

ワークショップ1

血小板製剤に対する感染性因子低減化の最新状況について

五十嵐 滋(日本赤十字社血液事業本部)

輸血用血液製剤によるHBV, HCV, HIV感染は、個別NATによるスクリーニングの導入やHBc抗体判定基準の見直し等により激減し、個別NATを導入した2014年8月以降に製造した輸血用血液製剤からの感染が明らかとなった事例は、HBV感染の1例のみである。しかし、HEVについては年間2～3例の感染事例が発生しており、デングウイルスやジカウイルスなどの国内感染も懸念されている。血小板製剤によるウイルス感染を予防する方策として、感染性因子低減化技術の導入は一定の効果が期待されるが、赤血球製剤や血漿製剤についても対策が必要であることから、現状においては限定的な献血制限やスクリーニングの導入等で対応することが現実的である。

一方、輸血用血液製剤への細菌の混入も、問診、穿刺部位の消毒、初流血除去、保存前白血球除去、供給時の外観確認など、安全対策の強化により減少したと考えられる。さらに、諸外国と比較して輸血用血液製剤の有効期限を短く設定していることもあり、初流血除去、保存前白血球除去導入以降、赤血球製剤を原因とする細菌感染の症例はなく、血小板製剤を原因とする敗血症症例も、1～2例/年程度にとどまり(表1)、死亡症例もない。しかし、血小板製剤による細菌感染は重篤な症状を呈することが多く、供給時もしくは輸血直前に外

観異常が判明するニアミス事例も年に数件報告されていることから、今後も血小板製剤の細菌対策を進めていく必要があり、感染性因子低減化技術はその選択肢の一つと考えている。

欧米諸国においては、血小板製剤の有効期間が採血後4～7日間(採血当日は0日)と長いため、細菌対策はより重要である。米国ではFY 2010～14の5年間で11例の輸血細菌感染による死亡症例が報告されているため、FDA CBERは血小板製剤による細菌感染のリスクを制御するためのDraft Guidance¹⁾を2016年3月に発出し、採血後5日目以降の製剤を使用可能とするための条件として、低減化処理または細菌培養試験、輸血直前の迅速試験の実施を義務付ける方向で検討している。EUにおいても採血後6～7日目の血小板製剤を輸血する際は、培養試験や感染性因子低減化の導入が求められている。しかしながら、欧州各国の2011～2013年における低減化血小板製剤の使用状況は表2のとおりであり、ベルギー、アイスランド、スイス以外の国では限定的な使用に留まっている。

血小板製剤の低減化処理法としては、多種多様な感染性因子に対応するため、紫外線照射(+光増感剤)により感染性因子の遺伝子複製を阻害する方法を中心に開発が進められている。現在、光増感剤を使用するINTERCEPT(アモトサレン+UVA)

表1 初流血除去・白血球除去導入後の輸血による細菌感染症

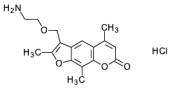
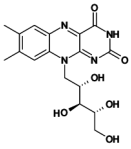
報告年	製剤名	採血後日数	同定結果
H20年	IRPCLR-10	4	<i>Staphylococcus aureus</i>
H20年	IRPCLR-10	4	<i>Streptococcus dysgalactiaessp. Equisimilis</i>
H21年	IRPCLR-10	4	<i>Serratia marcescens</i>
H21年	IRPCLR-10	3	<i>Streptococcus agalactiae</i>
H23年	IRPCLR-20	4	<i>Streptococcus dysgalactiaessp. Equisimilis</i>
H24年	IRPCLR-10	4	<i>Streptococcus pyogenes</i>
H25年	IRPCLR-10	3	<i>Streptococcus dysgalactiaessp. Equisimilis</i>
H27年	IRPCLR-10	3	<i>Escherichia coli</i>
H27年	IRPCLR-10	4	<i>Staphylococcus aureus</i>

表2 感染性因子低減化血小板製剤の使用割合

	[%]		
Country	2011	2012	2013
Belgium	45	42	45
France	8	8	8
Germany	0	0	0
Iceland	0	19	100
Italy		4	4
Norway	18	11	12
Poland			12
Portugal			17
Russian Federation	2	3	8
Sweden	17	18	17
Switzerland	0	100	100
United Kingdom	0	0	0

The collection, testing and use of BLOOD AND BLOOD COMPONENTS in Europe 2011-13 より

表3 血小板製剤の感染性因子低減化技術

	INTERCEPT	MIRASOL	THERAFLEX	—
メーカー	Cerus	TerumoBCT	Macopharma	日本赤十字社
光増感剤	 Amotosalen hydrochloride	 Riboflavin	無	無
紫外線	UVA	UVA and UVB	UVC	PulsedUVC
光増感剤吸着処理	必要	不要	—	—
承認・認証等	CE マーキング FDA 承認	CE マーキング	開発中	開発中

および Mirasol (リボフラビン+UVA, B) が欧米等の臨床現場で使用されている。また、光増感剤を使用しない方法が Macopharma や日本赤十字社²⁾により検討されている (表3)。

これらのうち最も早期に開発された INTERCEPT は、CE マーキング (EU 域内で販売するための認証) に加え、米国 FDA の承認も取得しており、感染性因子の低減化能も比較的高値である。しかし、日本で主流となっている 10 単位製剤に対応していないこと、および、紫外線照射後にアモトサレンを吸着・除去するための時間や専用の振盪機を設置するスペースを確保する必要があることなどから、直ちに日本の血液事業に導入することは困難である。

一方、MIRASOL も CE マーキングは取得しているが、米国においては承認を取得するための臨床試験が検討中である。低減化能は INTERCEPT と比較して弱い部分も見受けられるが、血小板製剤中に混入する微量の細菌による感染症を防止するためには十分な能力を有している。また、10 単位製剤に対応していること、紫外線照射後直ちに出荷可能であることにより、日本の血液事業に比較的良好に導入が可能である。

血漿分画製剤の感染性因子の除去不活化処理は、対象がウイルスに限定されており、原理の異なる数種類の方法を組み合わせることにより、ウイルスをほぼ完全に除去不活化することが可能となっている。また、除去不活化工程において活性等が

低下したとしても、その後に濃縮工程等を組み入れることで、従来どおりの有効性を維持することが可能である。一方、輸血用血液製剤では何種類もの感染性因子低減化技術を組み合わせて適用することは不可能であり、単独の低減化法による処理だけでは十分な効果が得られない感染性因子も存在する。また、光増感剤等の使用により製剤が希釈されるのに加え、紫外線照射による血小板の

品質低下も懸念されている³⁾。輸血用血液製剤に低減化処理を導入する際は、感染性因子の低減化能に加え、血小板機能の質的・量的な低下、出荷時間への影響、費用対効果なども考慮して総合的に判断する必要がある、今後も国の審議会における審議結果に基づき、血小板製剤への感染性因子低減化処理の導入について検討を続ける予定である。

参考文献

- 1) <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Blood/UCM425952.pdf>
- 2) Abe H, *et al.* Pulsed xenon flash treatment inactivates bacteria in apheresis platelet

concentrates while preserving in vitro quality and functionality. TRANSFUSION in press

- 3) Hess JR. *et al.* Will pathogen reduction of blood components harm more people than it helps in developed countries? TRANSFUSION 2016; 56; 1236-1241