

血小板製剤に係る感染性因子低減化技術導入の検討状況について

1. 日本赤十字社における検討状況

これまでの血液事業部会、運営委員会、安全技術調査会における審議結果に基づき、重篤な細菌感染を惹起する可能性がある血小板製剤にリボフラビンを用いた感染性因子低減化技術を導入するための事前評価を実施してきた（表 1）。事前評価については平成 26 年 3 月に開催された本委員会に報告したとおり終了したことから、現在、開発業務受託機関（CRO）との契約など、医薬品医療機器総合機構への相談準備を進めているところである。

2. 海外の状況

文献やメーカー等からの情報を基にとりまとめた、海外の状況を表 2 に示した。

3. AABB Symposium on Implementation of Pathogen - Reduced Blood Components

4 月 27～28 日に開催された標記シンポジウムの概要が、5 月 1 日付 ABC Newsletter に掲載されたので、その仮訳とともに別紙 1 に示した。

4. 今後の課題

表 1 に示したように、血小板製剤に感染性因子低減化技術を導入する目的は、細菌対策（細菌検査の省略による経費削減等を含む。）である国が多い。日本においては、血小板製剤の有効期限を諸外国より短くすることなどの細菌対策を講じており、特に初流血除去及び保存前白血球除去導入後は、輸血による細菌感染の死亡事例は報告されていない（別紙 2）。

感染性因子低減化技術で処理した血小板製剤の導入目的や供給方法（常時供給 or 緊急時のみ供給）等について、改めてご意見を伺いたい。

表1 <感染性因子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) ・デングウイルス Type2 1.92 デングウイルス >5.0 ²⁾ ・チクングニヤウイルス >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» ・デングウイルス Type1 : 0.1 Type2 : 0.4 Type3 : 0.2 Type4 : 0.2 ・WNV(NY 株) 1.3 ・チクングニヤウイルス 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	未検査
	HEV	ID-NAT (北海道)	6プールNAT (一部の血漿製剤のみ)	未検査	未検査
	vCJD	欧州滞在歴の献血制限	無	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	-	INTERCEPT
	検討中/評価試験中	MIRASOL (導入に向け準備中)	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL	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)	未承認
	INTERCEPT	-	2005	2002	2007
導入時期	MIRASOL	未定	-	-	-
	INTERCEPT	-	2006	-	2007
導入方法	供給割合	未定	INTERCEPT Plasma (14/17施設)	NHSBTが入札実施予定	施設毎に導入の是非を判断。
	導入地域 (全国/地域限定)		INTERCEPT Platelets (6/17施設)		
	適応制限 等		MIRASOL EFSが追加の臨床評価を実施中。		
導入前後の経費の差の有無		-	無	-	無
導入に至る経緯・結論		(平成25年第2回安全技術調査会資料抜粋) ●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 リボ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。 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 2) 添加する薬剤の安全性 ビタミンであるリボ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。 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。 ●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】 ・リボ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。	・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。 ・ 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。	・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。	・血小板製剤の細菌汚染に対する感染リスクの増大。
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)	4または5日間 (低減化実施時)
	赤血球	20 日間	42 日間	35 日間	42 日間
	血漿	1 年間	1 年間	3 年間	1 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: <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>	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>
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 Mansoor		

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
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: <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>	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>
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	-
-	-	-	-	-	-
○	○	-	-	×	-
○ (100%)	○	○ (<10%)	-	×	-
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 Standard5.1.5.1) 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, Chikugunya, 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
-	-	-	-	-



A B C N E W S L E T T E R

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. Advice	2
Serge Maltais Named President and CEO of Héma-Québec	5
ABC to Hold Webinar on Using the Risk-Based Decision-Making Framework For Blood Safety Decisions	7
RESEARCH IN BRIEF	7
RECENT REVIEWS	8
BRIEFLY NOTED	8
REGULATORY NEWS	9
THE WORD IN WASHINGTON	9
GLOBAL NEWS	9
INFECTIOUS DISEASE UPDATES	10
STOPLIGHT®: Status of America's Blood Centers' Blood Supply	11
MEMBER NEWS	11
PEOPLE	12
MEETINGS	12
POSITIONS AVAILABLE	13

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. ♦

2015 #16

May 1, 2015

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 処理アフエ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しており、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ングニヤウ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ングニヤウ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、SaBT0（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 SaBT0 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。

