Impact of donor epidemiology and screening strategies on the safety of blood and plasma for fractionation

Yoshihiko Tani, MD, PhD

Japanese Red Cross Osaka Blood Center

March 03, 2017

Blood and Law

Blood and Blood components
Plasma derivatives (Alb, IVIG.etc) = **Prescription Drugs**
Specified Biological Products

◆ **AS PRESCRIPTION DRUG**

Pharmaceuticals and Medical Devices Act
- GMP, GQP, GVP...
- Quality Management System
- Risk Management Plan

Pharmacovigilance is implemented to blood components

↓

Haemovigilance

◆ **AS SPECIFIED BIOLOGICAL PRODUCTS (Human Blood)**

Law Concerning Securing Stable Supply of Blood Product (Blood Law)
- Minimum Requirements for Biological Products
- Standards for Biological Materials

Blood Service and Regulation

National Government (Ministry of Health, Labour and Welfare)

Policy Making	Authorization
• Promotion of Blood donation • Domestic demand/supply of blood • Promotion of appropriate use • Secure stock of source plasma	• Blood collection • Manufacturing of blood components • Marketing

Approvals
Licensing
Statutory

Assessment

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

Regulation Review	Post-Marketing Safety Measure

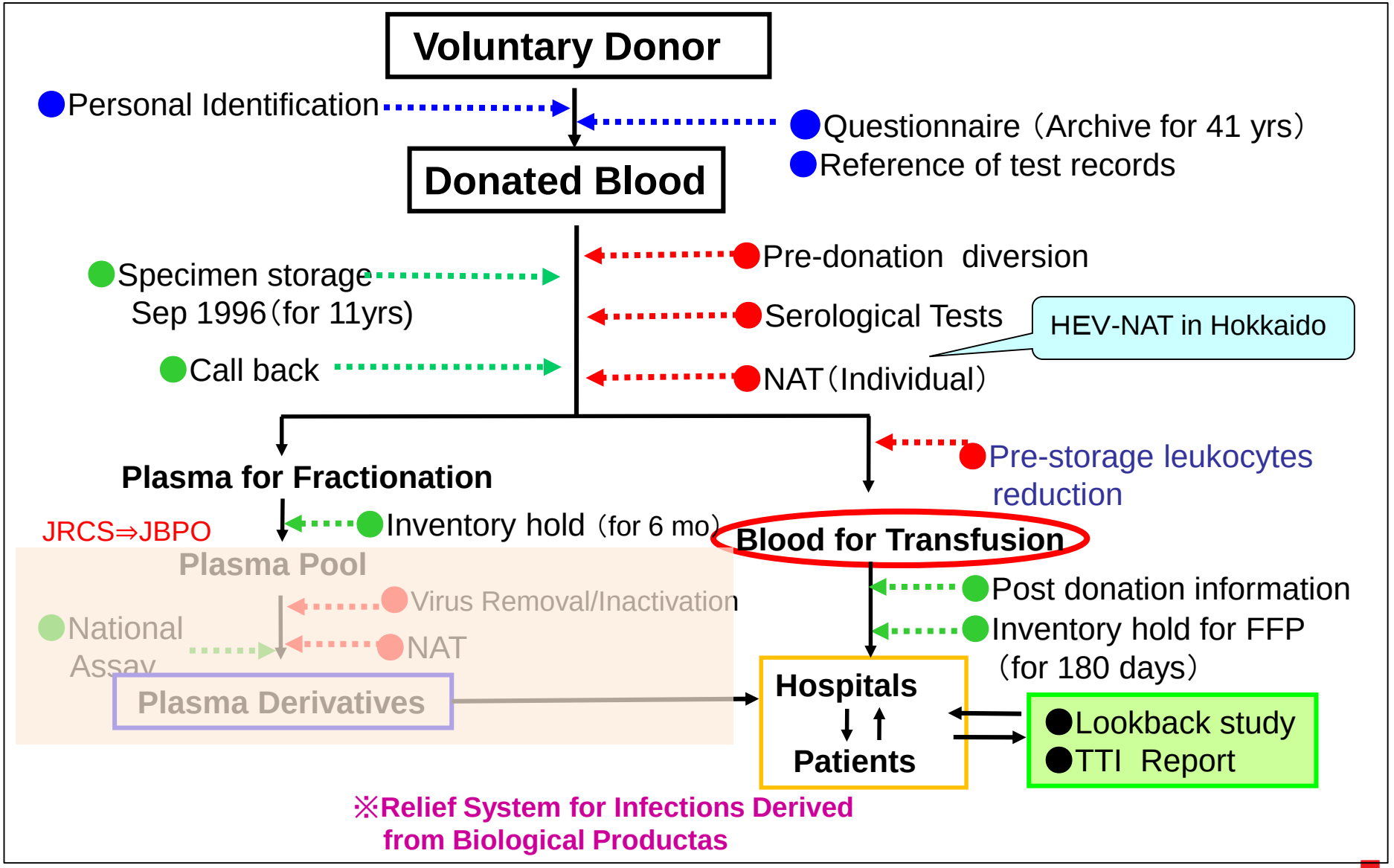
Supervision

Application, ADR reports

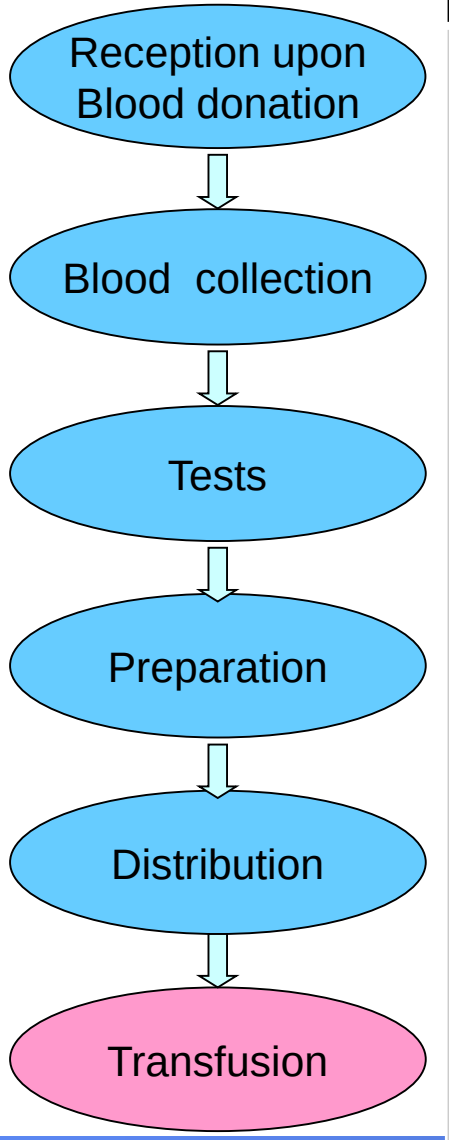
Blood Establishment (Japanese Red Cross Society)

Regional Blood Centers		Block Blood Centers	Blood Service Headquarters
Blood collection	Distribution	Manufacturing (testing, preparation)	Marketing Authorization Holder in charge of manufacturing

