

## 血小板製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入準備について

### 1. はじめに

これまで、血小板製剤に対する感染性因子低減化技術であるアモトサレン法とリボフラビン法（第一世代、第二世代）について、各メーカーの公表しているデータを検証するための評価試験を実施してきた。今般、当該評価試験結果に加え、低減化技術を導入した場合の血液事業への影響及び海外における使用の状況等を総合的に評価したので報告する。

### 2. 感染性因子低減化（不活化）技術の評価結果について

各低減化技術の評価結果を総括し、表1に示した。

#### 1) 低減化（不活化）効果について

エンベロープウイルスについては、いずれの方法も著明な低減化効果を示したが、ノンエンベロープウイルスに対する効果はやや低値であった。特に日本赤十字社（以下、日赤）の試験では EMCV (encephalomyocarditis virus: 脳心筋炎ウイルス) に対するアモトサレン法の効果が低かったが（表 2）、その他については概ね開発メーカーの公表している数値と一致した。この結果から、低濃度のウイルスが製剤中に混入した場合については十分な効果が期待できるが、高濃度のウイルス、特に高濃度のノンエンベロープウイルスが混入した場合の低減化効果については不明である。

一方、細菌についても開発メーカーの公表値とほぼ同等の低減化効果が確認されたが、リボフラビン法では一部の菌株 (*Staphylococcus* 等) に対する低減化効果がメーカーの公表データと同様に低い場合があった（表 3）。ただし、血小板製剤中に混入する細菌量は多くの場合およそ 60CFU/bag 以下 (Vox Sanguinis 2008; 95:13-9) と推定されており、この程度の細菌量であれば十分に低減化できるものと考えられる。さらに、初流血除去等の安全対策の実施により、皮膚常在菌等が血小板製剤中に混入する頻度が大きく減少したことを確認している（表 4）。

なお、ウイルスや細菌の低減化効果にリボフラビン法第一世代と第二世代で差は認められなかった。また、白血球に対する増殖抑制効果はいずれも十分であり、GVHD 予防のための  $\gamma$  線照射の必要はないと報告されている (Seminars in Hematology 2001;38:34-45, Photochemistry and Photobiology 2008;84:1195-200)。日赤においてリボフラビン法第一世代について白血球の増殖をブロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込みで評価した結果、 $\gamma$  線照射と同等以上に白血球の増殖が抑制されていることが確認された（図 1）。

## 2) 低減化処理された製剤品質への影響について

アモトサレン法は、特に、低減化薬剤であるアモトサレンを除去する工程で血小板数が10%程度減少するため、一人の献血者から現状より多くの血小板を採取する必要がある。一方、リボフラビン法処理による血小板数の減少は、3%程度であった。

低減化処理した血小板は、血小板クリアランスと相関するといわれている p-セレクチンが増加を示し、特にリボフラビン法で顕著であった。また、血小板代謝の指標となるグルコース消費、乳酸産生も、リボフラビン法で処理した血小板でやや活性化傾向を示したが、血小板保存における重要な因子である pH の大きな低下は認められなかった。これらの結果も、開発メーカーのデータと一致した。なお、リボフラビン法第一世代と第二世代で製剤の品質に差は認められなかった。

リボフラビン法の実製造への導入について評価するため、リボフラビン法第一世代で採血から低減化処理までの時間が製剤の品質に及ぼす影響を検討したが(表 5)、採血翌日に低減化処理しても品質に影響は無かった。また、白血球不活化のために、リボフラビン法で処理したうえに  $\gamma$  線を照射して品質を検討したが(表 6)、 $\gamma$  線照射の有無、時期による品質への影響は認められなかった。なお、リボフラビン処理血小板を3日間以上保存した場合、検体によっては1mm前後の凝集塊(2~3個以下)の発生が認められたが(図 2)、輸血時に使用する輸血セットのフィルターで除去可能と考えられた。また、10単位製剤において血小板の活性化がやや高い傾向が認められたが(表 7)、その他の試験項目に単位数による差は認められなかった。なお、臨床における血小板の活性化や凝集塊の影響は不明であるが、少なくとも、これまでに欧州で報告された臨床結果では特に問題とされていない。

血小板用添加液(PAS)を使用するアモトサレン法とリボフラビン法第二世代の CE-マーク(EU 域内での医療機器の販売承認)取得時の有効期間は、7日間(欧米では採血当日を0日としているため、日本式では8日間)である。ただし、ドイツ、フランスの製造販売承認におけるアモトサレン法処理製剤の有効期間は5日間(同6日間)である。また、スイスでは製造販売承認上有効期間は7日間(同8日間)まで認められているが、通常は5日間で運用しているとのことである(表 8)。一方、PASを使用しないリボフラビン法第一世代の CE マーク取得時の有効期間は、欧米の未処理製剤と同じ5日間(同6日間)である。

