

平成 31 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

研究分担報告書 (2)

血液製剤の安全性確保の課題およびその血液事業における改善方策
に関する研究

研究分担者 日野 学 (日本赤十字社 血液事業本部 経営会議委員)

研究要旨

血小板製剤への感染性因子低減化技術の導入に向けて、日赤では以前から不活化剤の安全性および事業への影響が比較的少ないミラソル処理を継続的に検討している。近年になってミラソルをはじめとした低減化処理血小板製剤による臨床試験結果等が論文として報告されてきた。その結果、臨床試験ではインターセプトおよびミラソル処理血小板製剤のいずれにおいても WHO 基準グレード 2 以上の出血患者割合で未処理血小板製剤と比較して評価した場合、出血比率では非劣性は示されなかったものの、処理群では輸血量が多い、輸血間隔が短い、24 時間補正血小板増加数 (CCI) の低下などの結果が得られた。一方、実際の輸血医療を反映すると考えられるヘモビジランスからの評価では、インターセプト処理血小板において赤血球および血小板製剤の輸血量は増加していないと報告されている。また、本邦でインターセプトを導入する場合の容量規格をはじめとした実行上の課題が解決されつつあり、ミラソルだけでなくインターセプトについても再検討することになっている。

輸血後細菌感染対策として、血小板製剤の細菌スクリーニングは欧米諸国で既に導入している国もあるが、細菌培養での捕捉率は 40%程度であると推察されている。しかしながら、英国やカナダでは採血から培養のための検体採取時間を 24 時間から 36 時間あるいは 48 時間に延長し、かつ接種量を 16mL 以上に増やすことで、捕捉率の向上が図られ、日赤でも細菌培養は血小板製剤の安全対策として検討すべき方策と考えられる。

血小板製剤の安全対策として、感染性因子低減化処理あるいは細菌培養検査の実施が考えられるが、現時点では製造工程および品質への影響が少ない細菌培養の導入が効果的と思われる。いずれの安全対策を導入するにしても、初期投資およびランニングコストには相当な費用を要するため、薬価への反映を前提にした安全対策としていく必要があり、国と共に検討することが重要である。

A. 研究目的

輸血後感染症への対策として個別 NAT を導入したことで、輸血後肝炎は極めてまれな事象となった。一方、血小板製剤による細菌感染症もまれな事象であるが、重篤化する場合があります、更なる対策が求められる。細菌感染対策としては細菌培養と感染性因子低減化技術が考えられる。何れの方法も安全性を完全に保証するものではないが、どのような実施方法が適切かについて整理することを目的とした。

B. 研究方法

血小板製剤における細菌培養試験および感染性因子低減化処理血小板製剤の臨床研究結果等について、最近の文献や日赤からの薬事食品・衛生審議会安全技術調査会報告¹⁾などの知見を踏まえて、導入する場合の考え方を整理した。

C. 研究結果

1. 2018 年の輸血後感染症

2017 年までの輸血により感染症が確定した症例については昨年度に報告した。2018 年の輸血後感染症は HBV が 1 症例、細菌感染症例が 4 症例 (*Streptococcus dysgalactia* ssp.2 例、*Staphyrococcus aureus* 1 例、*Escherichia coli* 1 例)、HEV が 7 症例確認された²⁾。HBV 感染が特定された症例は、使用された製剤の個別 NAT は陰性だったが、その後の献血により HBV が陽性となり、遡及調査した症例である。なお、転帰として HBV 症例は未回復であるが、それ以外の症例は軽快あるいは回復した。

2. 細菌感染対策

血小板製剤の輸血後細菌感染への安全対策としては、細菌検査と感染性因子低減化処理が上げられる。各対策について、最近の知見を踏まえて整理した。

1) 細菌検査

検査方法としては、細菌培養と迅速検査があり、培養検査は

BacT/ALERT(bioMerieux), eBDS(Haemonetics)、迅速検査は一般的に医療機関で輸血直前に検査する方法で PGD test(Verax)、BacTx(Immunetics)がある。

米国 BPAC(Blood Products Advisory Committee Meeting) の 2018 年 7 月 18 日付報告³⁾によると、米国で実施されている培養検査は、採血から 24 時間後に血小板製剤の試料 8 mL を好気性培地に接種し、少なくとも 12 時間の培養後で医療機関に供給する前までに判定する。この検出方法導入後、輸血後細菌感染と関連する死亡数を 50%から 70%減少させることができた。しかしながら、細菌検出するための採血から 1 日目の臨床的感度は 40%以下であるため、採血からサンプリングまでの時間延長および摂取量の増量等による検出感度の向上策が必要であった。