Blood Safety Measures



Measures to Ensure Safety of Blood Supply



Safety Measures	Target Pathogens
ID confirmation, Interview, Questionnaires	bacteria, WNV, Malaria, vCJD, Chagas, etc
Thorough skin disinfection Diversion of initial blood	Resident skin bacteria
Serological testing／NAT for for pathogens , ALT	HBV, HCV, HIV, HTLV-1, Syphilis,B19/ HBV,HCV,HIV
Leukocytes reduction prior to storage	bacteria such as Yersinia enterocolitica
Inventory holds(fresh frozen plasma) : 6 months	
Collection of information on adverse reactions/infections Retrospective surveys	Information on infections of blood donor

Screening of blood donations

1. Serological Test（CLEIA）

HBsAg
HBcAb*
HCV-Ab
HIV-1/2-Ab
HTLV-1-Ab
TP-Ab
ParvoB19-Ag
(selective CMV-Ab)

Criteria for HBcAb and HBsAb		HBcAb	
		C.O.I.<1	**1<C.O.I**
HBsAb	200mIU/mL<	eligible	eligible
	<200mIU/mL	eligible	**ineligible**

(since Aug.2012)

2. Individual NAT (since Aug.2014)

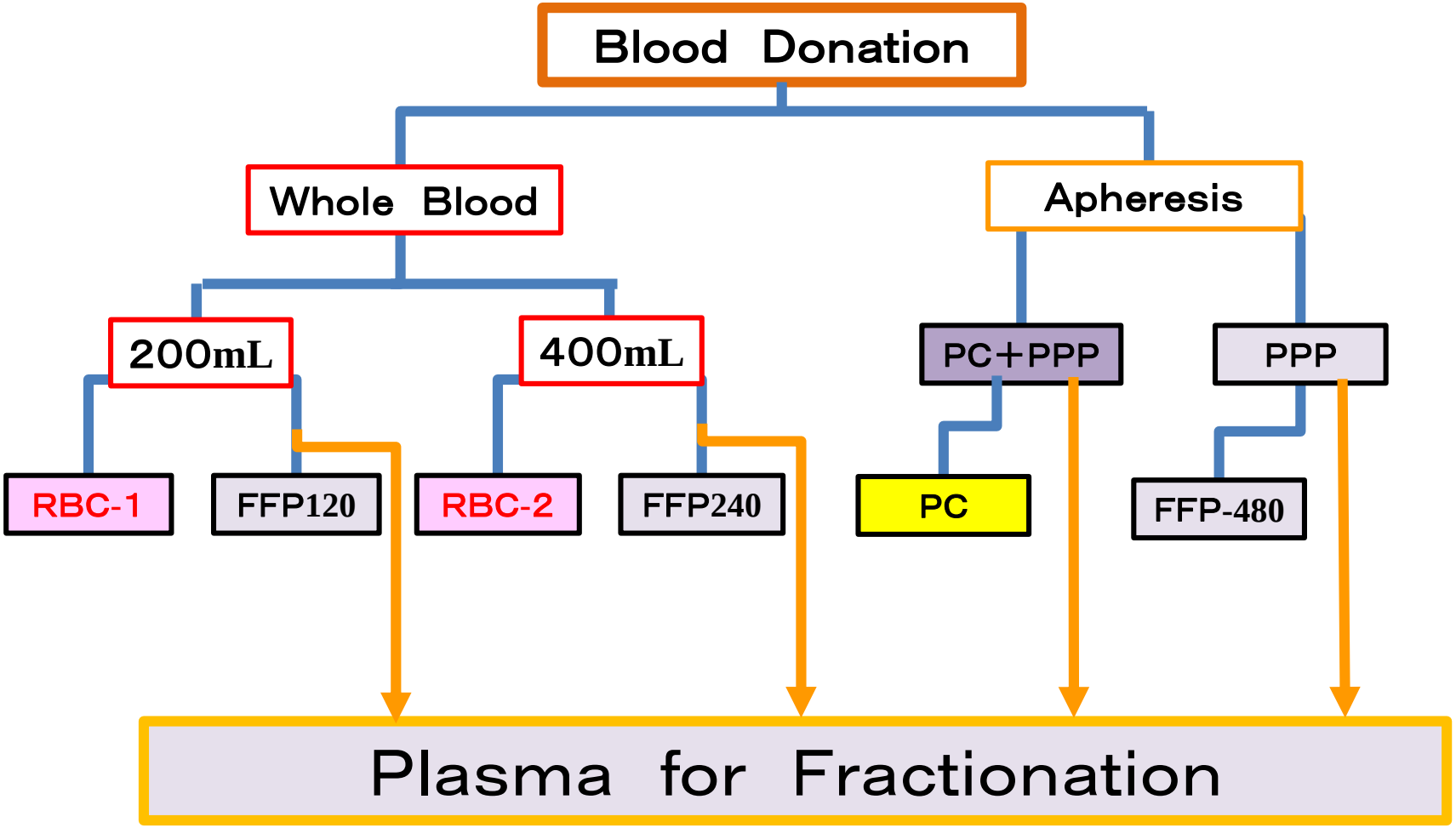
HBV,HCV,HIV
(investigational HEV
:Exclusive in Hokkaido)

3. Biochemical test

ALT (Ineligible above 101 IU/L)

4. Blood type

ABO typing, Rh typing
Irregular antibodies
(HLA typing)


Blood Donation
Whole Blood
Apheresis
200mL
400mL
PC+PPP
PPP
RBC-1
FFP120
RBC-2
FFP240
PC
FFP-480
Plasma for Fractionation

FFP (Fresh Frozen Plasma)

- **FFP 120mL, 240mL from Whole Blood**

  Prepare within 8 hours after collection

- **FFP 480mL from Apheresis**

  (PPP: Platelet Poor Plasma)