イエール・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。

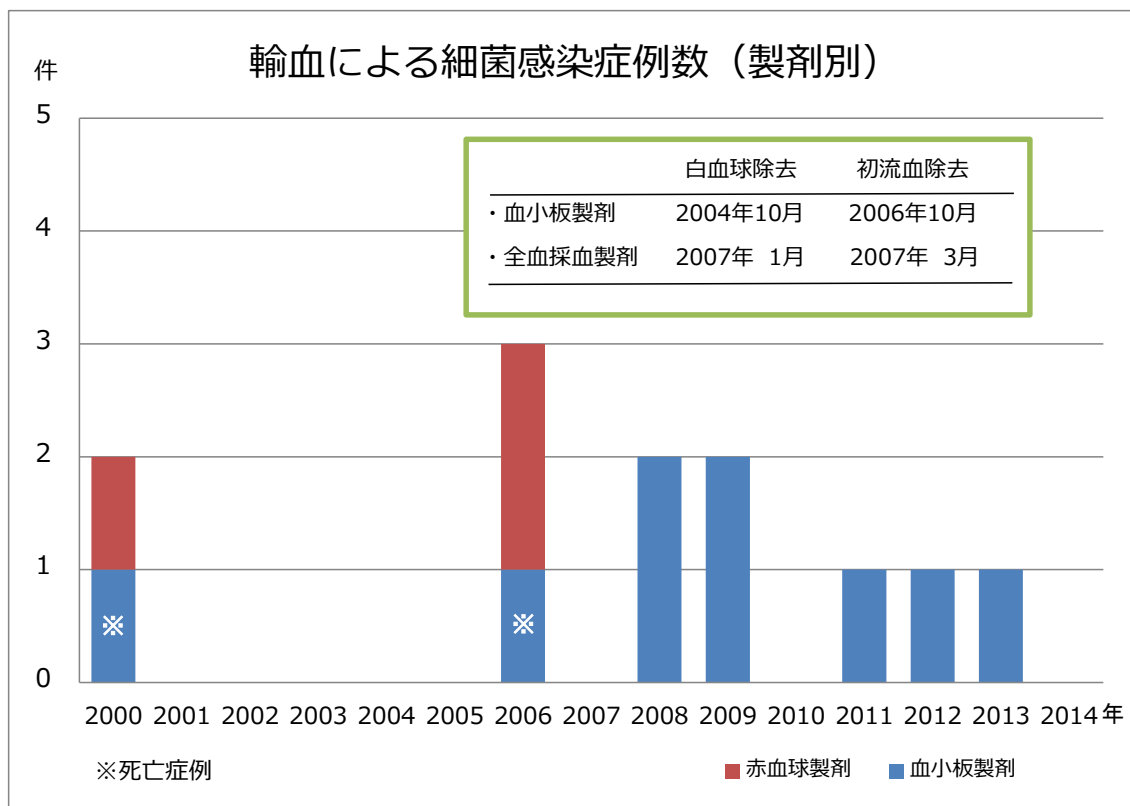
デルマーバ血液銀行 (BBD) の Christopher Nare, MT (AMT), MS は、同機関における 6 か月の Intercept Blood System 導入計画について論じた。BBD は、患者の安全のために 2015 年 1 月に Cerus 社と契約し、多くの人材と財源を投じて Intercept を導入した。特に、設備には \$ 20 万以上を掛け、血小板と血漿の処理施設は将来的に PR 血小板製剤と血漿製剤の割合を 100% とすべく改造した。BBD は Cerus 社と協力し、同州で Intercept 製品に興味を示す病院を探し、臨床医への説明、PR 製剤の輸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

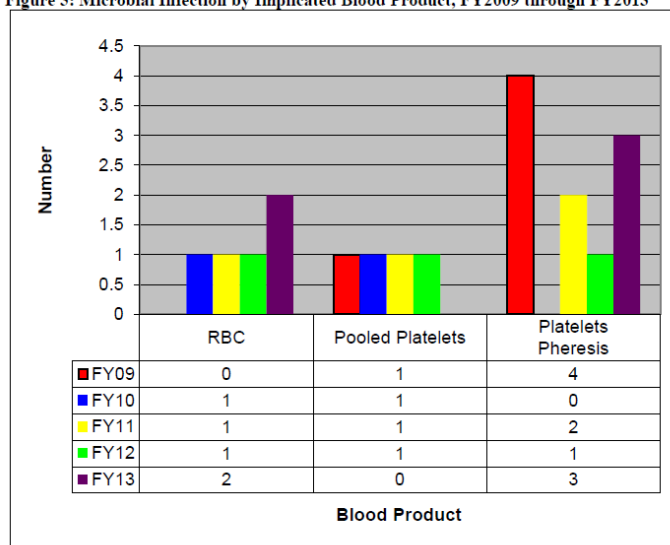
細菌感染の年次推移



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)