

REVIVAL

—今何故、冷蔵血小板？—

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

平 力造

従来の血小板が入手できない場合、
またはその使用が現実的でない場合
に、**活動性出血の治療**を目的と
した冷蔵血小板（CS-Plt）を製造す
るための代替手順

RT-Pltの十分な在庫維持のために努力している
にもかかわらず、

- ・医療機関在庫の課題
- ・物流の課題 etc,

✓ Pre/In-Hospitalで活動性出血治療のため
の血小板ニーズが満たされていない？

⇒現時点で、ノルウェーと米国が承認

Alternative Procedures for the Manufacture of Cold-Stored Platelets Intended for the Treatment of Active Bleeding when Conventional Platelets Are Not Available or Their Use Is Not Practical

Guidance for Industry

This guidance is for immediate implementation.

This guidance is being implemented in accordance with 21 CFR 10.115(g)(2) without prior public comment because the Food and Drug Administration has determined that prior public participation for this guidance is not feasible or appropriate. This guidance document is being implemented immediately, but it remains subject to comment in accordance with the Agency's good guidance practices.

Comments may be submitted at any time for Agency consideration. Submit written comments to the Dockets Management Staff (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852. Submit electronic comments to <https://www.regulations.gov>. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.

For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
June 2023

Alternative Procedures for the Manufacture of Cold-Stored Platelets Intended for the Treatment of Active Bleeding when Conventional Platelets Are Not Available or Their Use Is Not Practical, Guidance for Industry (June 2023, <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/alternative-procedures-manufacture-cold-stored-platelets-intended-treatment-active-bleeding-when>)

✓ 成分由来血小板を
1～6℃で最大14日間保存可能

✓ 100%血漿に保存又はPAS※に置換した成分
由来血小板からのCS-Pltの製造許可

✓ 冷蔵保存は、細菌汚染リスクを制御
→細菌対策は不要！

✓ 上記の条件で保存する場合、攪拌は任意
→不要！

American Red Cross

✓ Pathogen Reduced Platelets

✓ Pathogen Reduced Cold-Stored Platelets

✓ LVDS Platelets



Bacterial Risk Control Strategies for
Blood Collection Establishments and
Transfusion Services to Enhance the
Safety and Availability of Platelets for
Transfusion

Guidance for Industry

Additional copies of this guidance are available from the Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, or by calling 1-800-835-4709 or 240-402-8010, or email ocod@fda.hhs.gov, or from the Internet at <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidances>.

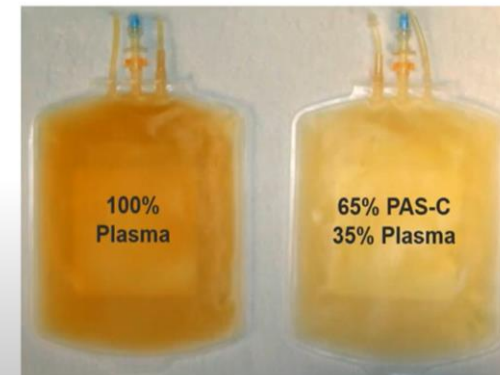
For questions on the content of this guidance, contact OCOD at the phone numbers or email address listed above.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Biologics Evaluation and Research
September 2019
Updated December 2020

※ Platelet Additive Solution (PAS)

Red Cross pathogen-reduced (PR) platelets and LVDS-36 platelets
are suspended in PAS-C

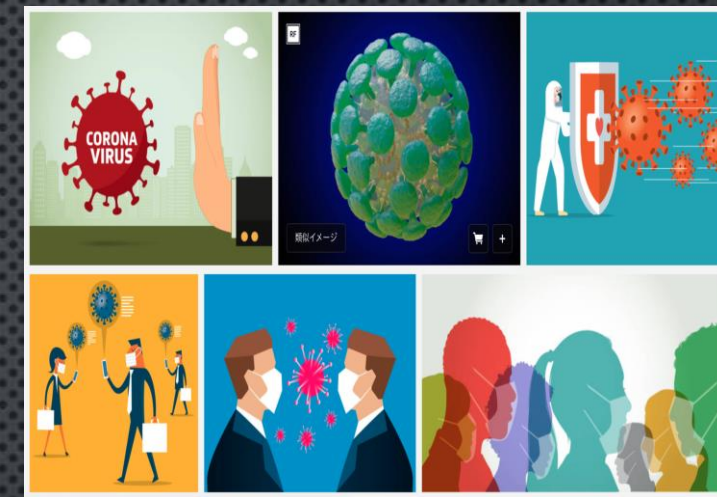
Crystalloid nutrient media that replaces a portion of plasma in platelet collections



- Contains
 - Saline
 - Citrate
 - Acetate
 - Phosphate
- Supports cellular metabolism to maintain viability
- Buffers pH changes

現行の血小板製剤（RT-Pit）にかかる課題

- ✓ 有効期間が短く、医療機関在庫としての管理が困難
- ✓ 保存条件（20～24℃で水平振盪）が必須
- ✓ 細菌混入した場合は、有害事象の発症リスク
- ✓ 献血者の理解と協力に依存