一方、迅速検査の分析感度は 10^3 から 10^5 CFU/mL 程度であり、輸血前の 24 時間以内での実施により、血小板製剤の有効期間延長が可能とされるものである。

【培養検査の捕捉率向上策】

細菌培養の検出率を向上させるには、採血から培地に接種するまでの時間を 24 時間以上に遅らせる方法および接種量を増やす方法などが考えられる。2018 年の米国

FDA の BPAC 報告³⁾によると英国やカナダでは、採血から培地への接種までの時間を 36 時間または 48 時間に延長し、かつ 8 mL～10mL の接種量を 16mL あるいは 20mL へ増量した報告がなされた。それによると、英国では導入前 (2006 年から 2010 年) には死亡例 3 例を含む輸血後細菌感染症 10 例報告されていた (輸血用として中止されたニアミスが 5 例あった)。報告された輸血後細菌感染症の発生率は約 10 万件に 1 例であった (10/1, 087, 322)。その後、2011 年から 2017 年の間で採血後 36 時間～48 時間後の試料 16mL を接種する検査に変更した結果、180 万本で 1 件の輸血後感染症が報告されたが、死亡例は無かった。

また、米国 FDA の CEBR では 2019 年 9 月に血小板製剤による細菌感染リスク対策のガイダンス⁴⁾ が発出された。ガイダンスによると、採血後 36 時間以降で 16mL 以上の検体量を使用したスクリーニングでは血小板製剤の有効期間は 5 日間とし、採血後 48 時間以降で 16mL 以上の検体量による検査の場合は、有効期間を 7 日間と表示することを認めている。また、感染性因子低減化処理した血小板製剤の有効期間は現時点では 5 日間を表示することが示された。

2) 感染症因子低減化処理

感染性因子低減化処理血小板製剤の導入に向けた日赤での検討は、当初から薬事食品・衛生審議会に継続的に報告・審議してきた。血小板製剤に対応した不活化処理キットとしてミラソル (Terumo BCT 社) とインターセプト (Cerus 社) を評価したが、不活化剤の安全性、本邦の血小板製剤の容量規格との適合性などの点でミラソル処理血小

板製剤の導入に向けて準備していた。

以下に、処理製剤に関する知見と最近の臨床試験結果などをまとめた¹⁾。

(1) 感染性因子低減化技術導入の目的

- ① 血小板製剤は室温保存のため、細菌が増殖し易い。
- ② 輸血後細菌感染症は重篤になる。
- ③ 無症候の菌血症の場合は、初流血除や白血球除去では細菌混入は防げない。
- ④ 細菌の NAT や細菌培養検査では対応できない場合がある。

なお、NAT スクリーニングしているウイルスのウインドウ期のリスクをなくすこともできる。

(2) 感染因子低減化処理血小板製剤で予想される影響

処理製剤が輸血医療に導入された場合の課題を下表にまとめた。

	輸血医療	血液事業
メリット	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌や新興感染症伝播リスクの減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・放射線照射、CMV 抗体検査の省略
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板製剤の品質低下⁵⁾ (活性化、代謝亢進、凝集能低下) ・補正血小板増加数 CCI の低下 ・輸血回数の増加 ・医療費の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・供給本数の増加 ・採血単位数の増加 ・業務量の増加 ・コスト増加

(3) 感染性因子低減化処理血小板製剤の臨床試験の評価結果のまとめ

WHO 基準グレード 2 以上の出血症例で評

価

① コクランレビュー 26 文献

(ミラソル、インターセプト)

低減化処理群と未処理群で評価した場合、低減化処理群では血小板製剤の輸血量が多く、輸血間隔も短い傾向がみられ、また 24 時間 CCI も未処理群より小さかった⁶⁾。

② PREPAREs study (ミラソル)

血漿浮遊血小板製剤において、低減化処理群は未処理群と比較した場合、intention-to-treat 解析は処理群の非劣性が示された。per-protocol 解析では非劣性は示されなかった⁷⁾。

③ EFFIPAP study (インターセプト)

PAS*浮遊血小板製剤において、低減化処理群と未処理群を比較した場合、処理群の非劣性が示された。低減化処理 PAS 浮遊血小板製剤と未処理血漿血小板製剤を比較した場合、非劣性は示されなかった⁸⁾。