なお、日本では細菌増殖による重篤な副作用の発生頻度を低下させるため、有効期間を3日間(同4日間)と欧米よりも短く設定し、広域的な需給調整など効率的な運用により期限切れの削減を図ってきた(表 9)。初流血除去の導入の際、有効期間を3日目(同4日目)の24時までとしたが、これにより医療機関・血液センターとも余裕を持った輸血の実施や業務の運用が可能となっている。有効期間延長の要否については、医療機関、供給部門における必要性や血小板の品質への影響等を十分に検討した上で判断したいと考えている。

### 3) 低減化薬剤の安全性について

アモトサレンはレモン、オレンジ、パセリなどに含まれるソラレンと同じ骨格を持ち、この目的のために合成された新規の化合物である。臨床使用の 5,000 倍以上の高濃度において遺伝毒性があると報告されている(Transfusion 2003;43: 1481-92)こともあり、製造方法にアモトサレンおよびその光分解物の除去工程が組み込まれている。

一方、リボフラビンはビタミン B<sub>2</sub> そのものであり、古くから医薬品や食品添加物として利用されてきた。リボフラビンは、その光分解物を含め、毒性を有するとの報告はなく、米国の食品添加物基準では GRAS (Generally Recognized As Safe) と評価されている。そのため、製造工程にリボフラビン除去工程は組み込まれていない。

### 4) 血液事業への影響について

アモトサレン法は採血時に血漿の一部を PAS で置換した血小板を原料とする。現在、PAS 置換に対応した採血装置は日本国内で使用されていないため、新たな採血装置の整備が必要となる。また、アモトサレン法が欧州で CE マークを取得した規格は、血小板数が  $2.5\text{--}6.0 \times 10^{11}$  個、容量が 255-325mL であり、現時点において日本国内の供給本数の 8 割強を占める 10 単位製剤 ( $2 \times 10^{11}$  個以上、 $200 \pm 40\text{mL}$ ) に適用することができない。したがって、10 単位製剤を供給するためには高単位製剤を分割するしかないが、高単位を採血できる血小板値の高い献血者の確保が困難である。また、10 単位と比較して採血時間が 1.5 倍程度長くなることから献血者の負担増大も懸念される。さらに、低減化処理後に添加薬剤を吸着除去する工程に 4 時間以上必要であることから、供給を開始できるのは多くの場合採血翌日の夕刻になる。

リボフラビン法第二世代は高濃縮した血小板を原料として使用するため、特定の採血装置を用いた濃縮採血、もしくは、製造工程における血小板濃縮のための血漿除去が必要となる。また、低減化処理後に PAS を加える必要がある。

一方、リボフラビン法第一世代は、通常どおり採取した血小板にリボフラビンを添加し紫外線を照射すればそのまま製剤として供給することが可能であり、供給開始可能時間が大きく遅れることはないと考えられる。10 単位製剤も直接製造可能であることから、献血者確保を含め血液事業への影響はもともと少ない。

なお、アモトサレン法およびリボフラビン法第二世代では、血小板と同時に採取される原料血漿の確保量を、献血者一人当たり 100-150mL 程度増加させることが可能となるが、リボフラビン法第一世代は現状と同じである。

また、リボフラビン法第一世代を導入すると仮定して事業費用を概算すると(表 10)、製造販売承認取得までに 10~16 億円、後述する使用成績調査に 2~3 億円、全国展開のための初期投資に 3~5 億円、全国展開後のランニングコストとして 55~85 億円/年が必要になるものと推計される。ただし、治験症例数の多寡、低減化処理キットの単価等により、これらの金額は大きく変動する。

### 3. 欧米における臨床試験、承認等の状況について

表 8 に欧米主要国における両製剤の臨床試験、承認等の状況を示した。

アモトサレン法は 2002 年に CE マークを取得して臨床使用も進んでおり、製剤の製造販売承認もドイツ、フランス、スイスで取得している。特に、フランスの海外県では Chikungunya virus の蔓延に対処するためアモトサレン法で処理された血小板製剤が使用された(Transfusion 2009;49:1083-91)。現在、フランス本土では一部の血液センターでアモトサレン法で処理した血小板が出荷されている。また、ベルギーでは国土の南半分の地域において血小板がアモトサレン法で処理されており、2010 年 8 月までには全血小板製剤を何らかの方法で低減化処理する旨の王室令が發布されている。

一方、オランダではアモトサレン処理製剤投与後の補正血小板増加数(CCI)が低いとの理由で臨床試験が中止となっており、イギリスはオランダの当該試験の最終結果を評価した上で導入を判断するとの方針が示されている(SaBTO Meeting 14/15 July 2009)。また、米国では第三相試験における肺関連副作用の問題で承認作業が長期にわたり中断していたが、新たな臨床試験の追加実施について本年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会(BPAC)で検討されている。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マークを取得し、フランスで第三相試験が実施され、製造販売承認の申請中である。また、オランダでも新たな臨床試験が計画されている。