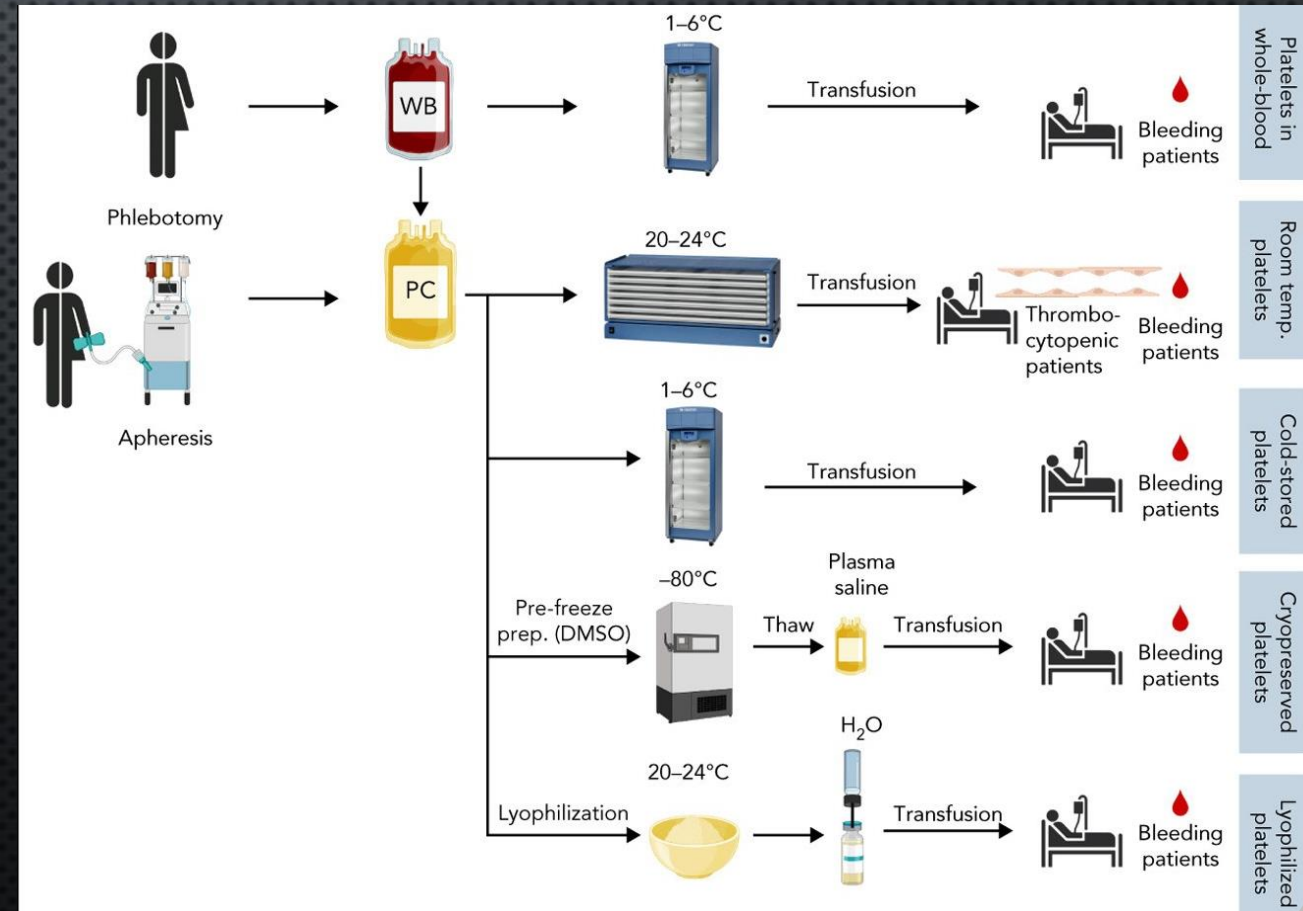


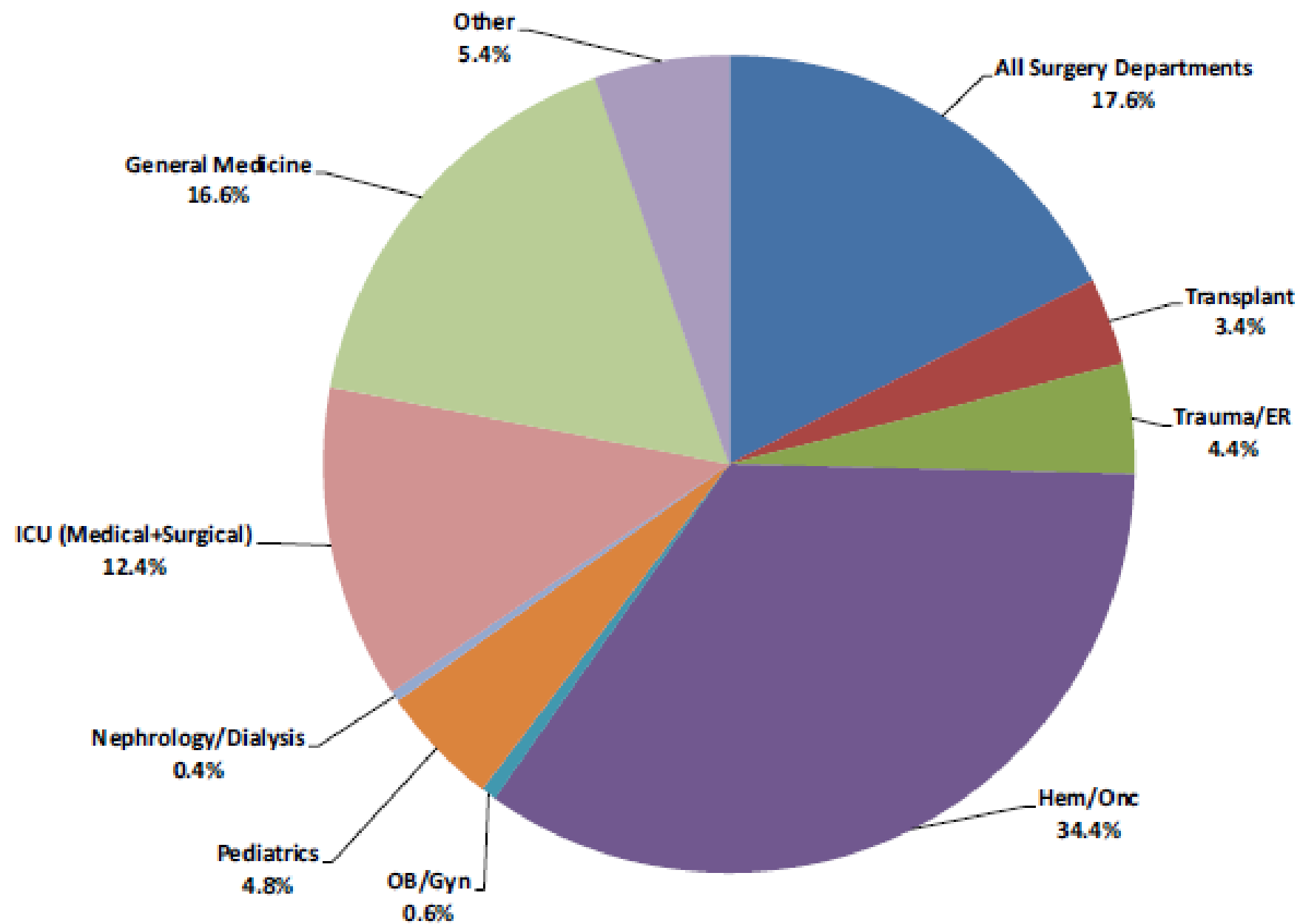
RT-Pitの限界？

血小板輸血の目的

- ✓ 血小板減少症患者への**予防的**投与
- ✓ 出血患者への**治療的**投与

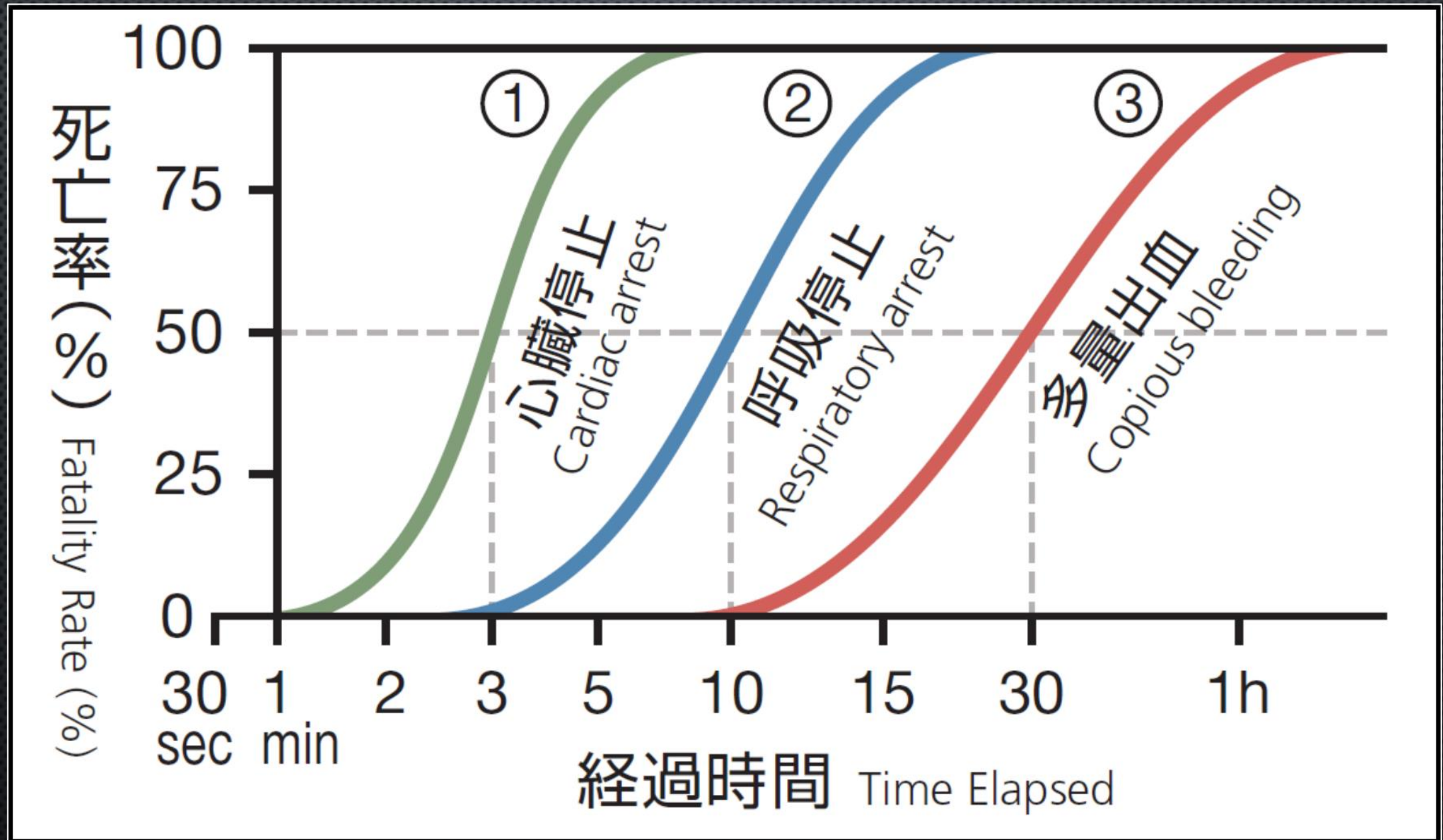
There and back again:
the once and current developments in donor-derived platelet products for hemostatic therapy
Valery J. Kogler and Moritz Stolla
blood® 30 JUNE 2022 | VOLUME 139, NUMBER 26





重症外傷患者における蘇生法の標準化

カーラーの救命曲線 Golden Hour Principle



外傷診療における輸血戦略

- 元々、戦場での経験（データ）から構築
- 赤血球に対して、高い割合の血漿の早期投与で予後改善
- 2009年、米軍はアフガニスタンで重傷者が60分以内に治療を受けられるようヘリ（血液製剤搭載）移送を義務！
- 輸血を受けた患者の**死亡率**：義務化前の51%→**5.8%**

Kotwal R., Howard R. et al. The Effect of a **Golden Hour** Policy on the Morbidity and Mortality of Combat Casualties. JAMA, Surg. 2016;151(1):15-24.



“**Golden Hour**※”

Policy Saved U.S.
Lives in Afghanistan

※トラウマケアの緊急性を促すための造語

外傷急性期の死亡原因

✓ 循環血液量減少性ショック

✓ 外傷性脳損傷（TBI）

✓ 多くは24時間以内死亡



初期の輸血戦略も重要

Primary Cause of Death by Timing of Death

	<24 h n=334	24 – 72 h n=81	72 h-28 d n=109	Total n=571
Hypovolemic shock, n (%)	129 (38.6%)	2 (2.5%)	3 (2.8%)	134 (23.5%)
Hypoxia, n (%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	3 (2.8%)	8 (1.4%)
Cardiac dysfunction, n (%)	3 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (0.7%)
TBI, n (%)	164 (49.1%)	71 (87.7%)	71 (65.1%)	314 (55.0%)
Anoxic brain injury, n (%)	10 (3.0%)	6 (7.4%)	16 (14.7%)	33 (5.8%)
Pulmonary embolism, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Sepsis, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (4.6%)	5 (0.9%)
Multiple organ failure, n (%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	4 (3.7%)	7 (1.2%)
Other, n (%)	3 (0.9%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)	6 (1.1%)
Unknown, n (%)	19 (5.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	21 (3.7%)
Spinal cord injury, n (%)	2 (0.6%)	1 (1.2%)	1 (0.9%)	4 (0.7%)
Missing, n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (1.0%)	34 (6.0%)

Evolution of Resuscitation from 1666 to 2023

(*J Trauma Acute Care Surg.* 2023; 95: 464-471)

1666; Lower Performs first blood transfusion in canine model

WW I ; Earliest accounts of modern blood collection techniques

1973; Shires describes ability to expand extracellular volume using crystalloid

2010; tranexamic acid shown to decrease mortality in bleeding trauma patients

2022; Hazelton demonstrates low titer type O whole blood has survival benefit when used in civilian trauma

2015; Balanced transfusion of blood components demonstrate optimal resuscitation ratio in civilian trauma

2018; Use of prehospital plasma found to be associated with decreased mortality in civilian trauma



1818; Blundell Performs first human to human blood transfusion

WW II ; First large-scale civilian blood collection sites emerge

2007; Holcomb coins phrase "Damage Control Resuscitation"

1700

1800

1900

2000

2010

2020

2023
Multiple ongoing clinical trials to assess blood products in civilian trauma with early mortality as primary outcome

1864; First accounts of whole blood transfusion in combat scenario in two soldiers during the UC Civil War

1971; First description of acute coagulopathy of trauma

2007; Borgman describes benefit of balanced ratios in combat casualties

2014 ; warm fresh whole blood becomes regarded as optimal resuscitative product for combat casualties

2017 ; Prehospital blood product transfusion demonstrates improved survival in combat casualties

1667; Baptiste and Lower Performs first blood transfusion in human using canine blood

1918; US Army adopts whole blood transfusions into standard practice for soldiers in shock

1994; Bickell describes mortality benefit associated with hypotensive resuscitation strategy in civilian trauma

2009; Spinella describes mortality benefit associated with warm fresh whole blood in combat casualties

2020 ; "Diamond of Death" coined, which incorporated hypocalcemia as a fourth pillar to the "lethal triad of death" in trauma (coagulopathy, acidosis, hypothermia)

重症外傷患者への蘇生処置

—Damage Control Resuscitation (DCR) +Damage Control Surgery (DCS) —

まず、全身状態を安定させ、外傷死を防ぐための戦略

Permissive hypotension

- 低血圧sBP80-90を容認（重症頭部外傷症例は除く）
- 輸液投与の制限

Hemostatic resuscitation

- 血液凝固障害の制御を目的とした輸血療法
- **Massive Transfusion Protocol**
- トラネキサム酸

Damage Control Surgery

蘇生的手術→集中治療→計画的再手術

Massive Transfusion Protocol 大量出血時は赤血球輸血量に合わせRBC : PLT : FFP=1 : 1 : 1で投与
JAMA. 2015. 313(5):471-482.

外傷患者の死亡原因の30～40%は出血関連
→受傷後6時間以内の急性期死亡原因として出血は重要

Transfusion of Plasma, Platelets, and Red Blood Cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 Ratio and Mortality in Patients With Severe Trauma The PROPPR Randomized Clinical Trial.
John B. Holcomb, MD et al. JAMA. 2015;313(5):471-482.

大量輸血を伴う外傷患者の治療では、出血を外科的措置によってコントロールできないことではなく、凝固異常を中心とした出血を制御できないことにより生命を失うことが多く、出血による死亡の50%以上は凝固線溶機能の破綻

Trauma 7th edition. New York McGraw-Hill, 2013, 725-746
Damage control resuscitation: the new face of damage control. Juan C Duchesne et al. J Trauma. 2010 Oct;69(4):976-90
Early coagulopathy predicts mortality in trauma. Jana B A MacLeod et al. J Trauma. 2003 Jul;55(1):39-44.

重症外傷患者の3～4人に1人は、希釈によらない凝固異常を合併
凝固異常合併例の死亡率は、非合併例の約4倍に上昇

Early coagulopathy predicts mortality in trauma. Jana B A MacLeod et al. J Trauma. 2003 Jul;55(1):39-44.
Acute traumatic coagulopathy. Karim Brohi et al. J Trauma. 2003 Jun;54(6):1127-30.
Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. Marc Maegele et al. Injury. 2007 Mar;38(3):298-304.

戦傷医学において大量出血患者の救命には、

- ・ 血漿成分と赤血球，そして血小板を1 : 1 : 1 の割合で輸血すること
- ・ 受傷直後から輸血すること

✓ Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al : Damage control resuscitation : directly addressing the early coagulopathy of trauma. J Trauma 2007 ; 62 : 307-310.

✓ Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al : Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. Ann Surg 2008 ; 248 : 447- 458.

✓ Holcomb JB, Pati S : Optimal trauma resuscitation with plasma as the primary resuscitative fluid : the surgeon's perspective. Hematology American Society of Hematology Education Program 2013 ; 2013 : 656-659.

✓ Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al : Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1 : 1 : 1 vs a 1 : 1 : 2 ratio and mortality in patients with severe trauma : the PROPPR randomized clinical trial. JAMA 2015 ; 313 : 471-482.

受傷早期の凝固障害の制御が救命に最も重要、
迅速な血小板輸血？

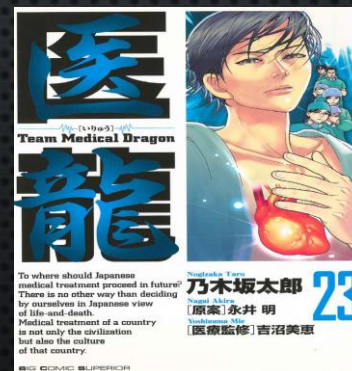
✓ Shackelford SA, Del Junco DJ, Powell-Dunford N, et al : Association of Prehospital Blood Product Transfusion During Medical Evacuation of Combat Casualties in Afghanistan With Acute and 30-Day Survival. JAMA 2017 ; 318 : 1581-1591.

✓ Pidcock HF, Aden JK, Mora AG, et al : Ten-year analysis of transfusion in Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom : increased plasma and platelet use correlates with improved survival. The journal of trauma and acute care surgery 2012 ; 73 : S445-452.



米軍や米国の民間医療
： 低力価O 型全血（LTOWB）の導入

Tactical Combat Casualty Care (TCCC) ガイドラインが更新
(2014年, 2021年) → 「全血が蘇生のための好ましい血液製剤であることが反映」



A NATIONAL TRAUMA CARE SYSTEM

Integrating Military
and Civilian Trauma
Systems to Achieve
Z E R O
Preventable
D E A T H S
After Injury

Committee on Military Trauma Care's Learning Health System and
Its Translation to the Civilian Sector

Donald Berwick, Autumn Downey, and Elizabeth Cornett, *Editors*

Board on Health Sciences Policy

Board on the Health of Select Populations

Health and Medicine Division

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE

THE NATIONAL ACADEMIES PRESS

Washington, DC

www.nap.edu

Rossaint et al. *Critical Care* 2013, 17:136
<http://ccforum.com/content/17/2/136>



COMMENTARY

The STOP the Bleeding Campaign

Rolf Rossaint^{*1}, Bertil Bouillon², Vladimir Cerny^{3,4}, Timothy J Coats⁵, Jacques Duranteau⁶, Enrique Fernández-Mondéjar⁷, Daniela Filipescu⁸, Beverley J Hunt⁹, Radko Komadina¹⁰, Marc Maegele¹¹, Giuseppe Nardi¹², Edmund Neugebauer¹³, Yves Ozier¹⁴, Louis Riddez¹⁵, Arthur Schultz¹⁶, Jean-Louis Vincent¹⁷ and Donat R Spahn¹⁸,
on behalf of the STOP the Bleeding Campaign



予防可能な外傷死をゼロにする！

The National Academies of
SCIENCES • ENGINEERING • MEDICINE



今何故、冷蔵血小板？

米国における冷蔵血小板の歴史

1960年代の血小板輸血は、冷蔵保存された血小板（CS-Plt）を使用
⇒このCS-Pltは、輸血時に優れた止血効果

また、当時の血小板輸血の使用状況調査から、止血目的の使用が多かった。

Table 2. Platelet Transfusion Usage in Various Hospital Groups				
	Hemostasis*	Prophylaxis*	Undetermined	Total*
University hospitals	477 (3)	307	10	793 (3)
University affiliated	236 (11)	143 (30)	6	385 (41)
Other metropolitan area hospitals	312	350	16	678
Rural hospitals	169	80	62	311
Totals	1,057 (14)	835 (30)	94	2,168 (41)

*In parentheses are the number of plateletpheresis concentrates transfused.

VA.SILVA and WV.Miller, Platelet Transfusion Survey in a Regional Blood Program. Transfusion.,1977.17(3):p.255-260

⇒1970年代は、CS-Pltが一般的に使用
→予防的投与された患者の輸血回数が増加！

1975年当時の規制基準（40 FR 4304）

⇒血小板を1～6℃,72時間の冷蔵保存も含まれていた。

当時のBlood Bankerは、冷蔵と室温の二重在庫管理×

予防的投与の重要性から輸血後の回収率や生存率が高い
室温保存された血小板（RT-Plt）が日常的に使用

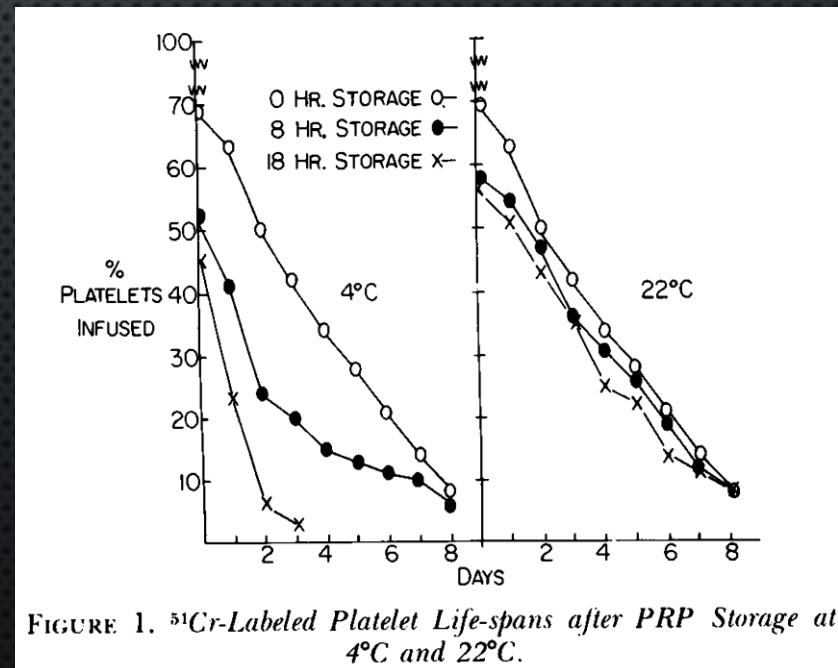


FIGURE 1. ⁵¹Cr-Labeled Platelet Life-spans after PRP Storage at 4°C and 22°C.

