

## 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ュ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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・細菌及び新興・再興感染症伝播リスクの減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・X線照射、CMV抗体検査の省略</li> </ul>
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板品質の低下<sup>1)</sup>（活性化、代謝の亢進、凝集能の低下等）</li> <li>・補正血小板増加数（CCI）の低下</li> <li>・輸血回数の増加</li> <li>・医療費増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・採血単位数の増加</li> <li>・供給本数が増加</li> <li>・業務量増加</li> <li>・コスト増加</li> </ul>

#### 1) 臨床試験における低減化技術の評価

##### ①コクラン レビュー<sup>2)</sup> 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)。

##### ②PREPAREs study<sup>3)</sup> /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。

##### ③EFFIPAP study<sup>4)</sup>/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。

④IPTAS study<sup>5)</sup>/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<sup>6)</sup>。(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<sup>7)</sup>。

#### 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。

- ①光増感剤(低減化剤)の安全性(新規物質アモトサレン)。
- ②10 単位製剤を処理することができない。
- ③100%血漿浮遊の血小板製剤を処理できない。
- ④紫外線照射後にアモトサレンの除去に長時間を要する。
- ⑤3 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①～③は以下のとおりに解決されつつある。

- ①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。
- ②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。
- ③100%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) Rebulla 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

別紙1 日本国内の血小板製剤輸血による細菌感染症症例（1997年～2017年9月）

No.	年	細菌名	グラム染色	混入経路	副作用名	転帰
1	2000年	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	陽性	不明	細菌感染、ショック、嘔吐感、呼吸困難	死亡
2	2006年	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	不明	敗血症、発熱、悪寒	死亡
3	2008年	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	不明	ブドウ球菌性毒素ショック症候群	軽快
4	2008年	$\beta$ -streptococcus group G (G群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染、血圧低下、発熱	軽快
5	2009年	<i>Serratia marcescens</i>	陰性	不明	敗血症性ショック	回復
6	2009年	<i>Streptococcus agalactiae</i> (B群レンサ球菌)	陽性	不明	敗血症	回復
7	2011年	G群溶連菌	陽性	不明	敗血症	回復
8	2012年	<i>Streptococcus pyogenes</i> (A群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染	回復
9	2013年	<i>Streptococcus equisimilis</i> (G群溶連菌)	陽性	不明	細菌感染	軽快
10	2015年	<i>Escherichia coli</i>	陰性	不明	敗血症、エンドトキシンショック	回復
11	2015年	<i>Staphylococcus aureus</i>	陽性	不明	細菌感染	回復 (後遺症有)
12	2016年	<i>Citrobacter koseri</i>	陰性	不明	敗血症性ショック	回復 (後遺症有)
13	2017年	<i>Lactococcus garvieae</i>	陽性	不明	細菌感染	軽快
14	2017年	<i>Escherichia coli</i>	陰性	不明	細菌感染、エンドトキシン血症、発熱、嘔吐	死亡
15	2017年	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	陰性	不明	敗血症性ショック、振戦、発熱	回復 (後遺症有)

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

(平成28年8月3日開催 安全技術調査会 資料 再掲 一部改訂)

技術名	ミラソル	インターセプト
項目		
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> 2016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 試験実施国 フランス 目的 CE マーキング取得 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 主要エンドポイント CGI1hr 使用製剤 成分採血 PC、パフィコート由来 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 58人、 被験群 PRT-PC 60人 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 CGI 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 試験実施国 オランダ、ノルウェー、カナダ 目的 MIRASOL を用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 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 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 100%血漿 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 279人 被験群 PRT-PC 277人 結果 ・ Intention - to - treat 解析では非劣性は示されたが、Per-protocol 解析では示されなかった ・ PRT 群の CGI は対照群より 50%低かった</p> <p>③試験名 MIPLATE Study 試験実施国 アメリカ 目的 FDA 承認取得 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 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血日数 使用製剤 100 %血漿 PC（成分採血・全血由来） 被験者数 目標人数 660人 結果 (2017年試験開始)</p>	<p>①試験名 euroSPRITE 試験実施国 オランダ、イギリス、フランス、スウェーデン 目的 CE マーキング取得 試験デザイン 二重盲検・ランダム化比較試験 主要エンドポイント CGI1hr・CI 1hr 使用製剤 パフィコート由来 PC 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 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 試験実施国 アメリカ 目的 CE マーキング取得 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 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 成分採血 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 32人 被験群 PRT-PAS-PC 318人 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試験名 EFFIPAP 試験実施国 フランス 目的 インターセプトを用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 試験デザイン ランダム化非劣性比較試験 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 PC, 成分採血 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 114人 PAS-PC 120人 被験群 PRT-PAS-PC 126人 結果 ・ PAS-PC 群と PRT-PAS-PC 群で比較した場合、非劣性は示された。 ・ 100%血漿 PC 群と PRT-PAS-PC 群で比較した場合、非劣性は示されなかった</p>
	<p>④試験名 IPTAS 試験実施国 イタリア 目的 ミラソルまたはインターセプトを用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 試験デザイン ランダム化非劣性比較試験 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 PC, 成分採血 PC (ミラソル) 被験者数 対照群 PAS-PC 97人 被験群 PRT-PAS-PC 99人 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 ・ 被験群の CGI は有意に低かった ・ 被験群の PC 輸血量は対照群より 34%高かった ・ 被験群の RBC 輸血量は対照群より 32%高かった</p>	<p>(インターセプト) 被験者数 対照群 PAS-PC 115人 被験群 PRT-PAS-PC 113人 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 ・ 被験群の CGI は有意に低かった ・ 被験群の PC 輸血量は対照群より 54%高かった ・ 被験群の RBC 輸血量は対照群より 23%高かった</p>
	*：計画した被検者数（828例）に達する前に資金不足のため試験が中止となったため非劣性に関する評価には至らなかった	