アモトサレン法とリボフラビン法第一世代で処理した製剤は、製剤としての製造販売承認の必要がない欧州数カ国において既にルーチンで使用されており、その一部については安全性等を確認するため市販後調査が行われている。さらに、イタリアでは、国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リボフラビン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤の HLA 同種抗体の発現率、コスト、ヘモビジランスプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。

なお、リボフラビン法第二世代は 2008 年に CE マークを取得しているが、現時点において臨床使用の情報はない。また、採血時に PAS 置換した血小板にリボフラビン溶液を添加して低減化処理するリボフラビン法第三世代の開発が進められている。

### 4. 各低減化技術の総合評価について

スクリーニングでは検出できない極めて低濃度のウイルス、保存中に増殖して重篤な副作用の原因となりうる細菌、さらには将来蔓延する可能性のある新興再興病原体等への対策として、輸血用血液製剤への感染性因子低減化技術の導入は有用と考えられる。しかし、今日、輸血用血液製剤の感染症に対する安全性は、検査感度の向上や初流血除去など種々の安全対策により著しく向上したと評価されており、輸血用血液製剤中に塩や糖以外の化学物質、特に核酸に障害を与える物質を添加するこ

とに対する医療機関側の不安は大きい。一方、血小板については、体重等の制限により 10 単位しか採血できない献血者にも多大な協力をいただいているところである。感染性因子低減化技術の導入により、血小板の採血単位数が高単位側に大きくシフトすると、血小板を採血できない献血者が増加するため、血小板製剤の安定供給に支障をきたす恐れがある。

このような状況を考慮するとき、導入する感染性因子低減化技術の決定に際しては、感染性因子の低減化能や製剤の品質、臨床試験結果など医薬品としての特性に加え、①低減化薬剤の安全性、②高単位血小板採血が可能な献血者確保や安定供給など血液事業への影響についても十分に配慮する必要がある。

アモトサレン法処理血小板製剤は、2002 年に CE マークを取得したこともあり、既にヨーロッパを中心に 35 万例以上が臨床で使用されているが、これまでにヨーロッパにおいてはアモトサレン法に由来する重篤な副作用は報告されていない。また、PAS 置換した血小板を用いることから、軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、日本国内の供給本数の 8 割以上を占める 10 単位製剤の規格(血小板数、容量)に対応できていない。さらに、高濃度アモトサレンの遺伝毒性や米国で再試験される予定である肺障害の問題等も考慮すると、現時点においてアモトサレン法を第一選択肢とするには至らなかった。

また、リボフラビン法第二世代は、感染性因子の低減化能や製剤の品質は第一世代と同等であり、アモトサレンと同様に軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、臨床試験の情報がまだないこと、アモトサレン法の場合と同様に濃縮した血小板採血が可能な成分装置への切り替えが必要なことなどから、第一選択肢とすることはできない。

一方、リボフラビン法第一世代は CE マーク取得が 2007 年のため、現時点において臨床実績が十分とは言い難いが、これまでに有用性、安全性等についての大きな問題は報告されていない。また、低減化剤であるリボフラビン(ビタミン B<sub>2</sub>)の安全性については、医薬品として少なくとも数十年の使用実績があり、低減効果の低かった細菌についても、実際に混入し得る細菌量を踏まえれば、初流血除去など他の安全対策との相乗効果により十分な効果が期待できる。また、現状の採血装置をそのまま使用し、献血者に今まで以上の負担をかけずに低減化製剤を安定的に供給することが可能である点は、他の方法にはない大きな優位点である。低減化処理後の血小板の活性化、保存中の凝集塊の発生などの問題については、今後、臨床や血液事業への影響の有無について検討する必要があるが、現状の血液事業に導入する低減化技術としては、リボフラビン法第一世代が最も適しているものと考えられた。

## 5. 今後の進め方について

これまではメーカーの報告した *in vitro* データの検証を中心に評価してきたが、採用する感染性因子低減化技術について了解が得られれば、上記評価試験で明らかとなった問題等を詳細に検討するとともに、薬事申請のために必要な海外での承認状況や使用状況の収集、規格、安定性データの採取等、臨床試験実施のための準備を開始する。

なお、製造販売承認取得後においても、低減化技術はいまだ開発途上の技術であることを考慮し、低減化製剤の供給開始当初は地域及び医療機関を限定し、市販後の副作用情報の収集、安定供給並びに献血者への影響等を使用成績調査により評価した上で、全国展開について検討していくべきと考えている。ただし、新興再興感染症の蔓延など、他の安全対策では対応できない事態が発生した場合には、速やかな全国展開も考慮する。