Murphy, S and FH Gardner, Effect of storage temperature on maintenance of platelet viability--deleterious effect of refrigerated storage. N. Engl. J. Med.; 1969. 280(20): p. 1094-1098.

2013年にMayo Clinicの外傷部門と輸血部門は、外傷診療において
病院前輸血の容易さと潜在的な止血優位性の観点からCS-Pltの使用
を規制当局（FDA）へ申請

→2015年：1～6℃ 有効期間3日間で承認

病院前輸血プロトコール（Mayo Clinic）

LTOWB（1unit）+CS-plt（1unit）

※CS-Plt 119本の使用状況（2015/10～2016/8）

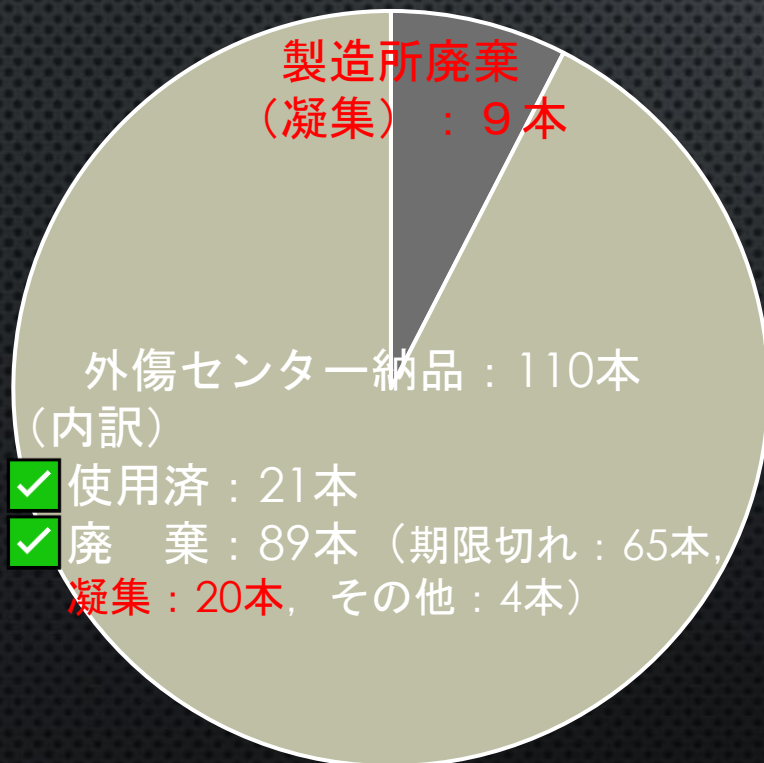
LTOWB（**2 unit**）（2019/2～）

課題



- ・血小板のプライミングで**凝集塊**の出現
- ・病院前外傷に特化したことで使用率低

有効性と安全性は、RT-PltとCS-Pltに差はない！



2020年；サウステキサス血液組織センター（STBTC）

FDAは2020年3月にサウステキサス血液組織センター（STBTC）に、米国初の民間血液センターとして、CS-Plyの製造に関する追加承認（**有効期間14日間**）

； Mayo Clinic（Delayed CS-Plt）

病原体低減化冷蔵血小板製剤〔最初の5日間20～24℃保存（振盪あり）, その後1～6℃保存（振盪なし）で9日間（計14日間）〕

心臓血管外科手術での冷蔵PAS-PCのpilot trial



Hypothesis: Cold-stored platelets are equally effective at reducing postoperative bleeding as room temperature-stored platelets



Platelet storage

Stage 1: Randomized

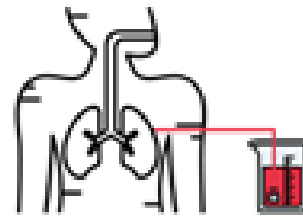
Cold-stored
(up to 7 days, n = 25)

Room temperature-stored
(up to 7 days, n = 25)

Stage 2

Cold-stored
(8 to 14 days, n = 15)

Adults undergoing
elective or semi-urgent
complex cardiothoracic
surgery received
platelet transfusion per
study protocol



Primary outcome
Clinical effect
(chest drain output)

Anesthesiology 2020; 133:1173–83

ANESTHESIOLOGY

A Pilot Trial of Platelets Stored Cold *versus* at Room Temperature for Complex Cardiothoracic Surgery

Geir Strandenes, M.D.

From: A Pilot Trial of Platelets Stored Cold versus at Room Temperature for
Complex Cardiothoracic Surgery

Anesthesiology. 2020;133(6):1173-1183. doi:10.1097/ALN.0000000000003550

Cold (up to 7 days) 645 mL (460-800*)

Room temperature 720 mL (485-1170*)

Cold (8-14 days) 690 mL (500-1880*)

Median difference 75 mL

Median difference 30 mL

Median chest drain output

No significant difference between groups

(*interquartile range)

✓ 術後出血量の平均値は、冷蔵保存において低値であったが、有意な差はなかった。

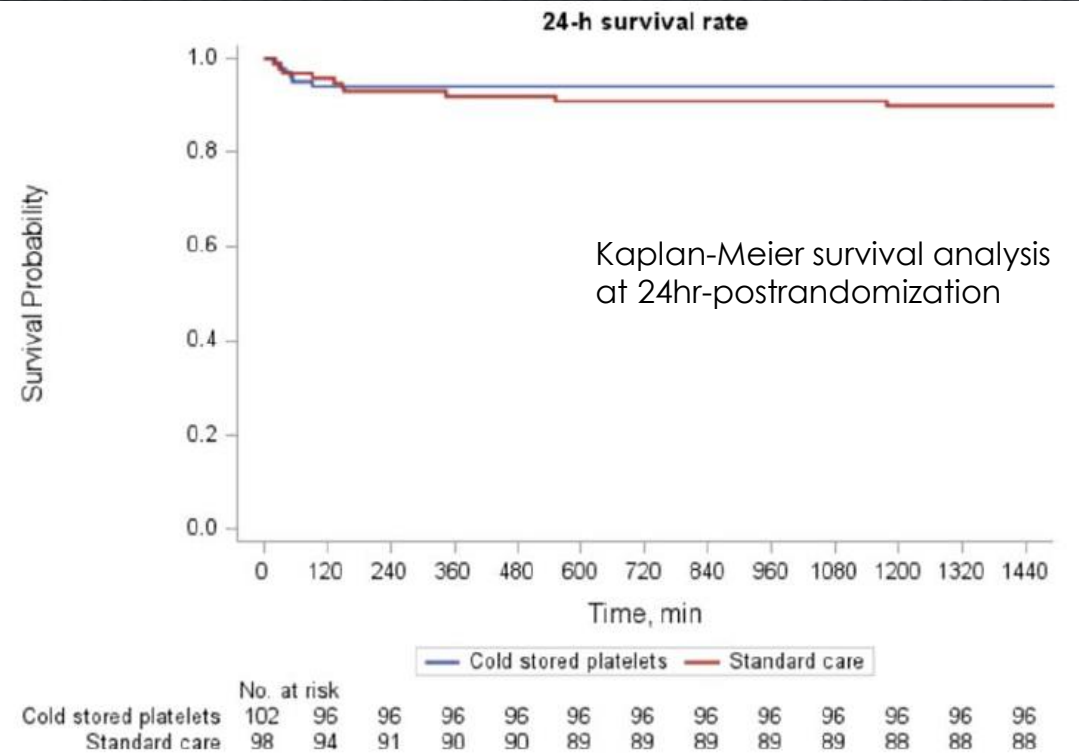
✓ その他の項目においても、室温と冷蔵間に違いがなかった。

出血性ショックにおける冷蔵血小板（CriSP-HS）

外傷性出血ショック症例に対する冷蔵血小板製剤の早期投与の実施可能性、有効性、安全性に対する米国外傷センターにおける多施設共同第II相ランダム化比較試験

研究（RCT）	規模	P	I	C	O
Cold Stored Platelet in Hemorrhagic Shock “CriSP-HS” (NCT04667468)米国	200名 多施設 (5施設)	出血性 ショック患者 (15～90歳)	CS-Plts	標準治療	実現の可能性 24時間死亡率 3時間以内の死亡率 etc

大量輸血のリスクが高い（ABC criteria 2つ以上）症例や、60分以内に出血コントロール手技が必要となった外傷患者が対象。
※冷蔵血小板1製剤の早期投与（準備出来次第投与） vs 標準蘇生治療



RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

OPEN

Early Cold Stored Platelet Transfusion Following Severe Injury
A Randomized Clinical Trial

Jason L. Sperry, MD, MPH,*[□] Francis X. Guyette, MD, MPH,[†]
Bedda L. Rosario-Rivera, PhD,[‡] Matthew E. Kutcher, MD,[§]
Lucy Z. Kornblith, MD,^{||} Bryan A. Cotton, MD,[¶]
Chad T. Wilson, MD, MPH,[#] Kenji Inaba, MD,** Eva V. Zadorozny, PhD,[†]
Laura E. Vincent, MS, RN,^{††} Ashley M. Harner, BS,^{††}
Emily T. Love, BA,^{††} Joseph E. Doherty, MD, PhD,[§] Joseph Cuschieri, MD,^{||}
Aaron E. Kornblith, MD,^{‡‡} Erin E. Fox, PhD,[¶] Yu Bai, MD, PhD,[¶]
Marcus K. Hoffman, MD,[#] Catherine P. Seger, MD,[#] Jay Hudgins, MD,**
Sheila Mallett-Smith, DNP, RN,** Matthew D. Neal, MD,*
Christine M. Leeper, MD,* Philip C. Spinella, MD,* Mark H. Yazer, MD,^{§§}
Stephen R. Wisniewski, PhD,[‡] and
the Cold Stored Platelet for Hemorrhagic Shock (CRISP-HS) Study Group

Ann Surg 2024;280:212–221

- ✓ 主要評価項目である24時間以内死亡割合は、冷蔵血小板早期投与群(n=98)では標準蘇生群(n=102)と比較して低かった（5.9% vs 10.2%）が、有意差は認められなかった(difference, -4.3%; 95% CI, -12.8% to 3.5%; P=0.26)。
- ✓ 副次的評価項目や動静脈血栓塞栓症を含む有害事象については、両群間で差は認められなかった。
- ✓ 冷蔵血小板の保存期間（≤7日vs 8-14日）は、評価結果に有意な影響を与えなかった。

Cold Stored Plateletsにおける現在進行形のClinical Trial

研究 (RCT)	規模	P	I	C	O
CHilled Platelet Study “CHIPS” (NCT04834414)米国	1,000名 多施設 (22施設)	心臓手術患者 (29 日～84歳)	CS-Plts	RT-Plts	止血効果
					胸腔チューブ排出量 血液製剤の投与量 etc
Cold-stored Platelet Early Intervention in TBI “CriSP-TB” (NCT04726410)米国	100名 単施設	外傷性脳損傷患 者 (18～89歳)	CS-Plts	RT-Plts	実現の可能性
					6カ月GOS-E 24時間死亡率 etc
Extended Cold Stored Apheresis Platelets in Cardiac Surgery Patients “CHASE” (NCT05220787)米国	30名 単施設	心臓手術患者 (8～100歳)	CS-Plt (100% plasma, 10～ 14日保存)	RT-Plt(100% plasma, 最長7 日保存)	実現の可能性
					輸血された同種血液製剤総数 胸腔チューブの排出量 etc
Delayed Cold-Stored Platelets “PLTS-1” (NCT06147531)カナダ	50名 2施設	心臓手術患者 (≥18歳)	Delayed CS-Plt*	RT-Plt*1	実現の可能性
					輸血された同種血液製剤総数 胸腔チューブの排出量 etc
Cold Versus Room Temperature Storage of Platelets for Bleeding in Hematologic Malignancy-a pilot Trial “CoVeRTS-HM” (NCT05820126)カナダ	50名 単施設	血液腫瘍、骨髄 不全疾患 (血小板減少に よる出血)	CS-Plt*	RT-Plt*	実現の可能性
					輸血された同種血液製剤総数 胸腔チューブの排出量 etc

* 病原体低減化バフィーコート・プール血小板

CS-Plt と RT-Plt の利点と制限の比較

冷蔵保存血小板（CS-Plt）

- ✓ 冷蔵保存により細菌の増殖がほとんど起こらず,輸血関連細菌感染症リスクが低減
→細菌に対する安全対策が不要！
- ✓ 体内半減期が約1.3日であるため,予防的輸血には適さない！
- ✓ 治療用にCS-Pltと予防用にRT-Pの二重在庫が必要
→在庫管理（サプライチェーン）が複雑化
- ✓ 保管管理（ロジスティクスを含めて）が安価・容易
→振とう機が不要で,RCCと一緒に保管
→外傷の病院前治療に使用するRCCやその他の薬剤と同一の輸送箱で輸送可能
- ✓ 有効期間が延長
→少なくとも14日間保管可能
- ✓ CS-Plt（100%血漿）は凝集体形成
→**PAS置換（35%血漿+65%PAS液）**
- ✓ 冷蔵保存によりプライミング状態となり輸血直後から優れた止血機能を発揮

室温保存血小板（RT-Plt）

- ✓ 細菌の増殖に理想的な環境で細菌汚染と輸血関連細菌感染症リスクが増加
→細菌スクリーニング/病原体不活化が必要
- ✓ 体内半減期 3.9 日であるため,予防的投与では輸血回数が減少し,同種免疫リスクが低減
- ✓ 治療用および予防用に使用
→在庫管理（サプライチェーン）がシンプル！
- ✓ 保管管理（ロジスティクスを含めて）が高価・困難
→室温でガス交換を維持するために,振とう機が必要
→他の成分とは別の輸送箱が必要で病院前治療での使用が困難
- ✓ 有効期間は5～7日間（血小板の保管中の機能障害と細菌汚染のリスク）
- ✓ RT-Pltの凝集体形成は最小限
- ✓ 保管中の機能障害により,輸血後の止血機能の発揮までに時間がかかる可能性