  Prepare within 6 hours after collection

Plasma for fractionation

- **Category C (for coagulation factors)**

  Fibrinogen, FVIII, FIX, etc

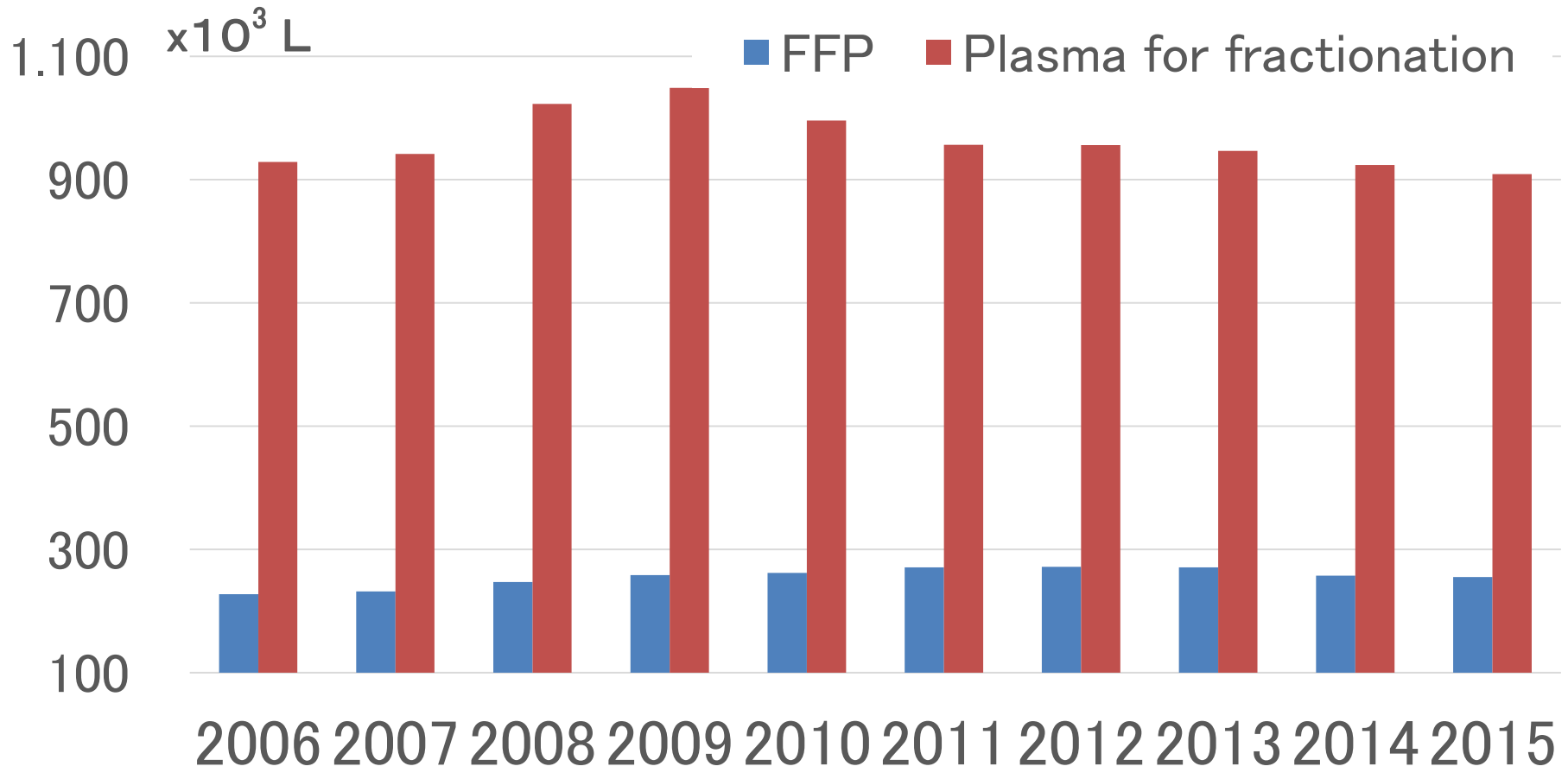
  good for 1 year after collection

- **Category N (for non-coagulation factors)**

  Albumin, γ-globulin, etc

  good for 4 years after collection

Annual Changes in volume of Plasma



JRCS Tracing System

- Haemovigilance: Since January 1993
- Medical Representatives nationwide: 150 persons

- Repository Samples: Since September 1996
  6 mL, frozen, 11 years

- **Nucleic amplification tests**:
  Target viruses: HBV, HCV, HIV, Parvovirus B19, HEV, CMV, HTLV-1, Dengue etc.

- **Storage of source plasma and FFP**: Source plasma; since July, 2000
  for 6 months FFP ; since Jan. , 2004

- Serological tests
- Microbiological tests

Specimen Storage:

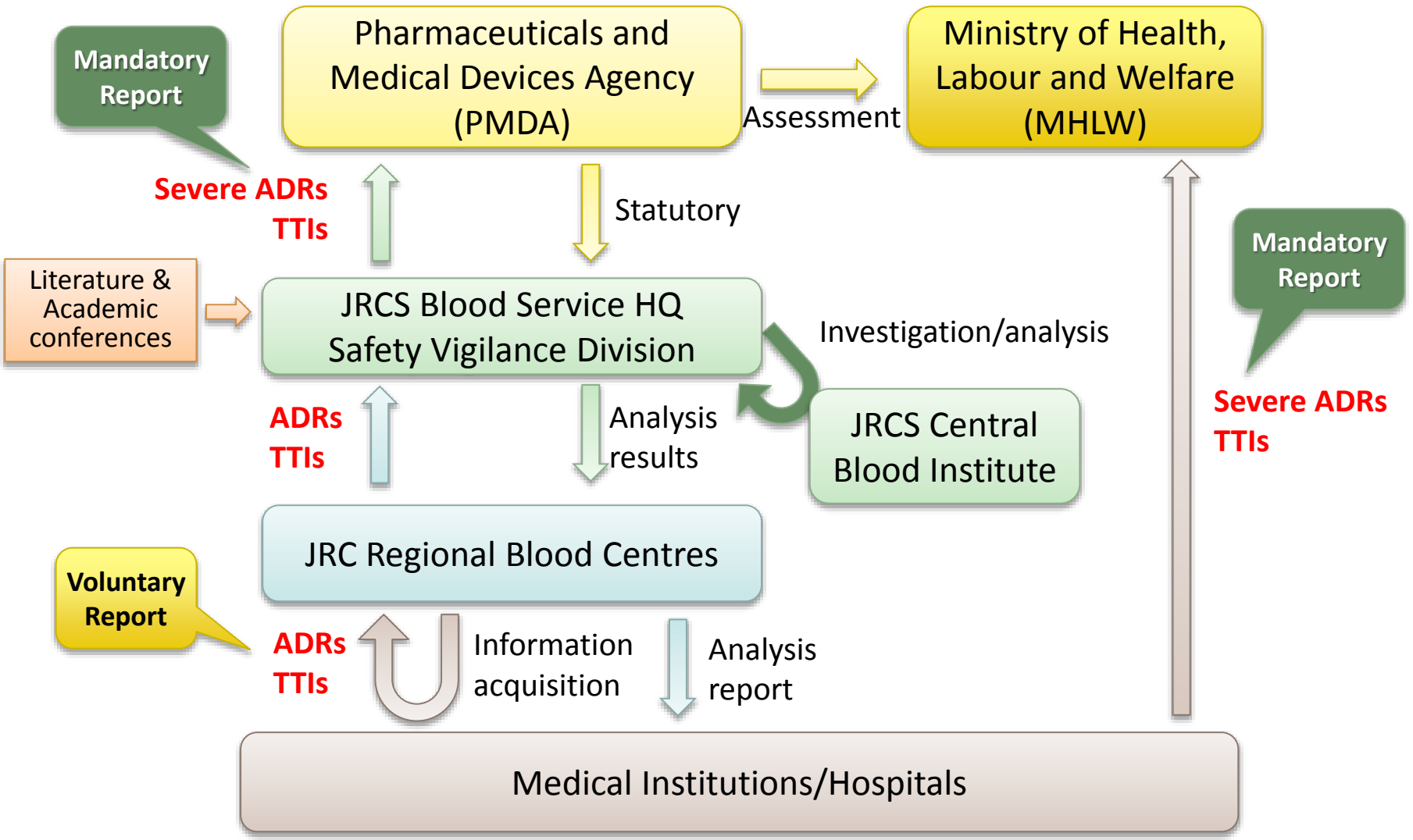
minus 30 ℃

for period of 11 years

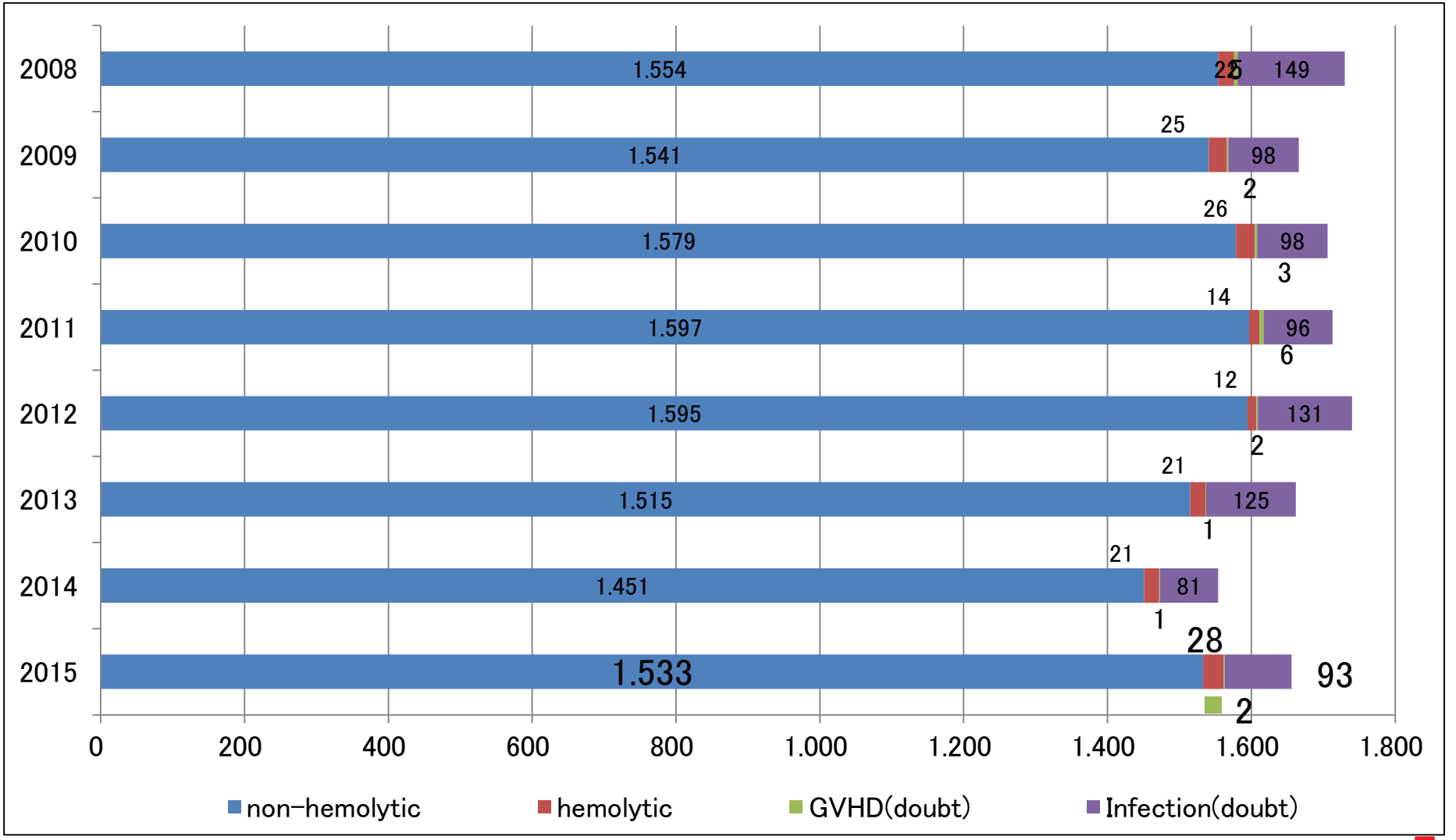
(10 years + 1 years)

7
6
5

Flow of Transfusion ADR case reporting



Transition of the number of adverse reactions and infectious diseases



Descriptions of tests for adverse reactions and infectious diseases

(1) **Non-hemolytic adverse reactions**

- anti-HLA antibody
- anti-platalet antibody
- anti-granulocyte antibody
- anti-plasma protein antibody
- Plasma protein deficit

(2) **Hemolytic adverse reactions**

- ABO group and irregular antibody

(3) **Bacterial infection**

- Blood culture test
- Bacterial identification test
- Endotoxin quantification test