さらに、血小板輸血による軽微な副作用の抑制、少子高齢化を見据えた血漿分画製剤用原料血漿の確保等も、感染性因子の低減化と同様、血液事業の重要な課題である。これらへの対応も考慮し、今後、技術の進展により新たな知見が得られた際は、導入する低減化技術の追加や見直し等について、再度ご審議願いたいと考えている。

表1 血小板製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術の評価

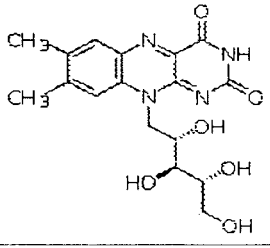
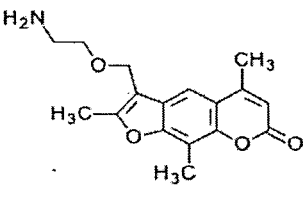
| 項目           |               | リボフラビン法第一世代   | リボフラビン法第二世代  | アモトサレン法  |   |
|--------------|---------------|---|--|--|---|
| 低減化効果        | エンベロープウイルス    | 十分期待できる   |  | 十分期待できる  |   |
|              | ノンエンベロープウイルス  | 期待できる   |  | 期待できる  |   |
|              | 細菌            | 十分期待できる   |  | 十分期待できる  |   |
|              | ※             | 日赤の評価で、リボフラビン法では一部のブドウ球菌、アモトサレン法ではノンエンベロープウイルスに対する低減可能がやや低値であったが、全体としてはメーカーの発表している低減化能を確認することができた。ただし、高濃度の感染性因子が混入した場合の低減化効果については不明である。 |  |  |   |
|              | 白血球           | 十分期待できる<br>(文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)   |  | 十分期待できる<br>(文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)  |   |
| 血小板製剤の品質への影響 | 血小板回収率        | 約97%  |  | 約90%   |   |
|              | 血小板代謝         | やや活性化されている  |  | 未処理製剤と同等   |   |
|              | pH(採血後120時間目) | >6.8  |  | >6.9   |   |
|              | CEマーク取得時の有効期間 | 5日間(日本式では6日間)   | 7日間(同8日間)  | 7日間(同8日間)<br>※独・仏の製造販売承認は5日間   |   |
| 低減化薬剤        | 名称            | リボフラビン(ビタミンB <sub>2</sub> )   |  | アモトサレン(ソラレン誘導体)  |   |
|              | 構造式           |   |  |  |   |
|              | 安全性試験         | 毒性を有するとの報告はない   |  | 極めて高濃度(臨床使用の5,000倍以上)で遺伝毒性の報告がある。  |   |
|              | 使用実績          | リボフラビンは日本においても医薬品、食品添加物等として少なくとも1950年代から広範に使用されている。また、FDAはGRAS (Generally Recognized As Safe: 一般に安全とみなされる物質)として安全性を評価している。              |  | 本法のために新たに合成された物質であり、投与後長期間の安全性は不明  |   |
| 血液事業への影響     | 採血部門          | 原料血小板の採血方法  | 現状どおり  | 高濃縮採血  | 血小板用添加液(PAS)による置換                                 |
|              |               | 適応血小板単位数  | 10、15、20単位:(170mL/bag以上)<br>製造本数の約97.8%(平成20年実績)に対応。 |  | 15、20単位:(255mL/bag以上)<br>製造本数の約16.4%(平成20年実績)に対応。 |
|              |               | ドナーへの影響   | 現状どおり  | 現状どおり  | 高単位ドナーの確保が必要<br>採血時間延長によるドナーの負担増                  |
|              |               | 同時に採血される原料血漿量   | 現状どおり  | 献血者一人当たり<br>100-150mL増加  | 献血者一人当たり<br>100-150mL増加                           |
|              |               | 更新が必要な採血装置の台数   | 0/1,860  | 1,631/1,860  | 1,860/1,860                                       |
|              | 製剤部門          | 機器等の整備  | 光照射装置とその設置スペース                                       | 光照射装置とその設置スペース   | 光照射装置、振とう機(吸着工用)とその設置スペース                         |
|              |               | 低減化処理後の追加作業   | 無し   | PASの添加   | 低減化薬剤の吸着(4時間以上)<br>10単位製剤を製造するための、高単位製剤の小分け       |
|              | 供給部門          | 市場出荷  | 翌日11時  |  | 翌日18時   |

表2 アモトサレン法による血小板製剤中のEMCVの不活化

| ウイルス | 検体No. | Adeno5 | ウイルス量 (pfu/mL) |        | 不活化率 (log) |
|------|-------|--------|----------------|--------|------------|
|      |       | 抗体価    | 処理前            | 処理後    |            |
| EMCV | 1     | 32倍    | 39000          | 5000   | 0.9        |
|      | 2     | 16倍    | 150000         | 160000 | 0          |
|      | 3     | 4倍未満   | 140000         | 29000  | 0.7        |