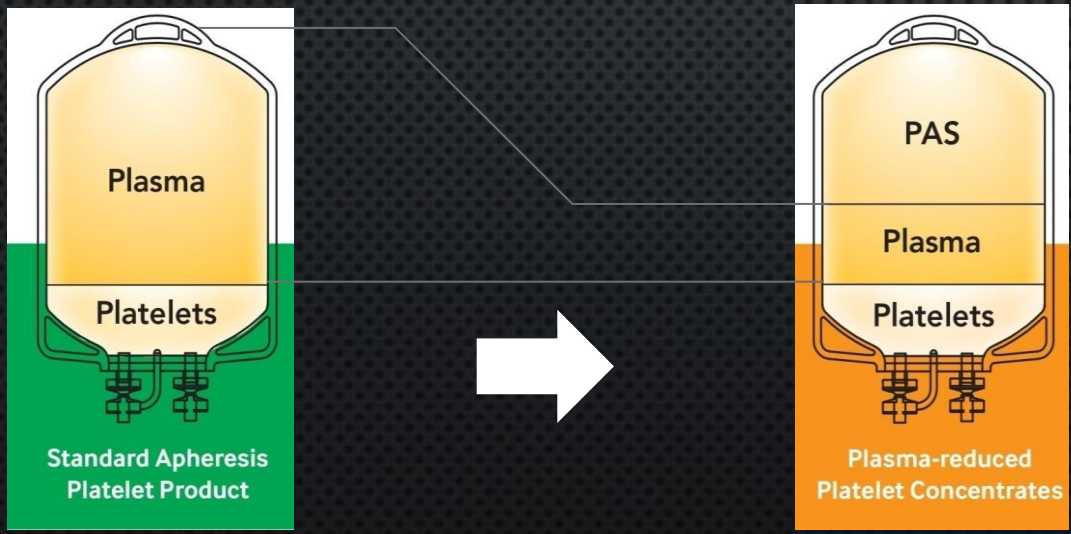
PAS血小板とは？

血小板製剤の液体成分が、
血漿（100%）
→PAS液（65%） + 血漿（35%）に置換したもの！

主要なPAS液の組成一覧

ISBTプロダクトコード (固有名称)	PAS-C (Intersol)	PAS-E (SSP+/T-PAS)
ナトリウム	192	184
塩素	77	77
酢酸塩	33	33
リン酸塩	28	28
クエン酸塩	11	11
カリウム		5
マグネシウム		1.5

血小板製剤
(血漿100%) **PAS血小板製剤**
(PAS液65% + 血漿35%)



- ✓ 血小板製剤中に含まれる血漿タンパク質成分や炎症性サイトカインの減少
⇒副反応リスクの軽減対策 etc,
- ✓ 確保できる原料血漿の増量
⇒グロブリン製剤需要増への対策

各国でのトリマ回路使用に占めるPAS仕様品の割合

欧州	
フランス	100%
イギリス	100%
オランダ	100%
ハンガリー	100%
アイルランド	100%
デンマーク	100%
ベルギー	99%
スペイン	92%
イタリア	90%
スイス	89%
オーストリア	89%
スウェーデン	88%
ポーランド	80%
ドイツ	51%
ロシア	38%

アジア・オセアニア	
豪州	100%
ニュージーランド	100%
バーレーン	100%
イスラエル	99%
UAE	99%
クウェート	83%
タイ	73%
サウジアラビア	31%
インド	16%

中南米	
エルサルバドル	100%
コロンビア	97%
エクアドル	85%
ウルグアイ	82%
アルゼンチン	78%
ペルー	60%
チリ	59%
メキシコ（北米）	10%
グアテマラ	5%

- ✓ 1990年代から欧州ではPAS血小板が展開
- ✓ 欧州では広く普及している全血由来の血小板にも同様にPAS置換が普及
- ✓ 近年、アジア・オセアニアや中南米でもPAS血小板が増加中

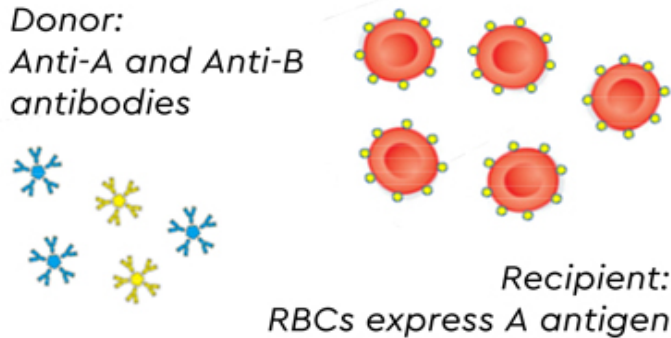
Dose ABO and RhD matching matter for platelet transfusion ?

RISKS ASSOCIATED WITH INCOMPATIBLE PLATELET TRANSFUSIONS

Mechanism:

Donor ABO antibody incompatible with recipient RBCs

Donor:
Anti-A and Anti-B
antibodies



Recipient:
RBCs express A antigen

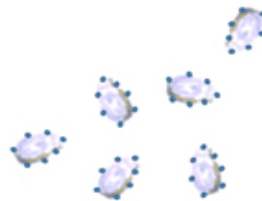
Populations at risk:

Recipients of donor plasma that is ABO incompatible with recipient red blood cell ABO antigens (e.g., O donor, A recipient)

RED CELL HEMOLYSIS

Mechanism:

Clearance of PLTS expressing ABO antigen by recipient ABO antibodies



Donor:
PLTS express B antigen

Recipient:
Anti-A and Anti-B
antibodies



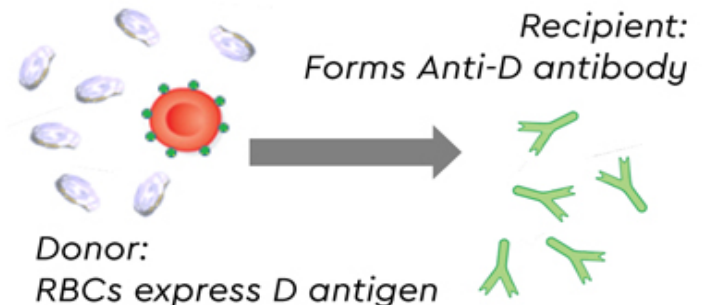
Populations at risk:

Recipients of donor PLTS with ABO antigens that are incompatible with recipient plasma ABO antibodies (e.g., B donor, O recipient)

LOWER INCREMENTS

Mechanism:

Exposure to passenger Rh positive RBCs elicits immune response and formation of anti-D antibody



Donor:
RBCs express D antigen

Recipient:
Forms Anti-D antibody

Populations at risk:

Rh negative recipients of Rh positive PLTS that may include Rh positive RBCs (e.g., OPOS donor, ONEG recipient)

ALLOIMMUNIZATION

Out-of-Group Platelets in Plasma

ABO Minor Incompatibility—Previous studies

- Hemolysis is low (50/million) = 0.005%
- No universal agreement on critical titer that defines safe level for minor incompatible platelet transfusion
- NIH defines high titer as reactivity at 1 : 250 plasma dilution
 - 25% of Group O platelets
- Titer are not predictive of hemolytic reactions

Nancy M Dunbar, NM., et al(2012) ,ABO incompatible platelets: risks versus benefit. Curr Opin Hematol, 19: 475-9.

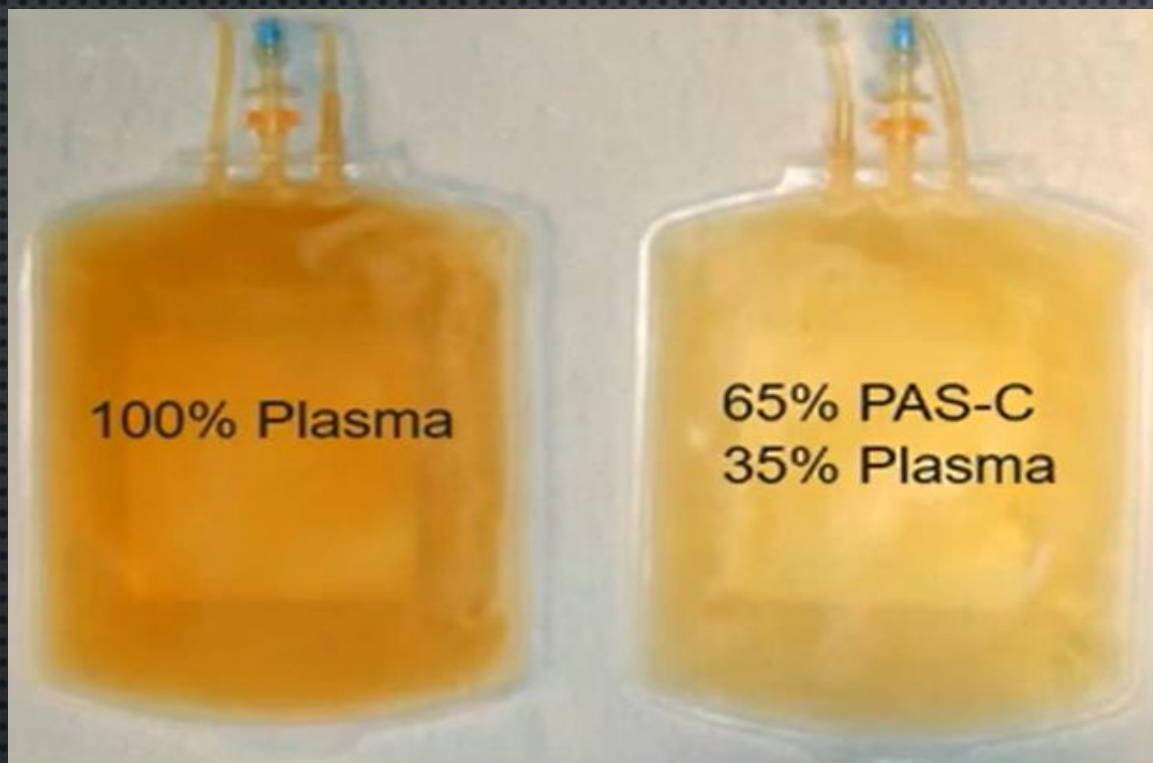
Matthew S Karafin MS., et al(2012), ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions, Transfusion, 52(10):2087-93.



- ✓ Pathogen Reduced Platelets
- ✓ Pathogen Reduced Cold-Stored Platelets
- ✓ LVDS Platelets

+ are suspended in **PAS-C**
(65% PAS-C+35% Plasma)

