

MIRASOL®

病原体不活化技術：

Mirasol PRT システム

A Novel Approach to Blood Safety

前書き

海外旅行の増加は、通常的生活環境を越えて病原体の広まりを生じさせている。例えば、FDA がシャーガス病に対する初めてのスクリーニング検査を認可してから 10 ヶ月で、米国で採血された 241 件の血液はクルーズ・トリパノソーマに対し陽性であり、献血者が病原体に晒されたことを示唆していた。これは、西ナイル・ウィルスなどの新しい病原体の出現と共に、血液供給の安全性に対するリスクの増大を示している。

人々は、当然、感染症リスクの高い輸血は受けたくないと要求する。それにより、病原体不活化技術などのより改善された血液安全対策の実施に、政府と行政当局側が積極的に資金を提供するよう促している。

Gambro BCT の完全所有子会社である Navigant Biotechnologies LLC 社は、献血血液製剤の質を改善する仕事が委託されている。Navigant Biotechnologies LLC 社によって開発された Mirasol®PRT 装置は、献血血液製剤中の病原体と残存白血球を不活化するためにリボフラビンと紫外線を利用している。この装置は広範囲において試験され、信頼できる機関によって科学的に実証されている。新しい病原体が血液供給中に導入されることは無く、処理過程は安全、簡単、効果的である。

本論文より、Mirasol PRT 装置の安全性と有効性を担保する重要なデータの概観を示す。

目次

- 第 1 章：病原体不活化に関する背景：技術とドライバー
- 第 2 章：Mirasol：プロセス
- 第 3 章：Mirasol による処理の安全面
- 第 4 章：病原体不活化の性能
- 第 5 章：病原体不活化技術（Mirasol PRT）による白血球の不活化
- 第 6 章：Mirasol 処理した血小板製剤の品質
- 第 7 章：Mirasol 処理した血漿の品質
- 第 8 章：臨床試験と将来における製品開発
- 第 9 章：血液の安全性にかかるコスト

第 1 章

病原体不活化に関する背景情報：技術とドライバー

MIRASOL®

病原体不活化技術

病原体不活化に関する背景：技術とドライバー

Mirasol病原体不活化技術(PRT)装置は、輸血用の献血血液成分中の病原体負荷を減らし、残存白血球の不活化を意図して設計されている。本Mirasol装置は紫外線(UV)とリボフラビン(ビタミンB2)に基づく技術を応用している。血小板用のMirasol PRT装置はCEマークを受け、市場導入された最初のMirasol製品である。同じ技術は、現在、血漿と白血球適用に向けて開発中である。

Mirasol PRT 装置

血小板用の Mirasol PRT 装置は、再使用可能な照射器、および滅菌リボフラビン溶液バッグと滅菌照射・保存バッグを含むディスプレイセットからなる。処理の間、血液成分は照射・保存バッグに送られ、リボフラビン溶液が添加された後、照射器に移される。照射器は、マイクロプロセッサ制御式の電気機械装置であり、照射及び、血小板成分とリボフラビンの混合を調整する。照射器はまた、血小板の質が確実に維持されるように温度をモニターし調整する。照射中、血液成分は、その量にもよるが、約 6 分間から 10 分間紫外線にさらされるが、照射中の光エネルギーは 6.2 J/mL である。照射完了後、処理した血液成分は保存され、血液バンクにより管理される。

血液の安全性の簡単な歴史

歴史的に、輸血関連の肝炎のリスクはずっと以前から分かっていたことだが、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)の出現までは、厳しい血液の安全対策が導入されることはなかった。1981年のエイズの最初の症例の発症から数年以内に、この疾患は血液由来のウイルスが病因であることが明らかになったが、その時すでに数千人の人々が感染していた。血友病患者は、第Ⅷ因子製剤(当時は数 1,000 単位のヒト血漿を貯留して製造していた)の定期的な注射が必要であったことから、特に大きな被害を受け、米国の多数の血友病患者が HIV に感染した。

HIV の最初の血清(抗体)検査は 1985 年血液バンクによって実施されたが、献血血液や血液成分に未知の病原体が混入しているかもしれないという知識は輸血の安全性に対する態度を著しく変化させた。これらの懸念に対処するため、輸血業務では様々な方法が用いられている。

HIV 感染は、血液に由来する病原体からの血液成分の危険性を際立たせた。

血液供給の安全性の向上のための現在のアプローチ

献血者の選択

献血者の選択は、通常、血液バンクのスタッフによる面接や質問表に基づいており、伝染性病原体のキャリアーであるリスクが高い人(例えば高リスクの性的行為を行った人、静

脈麻薬を使用した人、マラリアなどの風土病が流行する地域へ旅行し、検査を受けていない人)からの献血を受け付けないことを目的としている。

過去 20 年間、この献血者の選択は汚染献血件数を減らすのに最も有効な手段であった。しかし、この方法は、献血者が除外基準を無視したり理解できないようであれば役に立たない。

