

○ 主要諸外国における血小板製剤への病原体低減化技術の導入状況に関する調査結果報告

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
英国	×	<p>2010年1月27日開催SaBTO(Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissue and Organs)の結果を参照されたい。</p> <p>血小板WGが現時点でのエビデンス、特に安全性と有効性についてデータがある1つの不活化技術について検討した結果が報告された。潜在的副次的利点と輸血感染症のアンダーリポートの可能性を考慮した上でも、血小板不活化技術は高価な手法となる。最近アブストラクトとして報告された治験結果は、不活化処理済み血小板製剤を投与された患者で出血のリスクが高まることを示唆している。また、不活化処理済み製剤血小板製剤を投与された患者では、血小板数の増加が劣ることが示された。これは、このような懸念を示さなかった過去の研究と対照をなす。患者の安全性、ドナーの暴露の増加及び不活化処理済み血小板製剤の有効性に係る不確実性を踏まえ、SaBTOとして、この技術は現時点では使用されるべきではないと結論づけられた。今後の状況は事務局により注視される。</p>	アモトサレン法			
		<p>The Platelets working group had met previously to discuss the current evidence, mainly concerning one pathogen inactivation method for which there exists data concerning safety and efficacy, and their views were communicated to members. Pathogen inactivation of platelets would be an expensive measure, even after taking into account the potential ancillary benefits and possible underreporting of transfusion-transmitted infections. Results from a clinical trial, recently published in abstract form, have suggested that patients receiving pathogen-inactivated platelets are at increased risk of bleeding. In addition, those patients receiving pathogen inactivated platelets show a reduced increase in platelet count. This contrasts with previous studies, which do not raise similar concerns. The uncertainties around patient safety, increased donor exposure and efficacy of pathogen-inactivated platelets lead SaBTO to conclude that this technology should not be implemented at this time. The situation will be monitored by the secretariat.</p>	リボフラビン法			

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
ドイツ	×	<p>病原体不活化技術の許可はあるが、現時点では使用されていない。</p> <p>許可を持つ血液センターは血小板不活化製剤の製造を許されている。しかしながら、高いコストが販売の障害となっている。現在、疫学的観点から不活化製剤を用いる差し迫った理由はない。</p>	アモトサレン法	市販後調査を実施(2008年)	市販後調査において500/バッグ使用	6州中2州で使用された。
		<p>Licenses exist but are not used at the moment. The blood establishments with licenses are allowed to produce PI-platelets. However, high costs interfere with marketing. Currently, there is no urgent reason from an epidemiological point of view to use Amotosalen treated platelets.</p>	リボフラビン法	使用されていない	使用されていない	
フランス	○	<p>・本技術が開発されたアルザス県で試験的に導入されている。</p> <p>・また、海外県(Martinique, Guadeloupe, Reunion)で、チキングニア及びデング熱対策として導入されている。</p>	アモトサレン法	市販後調査をしながら使用中	2007年に市販後調査として18732/バッグ(年間国内使用量の7.6%に相当。)使用	17県中4県で導入(4県中、1県は試験的な導入。3県は海外県であり、チキングニア及びデング熱対策として導入)
		<p>The technology is deployed in a pilot centre (the first which has developed the technology in France: Alsace province). It is also deployed in three overseas French provinces (Martinique, Guadeloupe and Reunion) because of the risk of Chikungunya and Dengue epidemics in these areas.</p>	リボフラビン法	臨床試験を実施(2005年12月~2007年11月)	clinical trial, between 12/2005 and 11/2007	臨床試験として273例(391バッグ)使用
オランダ	×	<p>血小板不活化技術は導入されていない。</p> <p>HovonのためのInterceptの臨床研究を実施(いわゆるHovon82 Study)。この臨床研究の目的は不活化技術を使用すべきかどうかであったが、得られた研究結果では、同技術を使用するための十分な理由が見つからなかった。結果については論文にまとめて現在学術誌に投稿中。</p>	アモトサレン法	臨床試験を実施。結果はAABBウェブサイト及びTransfusion 2009, vol49, no.3S, page 2Aを参照。		
			リボフラビン法	2010年末に臨床試験を開始予定		

