASOL* MIRASOL-血小板製剤の20%	施設毎に導入の是非を判断。~3% INTERCEPT, ~2% MIRASOL	施設毎に導入の是非を判断。 ~30% INTERCEPT, ~4% MIRASOL*
有増額分償還	有増額分償還	-	増額分一部償還	無	無
・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。	・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。	-	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念 ・新興感染症の懸念 (WNV)	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念 ・新興感染症の懸念 (WNV)	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念 ・主にラテンアメリカからの移民によるチクングニヤ、WNV及びシャーガス感染の懸念。 ・血小板保存期限切れの削減
-	-	-	-	・1センターがINTERCEPTからMIRASOLに移行	・3センター(国内最大のセンター'Valladolid'を含む)がINTERCEPTからMIRASOLに移行
INTERCEPT replaces CMV testing, gamma irradiation, bacterial screening	-	-	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止
7日 (target 5日) 42日間 1年間	7日 (target 5日) 42日間 1年間	5日間	7日間に移行 1年間	7日間	7日間に移行
EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.
International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).

* JSTMCT, Nara 5/2014, SRC Dr. B Manso

ギリシャ	ノルウェー	スウェーデン	アイスランド	ルクセンブルグ	ロシア
HIV, HCV, HBV, WNV; ID-NAT	未導入	未導入	未導入	HIV, HBV, HCV, B19, HAV; minipools	HBV, HCV, HIV (assumption)
梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV, Malaria (2%)	梅毒, HIV-1/2, HTLV-1/2, HBsAg, HCV, HIVAg, Anti-HBc	HIV-1/2, HBsAg, HCV	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV, HIVAg
-	-	×	×	-	×
○	○	○	○	-	×
×	○ (76%)	○ (44%)	×	-	×
未検査	未検査	未検査	未検査	-	未検査
未検査	未検査	未検査	未検査	-	未検査
無	無	無	無	-	無
PLT	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS
INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT	INTERCEPT	MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL
-	MIRASOL	-	-	-	-
BS, EP	BS	BS	BS, EP	ES, EP, RG, 流通上のメリット	BS, EP
2007	2007	2007	2007	2007	2009
2002	2002	2002	2002	-	2007
2010	Yes	-	-	2009	2010
2015	2003	2007	2013	-	2010
~1-2% INTERCEPT, ~1% MIRASOL*	施設毎に導入の是非を判断。About 11% INTERCEPT, 3% MIRASOL*	施設毎に導入の是非を判断。About 40% INTERCEPT (includes Karolinska)	全施設100% INTERCEPT	唯一の輸血用血液の供給元であるルクセンブルグ赤十字が採用傘下の数センターが導入。	施設毎に導入の是非を判断。
無	無	無	無	-	-
・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念 ・新興感染症の懸念 (WNV)	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念	-	-
-	-	-	-	-	数センターがINTERCEPTからMIRASOLに移行
CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	放射線照射の中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止
5日間	7日間 42日間 1年間	7日間 42日間 1年間	7日間 42日間 1年間	-	5日間
EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.	EDQM Report: the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.
International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).	International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. Roth WK et al. Vox Sang. (2012).			
uri					

ポーランド	カザフスタン	ペラルーシ	クロアチア	リトアニア	ウクライナ
HBV, HCV, HIV (assumption)	HBV, HCV, HIV (assumption)	-	-	-	-
-	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	×	-	-	-	-
-	○ (45%)	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT	PLT	PLT, PLS
MIRASOL	INTERCEPT	MIRASOL	MIRASOL	MIRASOL	MIRASOL
-	-	-	-	-	-
-	BS, EP	小児輸血用により安全性の高い血液製剤を供給	-	-	-
2007	2012	2010	2013	2007	2008
2002	2007	-	-	-	-
2009	-	2011	2014	2011	2011
-	2010	-	-	-	-
施設毎に導入の是非を判断。	施設毎に導入の是非を判断。	施設毎に導入の是非を判断。 数センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。
-	-	-	-	-	-
-	ウイルス (HIV感染事例の激増)	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
-	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	-	-	-	-
-	5日間	-	-	-	-
CERUS社	CERUS社				