血清検査と核酸増幅テスト

次の防御方法は、血清検査および／または核酸増幅テスト(NAT)による病原体についての献血血液の検査である。血清検査のルーチン使用は輸血による HIV 感染症の発症率を有意に減少させた。1990 年代後半での NAT の導入はさらに検査の精度を向上させ、潜伏期間(感染してから、検出可能な抗体またはウィルスマーカーの出現までの時間)を 22 日から 13-15 日に減少させた。しかし、検査により実質的にリスクは減少したものの、特に複数回輸血を受けた患者の、輸血を介した感染症など限定的リスクは、依然として存在する。

細菌検出

ウィルスの脅威にさらされる危険性があるにもかかわらず、(先進国における)輸血による最大の伝染性疾患リスクに細菌性敗血症がある。血小板および赤血球の細菌汚染の発生率は輸血血液 3,000 単位当たりで約 1 単位であり、また 25,000 回の血小板輸血当たり約 1 回、25,000 回の赤血球輸血当たり 1 回は、輸血に関連した敗血症を発症している。現在までに行われた、骨髄移植を受けた患者の血小板輸血に関する唯一のプロスペクティブ研究は、16 人中 1 人、輸血症例 350 症例中 1 症例、血小板 2000 単位中 1 単位に症候性菌血症のリスクがあったことを示した。これらの発症頻度は、毎年米国だけで 9 百万単位以上の血小板濃厚液が輸血されていることを考えると、無視できない値である。このリスクを減らすためには様々な手段、細菌感染のリスクを考慮するような献血者選択基準を修正することや、採取した血液の処理段階および白血球不活化処理の最中に、一般向けおよび特定対象向けに衛生対策を実施することが含まれる。しかし、細菌性敗血症のリスクを減じる目的で最も広く適用されている方法は細菌検出であり、この方法によって血小板製剤は、検査結果が陰性であるということに基づき、市場に供給される。

白血球不活化

多数の国で実施されている一般的な白血球不活化処理の適用は、輸血の安全性に大きな影響を与え、ヒト白血球抗原(HLA)免疫化の発症率と患者の有害反応の発症率を劇的に減少させた。さらに、これにより細胞由来感染性病原体の伝染を減らしている。

ガンマ線照射

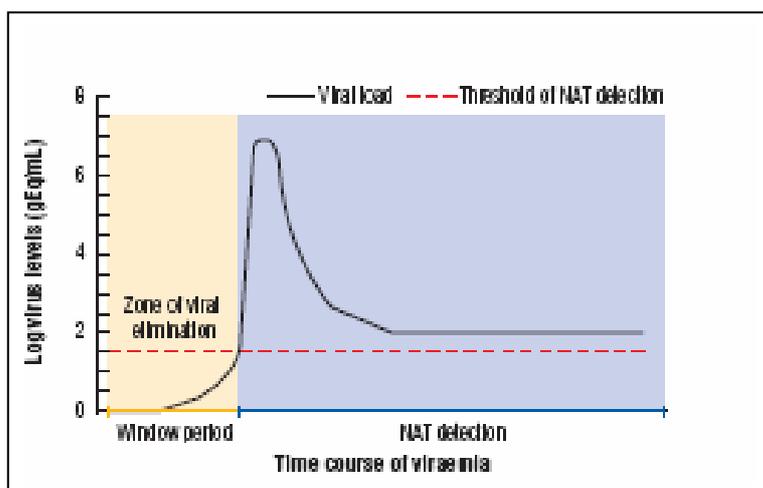
ガンマ線照射は、稀ではあるが、非常に重度の輸血合併症（例えば、同種造血幹細胞移植レシピエントなどの重度免疫障害患者で見られるが、HLA 単一同一血液成分を投与された非免疫障害患者の一部にも生じる免疫輸血関連移植片対宿主病(TA-GVHD)) を予防するのに適用されている。

血液の安全性の満たされていない要求

血液の安全性に対する現在の重層化介入アプローチは、血液成分のウィルス汚染のリスクを顕著に減少させた。しかし、細菌汚染のリスクと新しい病原体の予期せぬ出現は、未だに主要な懸念事項である。スクリーニングと検査では潜在的なヒト病原体を全て除外することはできない。血液供給の安全性を向上させるために積極的な対策を講じることが必要である。

現在の血液の安全性手順により血液と血液製剤はより安全なものとなってきたが、リスクはまだ存在している。

図 1. 核酸増幅検査 (NAT) の有用性と限界



核酸増幅テストの限界

輸血による感染症の全体的リスクは低いですが、有意なリスクはまだ存在している。血清学的検査は3週間以上の潜伏期間のために限界がある。NATはこのリスク期間を減らしたが、それを取り除いたわけではない(図1参照)。さらに、NATは少量の病原体でさえ検出することができるが、それは特異的な病原体に対してのみである。HIV、B型肝炎ウィルス(HBV)、C型肝炎ウィルス(HCV)などの良く知られたウィルスはルーチンに検査されているが、一連の検査に挙げられていないウィルスのリスクについて検査することは不可能である。新し