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
ベルギー	○	<p>2009年7月14日に、全ての血小板製剤について、1年以内に不活化技術を導入することを規定した2009年6月28日付付王室令が発行された。Superior Health Councilの助言に基づき、2009年11月に、FAGGは血液センターに、不活化処理済み血小板製剤の有効期限を最大5日とし、成人の最低濃度を3×10<sup>11</sup>の11乗とするレターを送付した。</p> <p>不活化処理済み血小板製剤を投与した際に血小板数の上昇が見られず、出血が持続したという報告が何件もあったが、多くのケースで5日以上たった血小板を輸血していたことから、血小板製剤の有効期限を5日間としてからそのような報告が無くなった。</p> <p>The attached Royal Decree of June 28, 2009 was published July 14, 2009, laying down that all platelet concentrates have to be subjected to a validated method of pathogen inactivation from the first day of the twelve month following the date of publication of the Royal Decree. Based on an advice of the Superior Health Council, the FAGG sent in November 2009 a circular letter to the blood establishments limiting the maximum storage time of treated platelet concentrates to 5 days and imposing a minimum content of 3.10<sup>11</sup> for the platelet concentrates for adults.</p> <p>A few number of notifications was received from one hospital throwing in doubt the efficacy of the treated platelets for treatment of thrombopenic haematology patients: no increase of platelets post transfusion, and persistence of bleeding post transfusion, whereby the imputability of the platelets was considered "possible". However, most platelets in this hospital were transfused after 5 days of storage. Notifications stopped after changing the storage time to maximum 5 days.</p>	アモトサレン法	<p>導入している。 (全ての医薬品、医療機器、血液製剤等には市販後調査が行われる。)</p> <p>The post marketing surveillance applies automatically (for all medicines, medical devices, blood components, tissues, and cells)</p>	<p>2009年6月より、不活化技術を導入した血小板製剤の供給率は、47%。参考情報として、2008年に供給された血小板製剤の総数は64,030であった。</p> <p>from June 2009, 47 % of the platelet concentrates distributed by the blood establishments has been subject of a pathogen inactivation technology. For comparison: the total number of distributed platelet concentrates in 2008 was 64,030.</p>	<p>6センター中5センターで実施している。 10県中6県に供給される血小板には全て導入済み。</p> <p>In Belgium, there are 6 blood establishments. 5 are using the technology in routine for all their platelet concentrates produced. In 6 out of 10 provinces.</p>
			リボフラビン法	<p>導入していない。 CEマークは取得しているが、臨床での使用実績がほとんどない。in vitroの評価は実施されており、現在、さらなる臨床研究の結果を待っているところである。 the product is on the market with a CE label. Because of very little data with regard to the clinical use, in vitro evaluations are carried out and results of further clinical studies are awaited.</p>		
イタリア	○	<p>費用対効果を分析中 Cost effectiveness analysis is still in progress</p>	アモトサレン法	<p>いくつかの血液センターでルーチンに使用 Routinely used only in few blood centers</p>	<p>約6,000例(2009年) About 6,000 therapeutic doses in 2009</p>	<p>11センター(10県)で使用</p>
			リボフラビン法	<p>データはまだ得られていない。 Data not yet available</p>	<p>データはまだ得られていない Data not yet available</p>	<p>データはまだ得られていない。 Data not yet available</p>