米国	カナダ	メキシコ	チリ	クウェート	カタール
HIV/HBV/HCV, WNV, mini-pools. WNV triggers to ID-NAT seasonally	HIV/HBV/HCV, WNV; mini-pools. WNV triggers to ID-NAT seasonally	HIV/HBV/HCV; ID-NAT and mini-pools in select centers/hospitals	-	HBV, HCV, HIV (assumption)	-
梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV, HTLV-1/2	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, Anti-HBc, HCV, HTLV-1/2	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	-	梅毒, HIV-1/2, HBsAg, HCV	-
-	-	-	-	-	-
○	○	-	-	x	-
○ (100%)	○	○ (<10%)	-	x	-
対象者のみ検査実施	対象者のみ検査実施	血清学的検査	-	-	-
未検査	未検査	未検査	-	未検査	-
欧州滞在歴の献血制限	欧州滞在歴の献血制限	-	-	無	-
PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS	PLT, PLS
INTERCEPT	-	INTERCEPT	MIRASOL	INTERCEPT	MIRASOL
INTERCEPT, MIRASOL?	INTERCEPT, MIRASOL	-	-	-	-
BS, EP	BS, EP	EP	BS, EP, 7D	BS	最も高いレベルの規格に適合させる。AABBのaccreditationに適合させる。
未承認	未承認	未承認	登録不要	2010	2007
2014	未承認	2014	-	2007	-
-	-	-	2014	-	2011
2015	-	2014	-	2007	-
2014年12月INTERCEPT(血小板・血漿)承認。各施設毎に導入の是非を判断。	未定	施設毎に導入の是非を判断。	施設毎に導入の是非を判断。1センターが導入済み。数センターが導入を計画中。	全施設100% INTERCEPT	全センターに導入。
-	-	-	-	全額償還	-
・AABB およびBlood Products Advisory Committee (AABB Conference, July 17, 2012; FDA Blood Products Advisory Committee (BPAC) meeting, September 21, 2012)で示された血小板製剤の細菌汚染に対する残存リスク増大への懸念。 ・市販検査薬が使えないカリブ諸島、米国南部地域における新興感染症(チクングニヤ、デング熱)の拡大 (AABB Bulletin 14-03, June 2014)。	・米国同様、血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。 ・新規感染症発生の確認、検査法開発には時間がかかるため、新興感染症によるリスク軽減のための予防的措置が必要なため (Canadian Consensus Conference, Ontario, Canada, 2007)。	・デング熱、シャーガスおよびチクングニヤ感染に対する懸念	-	・血小板製剤の細菌汚染残存リスクの懸念。細菌試験 (AABB Standard 5.1.5.1) の代替技術として。	-
-	-	-	-	-	-
-	-	-	細菌スクリーニングの中止	CMV検査、放射線照射、細菌スクリーニングの中止	放射線照射、細菌スクリーニングの中止
5日間 42日間 1年間	5日間 42日間 1年間	-	7日間	5日間	-
American Red Cross, Testing: http://www.redcrossblood.org/learn-about-blood/what-happens-donated-blood/blood-testing	"Blood and Blood Components," Canadian	"Supply of Blood for Transfusion in Latin American and Caribbean Countries," 2010-2011; Pan American Health Organization.		EDQM Report: <i>the collection, testing and use of blood and blood components in Europe, 2011.</i>	
FDA Approval for INTERCEPT Platelets: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm427488.htm	Canadian Blood Services Circular of Information for the Use of Human Blood Components, 2012.	http://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/watch/chikungunya-mexico			
FDA Approval for INTERCEPT Plasma: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm427204.htm	Hema-Quebec Circular of Information, 2014.				
AABB Bulletin 12-04, "Recommendations to Address Residual Risk of Bacterial Contamination of Platelets," October 2012.	Klein et al. TRANSFUSION 2007;47:2338-2347.				
AABB Bulletin 14-03, Chikungunya, June 2014.	"Pathogen Inactivation: Making Decisions About New Technologies," in Toronto, Ontario, Canada, March 29 - 30, 2007.				
AABB Conference, July 17, 2012.					
FDA Blood Products Advisory Committee (BPAC) meeting, September 21, 2012.					

サウジアラビア	エジプト	リビア	モンゴル	ベトナム
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
PLT, PLS	PLT	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS
MIRASOL	MIRASOL	MIRASOL	MIRASOL	MIRASOL
-	-	-	-	-
EP 最も高いレベルの規格に適合させる。AABBのaccreditationに適合させる。	小児輸血用により安全性の高い血液製剤を供給	EP, HIV	RG, 骨髄移植患者	骨髄移植患者
デイスポ:2013 照射装置:2014	2011	2007	登録不要	登録不要
-	-	-	-	-
2014	2013	2012	2014	2014
-	-	-	-	-
施設毎に導入の是非を判断。 数センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 1センターが導入済み。	施設毎に導入の是非を判断。 2センターが導入済み。
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	放射線照射の中止	放射線照射の中止
-	-	-	-	-



ABC NEWSLETTER

CURRENT EVENTS AND TRENDS IN BLOOD SERVICES

Visit ABC's Web site at: www.americasblood.org

2015 #16

May 1, 2015

INSIDE:

