

血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の導入の検討について

1 はじめに

2016年8月に開催された本調査会において、感染性因子低減化技術(以下「低減化技術」という。)導入の目的や受血者の利益等について改めて検討することとされた。

一方、2006年に現行の細菌対策(問診、穿刺部位の選択、消毒の徹底、初流血除去、白血球除去、外観確認、等)に移行して以来、血小板製剤による細菌感染症例は年1件程度で推移していたが、2017年に3件の感染症例の報告があり、この内1件は、これらの安全対策導入後初めての細菌感染(疑い)死亡事例となった(別紙1参照)。

今般、こうした状況と最近報告された臨床試験の論文等を踏まえ、低減化技術導入の目的等について再整理したので報告する。

2 低減化技術導入の目的

現時点における低減化技術導入の主目的は、以下の理由により血小板製剤の細菌混入対策と考える。

- ・血小板製剤は室温で保存するため、冷所保存の製剤に比べ細菌が増殖しやすい。
- ・輸血細菌感染症の報告はまれであるが、発生した場合は重篤となる。
- ・血小板製剤に細菌が混入する経路は遮断できない場合が多い(ドナーの菌血症など)。
- ・細菌のNATや血液培養検査では偽陰性があり、十分に対応できない。

* なお、細菌混入汚染対策として低減化技術を導入することにより、感受性のあるウイルスに対しては感染予防効果が期待でき、既にスクリーニングしているウイルスのウィンドウ期のリスクをなくすこともできる。

また、デング熱等の新興・再興感染症のウイルスに対しては基本的に以下のような対策も考える。

- ・輸入感染症に対しては、帰国後4週間の献血延期で対応する。
- ・国内での感染に対しては、赤血球製剤や血漿製剤にも対応するために、献血者への問診の強化、特定された発生地域における献血制限及び検査法の開発等が必要である。

3 低減化技術導入により予想される影響

別紙2「血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の比較」をもとに、低減化技術導入により予想される影響を下表にまとめた。また、最新の臨床試験報告及びヘモビジランスにおける低減化技術の評価の概要を示す。

表：低減化技術導入により予想される影響

	患者・医療機関	血液事業
メリット	・細菌及び新興・再興感染症伝播リスクの減少	・X線照射、CMV抗体検査の省略
デメリット	・血小板品質の低下 ¹⁾ （活性化、代謝の亢進、凝集能の低下等） ・補正血小板増加数（CCI）の低下 ・輸血回数の増加 ・医療費増加	・採血単位数の増加 ・供給本数が増加 ・業務量増加 ・コスト増加

1) 臨床試験における低減化技術の評価

コクラン レビュー²⁾ メタアナリシス/ミラソル、インターセプト

低減化処理群と非処理群の血小板輸血を比較する時、

- ・WHO 基準グレード2以上の出血症例の発生率に差はない(moderate-quality evidence)。
- ・低減化処理群の患者は血小板の輸血量が多く(high-quality Evidence)、輸血間隔も短い傾向がみられた(moderate-quality evidence)。
- ・低減化処理群のCCI(24時間値)は未処理群より小さかった(high-quality evidence)。

PREPAREs study³⁾/ミラソル（試験実施国：オランダ、ノルウェー、カナダ）

- ・WHO 基準グレード2以上の出血患者割合を主要評価項目として低減化処理血漿浮遊血小板と未処理血漿浮遊血小板を比較したところ、ITT 解析(intention-to-treat 解析)では非劣性は示された。なお、per-protocol 解析では非劣性は示されなかった。
- ・低減化処理群のCCIは未処理群より50%低かった。

EFFIPAP study⁴⁾/インターセプト（試験実施国：フランス）

- ・WHO 基準グレード2以上の出血患者割合を主要評価項目として低減化処理PAS浮遊血小板と未処理PAS浮遊血小板を比較した場合、非劣性は示された。
- ・低減化処理PAS浮遊血小板と未処理血漿浮遊血小板を比較した場合、非劣性