(4) **Viral infections**

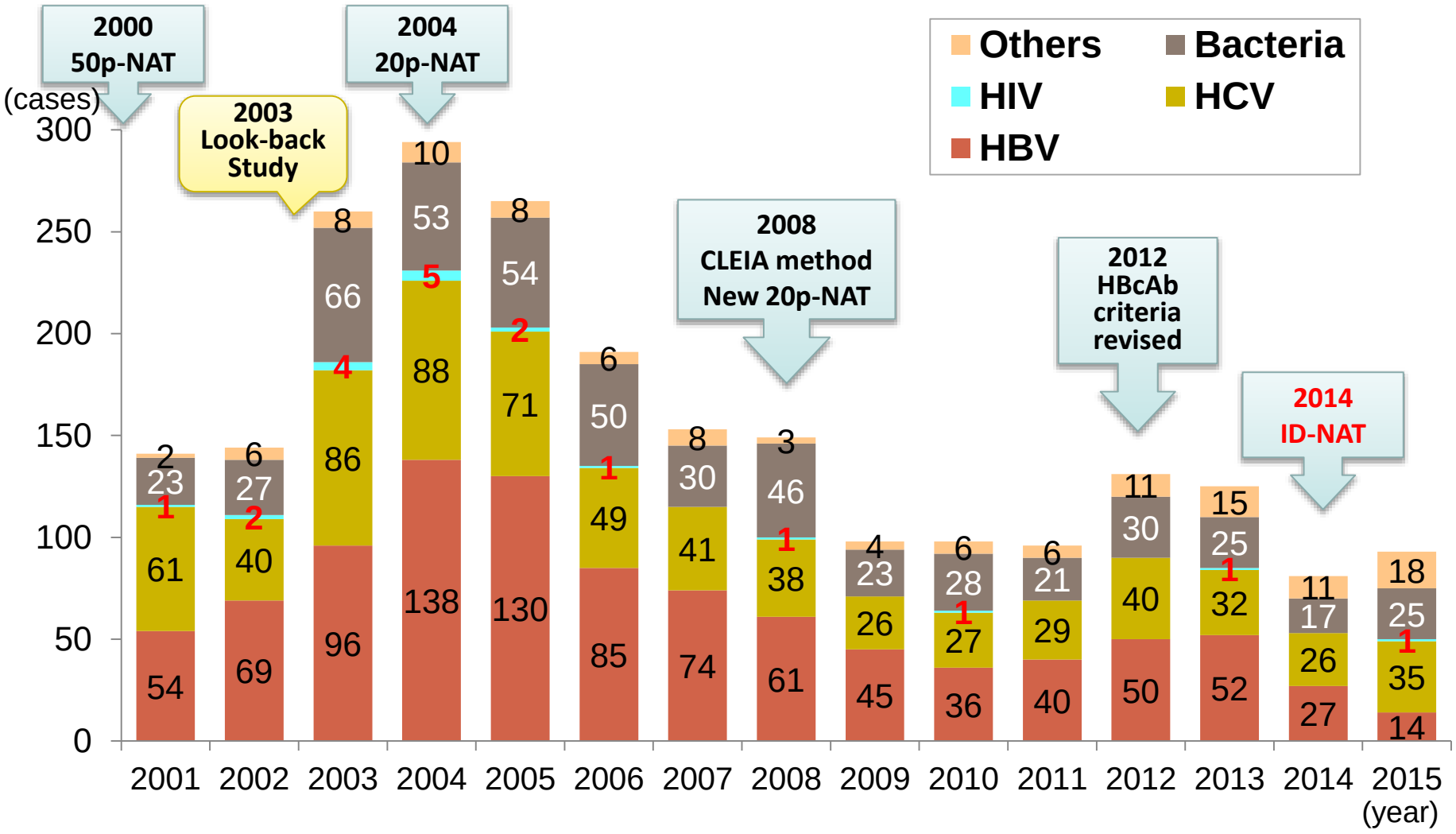
- NAT
- Serological test

(5) **Post-transfusion GVHD**

- Micro-satellite DNA test
- Chimerism test on recipient blood

TT-Viral Infections

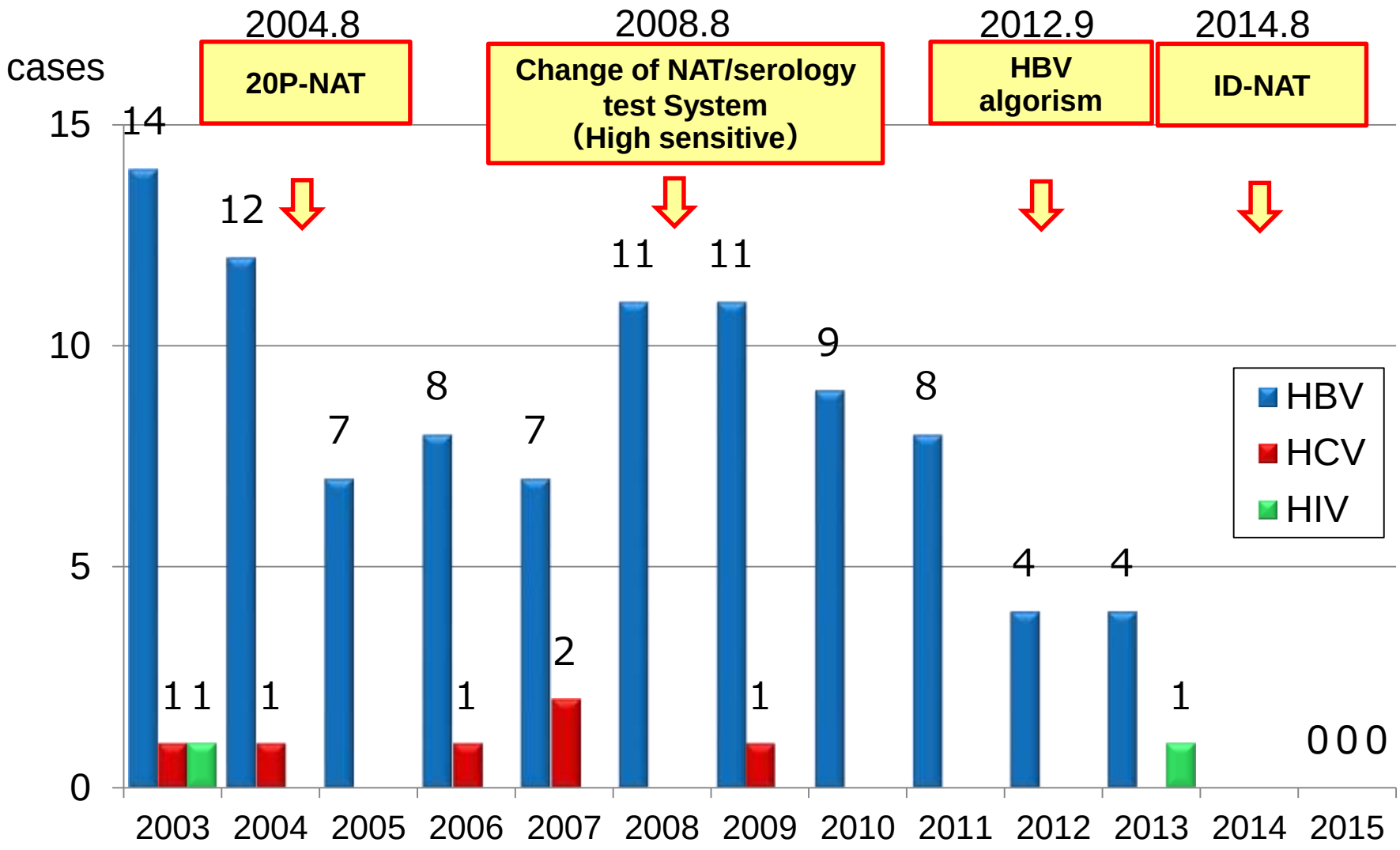
Annual changes in the number of suspected TTI reported cases



Information sources for confirmed TTI cases (2004-2015)

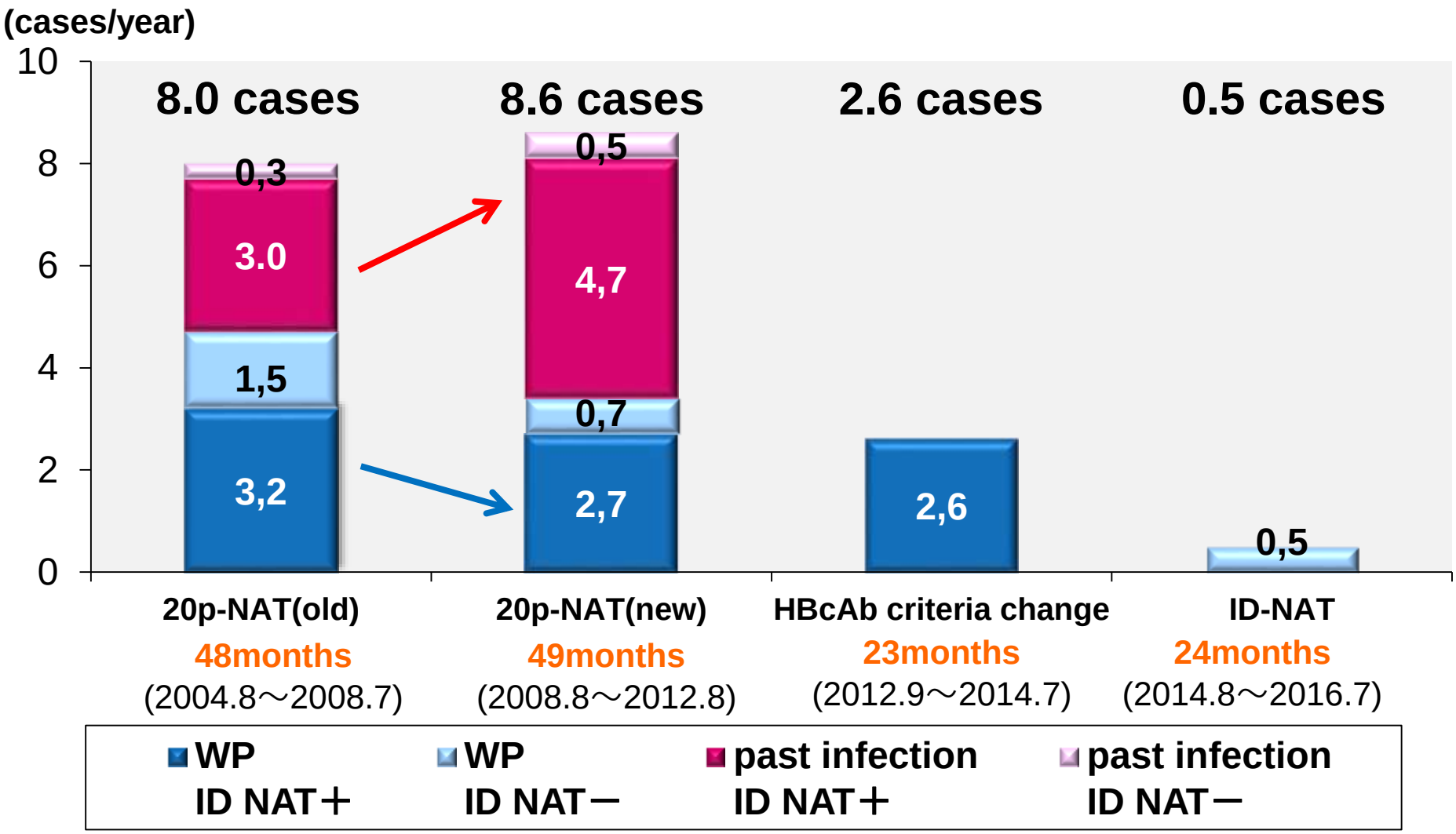
HBV	96	Report from medical institution Look back, Follow-up research etc.	52 44
HCV	7	Report from medical institution Look back, Follow-up research	3 4
HEV	19	Report from medical institution Look back / Post-donation information	7 12
HAV	1	Post-donation information	1
HIV	1	Look back	1
H.Parvovirus B19	6	Report from medical institution	6
Bacteria	12	Report from medical institution	12