Our Space: Price vs. Advice2

Serge Maltais Named President and CEO of Héma-Québec5

ABC to Hold Webinar on Using the Risk-Based Decision-Making Framework For Blood Safety Decisions 7

RESEARCH IN BRIEF7

RECENT REVIEWS8

BRIEFLY NOTED8

REGULATORY NEWS....9

THE WORD IN WASHINGTON.....9

GLOBAL NEWS9

INFECTIOUS DISEASE UPDATES10

STOPLIGHT®: Status of America's Blood Centers' Blood Supply11

MEMBER NEWS.....11

PEOPLE.....12

MEETINGS.....12

POSITIONS AVAILABLE13

Stakeholders Explore Challenges, Opportunities in Pathogen Reduction

Pathogen reduction technologies, which inactivate a host of bacteria and viruses in blood products, have the potential to improve blood safety but the road to implementing these costly systems remains unclear, according to blood community stakeholders at a symposium this week. Despite barriers to providing pathogen reduced (PR) blood products, the interest in these technologies was apparent at the AABB Symposium on Implementation of Pathogen-Reduced Blood Components in Bethesda, Md. on April 27 to 28.

Background and Key Challenges. The symposium was convened by an AABB committee established to address the growing interest in implementing PRT on the heels of FDA approval of two such technologies and ongoing consideration of a third. Attendees agreed that pathogen reduction technology (PRT) would offer a proactive approach to blood safety and will largely eliminate the risk of transfusion reactions caused by bacterially infected platelets, but the cost of PRTs remains a major barrier. In addition, numerous speakers highlighted the importance of robust hemovigilance systems to track the efficacy and long-term effects of PR blood products.

The Health and Human Services Advisory Committee on Blood and Tissue Safety and Availability (ACBTSA) recommended in 2008 implementing PRT when it becomes available, as developing new screening tests to protect against emerging pathogens is often time consuming, cumbersome, and costly, said Harvey Klein, MD, of the National Institutes of Health. Further, PR offers the advantage of inactivating a wide array of viruses and bacteria, rather than waiting until a significant infectious threat is identified and tests are developed.

In 2013, FDA approved Octapharma's Octaplas, solvent-detergent treated plasma, and in December 2014, it approved Cerus' Intercept Blood System, the first pathogen inactivation (PI) system approved in the US for plasma and platelets. Terumo BCT is continuing to develop the Mirasol PRT System. However, there are many barriers to adopting of PRT, including:

- The perception that the blood supply is already “safe enough;”
- No single PRT method can treat all blood components;
- The inability of current PRTs to inactivate all infectious agents;
- Concern over potential risks to transfusion recipients from residual chemical agents used to inactivate pathogens; and

(continued on page 3)

Pathogen Reduction Symposium (continued from page 1)

- The high cost of PRT in the absence of favorable health economic analyses or an adequate reimbursement schema.

PRT offers an attractive option for preventing bacterial contamination of platelets, which remains the most important infectious risk in transfusion medicine with a residual risk of about 1 in 2,000 platelet units transfused, said Jim AuBuchon, MD, president and CEO of Bloodworks Northwest. Studies in the US and abroad show that existing PRTs effectively inactivate the relevant bacteria and that PR platelet products appear effective in controlling bleeding during chemotherapy-induced thrombocytopenia, despite decreased platelet count and corrected count increment (CCI) of transfused PR platelets.

Updates from PRT Manufacturers. Representatives from three companies that produce PRT updated the audience on continuing efforts to demonstrate the efficacy of PR products and secure regulatory approval for a wider array of PR blood products. Cerus intends to make its Intercept Blood System available across all blood components. The company is working toward FDA approval of seven-day storage for Intercept-treated platelets in 100 percent plasma and platelets stored in platelet additive solution with the goal of filing for approval by the end of this year. Cerus is also investigating PR cryoprecipitate and has ongoing US and European studies on PR red blood cell (RBC) products, with the goal of filing for a CE Mark for Intercept to treat RBCs in Europe by 2016.

Terumo BCT's Mirasol System holds a CE Mark for the treatment of platelets and fresh frozen plasma, and continues to be used for whole blood treatment in US Military trials. The company is set to begin a trial later this year investigating the efficacy of Mirasol-treated plasma-stored apheresis platelets in US patients with thrombocytopenia (the MiPLATE trial), to support FDA approval. A Macopharma representative discussed ongoing studies of its Theraflex MB-Plasma and Theraflex UV-Platelets platforms (see page 7).