(平成20年7月23日開催合同委員会提出用資料 再掲)

表3 リボフラビン法第一世代による *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) の低減化能

| 血漿容量 (mL) | 処理前 cfu/ bag | 処理直後 | 1日目 (24hr) | 2日目 (48hr)         | 3日目 (72hr)         | 4日目 | 5日目 | 6日目 |
|-----------|--------------|------|------------|--------------------|--------------------|-----|-----|-----|
| 196       | 8,600        | 未検出  | 未検出        | 未検出                | 未検出                | 未検出 | 未検出 | 未検出 |
| 195       | 8,600        | 未検出  | 未検出        | 未検出                | 未検出                | 未検出 | 未検出 | 未検出 |
| 199       | 4,150        | 未検出  | 未検出        | $7.43 \times 10^2$ | $1.56 \times 10^7$ | —   | —   | —   |
| 202       | 4,150        | 未検出  | 未検出        | $4.65 \times 10^2$ | $7.15 \times 10^6$ | —   | —   | —   |
| 225       | 3,300        | 未検出  | 未検出        | $3.28 \times 10^3$ | —                  | —   | —   | —   |
| 250       | 1,175        | 未検出  | 未検出        | 未検出                | 未検出                | 未検出 | 未検出 | 未検出 |

(平成21年3月10日開催薬事・食品衛生審議会血液事業部会提出用資料 再掲)

表4 初流血除去導入前後における血小板製剤中の細菌混入率

|              | 初流血除去導入前<br>2005年5月～2006年4月 | 初流血除去導入後<br>2006年12月～2008年3月 |
|--------------|-----------------------------|------------------------------|
| 培養実施数        | 21,786                      | 21,783                       |
| 陽性数(陽性率)     | 36 (0.17%)                  | 11 (0.05%)                   |
| P.acnes      | 24 (0.11%)                  | 7 (0.03%)                    |
| P.acnes以外の細菌 | 13 (0.06%)                  | 4 (0.02%)                    |

(日本赤十字社輸血情報 0903-118)

図1 リボフラビン法第一世代で処理した白血球の増殖性試験 (n=4)

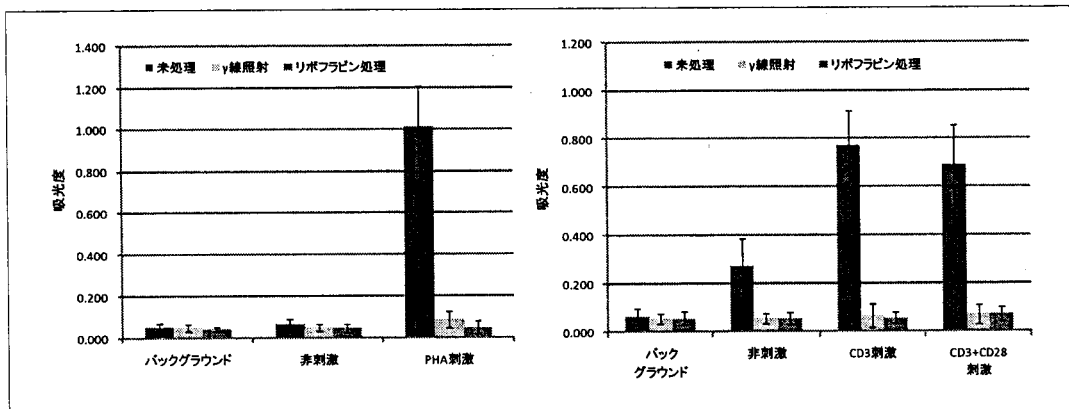




表 5 リボフラビン法第一世代の処理時期による血小板品質への影響

1. 採血翌日に低減化处理<sup>※</sup>
2. 採血翌日に低減化处理<sup>※</sup>
3. 採血当日に低減化处理(2005年データ)
4. 未処理(2005年データ)

pH (37°C)

| 検体 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 1  | 7.35   | 7.29   | 7.22   | 6.97   |
| 2  | 7.28   | 7.22   | 7.08   | 6.75   |
| 3  | 7.05   | 7.10   | 7.11   | 6.85   |
| 4  | 7.05   | 7.05   | 7.38   | 7.33   |

乳酸濃度 (mM)

| 検体 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 1  | 2.2    | 1.9    | 7.1    | 13     |
| 2  | 4.2    | 3.8    | 10.8   | 13.4   |
| 3  | 0.9    | 0.8    | 6.4    | 11.8   |
| 4  | 1.2    | 1.2    | 3.8    | 6.6    |

p-セレクトチン(CD62P)発現率 (%)

| 検体 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|----|--------|--------|--------|--------|
| 1  | 9.7    | 14.4   | 65.7   | 79.8   |
| 2  | 15.3   | 17.0   | 51.5   | 66.4   |
| 3  | 5.2    | 10.6   | 36.0   | 58.4   |
| 4  | 6.0    | 6.0    | 8.5    | 16.5   |