Transition of the number of TTI in Japan (donation year)



● The number of cases derived from the same donated blood is excluded.

Annual TT-HBV confirmed cases by screening method and infectious status of donors

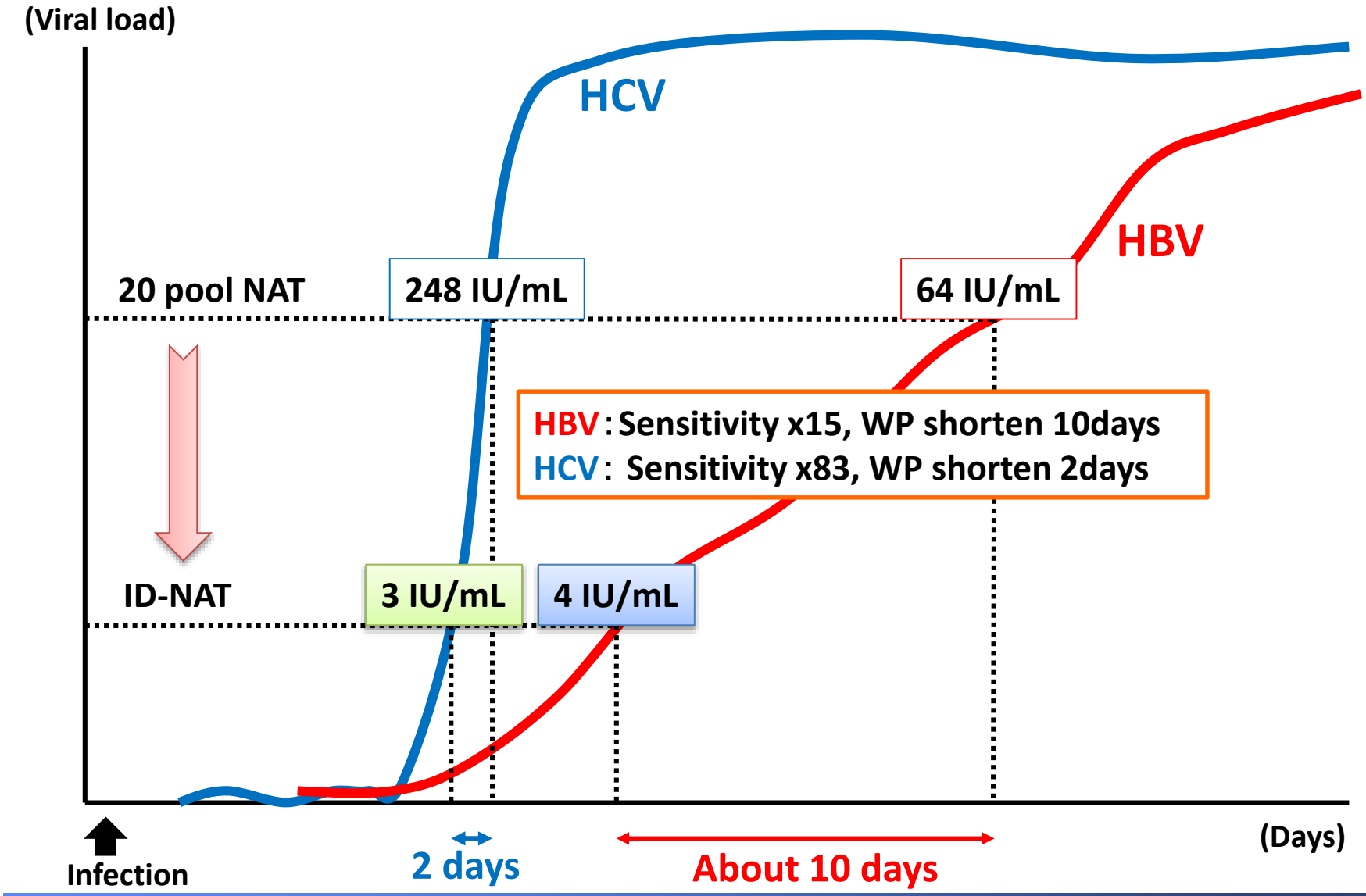


95%LOD NAT screening

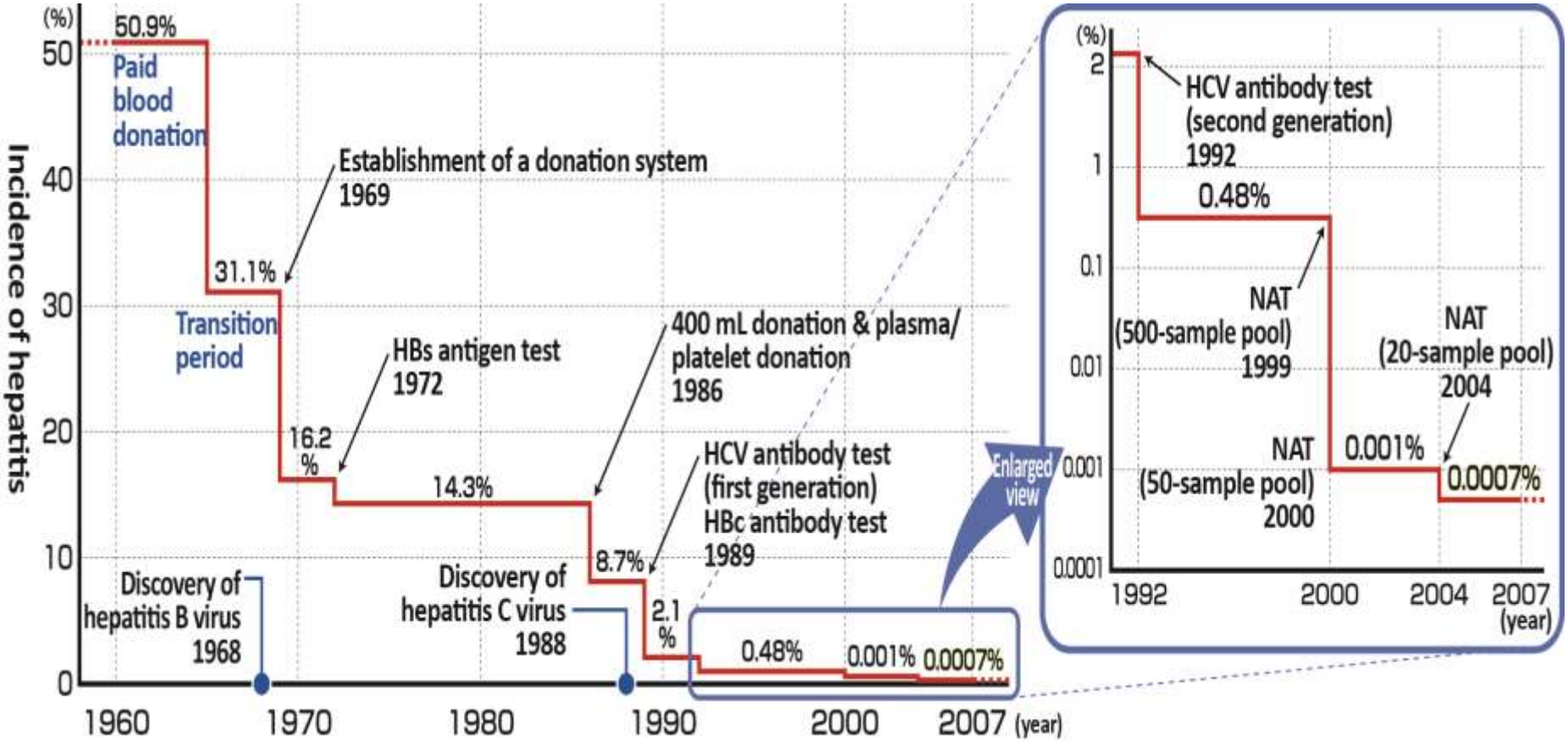
	LOD (IU/mL)*		Sensitivity ratio
	20P-NAT 2014.7.31 before	ID-NAT 2014.8.1 after	
HBV	64	4.3	15
HCV	248	3.0	83
HIV-1	836	18.0	46
HEV	1020**	7.9	129