照射工程 光増感剤 照射光	リポフラビン（ビタミン B2） UVB	アモトサレン UVA
作用機作	<ul style="list-style-type: none"> <li>・紫外線照射による効果</li> <li>・UVB+リポフラビンにより発生した、活性酸素（ROS）による作用</li> <li>・感染性因子の核酸に対するリポフラビンの結合による複製阻害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>
光増感剤による有害事象の有無	<ul style="list-style-type: none"> <li>・リポ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</li> <li>・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）。</li> <li>（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</li> <li>・ミラソル処理に添加されるリポフラビンは約 6.58mg/バッグ）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アモトサレンによる neoantigenicity（新抗原性）は確認されていない</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>
献血時間への影響	置換血小板と同じ（調整中）	置換血小板と同じ（調整中）
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 2-3 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（容量により、照射時間を調整するため。照射量は一定）	2 バッグ/回（容量によらず、照射時間は一定）
処理工程における血小板損失	殆どない	~8%程度（ジャパンキット使用時）
製品容量の変化	有り（リポフラビン液 35mL 添加による）	有り（アモトサレン溶液 15mL 添加による）
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
中止可能な検査項目	CMV 検査	CMV 検査
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"> <li>・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</li> <li>・当初、血小板製剤（100%血漿）において、処理可能な容量範囲（170-360mL）が、日赤の 10 単位製剤の容量（160-240mL）をカバーするため、同製剤の低減化処理が直接可能との理由で選択した</li> <li>・原料を PAS 置換 PC に変更したため、PAS 置換 PC に対する低減化処理容量に、現行の 10 単位製剤の容量が適合するか、また、低減化能等についても再検証が必要</li> <li>・低減化工程が簡便かつ短時間で完了する</li> </ul>	<p>《平成 20 年当時の問題点》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・日赤は、PAS 置換が可能で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</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> <p>《現況》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・10~20 単位製剤の製造も可能な小容量キット（ジャパンキット：仮称（注））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（高単位製剤では 3 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）</li> </ul>
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	<p>①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</p> <p>②INTERCEPT 処理血小板のラベル記載事項（米国における警告事項） 「INTERCEPT 処理をした血小板は、以下の副作用を引き起こす可能性があります：ARDS（急性呼吸促迫症候群）」</p>

（注）ジャパンキット：Cerus 社が独自に開発中の日本仕様の処理キット

別紙3 海外の感染性因子低減化導入状況

	フランス	英国	ドイツ	スイス	ベルギー	オランダ	オーストリア	イタリア
安全対策関連								
細菌対策	初流血除去	○	○	○	○	-	○	○
	細菌検査 (Culture)	×	○ (100%)	×	×	×	○ (100%)	数センターで実施 ○ (10%)
感染性因子低減化技術 (PI/PRT)								
対象製剤 (PLT=platelets, PLS = Plasma)	PLT, PLS	PLS	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT	PLT, PLS	PLT, PLS
対象技術	導入済	INTERCEPT	THERAFLEX	INTERCEPT	INTERCEPT	INTERCEPT	MIRASOL	INTERCEPT, MIRASOL
	検討中/評価試験中	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,EP	BS	BS	BS	BS,EP	BS	BS,EP,7D,RG	BS、EP、7D
導入時期	MIRASOL	(承認申請中)	-	(2018年承認申請予定)	(承認申請中)	-	2016	2013
	INTERCEPT	2006	-	2007	2011	2003	-	2007
PC供給実績	供給割合	INTERCEPT (100%)	-	-	INTERCEPT (100%)	INTERCEPT (100%)	-	INTERCEPT > 90%
	導入地域 (全国/地域限定)	全国 (2017年から)	-	施設毎に導入の是非を判断	全国	全国	カリブ海、キュラソー島のみ (2016年～)	全国
導入前後の薬価の差の有無	無	-	有 (2018年1月)	有	有	-	有	-
導入後の経緯 (一度導入したが、その後中止)	メチレンブルー血漿、2012年4月から全施設製造中止 INTERCEPT血漿 供給数少数	-	-	-	-	-	1施設がMIRASOL採用	1センターがINTERCEPTからMIRASOLに移行 9センターがMIRASOL導入
導入によるN A T、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	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

別紙3 海外の感染性因子低減化導入状況

	スペイン	米国	カナダ
<b>安全対策関連</b>			
細菌対策	初流血除去	○	○
	細菌検査 (Culture)	×	○ (100%)
<b>感染性因子低減化技術 (PI/PRT)</b>			
対象製剤 (PLT=platelets, PLS = Plasma)	PLT, PLS	PLT, PLS	PLT, PLS
対象技術	導入済	INTERCEPT, MIRASOL	INTERCEPT
	検討中/評価試験中	-	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,EP	BS,EP	BS,EP
導入時期	MIRASOL	2010	(承認申請用の臨床試験実施中)
	INTERCEPT	2003	2015
PC供給実績	供給割合	-	-
	導入地域 (全国/地域限定)	施設毎に導入の是非を判断	40 センターでルーチン使用 (2018年1月)
導入前後の薬価の差の有無	-	有 (≒150ドル)	-
導入後の経緯 (一度導入したが、その後中止)	7センターがINTERCEPTから MIRASOLに移行 1センターがMIRASOL採用	-	-
導入によるN A T、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	-	-