※:ミラノル法第一世代で規定されている採血後22時間以内に処理した。

表 6 リボフラビン法第一世代処理血小板の品質に対する $\gamma$ 線照射の影響

pH (37°C)

| $\gamma$ 線照射 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| 未照射          | 7.1    | 7.1    | 7.1    | 6.9    |
| 採血当日         | 7.0    | 7.1    | 7.1    | 6.8    |
| 採血後3日目       | 7.0    | 7.1    | 7.1    | 6.7    |

乳酸濃度 (mM)

| $\gamma$ 線照射 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| 未照射          | 2.2    | 1.9    | 7.1    | 13.0   |
| 採血当日         | 2.1    | 2.0    | 10.0   | 14.0   |
| 採血後3日目       | 2.1    | 2.1    | 9.6    | 14.0   |

p-セレクトチン(CD62P)発現率 (%)

| $\gamma$ 線照射 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| 未照射          | 9.7    | 14.4   | 65.7   | 79.8   |
| 採血当日         | 4.3    | 5.5    | 39.6   | 53.9   |
| 採血後3日目       | 4.3    | 4.7    | 39.2   | 51.7   |

活性化 GPIIb/IIIa(PAC1 binding) (%)

| $\gamma$ 線照射 | 低減化处理前 | 低減化处理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |
|--------------|--------|--------|--------|--------|
| 未照射          | NT     | NT     | NT     | NT     |
| 採血当日         | 8.3    | 88.8   | 24.6   | 23.6   |
| 採血後3日目       | 8.3    | 86.9   | 30.9   | 17.4   |

NT: not tested

未照射:採血当日に低減化处理(2005年データ)

採血当日:採血当日に低減化处理したのち $\gamma$ 線を照射

採血3日目:採血当日に低減化处理し、採血後3日目に $\gamma$ 線を照射

表 7 リボフラビン法第一世代処理における血小板単位数の影響 (各単位とも n=2)

| p-セレクトリン(CD62P)発現率 (%) |        |        |        |        |  |
|------------------------|--------|--------|--------|--------|--|
| 単位数                    | 低減化処理前 | 低減化処理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |  |
| 10                     | 13     | 16     | 59     | 73     |  |
| 15                     | 9      | 12     | 49     | 74     |  |
| 20                     | 4      | 6      | 33     | 56     |  |

| 活性化 GPIIb/IIIa(PAC1 binding) (%) |        |        |        |        |  |
|----------------------------------|--------|--------|--------|--------|--|
| 単位数                              | 低減化処理前 | 低減化処理後 | 採血後3日目 | 採血後5日目 |  |
| 10                               | 6      | 60     | 75     | 60     |  |
| 15                               | 2      | 55     | 24     | 20     |  |
| 20                               | 1      | 52     | 33     | 20     |  |

| 乳酸産生量 mmol / 10 <sup>11</sup> platelets |      |
|---|------|
| 単位数                                     |      |
| 10                                      | 1.20 |
| 15                                      | 0.79 |
| 20                                      | 0.41 |