Other Considerations. Brian Custer, PhD, of Blood Systems, highlighted important health economics considerations related to PRT. PR is quite expensive compared with other blood safety interventions, but PR may allow for the discontinuation of other blood safety measures, such as bacterial culture, irradiation, and maintenance of cytomegalovirus (CMV)-seronegative inventories. This may offset part of the cost. For example, PR of platelets is estimated to cost \$750,000 to \$1 million per quality adjusted life year (QALY) without the removal of bacterial culture, but may approach \$200,000 per QALY or less if it is discontinued. Extended storage to seven days for PR platelets would reduce the cost of outdates and further mitigate the cost of PR.

James Barbeau, MD, JD, of Alpert Medical School of Brown University, reviewed legal considerations, suggesting that the addition of chemicals used in the PR process may alter blood products in such a way as to open the blood supply chain to liability risks should these products have a negative impact on the patient.

International Experience. PR has been used routinely in parts of the EU for several years and symposium attendees heard some mixed messages – PR is effective where implemented but cost remains a concern and barrier for some. The national blood provider in Switzerland began providing 100 percent PR platelets using the Intercept Blood System in 2011 and has since seen no transfusion reactions caused by bacterially contaminated platelets, fewer overall and life-threatening transfusion reactions with platelets, and no reports of increased bleeding or clinician inefficiency of PR platelets, said Markus Jutzi, MD, of Swissmedic. The Swiss blood provider has moved to seven-day storage for platelets.

(continued on page 4)

Pathogen Reduction Symposium (continued from page 3)

The French national blood supplier provides Intercept-treated platelets only regionally, particularly its Alsace region and areas affected by Chikungunya virus like Réunion Island, said Pierre Tiberghien, MD, PhD, of the Etablissement Français du Sang. Intercept-treated platelets effectively prevent bacterial contamination of platelets, and no cases of transfusion-transmitted chikungunya virus were observed on Réunion despite extraordinarily high rates in the population. Intercept does not, however, effectively inactivate hepatitis E virus (HEV), an important concern in France where there appears to be a high HEV incidence, attributed to dietary customs. French hemovigilance data suggests no decrease in potency of Intercept-treated platelets, limited (if any) increase in platelet transfusions associated with the use of PR platelets, and no increase in concurrent RBC use.

Willy Murphy, MD, discussed the factors that led the Irish Blood Transfusion Services to decide against the use of PR platelets. While PR appears to effectively prevent bacterial contamination of platelets, cost posed an unacceptable barrier to approval for implementation. Two Canadian blood suppliers also presented considerations regarding PRT, but Canadian regulators have yet to approve any PRT for cellular components.

Michael Murphy, MD, of the University of Oxford, discussed an April 2014 [report](#) by a working group convened by a blood safety advisory committee of UK ministers and health departments (SaBTO), which recommended against implementing PR for platelets. The committee resolved that existing methods to control platelet-associated sepsis – diverting the first aliquot of platelet donations, improved donor arm cleansing, and a sensitive approach to bacterial screening – are sufficient to prevent bacterial contamination of platelets; no cases were detected between 2009 to 2013. Accordingly, the cost-effectiveness of PI remains low, especially because other blood screening interventions cannot be removed with the implementation of PR unless PRT becomes available for RBCs or whole blood, according to SaBTO.

Perspectives on US PRT Implementation. US regulators recognize the potential value of PRT, but the sustainability of the current US blood system and the disconnect between safety initiatives and payors presents barriers to funding and implementing new blood safety interventions, like PRT, said Jay Menitove, MD. A newly formed ACBTSA sub-committee on the sustainability of the US blood supply could help move this issue along, as it aims to investigate the development of and current cost structure for blood capacity of the US blood system. He highlighted a [Risk-Based Decision-Making Framework](#), developed by the Alliance of Blood Operators, which provides a framework for balancing the risks, benefits, and cost-effectiveness of blood safety interventions.

Richard Kaufman, MD, of Brigham and Women's Hospital in Boston, presented key considerations from a hospital perspective on implementing PRT, emphasizing that hospital blood banks are cost centers and that administrators primarily want to know the return on investment and how PRT compares to other interventions. Similarly to previous speakers, he highlighted the potential to offset PRT costs by eliminating other interventions and minimizing platelet outdating via increased dating.

Ed Snyder, MD, discussed Yale-New Haven Hospital's approach to implementing PR. He suggested that widespread adoption of PR may require an FDA mandate and accrediting organizations, like AABB and the College of American Pathologists (CAP), requiring PR in their standards. Dr. Snyder added that the Centers for Medicare & Medicaid (CMS) must reimburse hospitals for the additional cost of PR. Maintaining a dual inventory of PR platelets and standard issue platelets would present logistical difficulties, suggesting that moving to a 100 percent PR-platelet inventory is preferable, according to Dr. Snyder.