は示されなかった。

IPTAS study⁵⁾/ミラソル、インターセプト（試験実施国：イタリア）

- ・両技術とも低減化処理PAS浮遊血小板では、未処理PAS浮遊血小板と比較しCCIの低下、赤血球、血小板の輸血量の増加、輸血間隔の短縮が示された。
- ・なお、当初計画の被検者数に達する前に試験が中止となったために、非劣性に関する評価には至らなかった。

2) ヘモビジランス等における低減化技術の評価

- ・臨床試験においては上述の通り、CCIの低下とともに、輸血回数の増加も示されているが、実際の輸血医療をより反映すると考えられるヘモビジランスにおいて、オーストリアの報告ではインターセプト導入後の赤血球、血小板の輸血量は、かならずしも増えていない⁶⁾。(10単位製剤が大多数の本邦で同様の結果となるかは不明)
- ・インターセプト処理血漿製剤によるHEVの感染例がある⁷⁾。

4 低減化技術導入の検討にかかる状況の変化

検討開始当初、インターセプトに関しては以下のような課題があったため、日本の血液事業への適合性の高いミラソルを選択した。

光増感剤(低減化剤)の安全性(新規物質アモトサレン)。

10 単位製剤を処理することができない。

100%血漿浮遊の血小板製剤を処理できない。

紫外線照射後にアモトサレンの除去に長時間を要する。

3 回のバックの移し替え(採血バッグ→UV 照射バッグ→アモトサレン除去バッグ→最終製品バッグ)により回収率が低下する。

しかしながら、現在では、課題 ～ は以下のとおり解決されつつある。

欧米諸国での臨床使用経験が蓄積されてきたが、アモトサレンに起因する有害事象の報告はない。

高単位血小板採血・分割製造を進めたことにより、インターセプト処理した 10 単位製剤の製造が可能となった。ただし、工程中の血小板ロスのため更に高単位の血小板を採取する必要がある。

100%血漿浮遊の血小板製剤が処理可能となった。また、日本赤十字社において PAS 血小板が開発中である。

5 主要国の導入状況(別紙 3)

前回の報告した海外の導入状況について更新された概要を以下に示す。

- ・フランスは細菌やウイルスに対する安全対策として、すべての血小板製剤にインターセプトを導入することを決定した(2017年)。
- ・アメリカではFDAのガイダンスに細菌やジカウイルス感染の予防策の一つとしてインターセプトの使用が掲載され、40の血液センターがインターセプトのルーチン使用(2018年1月現在)の契約をメーカーと交わした。
- ・ミラソルについては、フランス、スイスで承認申請中、またドイツ、カナダで申請(2018年8月)を予定している。

【参考文献】

- 1) Schubert P, et al.: Ultraviolet-Based Pathogen inactivation Systems: Untangling the Molecular Targets Activated in Platelets .Frontiers in Medicine. 2018;5; Article 129
- 2) Estcourt LJ, et al.: Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding.Cochrane Database Syst Rev.;7: CD009072
- 3) Meer PF, et al.: Hemostatic efficacy of pathogen-inactivated- versus untreated- platelets: a randomized controlled trial.
(<http://www.bloodjournal.org/content/early/2018/05/17/blood-2018-02-831289.1.long?sso-checked=true>)
- 4) Garban F, et al. : Comparison of the Hemostatic Efficacy of Pathogen-Reduced Platelets vs Untreated Platelets in Patients With Thrombocytopenia and Malignant Hematologic Diseases A Randomized Clinical Trial.
(<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2670705>)
- 5) Rebull P, et al.: Clinical effectiveness of platelets in additive solution treated with two commercial pathogen-reduction technologies. TRANSFUSION 2017;57;1171–1183
- 6) Amato M, et al.: Impact of platelet pathogen inactivation on blood component utilization and patient safety in a large Austrian Regional Medical Centre Vox Sanguinis 2017;112;47-55
- 7) Hauser L, et al.: Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma .BLOOD 2014;30;796-797