PAS : platelet additive solution

④ IPTAS study

(ミラソル、インターセプト)

PAS 浮遊血小板製剤において両処理群は、未処理 PAS 浮遊血小板製剤群と比較して、CCI 低下、赤血球および血小板製剤の輸血量増加、輸血間隔の短縮が認められた⁹⁾。

⑤ ヘモビジランスでの低減化処理血小板製剤の評価 (インターセプト)

臨床試験時とは異なり、実際の輸血医療を反映すると考えられるヘモビジランスによると、低減化処理血小板製剤導入前後で赤血球および血小板製剤の輸血量

は必ずしも増えていない¹⁰⁾。

(4) インターセプト処理技術の検討に関する当初からの課題の解消

① 不活化剤であるアモトサレンは新規合成物質であり、血小板製剤の製造過程で除去されるとしても残存する。この残存したアモトサレンが頻回に体内に輸血された場合の臨床使用経験が蓄積されて、現時点ではアモトサレンに起因する有害事象は確認されていない。

② 本邦で輸血される血小板製剤の 80~85%は容量が 200mL の 10 単位製剤であるが、日赤の製剤規格より容量の大きい血小板製剤用のインターセプトキットは、血小板製剤の容量規格に適合していなかった。その後、メーカーにより処理容量が小さいキットが開発されたことでインターセプトの導入も可能となった。

インターセプト処理技術については、ミラソルよりも感染性因子全般に対して低減化能が高い評価結果があったが、上述のような実際に導入する場合の課題が大きく、ミラソルの選択に至った。

以上のように低減化処理技術の開発状況および安全性などに関する評価情報が明らかになってきたことから、日赤としてもミラソルとインターセプト技術の両者について検討していく必要がある。平成 30 年 7 月 18 日開催の薬事・食品衛生審議会安全技術調査会では、低減化処理血小板製剤が導入された場合のメリットおよびデメリットを明確にしたことで、技術導入の更なる検討および情報収集を進めることになった。

(5) 主要国の導入および検討状況¹⁾

① フランスは細菌や新興・再興感染症ウイルスへの安全対策として、全ての血小板製剤にインターセプトを導入（2017年）

② 米国のFDAガイダンスに細菌やジカウイルス感染の予防策としてインターセプト処理血小板製剤が承認され、複数の血液センターがルーチン使用の契約をメーカーと交わしている。

③ フランス、スイス、ドイツおよびカナダではミラソル導入の計画がある

④ 米国のFDAは2019年3月26日のステートメント¹¹⁾で低減化技術に対して、次のようにコメントしている。

- ・ドナースクリーニングの不完全性に対して、感染性因子低減化技術は対応できないウイルスがあるものの、スクリーニング以上の安全性向上が図れること。
- ・感染性因子低減化技術を実際に導入するには血液成分毎に処理工程が異なり、複雑化してコストが増加すること。
- ・理想的な感染性因子低減化技術は、全血で低減化処理することができて安価であれば、血液スクリーニングを廃止してコスト削減して、安全性を向上させることができること。
- ・既存の技術が更に進化させることができるかが、更なる導入ポイントとなること。

D. 考察

輸血用血液製剤の安全性はHBV, HCV, およびHIVの個別NATが導入されたこととで、格段に向上したが、室温保存する血小板製剤による細菌感染症への対策が求められている。細菌感染への安全対策としては、培養

検査あるいは感染性因子低減化技術の導入があげられる。いずれの安全対策もメリット/デメリットおよび費用対効果などを十分に評価検討するとともに初期投資とランニングコストが高額になるため、薬価への補填が導入への重要なポイントになる。

血小板製剤の細菌検査が既に実施されている欧米諸国では検査機器として、BacT/ALERTが汎用されている。検体は採血後24時間後に約8mL採取され、好気性培地に接種した後、少なくとも12時間以降に適宜判定する。米国ではこの方法で、2004年以降検査を実施してきており。輸血後細菌感染による死亡症例を50~70%減少させてきた。しかしながら、細菌培養は高感度な検査法であるにもかかわらず、採血後1日目の検体による臨床的検出感度は40%以下であると報告されている。この臨床的感度の低さは採血後1日目での検体採取では、血小板製剤中に増殖する細菌量が少ないため、採取した検体中に細菌が含まれない割合が多いことが原因と考えられた。このような課題への対応として、英国では採血後36時間~48時間の血小板製剤から16mLの検体を採取して培養している。その結果、2011年から2017年までに確認された輸血後細菌感染症はニアミスの1件を除いて報告症例は確認されていない（発生率は血小板製剤180万本に対して1件）。採血24時間後の試料を検体として用いる方法では、細菌の検出率が低いという課題があったため、日赤では細菌培養の効果は現在の安全対策と比較して少ないと考えていた。本邦での血小板製剤は、有効期間を4日間という極めて短くすることにより、安全対策を図ってきたが、英国やカナダの方法を検討