(continued on page 5)

Pathogen Reduction Symposium (continued from page 4)

Christopher Nare, MT(AMT), MS, of Blood Bank of Delmarva (BBD), discussed his blood center's ongoing six-month project to implement the Intercept Blood System. In the interest of patient safety, the blood center signed a contract with Cerus in January 2015 to implement Intercept and is dedicating significant staff and financial resources to get the ball rolling. Notably, BBD spent more than \$200,000 on equipment, and redesigned a platelet and plasma processing area with the capability to eventually achieve 100 percent PR-platelets and plasma. BBD is collaborating with Cerus and working to identify in-state hospitals interested in Intercept products, educate clinicians, and identify appropriate patient populations for PR-products.

ABC CEO Christine Zambricki, DNAP, CRNA, FAAN, discussed potential paths to securing payment for PR, including pass-through costs, carve-out costs, a utility model, seeking increased payments from insurers, or offsetting costs with previously discussed tests/processes that could be eliminated or changed with the implementation of PR. She emphasized the urgent need to study the gap in the blood economy between what the blood community needs to sustain a safe blood supply and the current state in order to inform the appropriate reimbursement model for the future.

Susan Stramer, PhD, of the American Red Cross (ARC), reviewed ARC's experience providing PR blood products through the [Treatment Use \(TRUE\) Study](#) being conducted with Cerus to provide access to Intercept-treated platelets in Puerto Rico where the ongoing dengue and chikungunya epidemics are significant. Currently, five hospitals are participating in the study, and ARC released its first Intercept-treated platelet order on March 11. ARC hopes that the experience from the TRUE study will help facilitate widespread implementation of PR in the US.

The symposium ended with a robust open discussion session and some closing remarks from AABB President Lynne Uhl, MD, who thanked attendees and speakers for sharing their insights in the interest of advancing efforts to implement PR. ♦

感染性因子低減化—導入の課題と機会を覗く関係者

輸血医療関係者は、今週開催されたシンポジウムで、血液製剤に混在する細菌やウイルスを不活化する感染性因子低減技術には輸血用血液製剤の安全性を高める可能性があるが、この高価なシステムの導入への道筋は依然明確ではない、と述べた。感染性因子を低減化した（PR）血液製剤を提供するために乗り越えるべき障壁はあるが、メリーランド州ベセスダで4月27、28日に開催された、PR血液製剤の提供に関するAABBシンポジウムでは、同技術への関心は高かった。

背景と主な課題. シンポジウムは、2種類の感染性因子低減化技術（PRT）システムがFDAに承認され、さらに1システムが検討中であることを受けて、PRT導入への関心が高まっている現状に対応するために設置されたAABBの委員会が開催した。参加者は、PRTが血小板の細菌汚染に起因する輸血副作用のリスクを大幅に減らし、血液の安全性に関する先行的な対策となるが、同技術の費用は大きな障壁となっていることについて、同意した。また、PR血液製剤の有効性と効果を追跡調査するには堅牢なヘモビジランスシステムが必要であることも、多くの講演者が指摘するとおりである。

国立衛生研究所（NIH）のHarvey Klein, MDは、新興病原体の新たなスクリーニング検査の開発には時間と手間、費用が掛かる場合が多いため、The Health and Human Services Advisory Committee on Blood and Tissue Safety and Availability（ACBTSA）は、2008年にPRTの使用が可能になった際に同技術の導入を推奨した、と述べている。加えてPRは、重大な感染の脅威が発見された後に検査法が開発されるのを待つのではなく、事前に様々なウイルスや細菌を不活化できる利点をもたらすことができる。

FDAは2013年に血漿に有機溶媒/界面活性剤（S/D）処理を行うOctapharma社のOctaplasを、2014年には血漿と血小板の双方を処理する初の病原体不活化（PI）システムとしてCerus社のIntercept Blood Systemを承認した。さらに、Terumo BCT社のMirasol PRT Systemの開発が続けられている。しかし、これらのPRTの導入には、以下のような多くの障壁が存在する：

- 血液製剤は“既に十分安全である”という認識
- 現在、全種類の血液製剤を処理できる単一のPRTがない
- 現在、全ての感染性病原体を不活化できるPRTがない

- 病原体不活化に用いる化学物質が製剤中に残留し、受血者にリスクをもたらす可能性に対する懸念；そして、
- PRT に有利な経済分析、あるいは適切な還付制度がなく、費用が高額である

Bloodworks Northwest 社の社長兼最高経営責任者である Jim AuBuchon, MD は、PRT は、米国で輸血される血小板 2,000 単位当たり 1 件の割合で発生し、最も重要な残存リスクである血小板の細菌汚染を予防する有望な方法であると述べた。米国や海外の研究では、PRT は対象とする細菌を効率的に不活化し、PR 血小板製剤の輸血では血小板数と補正血小板増加数 (CCI) が減少するにも関わらず、化学療法が誘発する血小板減少による出血の管理に効果があることが示されている。