＊Attached document　　＊＊in-house PCR by Hokkaido BBC

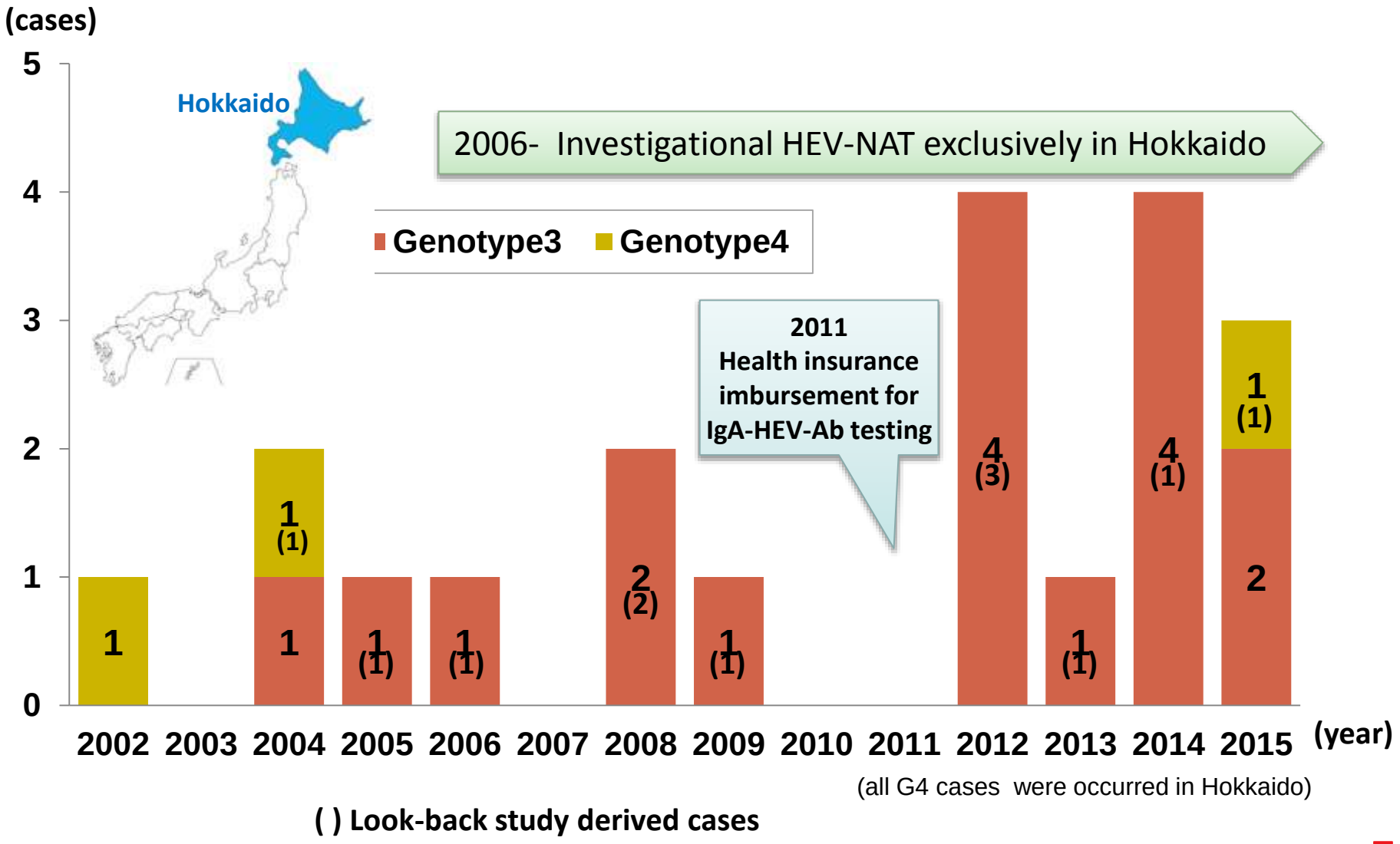
Viral load, LOD of NAT, and window period



Incidence of Post -Transfusion Hepatitis



Annual changes of TT-HEV cases



Summary of TT-HEV cases

- **20 cases in 14 years**
- **from medical institutions: 8, look-back study cases: 12**
- **Genotype 3: 17 cases, Genotype 4: 3 cases (only in Hokkaido)**
- **Recovered with seroconversion: 15 cases**
- **Persisted viremia: 5 cases** (transplantation, hematological disorder)
- **ALT > 1000 IU/mL : 2 cases**
- **No fulminant or fatal cases**
- **Ribavirin: effective**
- **Blood donors : early phase of infection without HEV-Ab**
- **Infection rate : 50%**

(calculated from TT-HEV cases and look-back study in Hokkaido)

TT-Bacterial Infections

Safety measures for bacterial infection

- Donor interview（dental treatment, diarrhea, etc.）
- Skin disinfection
- Diversion Pouch (to remove very first flow containing skin bacterial flora) *2006-2008 gradually started*
- Leukoreduction（to remove bacteria such as *Y.enterocolitica* from RBC component） *started in 2007*
- Shortest shelf life (**4 days for PLT, 21 days for RBC**, including collection day)

  ：Use the unit with low bacteria concentration
- Visual inspection of Platelet for swirling before delivery and at transfusion site

Transfusion transmitted bacteria cases

	Before diversion pouch/leukoreduction		**For 10 years after diversion pouch/leukoreduction**	
RBC	3cases (0)	*B,cereus* *Y.enterocolitica*×2	**0cases (0)**	
PLT	2cases (2)	*S.pneumoniae* *S.aureus*	**9cases (0)**	*S. Pneumoniae* *S. Dysgalactiae ssp. Equisimilis x 3* *S. Agalactiae* *S. pyrogenes* *S. Aureus x 2* *S. marcescens* *E. coli*