することは、更なる安全性向上に資する可能性がある。

一方、血小板製剤の感染性因子低減化技術を全国的に導入しているのは、フランス、スイスおよびベルギーの3か国に過ぎない。現時点での低減化処理技術の導入主目的は、HBV, HCV, および HIV の NAT の検出感度が向上したことにより、細菌感染対策に主眼が置かれてきている。しかし、細菌対策として細菌培養を導入している国が多くあること、処理に必要なキットが高額であるため、ランニングコストが高くなることなどから積極的な導入は進んでいない。本処理技術はノンエンベロープウイルスやプリオンなどには対応できないが、PT-GVHD（輸血後移植片対宿主病）予防のための放射線照射が不要になり、放射線装置のコストが減らせること、CMV 抗体検査を省略できるメリットがある。一方で低減化処理による血小板の品質が低下することで、補正血小板増加数(CCI)が低下し、臨床試験では輸血回数が増加した。輸血回数の増加については、実際の輸血医療の中での状況を反映するヘモビジランスからのデータでは特に輸血回数が増えたとの報告はなかった。

現状において、感染性因子低減化技術が導入できる輸血用血液製剤は、新鮮凍結血漿と血小板製剤に限定され、赤血球製剤や全血製剤への導入はできていない。輸血用血液製剤の製造工程を考えれば、全血の状態での低減化処理ができて、その後に赤血球と新鮮凍結血漿に分離することができれば最良な方法と思われる。将来的には、感染性因子低減化技術の導入により、HBs 抗原検査や HCV 抗体検査などの血清学的検査の省略が可能となれば、安全性確保のためのコス

トが削減可能となる。

そのためには、輸血用血液製剤の製造工程に適した低減化処理技術の開発と処理キットの低価格化が図られることが望まれる。

以上のことから、血小板製剤による輸血後細菌感染対策は、現時点では採血から36時間以上保存した血小板製剤から検体をサンプリングして培養する、いわゆる英国方式の細菌検査を実施する安全対策が効果的と考えられる。

いずれの方策にしても、設備・機器の初期投資とランニングコストには相当な費用が必要であり、薬価への反映が必須であることから、国と共に検討していくことが重要である。

E. 結論

輸血用血液製剤の安全対策として、NATの個別検査化は大きく貢献しているが、重篤化が予想させる血小板製剤による輸血後細菌感染は残されたリスクの一つになる。安全対策としては、血小板製剤の細菌培養あるいは感染性因子低減化技術の導入があげられるが、現時点では製造工程および製剤の品質への影響が少ない細菌培養の導入が効果的と思われる。いずれの方策もランニングコストが高額になるため、費用対効果および事業展開の時期などを薬事食品・衛生審議会でも議論するなどしてコンセンサスをとっていくことが重要である。

【参考文献】

- 1) 薬事・食品衛生審議会 血液事業部会安全技術調査会資料, 平成30年7月18日
- 2) 日本赤十字社 輸血情報 1907-167
- 3) Blood Products Advisory Committee

Meeting FDA White Oak Campus, Silver Spring, MD July 18,2018 Topic I : Strategies to control the risk of bacterial contamination in platelets for transfusion

4) Bacterial risk control strategies for blood collection establishments and transfusion services to enhance the safety and availability of platelets for transfusion: Guidance for industry

5) Schubert P, et al.: Ultraviolet-Based Pathogen inactivation Systems: Untangling the Molecular Targets Activated in Platelets. *Frontiers in Medicine*. 2018;5; Article 129

6) Estcourt LJ, et al.: Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*.;7: CD009072

7) 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>)

8) 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>)

9) Rebulli P, et al.: Clinical effectiveness of platelets in additive solution treated with two commercial pathogen-reduction

technologies. *TRANSFUSION* 2017;57;1171-1183

10) 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

11) Statement from FDA commissioner Scott Gottlieb, M.D., and Director of FDA's center for biologics evaluation and research Peter Marks, M.D., Ph.D., on efforts to promote and foster blood pathogen reduction technologies

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