PRT 開発メーカーからの最新情報. PRT を製造する 3 社は、自社の PR 製品の有効性を示し、多くの種類の PR 血液製剤の規制当局の承認を得るための継続的な努力について、参加者に説明した。Cerus 社は Intercept Blood System を全ての血液製剤に適用したいと考えている。同社は、100%血漿中の Intercept 処理血小板、および血小板添加溶液で保存した血小板の有効期限を 7 日間とする FDA の承認を得るための申請を、本年度末までに提出することを目指している。PR クリオプレシピテートについても調査中であり、また、欧州で赤血球 (RBC) 製剤に対する Intercept 処理の CE マークを取得する承認申請を、2016 年までに提出することを目指している。

Terumo BCT 社の Mirasol System は、血小板と凍結血漿の処理に関して CE マークを取得しており、同製品は米軍で行われている試験では全血に用いられている。同社は FDA の承認を取得するために、米国の血小板減少症患者を対象とし、血漿中に保存した Mirasol 処理アフェレーシス血小板の有効性を調べる試験 (MiPLATE 試験) を本年度後半に開始する。Macopharma 社の代表は、同社の Theraflex MB-Plasma と Theraflex UV-Platelets の各プラットフォームについて現在行っている研究について説明した。

他の検討事項. Blood Systems 社の Brian Custer, PhD は、PRT に関連する重要な医療経済学に焦点を当てた。PRT は他の血液の安全性に関する介入策と比べて高価であるが、細菌培養、放射線照射、サイトメガロウイルス (CMV) 陰性血液の在庫確保等の安全対策が不要になるため、費用の一部は相殺される。例を挙げると、血小板の PR の費用は、細菌培養を継続する場合には質調整生存年 (QALY) 1 年当たり \$ 75~100 万と推定されるが、細菌培養を廃止すれば \$ 20 万近

くまで下がる。PR 血小板製剤の保管日数を 7 日間に延長できれば、期限切れの製剤数が減少し、さらに経費の削減が可能となる。

ブラウン大学、アルパートメディカルスクールの James Barbeau, MD, JD は、法的事項を再検討した結果、PR で使用する化学物質が患者に悪影響があることが判明した場合、血液供給事業者が法的責任を負う可能性が生じ、血液製剤への影響が生じることを示唆した。

海外における使用経験. PR は EU の一部地域でこの数年間ルーチンで用いられており、シンポジウムでは様々な意見が述べられた。導入された地域では PR の効果が認められたが、費用は依然として懸案事項であり、障壁となる場合もある。Swissmedic の Markus Jutzi, MD によると、スイスの国立血液センターは 2011 年に Intercept Blood System を用いた PR 処理血小板製剤の 100%供給を開始した。それ以降細菌汚染血小板による輸血副作用は報告されておらず、全ての血小板輸の副作用あるいは生命に係わる輸血副作用は減少したが、PR 血小板製剤に関連する出血の増加や医療者負担増も報告されていない。スイスでは、血小板の保管期間を 7 日に延長した。

Establissement Français du Sang (EFS) の Pierre Tiberghien, MD によると、フランスの国立血液センターは、アルザス、およびレユニオン島を含むチクングニヤウイルスの流行地域の一部地域でのみ Intercept で処理した血小板を用いている。同対策は血小板の細菌汚染を効果的に予防し、レユニオン島ではチクングニヤウイルスの感染率がきわめて高いにも関わらず、輸血感染は発生していない。しかし、食習慣を原因とする E 型肝炎の発生率が高いフランスでは重大な懸念事項である E 型肝炎ウイルス (HEV) を、Intercept は効率的に不活化することができない。フランスのヘモビジランスデータでは、Intercept 処理した血小板機能は低下しておらず、PR 血小板製剤の使用による血小板輸血の増加は (あるとしても) 限定的であり、RBC の併用数は増加していないことが示されている。

Willy Murphy, MD は、アイルランド輸血サービスが PR 血小板製剤を使用しない決定に至った要因を説明した。PRT は血小板の細菌汚染による感染予防に効果があると考えられるが、導入を承認するには費用が許容できない障壁となった。また、カナダの血液供給センター 2 施設が PRT に関する検討について述べたが、同国の規制当局は、細胞成分に対する PRT の使用を未だ承認していない。

