

[特別企画3]

技術安全対応部会について

佐竹正博

日本赤十字社血液事業本部

1. 技術安全対応部会の位置づけ

技術安全対応部会の部会員は技術系経営委員2名よりなる。会議は年4回開催され、血液事業本部長、副本部長、技術部長、経営企画部長が参加するが、テーマに応じて次長クラスも随時参加している。事務局は技術部安全管理課におかれている。この部会は、血液事業における技術安全に関する基本方針を審議、決定し、技術委員会に対して基本方針を具現化するための戦略の検討を指示する役割を担っている。なお、技術委員会は技術安全対応部会から示された技術的課題について、事業全体を見据えた戦略を決定するとともに、進捗管理を行い、経営会議・執行会議に報告する役目を負う。

部会は2018年の6月以降4回開催されており、そこで討議された主な内容は、血小板製剤(PC)の細菌汚染対策、PAS-PCの導入、PAS-PCでの凝集塊形成の問題、全血由来プール血小板の導入、400mL赤血球製剤の2分割、赤血球製剤の期限延長、クリオ製剤製造の現実性について、汎用ICチップの導入、洗浄血小板の輸血効果、薬剤の副作用報告手順の変更について、などである。事業学会のプレゼンテーションでは、このうち400mL全血の2分割製造、赤血球製剤の期限延長、PC製剤の培養スクリーニングについて述べた。

2. 400mL全血の2分割製造

現在本部において、採血基準の見直しが検討されている。見直しを必要とする根拠は、1)複雑化した採血基準をわかりやすいものとすること、2)200mL採血がもたらす、推進・採血・製造・供給の現場での手順・工程の煩雜さ、3)2022年

から成人年齢が18歳に引き下げられること、などがあげられるが、さらに200mL採血が献血の動機づけとして機能しているか、またVVRの低減化に寄与しているかについて十分な検討が必要である。その一方で、1単位赤血球製剤の必要性は、小児用の輸血、心不全傾向のある高齢者での小単位輸血などの需要があることから明らかである。これらの状況から、400mL全血から1単位の赤血球製剤を製造し、200mL献血由来の赤血球製剤を代替する考えが生ずる。

検討の結果、白血球除去フィルター通過後の400mL全血を200mL用血液バッグ2組に等分し、それを遠心分離して、従来と全く同じ形態の1単位赤血球製剤2個、120mLFFPを2個製造することが最も妥当であろうとされた。1単位製剤の新たな製造方法の採用に伴い、血漿製剤・全血製剤・二次製剤(洗浄赤血球、合成血液)の製造方法にも変更が生じるため、一変申請が必要になる。400mL由来の冷凍血液を解凍したとき、1単位しか製造できない可能性が高いため、解凍血については一変申請は行わない予定である。ただ、まれに血の献血者からの200mL献血のみ存続させるような対応が必要かもしれない。2022年度の1単位赤血球製剤の需要は約9.7万本と見込んでいるが、1単位赤血球製剤の製造にかかるコスト(資材や検査費用の合計)は、現行よりわずかに上昇すると思われる。

3. 赤血球製剤の有効期間の延長

現在日本の赤血球製剤の有効期限は、世界でも最も短い21日間とされているが、下記の理由からその延長が必要と考えられる。1)平成28年の東京都の輸血状況調査によれば、医療機関における

る赤血球製剤の廃棄率は2.2%であり、その要因の6割以上が有効期限切れである。2) 河原らの「採血基準の見直しに関する研究(2018年)」によれば、赤血球製剤の有効期間を7日延ばすと、医療機関における有効期限切れ赤血球製剤の9割の廃棄を回避できる可能性がある。3) 血液事業に関する医療機関の意識調査(2019年)において、血液製剤の有効期間の延長に関するコメントが31件あったが、その約2/3は赤血球製剤に関するものであった。これらのことから現在、400mL献血由来1単位製剤の開発にあわせて、2022年度から有効期間28日への変更を目指して検討を進めている。

本邦データはないが、採血後24時間以内に照射された赤血球は28日目まで十分な生存率(輸血後24時間生存率)を維持すると予想される。また、採血当日に照射した赤血球製剤の品質は、上清カリウム濃度を除き、採血後28日まで、未照射で42日間保存した製剤の品質と同等以上であることが示されている。照射後28日間保存した赤血球製剤の溶血率が0.8%を超える可能性は低い。唯一の問題は、照射製剤のカリウム濃度が上昇することであるが、照射後21日目からのカリウム濃度上昇はわずかであること、ハイリスク患者には、照射後速やかに使用することが添付文書に記載されていること、またカリウム吸着フィルターの使用が推奨されていることなどから、大きな問題にはならないであろうと考えている。有効期間を延長する場合は、「輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインV」の改定が必要である。

4. 血小板製剤(PC)の全品培養スクリーニングの導入について

日本のPCが臨床的に有意義な細菌に汚染されている頻度は、約5,000バッグに一本であることがすでに示されている。また、日本の輸血による細菌感染症の頻度は、確定されたものが年に0~4例で、死亡例は2000年以来3件である。これらの頻度は、培養による全品スクリーニングを施行している欧米諸国のデータと同様かむしろ低い。唯一日本より有意に細菌感染症の頻度が低い

のはイギリスである。イギリスでは、採血後36~48時間経過してから培養用のサンプルを採取する方式をとっている。

PC輸血による細菌感染症を防ぐ対策を考えるためにあたっては、血液製剤に関する製造物責任法(PL法)の付帯決議を思い起こす必要がある。そこには、「輸血用血液製剤の欠陥については、その使用が緊急避難的なものであること……世界最高水準の安全対策が講じられているものであること等……製品の特殊性を考慮して総合的に判断されるものである……」と記載されており、これはとりもなおさず、世界最高の対策を取らないで起きた事故については製造者側に責任があることを意味している。この意味において、イギリスでとられている方策を日赤でも考慮する必要がある。さらに、2日目(採血翌日)のPCでも感染事例が起きていること、近年大腸菌感染による死亡例があることなどから、有効期限を極力短くして感染症を防いでいる現在の方策には限界があると考えるべきである。

イギリスの培養方式の優れている点は、培養検体のサンプリングの時期を遅らせることによって、増殖速度の遅い菌も拾い上げができる点にある。実際、これら増殖速度の遅い菌の存在が、全品培養を導入しても細菌感染がおこっていた主な原因と考えられている。細菌濃度が低い場合には、培養用のサンプルに有意な細菌数が含まれない可能性があるためである。現在本部では次のような全品培養の導入を考えて検討を進めている。採血後のサンプル採取をできるだけ遅くし、最低36時間後、理想的には48時間後とする。培養のボトルは、好気ボトル+嫌気ボトルの2ボトルとする。培養用のサンプル量をできるだけ多くし、1ボトルあたり8mL以上とする。培養時間を最低12時間とできるだけ長くする(製品化の時刻をできるだけ遅くする)。これらの方策を導入するには、有効期限を6日以上に延長せざるを得ないが、医療機関での輸血はできるだけ速やかにしてもらう必要がある。さらに、PC輸血を行う医療機関の関係者には、培養法のメリットとデメリット、とくにPCの採血後の時間が24時間ほど伸びたPCが供給されることについて十分に理解

してもらわなければならない。全品培養スクリーニングの導入には、多大のコストと人員の増加、施設の新たな整備が必要であり、このプレゼンテーションの発表の時点では、最終的に導入するか

どうかは決まっていない。また、スクリーニングの導入と同時にPAS-PCの導入も可能かどうかを検討することも重要である。