い検査法を開発することは、費用がかかり時間が要る。例えば、新しい病原体の確認から適切な検査のルーチン化までには3年かかる。さらに、検査がもっと迅速に開発できても、早期の低ウイルス負荷のウイルスはまだ検出できないかもしれない。NATは費用がかかり、比較的裕福な西洋諸国でもその費用効果性に関してまだ議論の余地がある。

新しく出現した病原体と未知の病原体のリスク

血液バンクは、血液供給の安全性に対するリスクの出現・再出現について益々慎重になってきているが、検査は、事前の策を講じるのではなく、事後の処理であり、未知の病原体を検査することは不可能である。新しい病原体が確認される時までには、血液供給がすでに汚染されてしまっているかもしれない。残念ながら、そのような病原体は多くある。西ナイル・ウイルス(WNV)、クルーズ・トリパノソーマ、プラスモジウム spp、バベシア spp、パルボ・ウイルス B19、デングウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)の病因となるプリオンが含まれる。ヒト・ヘルペス・ウイルス 8 (カポシ肉腫)、ボレリア(ライム病)、鳥インフルエンザ・ウイルスなどの他の病原体も輸血で伝染するかもしれない。

新たな病原体の危険性は、蚊由来のウイルスの顕著な地理的な広がりによって説明されている。米国で WNV によって生じた重度の神経学的疾患の発生はよく知られているが、それに加えて、以前アフリカやアジアでのみ生じたチキングニアウイルスがイタリアで 2007 年 9 月、突発的に発生した。血液供給経路に侵入する新生病原体や再出現病原のリスクを最小限にするために、新しい積極的な対策が必要である。

細菌検査の限界

細菌検査も完全であると言えるにはほど遠い。最初に陰性を検査する血小板の培養は、長期保存で陽性を検査できるが、それは細菌のスクリーニングが輸血由来の全ての細菌感染症を防げるわけではないことを示している。細菌検出法は血小板単位の検査合格リリースの遅れと保存期限の短縮を生じさせ、結果的に期限切れの率を増加させている。さらに、血液成分の細菌検査が陽性である場合、それはしばしばすでにリリースされて輸血されてしまっている。偽陰性の血小板もまだ生じており、致命的な敗血症の発症の原因になっている。

白血球に対する挑戦

白血球不活化法は、残存白血球と関連合併症のリスクを完全には取り除くことはできず、サイトメガロウイルス(CMV)とヒトT細胞好リンパ球ウイルス(HTLV)などの細胞関連ウイルスや潜在的に致命的な免疫輸血関連移植片対宿主病(TA-GVHD)からのリスクに抵抗力の無い患者をさらしてしまう。

血液の安全性を向上させるため、より良い技術が早急に必要である。

病原体不活化技術の見込み

病原体不活化は、血液成分輸血の安全性の向上に対する別の方法である。病原体不活化の優位性は溶剤洗浄処理の血漿分画の処理で示されてきた。しかし、この特別の処理はエンベロープを持たないウイルス（A型肝炎ウイルスなど）には効果が無い。既知及び未知の病原体に対する広範囲に有効な病原体不活化処理は、血液の安全性の現在と将来の要求を満たすだろう。しかし、血液の安全性の向上には相当の代償を払う必要がある。PRT 技術の適用に要する費用には、ハードウェアと必要物品、他のバッグへの移し変えと混合物吸収装置の除去処理による血液成分抽出減少の可能性、より少ない修正カウント増加(CCI)や血漿タンパクで観察される成分の質、臨床的効果（より高い耐熱性や赤血球利用）への出費が含まれる。PRT 技術を適用する前に、この装置の性能と対費用効果は、特定の PRT 技術を適用することの全体的有益性が全般的経費を確実に超えないようにするために評価されなければならない（第 9 章参照）。

病原体不活化技術は、現在と将来の病原体への危険に対する保護となることによって血液供給の安全性をさらに増強し得る。

要約

- HIV 感染症は、血液由来病原体からの血液成分への危険性を際立たせた。
- 現在の血液安全性手順により血液と血液成分はより安全なものになってきたが、リスクはまだ存在している。
- 血液の安全性を向上させるため、より良い技術が早急に必要である。
 - － NAT は全潜伏期間をなくす事ができない（異なる検査法には同じウイルスについて異なる潜伏期間がある）。
 - － 新生病原体はいつも危険となる。
 - － 細菌検査は細菌感染症の伝染を防ぐのに 100%効果があるわけではない。
 - － 残存白血球はまだ重度の有害反応を生じ得る。
- 病原体不活化技術は、現在及び将来の危険に対する保護となることによって血液供給の安全性をさらに増強し得る。