オックスフォード大学の Michael Murphy, MD は、SaBTO（英国の大臣と保健省の血液の安全性に関する諮問委員会）の作業部会が血小板の PR の導入を支持しない勧告を行った 2014 年 4 月の報告書について述べた。諮問委員会は、血小板に起因する敗血症の現行の予防法、すなわち供血の最初の分割分の除去、供血者の腕の清浄の徹底、高感度の細菌スクリーニングによって、血小板の細菌汚染は十分に予防出来ており、2009 年から 2013 年には汚染例がみられなかったと報告している。RBC や全血にも PRT が適用されなければ他の血液スクリーニングが廃止できないこともあり、PI の費用対効果は低いと SaBTO は結論付けている。

米国の PRT 導入に関する見解。 Jay Menitove, MD は、米国の規制当局は PRT の潜在的価値については認識しているが、現在の米国の血液供給システムの持続可能性と、安全性推進者と支払機関との断絶が、PRT のような新たな安全対策の資金拠出と実施の障壁となっていると述べた。新たに設置された、米国の血液供給の継続可能性に関する ACBTSA の分科委員会は、米国の血液供給システムの許容能力の開発および費用構造の調査を行い、この問題の解決を目指している。Menitove は、血液の安全性に関するリスク、ベネフィット、費用対効果の均衡を図るための枠組みを提供する Alliance of Blood Operators が作成した、Risk-Based Decision-Making Framework を紹介した。

ボストンのブリガム・アンド・ウィメンズ病院の Richard Kaufman, MD は、PRT の導入について病院の観点からの考慮事項を述べ、病院の血液銀行は収益が集計されず、コストのみが集計される部門（原価中心点）であること、管理者はまず第一に投資に対する利益、および PRT と他の介入策との比較を知りたいという点を強調した。他の介入策の廃止、および血小板の有効期限を延長し期限切れを減らすことによって PRT の費用を相殺する可能性についても、他の講演者と同様に強調した。

イェール・ニューヘブレン病院の Ed Snyder, MD は、同病院の PR 導入に関するアプローチについて論じ、PR の広範な導入には FDA の義務付け、および AABB や米国病理医協会（CAP）などの認定機関が、その基準に PR を組み入れることが必要であろうと述べた。Snyder, MD は、メディケア・メディケイドサービスセンターが、PR に必要な追加の費用を病院に払い戻すべきであると追加で説明した。PR 血小板製剤と現在製造されている血小板製剤の双方を維持するのは、物流管理上困難であり、将来的に PR 血小板製剤に 100% 移行することが望ましい、と Dr. Snyder は結論付けた。

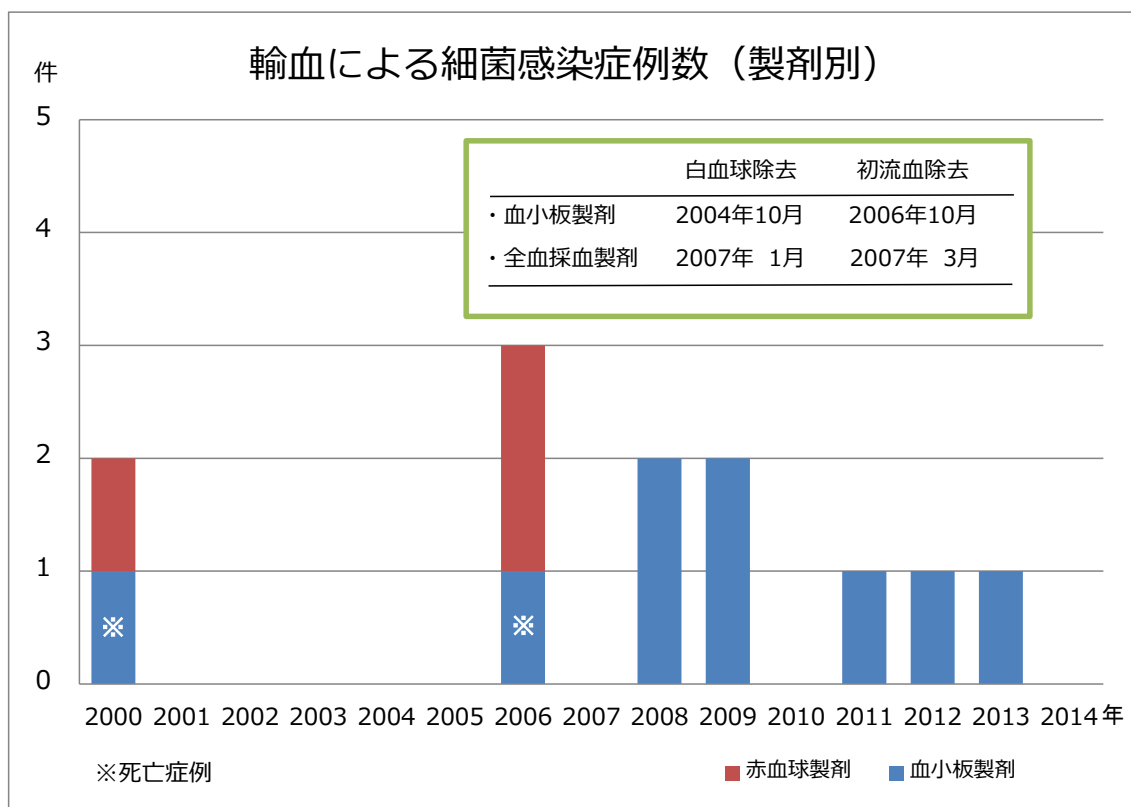
デルマーバ血液銀行 (BBD) の Christopher Nare, MT (AMT), MS は、同機関における 6 か月の Intercept Blood System 導入計画について論じた。BBD は、患者の安全のために 2015 年 1 月に Cerus 社と契約し、多くの人材と財源を投じて Intercept を導入した。特に、設備には \$ 20 万以上を掛け、血小板と血漿の処理施設は将来的に PR 血小板製剤と血漿製剤の割合を 100% とすべく改造した。BBD は Cerus 社と協力し、同州で Intercept 製品に興味を示す病院を探し、臨床医への説明、PR 製剤の輸血に適した患者群の特定を行っている。