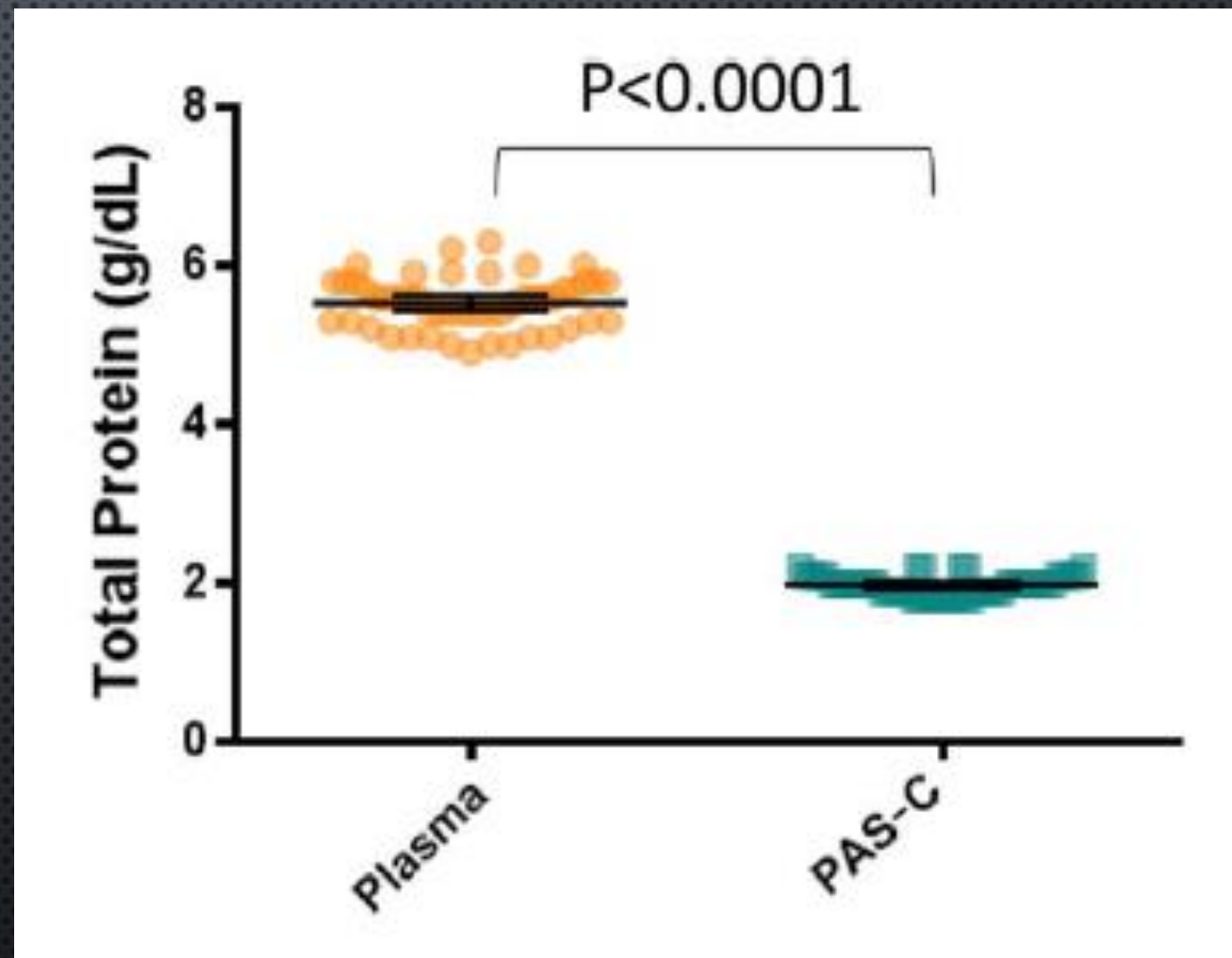
PAS液に置換された血小板は血漿タンパク質が減少



血漿タンパク質の希釈

100% → 35%

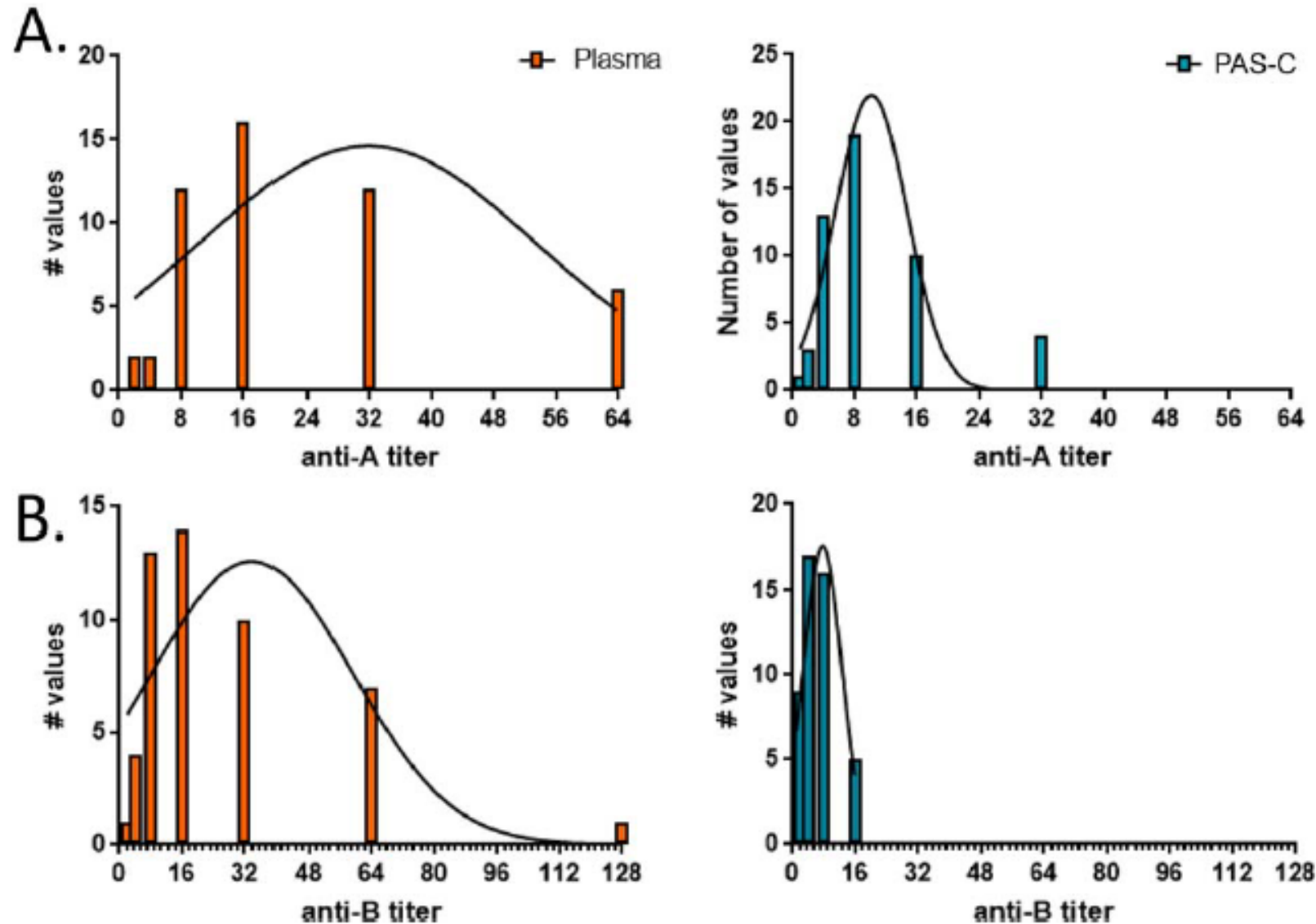
抗A抗体, 抗B抗体の減少は？



Total protein level in PAS-C versus plasma PLT supernatants.

Weisberg, S.P., et al. (2018), PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. *Transfusion*, 58: 891-895

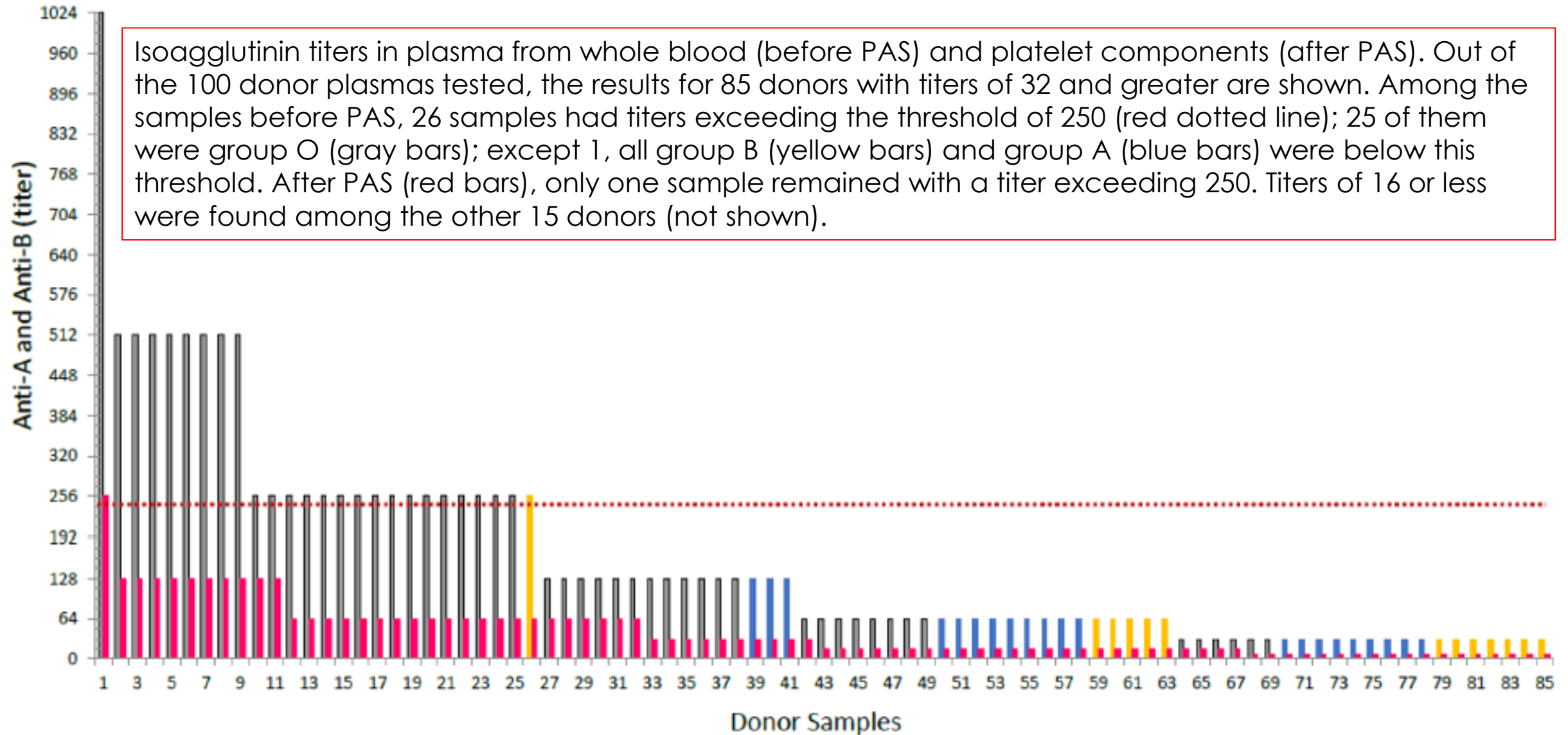
抗A抗体, 抗B抗体の方価 : Plasma vs PAC-C



Anti-A and anti-B IgM titers in PAS-C versus plasma PLT supernatants.

Weisberg, S.P., et al. (2018), PAS-C platelets contain less plasma protein, lower anti-A and anti-B titers, and decreased HLA antibody specificities compared to plasma platelets. *Transfusion*, 58: 891-895

抗A抗体，抗B抗体の方価：Plasma vs PAC-C



PAS液に置換された血小板は輸血副反応が減少

Multi-center, non-randomized, open-label retrospective medical chart review involving 14,005 transfusion

By All Transfusions	PAS-C (n=4,160)	100% Plasma (n=9,845)
Allergic %	0.29 %	0.82 %
FNHTR %	0.17 %	0.50 %
overall %	0.55%	1.37 %

By All Patients	PAS-C (n=1,444)	100% Plasma (n=2,202)
Allergic %	0.83 %	3.13 %
FNHTR %	0.48 %	1.91 %
overall %	1.52 %	5.22 %

Cohn, C.S., et al. A comparison of adverse reaction rates for PAS C versus plasma platelet units.
Transfusion 2014, 54; 1927-1934

PAS液に置換された血小板のメリット（患者の安全性と在庫管理の観点）

- ✓ ABO マイナー不適合輸血による溶血リスクの軽減
- ✓ 非溶血性発熱やアレルギー反応による副反応リスクが軽減
- ✓ 洗浄の必要性が減少
- ✓ 輸血中止や、それに伴う廃棄及び輸血反応の検査が減少
- ✓ 抗A抗体や抗B抗体の力価測定を行う必要がなく、ABO 非適合血小板を輸血する際の柔軟性の向上
- ✓ 任意の血液型の血小板を注文することで、血液センター在庫の利用性が最大化

✓ 確保できる原料血漿の増量⇒グロブリン製剤需要増への対策



CS-Pltの上市を検討するには、PAS置換血小板が必須！

本邦における外傷死亡症例からの一考察

交通外傷死亡事例のPeer Reviewによる症例評価とその課題

		死亡者数	対象症例数	Peer Review数	防ぎ得た外傷死（PTD）	
					True	Probable
千葉県 ^{*1} （'09～'19）		1,973	785 ^{*1}	785	65（3.3%）	86（4.4%）
横浜市 ^α	（'09～'10） ^{*2}	156	51 ^{*2}	24 ^{*3}	5（3.2%）	11（7.1%）
	（'15～'16） ^{*3}	149	59 ^{*2}	24 ^{*3}	1（0.7%）	7（4.7%）

※1；EMS接触時生存+24時間以内死亡者数，※2；EMS接触時生存+30日以内死亡者数，※3；TRISS法による予測生存率50%以上

α；本邦で初めて行政主導による重症外傷センターを設置（2015年）



3%～10%は「防ぎ得た外傷死（PTD）」？

初療室等での緊急輸血を含む循環管理，止血術の選択，迅速性や質の問題がPeer Reviewで指摘！

千葉県の交通事故死亡事例においてPTD/p-PTDの46%で初療室での循環管理/止血術に課題

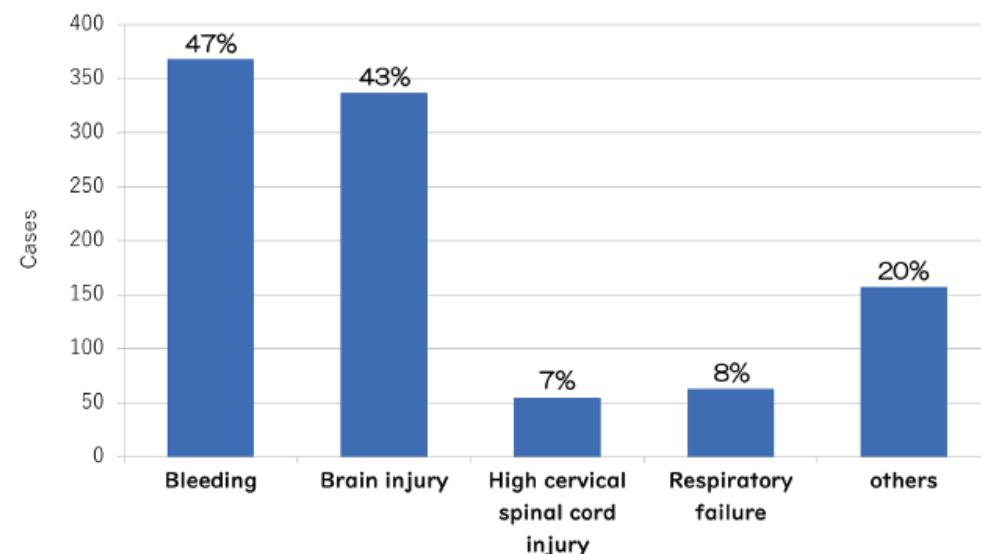


Figure 3

Causes of death in 785 SOL+ cases as determined by the attending physician (no information for one case).

Bleeding (47%) and brain injury (43%) were the two leading causes of death. Percentages sum to more than 100% because multiple causes of death could be selected for the same case.