図 2 リボフラビン法処理後に発生した凝集塊

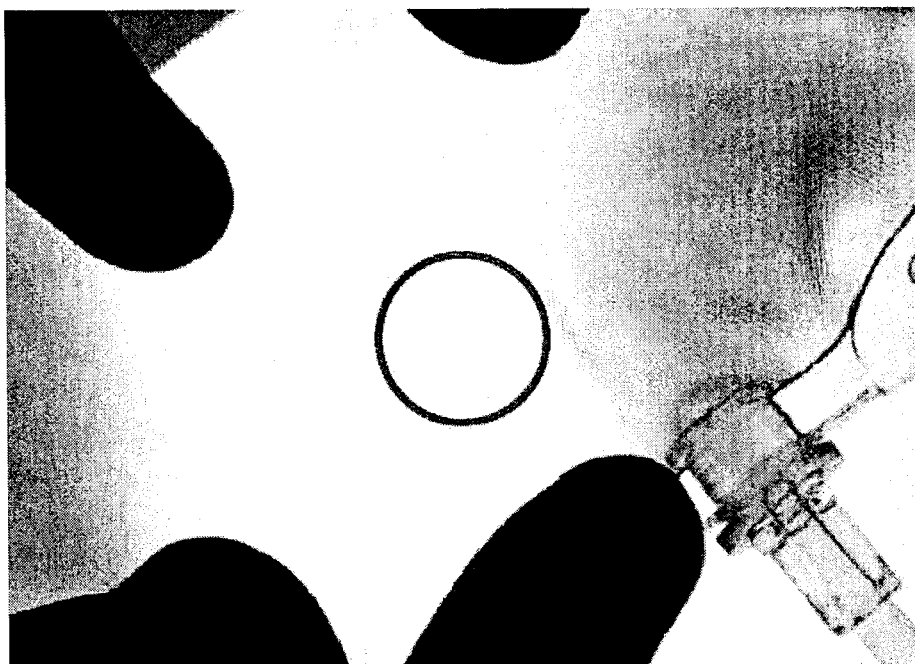


表8 欧米諸国における病原体低減下技術を用いた血小板製剤の状況

| 国名    | システム(機器)の認可/承認    |                   | 血小板製剤の製造販売承認       | 製造販売承認上の有効期間      | 低減化処理製剤の使用割合      | 臨床試験・承認等の状況  |  |
|-------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|--|--|
|       | アモトサレン法           | リボフラビン法           |                    |                   |                   | アモトサレン法  | リボフラビン法  |
| 英国    | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | ×                  | -                 | -                 | SaBTO(血液、組織、臓器の安全性諮問委員会)は、オランダで実施された臨床試験の結果を見るまでは最終的な勧告を出さないと表明。(SaBTO: Summary of the Seventh Meeting, 14/15 July 2009)                                     | 情報収集中  |
| ドイツ   | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | ○<br>(アモトサレン法処理製剤) | 5日間               | 不明                | ドイツ赤十字社傘下血液センターなど7施設は製造ライセンスを取得(PEI.H.03610.01.1)<br>当面は500例程度の市販後調査の目的にのみ供給   | 情報収集中  |
| フランス  | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | ○<br>(アモトサレン法処理製剤) | 5日間               | 不明                | フランス本土ではEFSアルザスのみで試験的に使用。今般のH1N1インフルエンザウイルスの毒性又は血液を通じての感染リスクが増加した場合は、製造センターを2センター追加する。(Agence Presse Médical 2009年8月14日)。(そのほか、海外県の一部で使用。)                   | リボフラビン法処理血小板製剤の第三相臨床試験結果を評価中。(EDQM: Table 2008)                  |
| オランダ  | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | 不要                 | -                 | -                 | 臨床試験において、7日間保存したアモトサレン法処理血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(CCI)が低いとの理由で、治験が中止された。<br>(GERUS社プレスリリース February, 2009)  | リボフラビン法処理血小板製剤の臨床試験(250症例以上)を実施予定                                |
| ベルギー  | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | 不要                 | 7日間               | 50%               | 遅くとも2010年8月までに、全ての血小板製剤に病原体低減化技術を用いることを要求する旨の王室令が、2009年7月16日に発布された。<br>全てのセンターで、ルーチン使用又は評価のいずれかを実施。(EDQM: Table 2008)  | 情報収集中  |
| イタリア  | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | 不要                 | -                 | -                 | 国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リボフラビン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤のHLA同種抗体の発現率、コスト、ヘモジランプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。<br>一部の血液センターでルーチンで製造されている。 | 一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。                  |
| スペイン  | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | 不要                 | -                 | -                 | 一部の血液センターでルーチンで製造されている。  | 一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。                  |
| ポルトガル | ○(CEマーク)<br>2002年 | ○(CEマーク)<br>2007年 | 不要                 | -                 | -                 | 一部の血液センターでルーチンで製造されている。  | 一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。                  |
| スイス   | ○                 | ×                 | ○<br>(アモトサレン法処理製剤) | 7日間<br>(実運用上は5日間) | 6-9か月後には100%とする予定 | SWISSMEDICは、2009年8月11日付でアモトサレン法処理血小板製剤を承認した。   | 情報収集中  |
| 米国    | ×                 | ×                 | ×                  | -                 | -                 | アモトサレン法処理血小板製剤の第三相臨床試験終了。当該試験においてARDS等の肺関連副作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり。<br>(Transfusion 2009 Sup.2)<br>11月16日に開催されたFDA諮問委員会で新たな第三相試験の実施について議論された。               | リボフラビン法処理血小板製剤血小板製剤の第一相臨床試験終了。(Transfusion 2005)<br>※第二相以降は欧州で実施 |

表9 日本及び米国における血小板製剤の期限切れ率

| 採血方法   | 日本*2     | 米国*3     |          |
|--------|----------|----------|----------|
|        | 成分採血     | 全血採血     | 成分採血     |
| 有効期間*1 | 3日間(4日間) | 5日間(6日間) | 5日間(6日間) |
| 期限切れ率  | 2.3%     | 22.2%    | 10.9%    |

\*1:採血当日を0日として表示(採血当日を1日として表示)