ABC CEO の Christine Zambricki (DNAP, CRNA, FAAN の有資格者) は、PR の財源を確保する方法の可能性として、費用転嫁、費用分割、公益事業モデル、保険会社支払の増加、PR の導入によって廃止または変更できる検査による費用との相殺などが考えられる、と述べた。また、将来的に適切な支払への補償モデルを考慮するため、輸血医療関係者が安全な血液を確保するために必要な方法と現状との間に存在する、血液経済学上のギャップについて早急に調査する必要がある、と述べた。

米国赤十字社 (ARC) の Susan Stramer, PhD は、現在デング熱とチクングニヤの流行が続いているプエルトリコで、Cerus 社の協力の下、Intercept 処理血小板を提供する Treatment Use (TRUE) 試験を通じた PR 製剤の経験について述べた。同試験には 5 つの病院が参加しており、ARC は 3 月 11 日に Intercept 処理した血小板を初めて提供した。ARC は、TRUE 試験が米国における PR の導入を促進すると期待を掛けている。

シンポジウムの最後に、AABB の会長である Lynne Uhl, MD が PR の導入に向けた努力に関して活発な議論が行われ、参加者と後援者が情報を共有し意見を交換したことに謝辞を述べて閉会した。

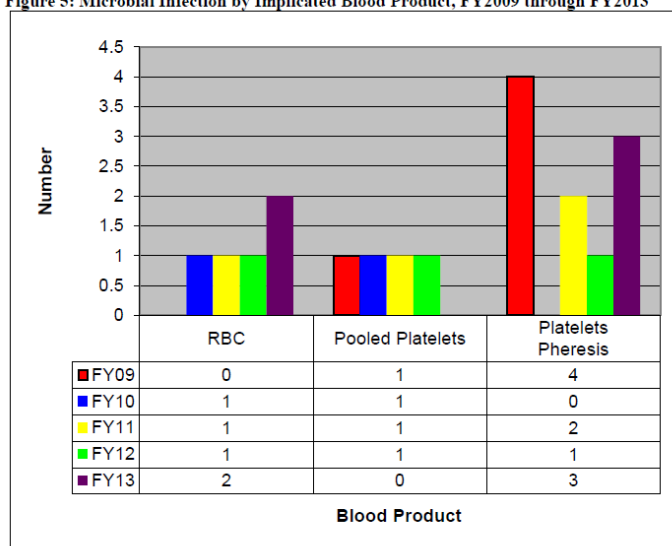
細菌感染の年次推移



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おいて、死亡症例の報告はない。
 (2006年の死亡例は、初流血除去導入前の2006年4月採血の血小板製剤による事例)

参考：Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion
 Annual Summary for Fiscal Year 2013

Figure 5: Microbial Infection by Implicated Blood Product, FY2009 through FY2013



Red Blood Cells microorganisms: *B. microti* (4), *P. fluorescens* (1)

Pooled Platelets microorganisms: *S. aureus* (1), *E. coli* (1), *S. pneumoniae* (1), *S. Marcescens* (1)

Platelets Pheresis microorganisms: *S. aureus* (3), *S. epidermidis* (1), *M. morganii* (1), *S. viridans* (1), *S. warneri* (1), *K. pneumoniae* (1), West Nile Virus (1), *Acinetobacter sp.* (1)