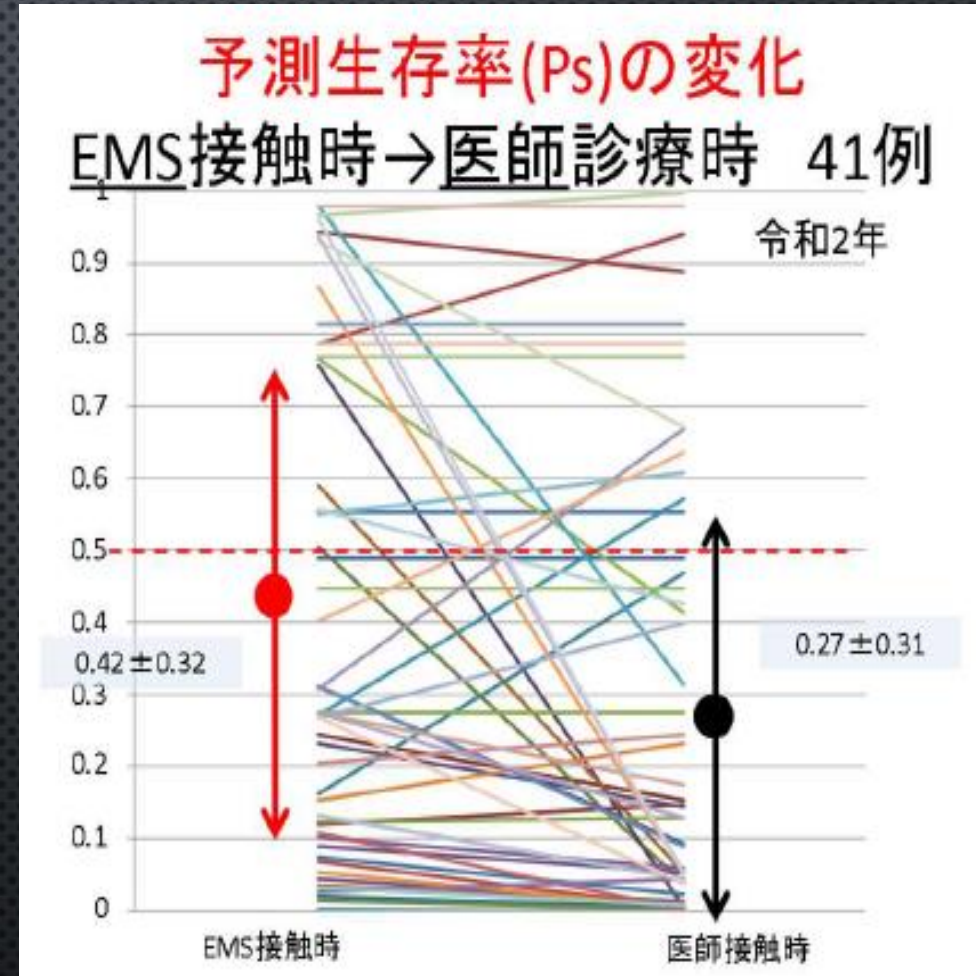
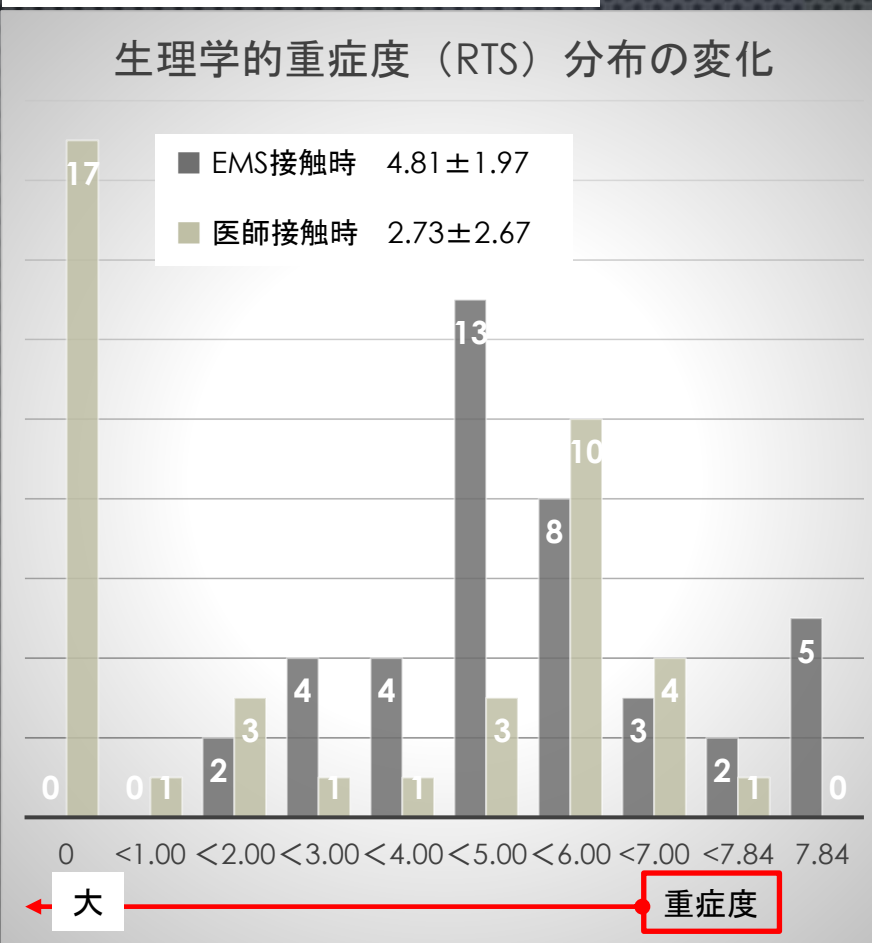
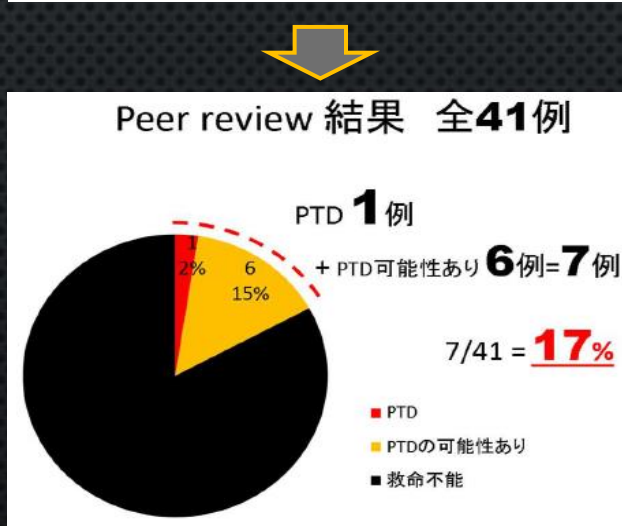
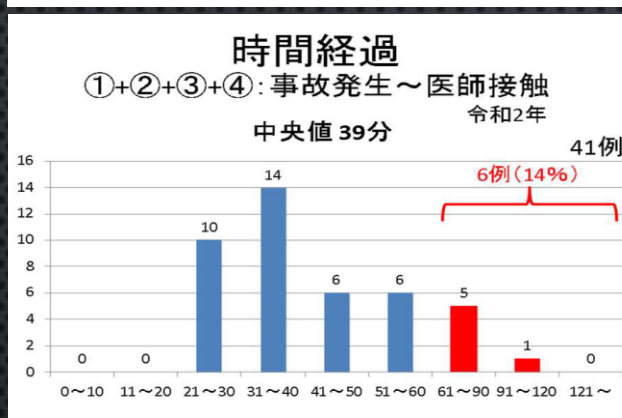
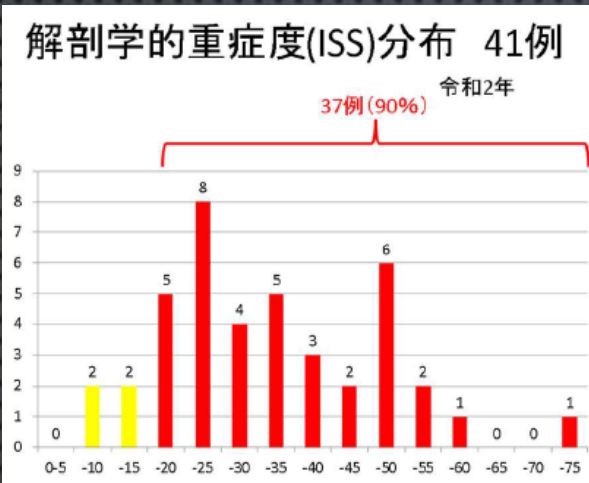
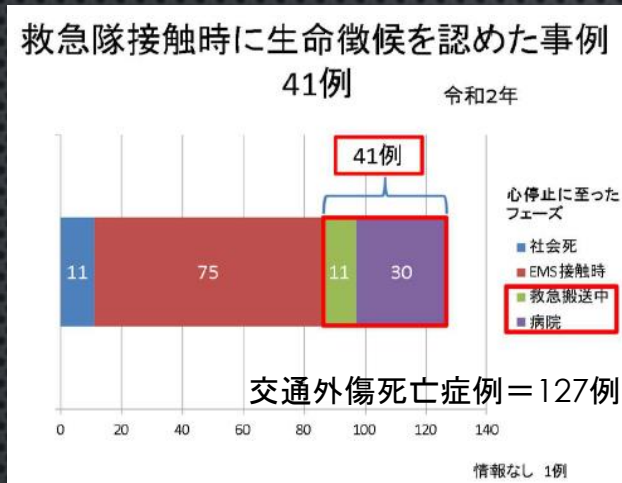
SOL+ : cases in which vital signs were observed at contact with the emergency medical service crew

*1；千葉県の交通事故死亡事故における防ぎ得た外傷死（PTD）の11年間（2009-2019年）の変化と救命救急センター間格差 日本医科大学千葉北総病院救命救急センター 本村友一他，日外傷会誌37巻3号（2023）

*2；外傷患者に対する適切な救急医療提供体制の構築に資する研究

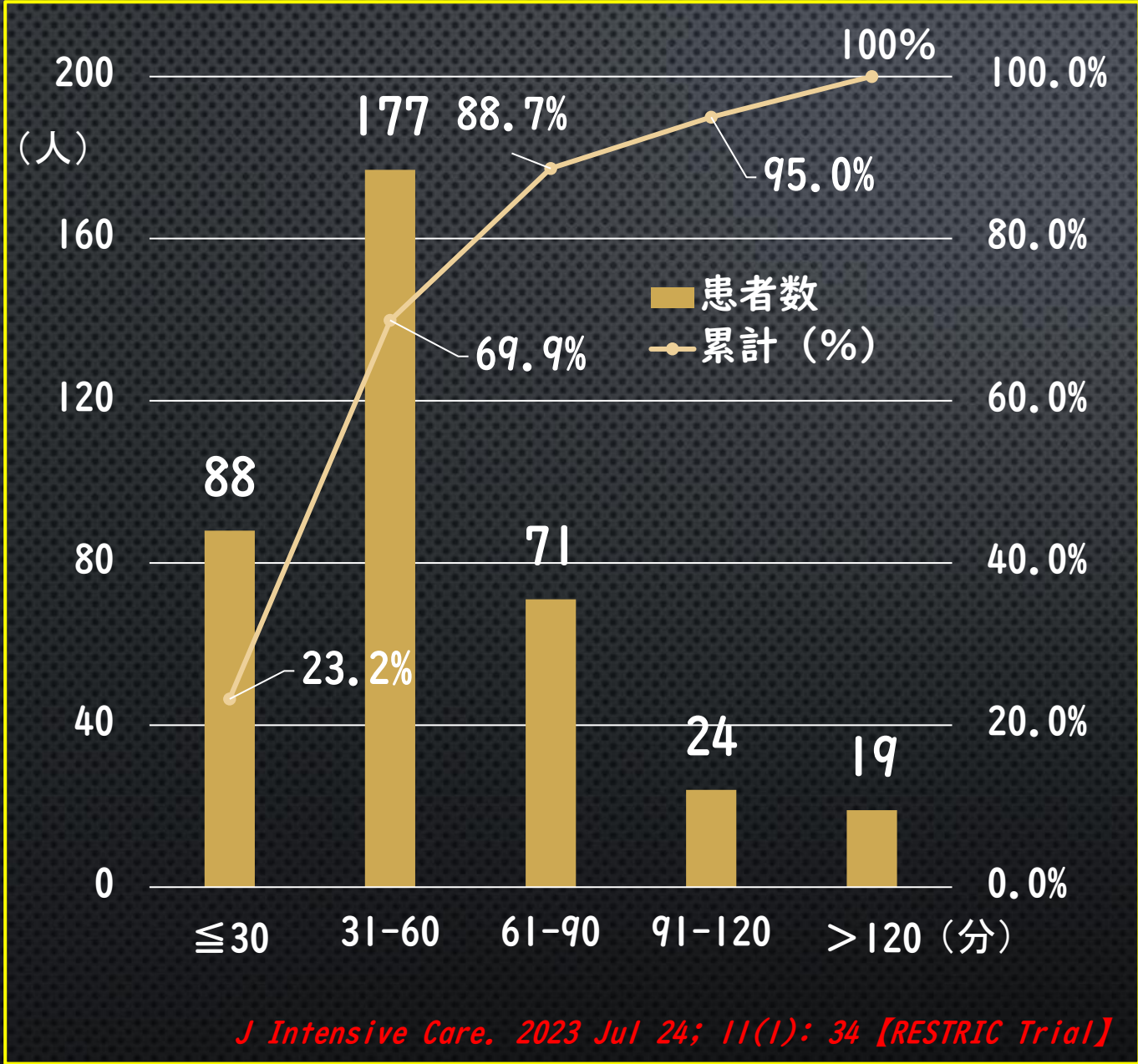
令和3年厚労省地域基盤開発推進研究事業21IA1801） 横浜市立大学 救急医学 竹内一郎

*3；横浜市の救急医療体制に関する第5次提言（平成25年3月 横浜市救急医療検討委員会）



Pre-Hospitalでの介入（輸血）？
In-Hospitalでの迅速な介入のための
在庫管理？

輸血医療を実施した外傷患者の搬送時間（分）



日赤供給施設
102カ所（緊急性を有する医療機関に60分以内
に供給可能となるよう設置）_令和2年度

医療機関への供給時間（実績）
（日赤供給施設→医療機関）

供給時間	%
≤ 30min	44.4%
31 min – ≤ 60min	45.4%
61 min – ≤ 90min	8.0%
91 min – ≤ 120min	1.8%
121 min ≤	0.3%

「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」総括報告書より抜粋（H19-医薬・一般-031）

緊急時においても血液センターからの輸血用血液到着までの時間が60分を超えるような施設が存在した。

輸血部調査において、緊急時でも約半数の施設では血液センターからの輸血用血液搬送に30分以上要し、60分以上かかると回答した施設も15施設存在した。 救命救急センターの調査においても、 輸血到着までに時間がかかり治療に苦慮した経験がある施設は48.5%、緊急輸血の血液量が確保できず治療に苦慮した経験がある施設は25.4%存在した。そのような施設においては特に、血液センターと基幹病院間を結ぶだけでなく、基幹病院間の輸血オンラインネットワークの必要性があるとの回答が多かった。

研究代表者(所属機関)

稲田 英一(順天堂大学 医学部麻酔科学・ペインクリニック講座)

PAS置換冷蔵血小板（Cold-stored platelets）の導入意義

冷蔵保存により、

- ✓ 血小板が活性化され、接着能、凝集能及び凝固強度が上昇することで急速な止血を得られる可能性が示唆され、（大量）出血による凝固止血障害を来している患者において、より急速に輸血後の止血が得られ、患者救命率の向上に寄与する可能性がある。
- ✓ 血小板製剤における混入細菌増殖抑制により、細菌スクリーニングや病原体低減化を含む混入細菌対策を省略できる可能性がある。

有効期間の延長（最大採血後14日間：日本での現行3日間；採血日を0日とする）、

- ✓ 有効期間延長によって、治療的投与を目的（手術用血液、外傷症例、予防的投与患者の出血時など）として、冷蔵血小板製剤を医療機関の院内在庫として管理することが可能となり、緊急時（大量出血患者や手術室での初動等）における迅速な投与を可能とし、患者救命率の向上に寄与する可能性がある。
- ✓ 振盪保存を必要とせず、患者病院到着前に、受傷現場や、救急車（ドクターカー）内において輸血できる可能性がある。
- ✓ 各医療機関で、血小板製剤をある程度、院内在庫として持てれば、血液センターから医療機関への緊急搬送の機会が減少する可能性がある。