Year	component	Days incl. collection	Detected bacteria
2008	IR-PLT-LR	4	*Staphylococcus aureus*
2008	IR-PLT-LR	4	*Streptococcus dysgalactiae ssp. Equisimilis*
2009	IR-PLT-LR	4	*Serratia marcescens*
2009	IR-PLT-LR	3	*Streptococcus agalactiae*
2011	IR-PLT-LR	4	*Streptococcus dysgalactiae ssp. Equisimilis*
2012	IR-PLT-LR	4	*Streptococcus pyogenes*
2013	IR-PLT-LR	3	*Streptococcus dysgalactiae ssp. Equisimilis*
2015	IR-PLT-LR	3	*Escherichia coli*
2015	IR-PLT-LR	4	*Staphylococcus aureus*

( ) : fatal case

Leaflet for visual inspection of platelets before transfusion (2008)

✚ 輸血情報　0802-111

血小板製剤の外観検査について

血小板製剤を輸血する前に外観検査として、色調の変化、凝固物の有無、バッグの破損の有無などの異常がないか確認してください。

「輸血療法の実施に関する指針」を一部改変

血小板製剤の性状

血小板製剤は、血液成分採血で採取した血小板を血漿に浮遊したもので、黄色ないし黄褐色の液剤です（色調は献血者により多少異なります）。
また、脂肪により製剤が混濁することがあります。

照射濃厚血小板「日赤」

血液センターで行っている主な外観検査

血液センターでは、献血者からいただいた血液について様々な検査を実施しています。輸血用血液製剤の検査の一つに外観検査があり、医療機関へ供給する前に外観上の異常がないか確認しています。
血小板製剤について、血液センターで行っている主な外観検査についてご紹介します。

注）「①製剤の色調」及び「②凝固物の有無」の写真は、実験的に菌を接種し、経時的な変化を観察したものであり、実際に発生した事例ではありません。

①製剤の色調

血小板製剤は、細菌に汚染されると色調が変化することがあります。

実験的に新鮮な血小板製剤に肺炎レンサ球菌（*Streptococcus pneumoniae*）を0.1個/mL接種し、数時間振とう保存した後の外観を観察しました。菌接種直後、24時間後及び48時間後の外観には変化が認められませんでしたが、72時間後には黄緑色へと変化し、菌量は10^8個/mLに達しました。96時間後には緑色へと変化し、スワーリング*の消失が認められました。

菌接種時　96時間後

②凝固物の有無

血小板製剤は、まれにフィブリンが析出したり、細菌汚染により凝固物が生じることがあります。

実験的に新鮮な血小板製剤に黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）を10^2個/mL接種し、数時間振とう保存した後の外観を観察しました。菌接種直後及び24時間後の外観には変化が認められませんでしたが、48時間後には凝固物が認められ、菌量は10^7個/mLに達しました。72時間後にも凝固物は消失することなく存在し、さらにスワーリング*の消失が認められ、菌量は10^8個/mLに達しました。

菌接種時　72時間後

*スワーリングについては裏面参照

③スワーリングの有無

血液センターでは血小板製剤の品質検査の手段の一つとして、製剤の調製時及び医療機関への出庫時にスワーリング検査を行っています。

- 長期に静置保存した血小板製剤は、pHが低下し、血小板の形態が、円盤型[注1]から偽足突出、球形化を起こし、スワーリングが消失します。このような血小板は機能の低下がみられます。
- 低温にさらされた血小板製剤は、pHの低下や凝集能の低下は認められませんが、球形化によりスワーリングが消失します。
- 細菌に汚染された血小板製剤の多くは、スワーリングが消失します。しかし、細菌によっては、菌が増殖しても外観の変化が全く認められずスワーリングも消失しない場合があります[注2]。

注1）円盤型の血小板の割合は、輸血後の生体内の生存率と相関すると言われています。
注2）平成18年度に医療機関への出庫時の外観検査（色調、凝固物、スワーリング等）が不適となった112本のうち92本について無菌試験を行いましたが、全て陰性でした。

スワーリングとは

スワーリングとは、血小板製剤を蛍光灯にかざしてゆっくりと撹拌したときに見られる渦巻き状のパターンをいい、スワーリングを目視で確認することは血小板の形態を客観的に評価する方法として国際輸血学会（ISBT）によりその有用性が認められています。

スワーリングあり

スワーリングなし

（スワーリングの動画をhttp://www.jrc.or.jp/mr/blood04.htmlに掲載しています。）

【血小板の保存方法】

血液センターでは、血小板の機能を良好に保つために、**20～24℃で振とう保存**しています。振とうしながら保存することで、pHの低下が抑えられます。
血小板振とう機をお持ちでない医療機関では、血小板製剤の品質を低下させないために納品後速やかに使用してください。

【血小板製剤の輸血前の外観検査】

輸血する前には、製剤の色調、凝固物の有無や製剤バッグの破損の有無等、外観に異常がないか確認してください。

注意）スワーリング検査の判定には、習熟が必要ですので、医療機関でスワーリングの有無を判断される場合は、十分ご注意ください。

輸血による細菌感染が疑われる症例が発生した場合には、直ちに輸血を中止して適切な処置をするとともに、使用された製剤バッグを適切に（衛生的かつ冷所）*に保管し、赤十字血液センター医薬情報担当者までご連絡ください。
また、原因究明のために、使用された製剤バッグ、患者さんの検体、さらに血液培養試験をはじめとする臨床検査関連情報等の提供をお願いします。
*輸血セットのクランプを固く閉め、輸血部門に返却願います。その後、点滴筒の上下をチューブシーラーでシール（チューブシーラーがない場合は紐子等で堅実に結紮）し、ビニール袋に入れて冷蔵保存してください。

（発行元）
日本赤十字社　血液事業本部　医薬情報課
〒105-8521　東京都港区芝大門一丁目1番3号
URL　http://www.jrc.or.jp/mr/top.html
＊お問い合わせは、最寄りの赤十字血液センター医薬情報担当者へお願いいたします。

0802

Near miss cases of bacterial contamination

FY	Facilities	Visual abnormality	Component	Days incl. collection	Bacteria/Pathogen
2012	Blood center	Swirling negative	Platelet	4	*Escherichia coli*
	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Streptococcus agalactiae*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Hospitals	Line Clogging	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
2013	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Klebsiella pneumoniae*
	Hospitals	Line Clogging	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
2014	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Lactococcus garvieae*
	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*
2015	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Citrobacter Koseri*
	Blood center	Aggregation	Platelet	4	*Lactococcus garvieae*
	Hospitals	Aggregation	Platelet	4	*Staphylococcus aureus*

Summary of the TT-Bacteria cases

- **9 cases** in 10 years **after** implementation of diversion pouch and leukoreduction
- All cases were caused by **platelet component** (apheresis)
- **No fatal cases**
- **No infectious case of RBC**
- **Visual inspection** is effective, because bacterial contamination is unavoidable

Acknowledgement

I thank Drs. Rikizou Taira and Naoko Goto (Japanese Red Cross Society Technical Department Safety Vigilance Division) for supporting and preparing for this presentation.

Thank you for your attention.

Thank you for your attention.

常寂光寺

Thank you for your attention.