\*2:日本赤十字社;平成20年度血液事業年度報

\*3:DHHS;THE 2007 NATIONAL BLOOD COLLECTION AND UTILIZATION SURVEY REPORT

表10 血小板製剤に対する低減化技術導入に係る費用概算

| 項目             | 主な費用                                       | 費用概算      |
|----------------|--|-----------|
| 製造販売承認取得のための費用 | 医療機関謝礼<br>CRO委託費<br>製剤費<br>総合機構相談費用<br>人件費 | 10-16億円   |
| 使用成績調査のための費用   | 医療機関謝礼<br>CRO委託費<br>製剤費<br>人件費             | 2-3億円     |
| 初期投資のための費用     | 専用紫外線照射装置                                  | 3-5億円     |
| 全国展開後のランニングコスト | 低減化キット費<br>人件費                             | 55-85億円/年 |

血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る検討の経緯

平成21年12月10日

血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る血液事業部会等におけるこれまでの主な検討の経緯は、以下の通り。

- 平成20年2月27日、4月8日、5月23日、7月23日  
⇒ 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会が4回開催され、輸血学、毒物学の専門家、学会代表、メーカー各社及び日赤等からヒアリングが行われた。その結果、日赤が血小坂製剤への不活化技術の導入に向けて準備を開始することが了承された。（各会の審議概要は別添の通り。）
  
- 平成20年12月25日、平成21年3月10日  
⇒ 血液事業部会が開催され、日赤より準備状況の報告があった。これまでの審議を踏まえ、不活化剤の安全性及び我が国の血小坂製剤への適合性等の観点から、リボフラビン(ビタミン B2)を用いた技術を重点的に評価することが表明され、引き続き当該技術について残された課題の評価を実施することが了承された。

平成19年度 薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会  
議事概要

日時：平成20年2月27日(水) 13:00～14:55

場所：霞ヶ関東京會館「シルバースタールーム」

出席者：

(運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員

(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員

(欠席:内山、菊池、杉浦、高本各委員)

(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、武末補佐 他

(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長

- 議 題： 1. 化学発光酵素免疫測定法(CLEIA 法)の導入について  
2. 輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について  
3. その他

(審議概要)

議題1について

化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について日本赤十字社より説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- CLEIA法では従来の凝集法よりも陽性率が高くなっているとのことだが、陽性例はNATでも陽性か、偽陽性はないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、必ずしもNAT陽性というわけではなく、また試薬の更新をする必要もあると考えている、との回答がなされた。
- 陽性率が高く出ているが、確認はどこかの段階でされたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、CLEIA法に変更する際に社内で評価をしている、との回答がなされた。
- 両法の陽性率だけ比較しても意味がないのではないかと。両法で乖離が生じた検体の保存と検証が必要ではないかと、との質問に対し、日本赤十字社より、乖離例についてはNATも含めて検証を行う、との回答がなされた。
- 今までの凝集法では、バイレミアが7割、ノンバイレミアが3割の比率というのが定着した考え方だったが、EIA法ではその比率が逆になったことがあるので、廃棄

率を上げないようにすべき。

## 議題2について

事務局及び日本赤十字社から、輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について説明後、委員から以下のような意見と質問が出された。

- 不活化技術における効果及び安全性については、慎重に検討されるべき。
  
- 凝固因子が30%程度低下したり、血小板数が10%低下したりするので、臨床では少し多めに投与することになると思うが、日本赤十字社は製剤の需要が増えることに対応できるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、臨床的に、大量出血時のフィブリノゲンの補充等には、多めの投与が必要になるだろうし、投与間隔も短くなると思う。ただ、医療機関の使い方によって異なり、厳格な使い方の医療機関では使用量は増えると考えられるが、そうではない医療機関では変わらないだろうと回答された。
  
- 不活化剤は、他の薬剤との相互作用はしないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、他の成分との相互作用については、不活化剤が他の薬剤と相互作用するという報告はない、と回答された。
  
- 不活化技術導入はかなり唐突な話であり、緊急に取り組むインセンティブはどこから来ているのか。また、現状では安全性は確保されていると聞いているので、不活化を導入する大きなメリットは何か、との質問に対し、事務局より、不活化の議論については、国会でも、こういった技術の検討を急ぐべきではないかという議論があった。運営委員会でも、日本赤十字社の安全対策の8項目の一つとして示され、日本赤十字社で検討が進められてきたが、欧州では一部実用化が始まっており、米国ではDHHSの諮問委員会が技術開発を急ぐべきと指摘している、そういった背景の中で、我が国での導入についての方向性を議論いただくことで合同委員会を開催することが説明された。
  
- 不活化の効果はありそうだが、それぞれの方法に問題点はあると思う。副作用の具体的な提示がないので、分かりやすいデータの提示をしていただきたい。
  
- 新しい技術の導入は良いことだと思うが、ずっと使い続けていくとすると、副作用の発生などをきちんとフォローする体制の整備が必要。