PAS置換により、

- ✓ ABOマイナー不適合輸血による溶血反応や輸血副反応の減少
- ✓ ABO 非適合血小板を輸血する際の柔軟性の向上



止血剤の位置付け（米国）

手術や処置に関する「戦術」については、術式の創意工夫や新しいデバイスの開発などにより変化し、状況に応じた多彩な手法が存在する。一方、「戦略」は人、物、技術の管理であり、限られた時間経過のなかでの意思決定も含まれる。「戦略」に標準化はなじまないが、その展開には一定の理論が存在する。

Preventable trauma death (防ぎ得た外傷死)

重症外傷における死亡の50%以上は24時間以内に発生する。
急性期死亡の30～40%は大量出血に起因する。



外傷診療ではいかに出血を制御するかが重要

外傷診療における出血の制御するには

止血

輸血



冷蔵PAS-PCの解析 (血小板凝集塊)

- 冷蔵PAS-PC (65%T-PAS+)は、冷蔵PCでの問題点である凝集塊発生を抑えることができるか？

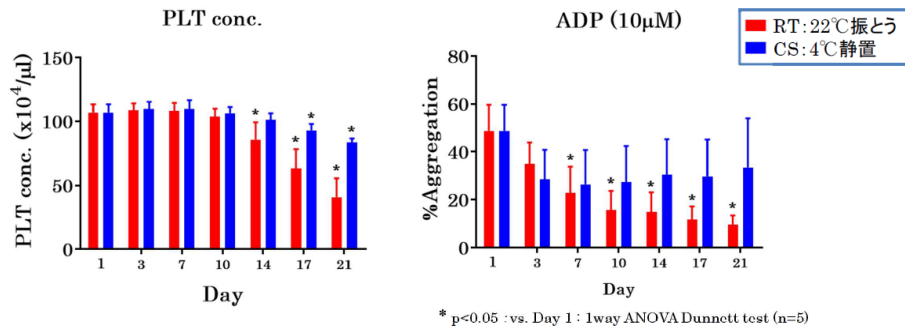
・RT
22℃振とう
・CS
4℃静置

	Day1	3	7	10	14	17	21
PC-RT	無	無	1/5 (1mm)				
PC-CS		無	無	4/5 (4mm↑)	4/5 (4mm↑)	5/5 (4mm↑)	5/5 (4mm↑)
PAS-RT	無	無	無				
PAS-CS		無	無	無	無	無	無

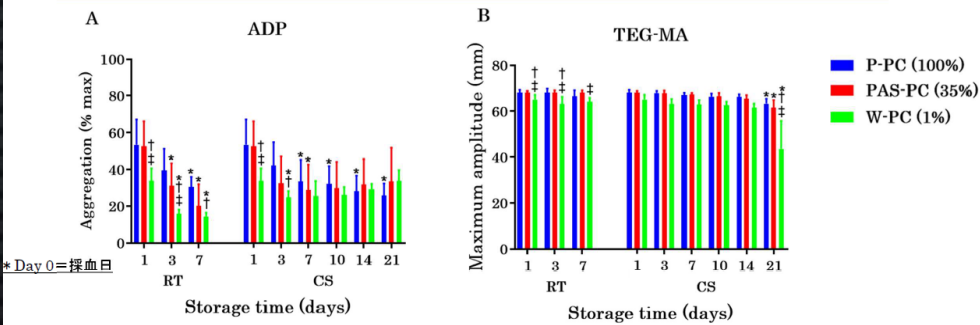
凝集塊発生本数 / 全本数 (n=5) 、(最大サイズ)

冷蔵PAS-PCの解析 (血小板濃度・凝集能)

- 冷蔵PAS-PC (65%T-PAS+)は、冷蔵PCでの問題点である血小板濃度の低下を抑えることができるか？また、止血能関連項目は長期間維持されるのか？



結果 (止血能関連)



○A (冷蔵): Day 21まで、室温Day 3程度の値を維持し、3群間に著しい差はなかった。
○B (冷蔵): Day 14まで維持され、3群間に著しい差はなかった。

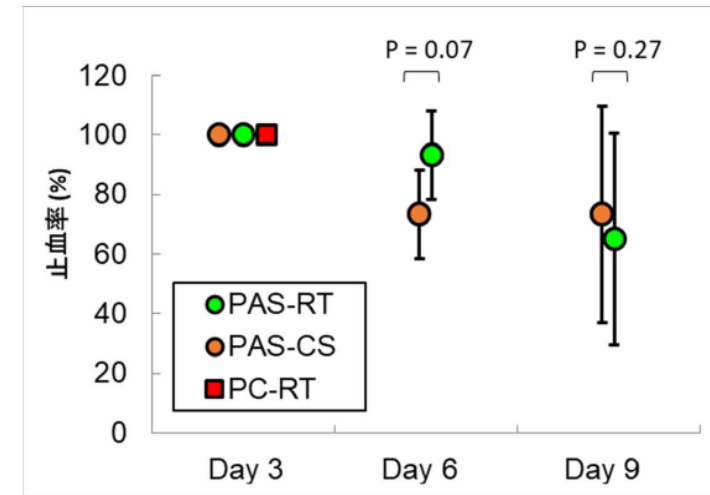
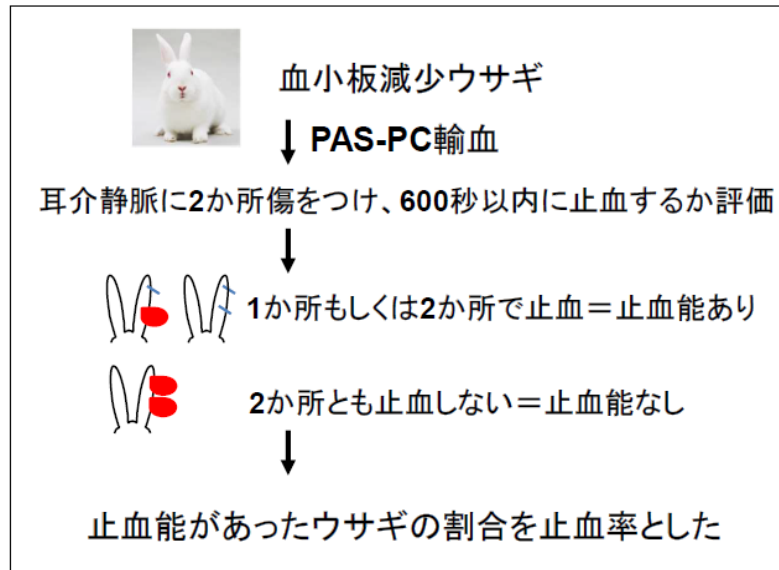
中央血液研究所での開発研究

血漿を血小板保存液に置換した血小板製剤の冷蔵保存時の品質
小池 敏靖ら. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 64. No. 6 64 (6) : 726—732, 2018

Hemostatic function of cold-stored platelets in a thrombocytopenic rabbit bleeding model; Nogawa.M, et al. Transfusion, Vol62:2304-2313, 2022

薬物誘発性血小板減少ウサギ出血時間測定モデル

- 冷蔵保存と室温保存の止血能をウサギモデルで比較した。



- 化学療法によって高度血小板減少を誘導したウサギを用いた、耳介静脈切断による軽度出血モデルでは、冷蔵保存と室温保存でのPAS-PCの止血能はほぼ同等であった。

免疫不全マウス大量出血モデルの開発とヒト血小板の止血効果 (研究開発部 基礎製剤チーム 野川誠之)

大量出血合併急性血小板減少マウスモデルの構築とヒト血小板製剤による止血効果の検証
(第71回日本輸血・細胞治療学会 (幕張), 33rd Resional congress of the ISBT, (Sweden))

動物モデル作成にあたり目標とした臨床病態

手術中に大量出血 (3000 ml以上) を呈し,
輸液を繰り返して生じた血小板減少/易出血の病態

実験①

野生型マウス(ICR)

出血量/輸液量
の決定



実験③

血小板減少NSGマウス

ヒト冷蔵血小板投与



実験②

免疫不全マウス(NSG)

ヒト血小板輸血可能な
「大量出血+血小板減少」
モデルマウスの完成

ICR : Crl CD1 mouse

NSG : NOD.Cg-PrkdcscidIl2rgtm1Wjl /SzJ

(慈恵医大動物実験委員会 承認番号2020-058)

東京慈恵会医科大学
麻酔科

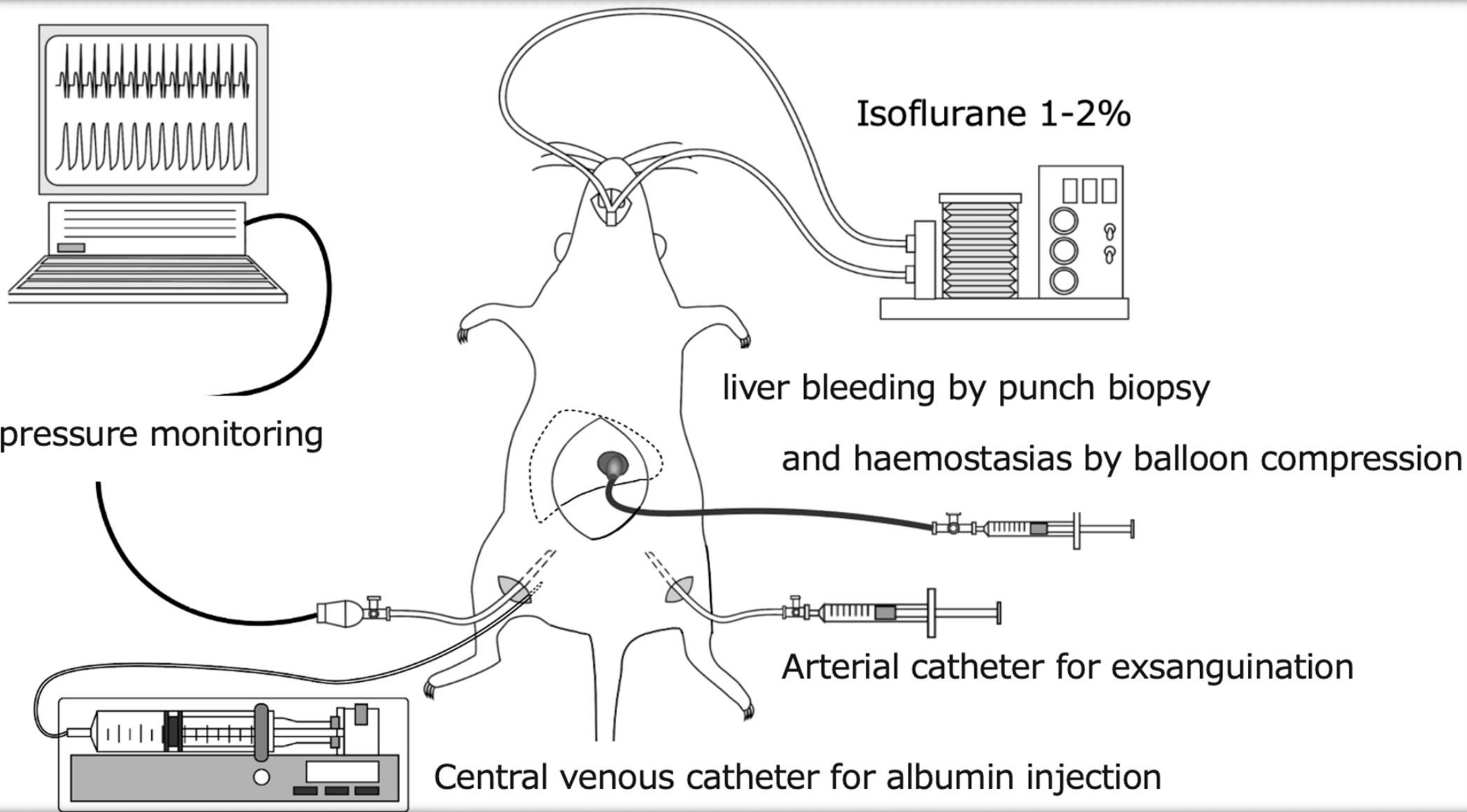
内山敬太先生

木田康太朗先生

輸血・細胞治療部

佐藤智彦先生

方との共同研究



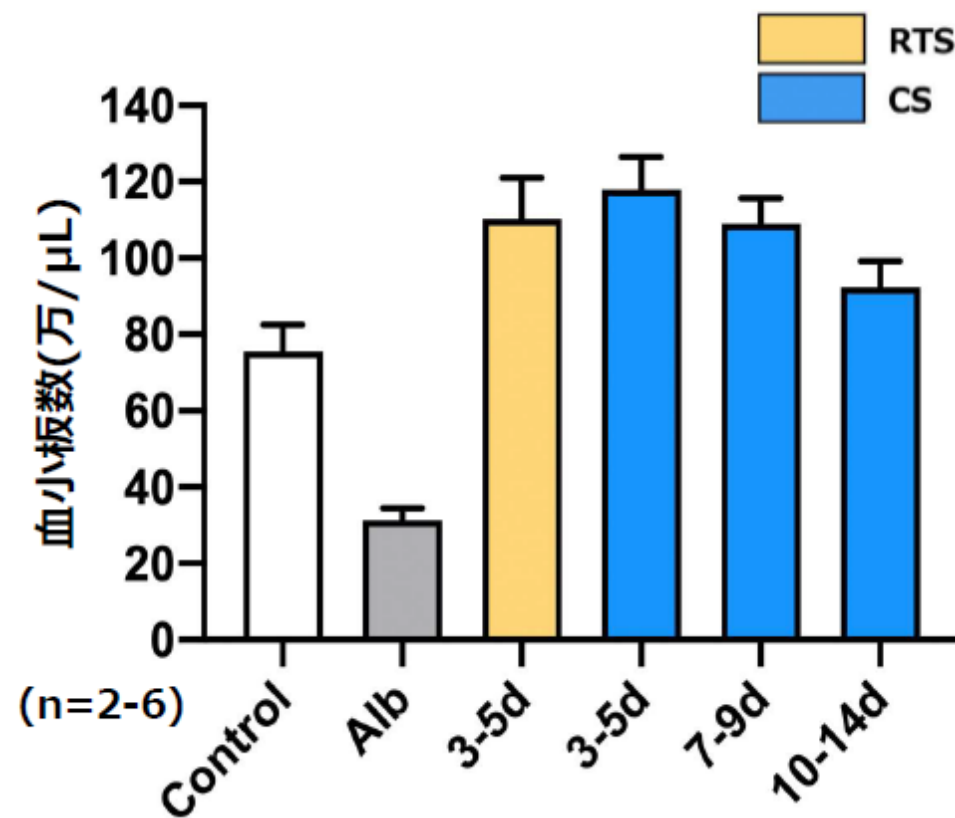
結果3：冷蔵PAS-PCの止血能の検証

冷蔵(CS) PAS-PCの投与

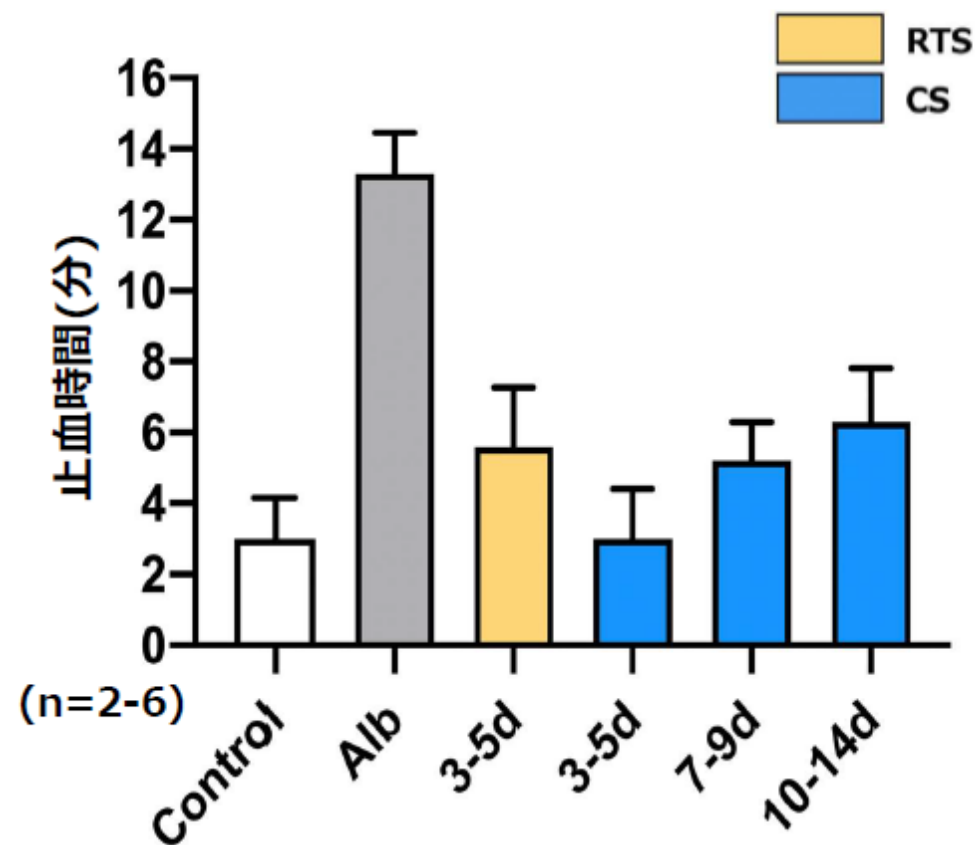
採血後 3-5日, 7-9日, 10-14日の冷蔵PAS-PC

RTS: Room Temperature Storage

CS : Cold Storage



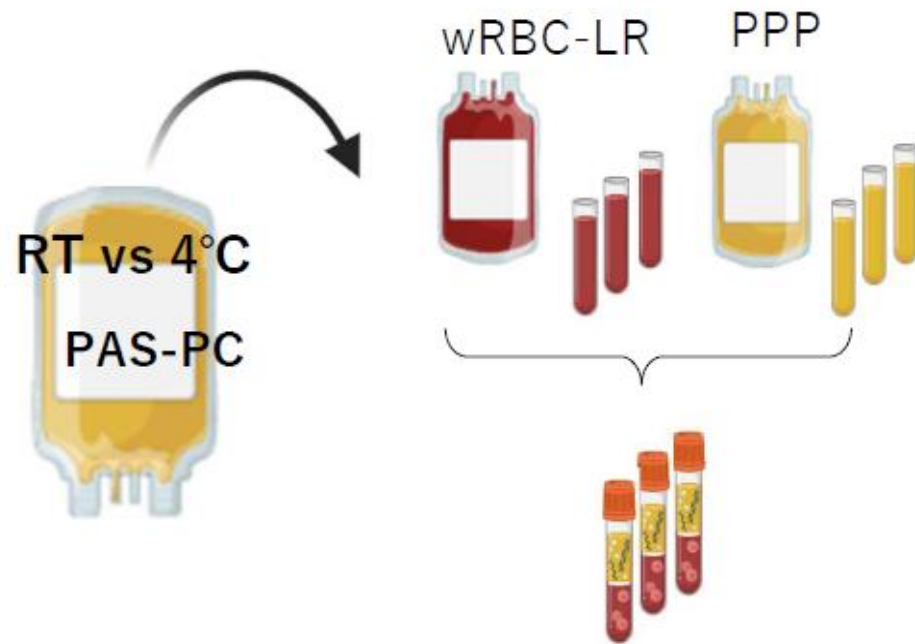
止血後の血小板数は
冷蔵と常温PAS-PCで同等



保存期間が長い冷蔵PAS-PC
では止血時間が長い傾向

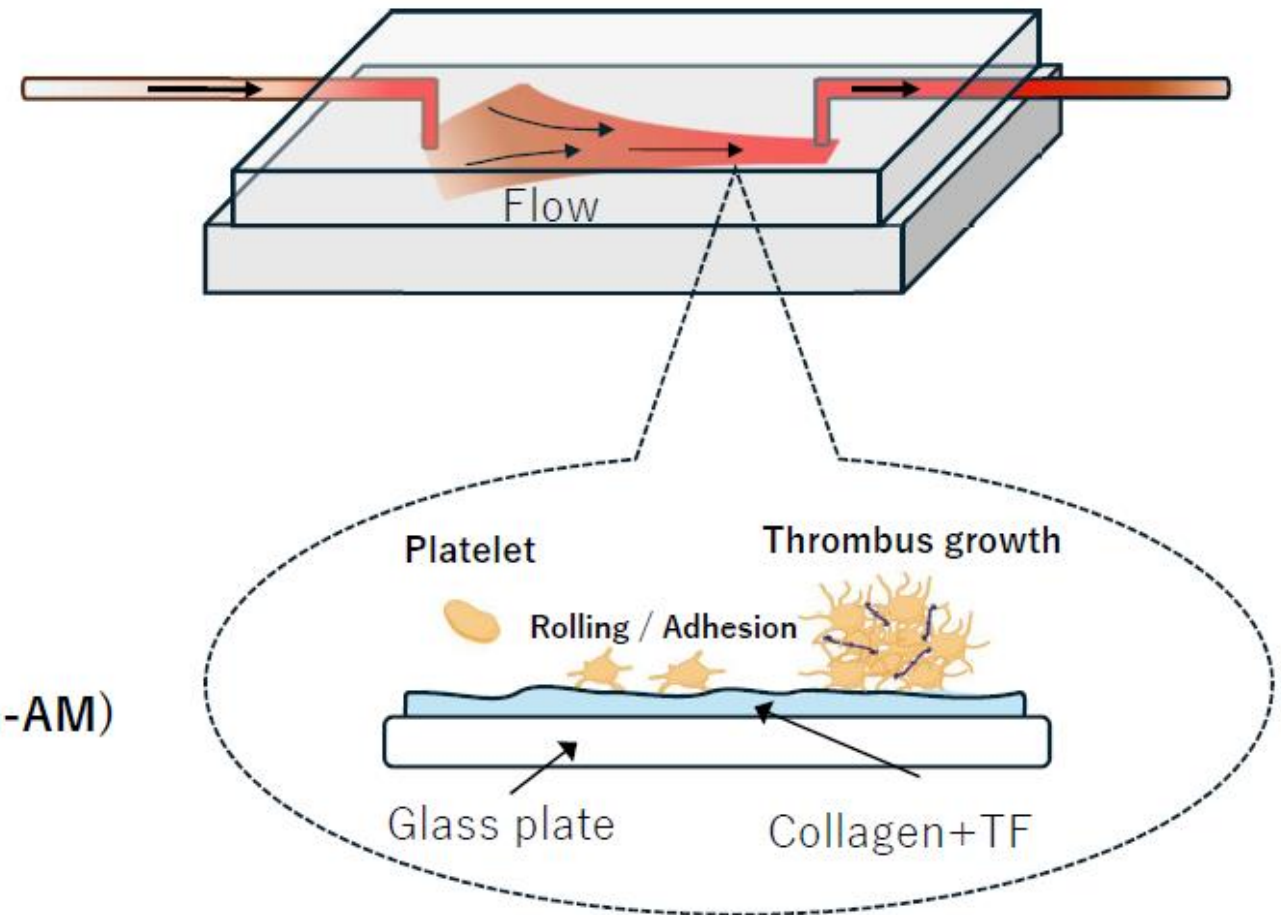
Reconstituted blood samples

- Type O RBC-LR
- Type AB PPP (FFP-LR)



- Final platelet count : $15 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (Calcein-AM)
- Hct : 約35-40 %
- 3 mM Ca^{2+} / 1.5mM Mg^{2+}
- AF647-Fibrinogen

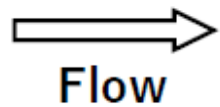
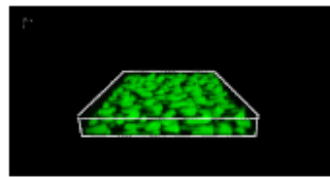
ずり応力に勾配がかかるように設計
⇒様々なずり応力状況が再現できる



3D image analysis of platelet-fibrin thrombus formation on collagen-tissue factor surfaces under high shear rate conditions (1500 s^{-1})

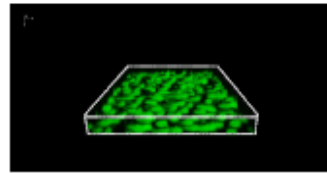
Platelet

Day 3

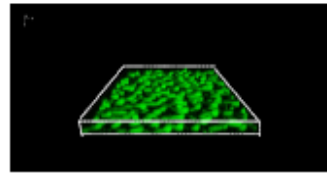


RT

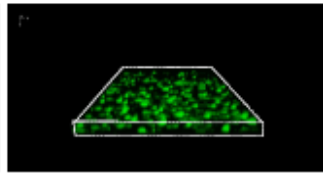
Day 5



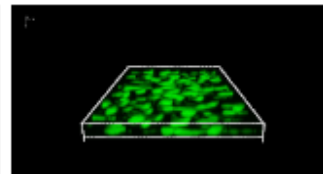
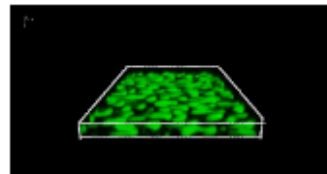
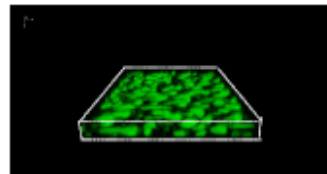
Day 10



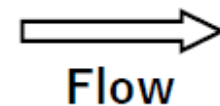
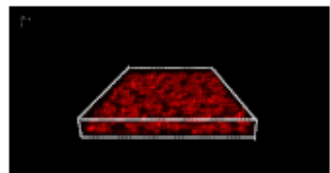
Day 14



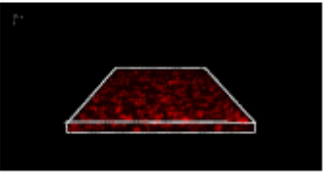
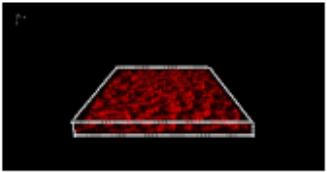
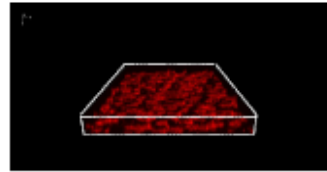
4°C



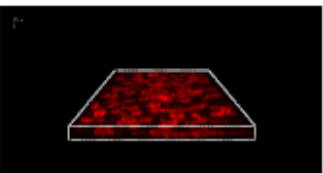
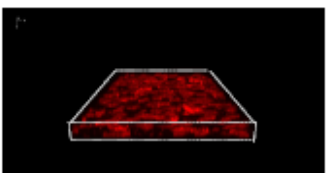
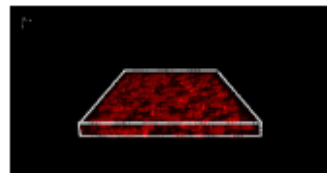
Fibrin(ogen)



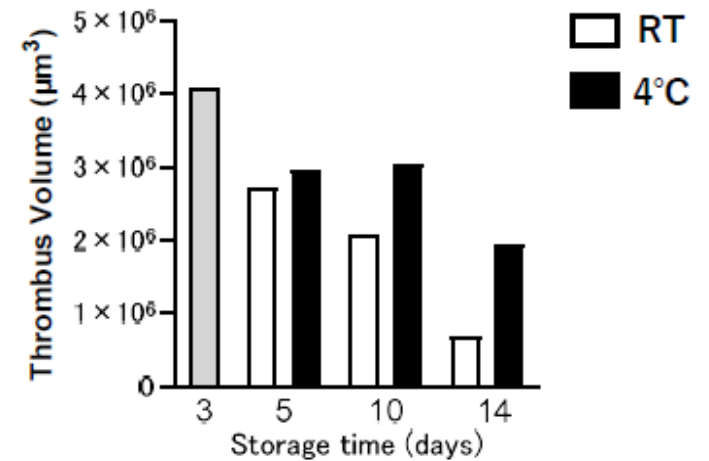
RT



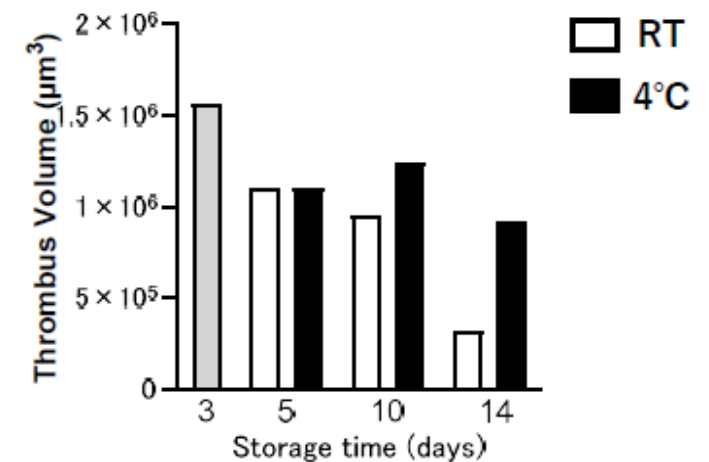
4°C



Platelet



Fibrin(ogen)





ご清聴ありがとうございました。