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
スペイン	○	<p>不活化技術の運用については、わずかな経験しか有しておらず、輸血安全のための科学委員会(CCST)による点検と評価の下に置かれている。</p> <p>2007年6月27日付け、輸血安全のための科学委員会(CCST)の見解</p> <p>1. 各種不活化技術に関する入手可能な最近のデータ点検の後、 2. 細菌感染に対する他の考えられる対策の点検の後、 3. 起こりうる新興感染症の発生を前に、 状況ごとにその導入の必要性または不要性を決定している。一般的な形の導入の決定的なデータは存在しないが、既存の技術のメリット・デメリットの分析は検討事項となり得る。</p>	アモトサレン法	<p>ルーチンに使用しているセンターとバリデーションを実施しているセンターが存在する。 Routine use in 4 centers. Validation on going in 2 centers.</p>	<p>19% (ルーチンに使用しているセンターで10%を供給。バリデーションを実施している施設で9%を供給。)</p>	<p>4センターでルーチンに使用。 2センターでバリデーションを実施中。 (国内24センター)</p>
			リボフラビン法	-		
ポーランド	○	<p>リボフラビン法については1つの血液センターで導入済み。これまで問題に遭遇していない。アモトサレン法については3つの血液センターでバリデーション中。</p>	アモトサレン法	<p>3つの血液センターでバリデーション中。 validation in 3 blood centers</p>		
			リボフラビン法	<p>ワルシャワ血液センターでルーチンに使用。そこで製造される全ての血小板製剤に使用している。 Routinely used (regional blood center). The number of centers 1 in Warsaw province. 100% of Platelets Products in Regional Blood Center in Warsaw.</p>	<p>これまでに1200バッグ使用</p>	
スイス	×	<p>低減化技術の導入については検討中であり、プロジェクトは進行中であるが、より詳細に言えば、まだ利用できないということである。スイスメディックは、将来、全ての血小板製剤に対し、細菌感染を減らす方法(例えば低減化技術)が導入されることを期待している。</p> <p>Swissmedic expects that methods for reducing bacterial contaminations for all platelet concentrates, e.g. by treatment with PRT, will be implemented in the future.</p>	アモトサレン法	<p>スイス連邦医薬品審査庁の承認を受けたところ。</p>		
			リボフラビン法	<p>臨床試験実施予定</p>		

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

国名	導入の有無	不活化技術導入に対する考え方		不活化技術導入状況	不活化技術導入済み製剤供給量	不活化技術を導入している血液センター
カナダ	×	カナダ保健省に対し、血液センターから不活化技術についての申請がなされていない。現在、不活化技術の導入を行うか否か、また、行う場合どの程度行うかについて検討の計画の初期段階にある。	アモトサレン法	-		
		Blood establishments have not submitted an application to Health Canada yet. Preliminary stage of planning to see if they will implement the PI technology or not and to which extent.	リポソリン法	-		
オーストラリア	×	現時点では、病原体不活化/低減化技術よりも、検査と献血制限により血小板製剤の安全性を確保している。この戦略は、輸血感染症のリスクを非常に効果的に減少させることが判明しているが、原則として、未知の病原体と比較して既知の病原体に効果があるものである。将来、不活化技術導入を検討する場合、輸血による感染リスクの低減効果と製造時の費用に与えるあらゆる影響を慎重に比較する必要がある。	アモトサレン法	-		
		At present Australia uses testing and donor deferral rather than pathogen inactivation/reduction technology to ensure the safety of platelet products. These strategies have been found to be very effective in reducing the risk of transfusion-transmitted diseases, but are principally effective against known pathogens, as opposed to currently unknown infectious agents. Any consideration of introducing pathogen inactivation technology in the future would need to carefully weigh the potential for further reducing the risk of transfusion-transmitted diseases and the likely over all impact on the cost of manufacturing and processing of blood products	リポソリン法	-		

※厚生労働省が在外公館を経由して各国政府に対し調査を行った結果をまとめたもの。(調査期間:平成22年1月~2月)

平成21年度第4回薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会運営委員会 資料6-2

2009年12月10日に開催された薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会において指摘された事項に対する回答

① 動物試験による有効性の評価について

ミラソル法、アモトサレン法ともに、処理可能な最低血小板数(10-12.5 単位相当)が規定されており、実験動物からそれだけの血小板を採取することが難しいこと、また人の血小板を動物に輸血して有効性を正確に評価するための実験系が確立していないことから、動物試験の実施は困難と考えられる。なお、海外において、有効性の有無を動物試験により確認した例はあるが、有効性の差異等、詳細な評価については臨床試験を実施している。国内で低減化処理血小板製剤の臨床試験を実施する際は、当該製剤の海外における臨床成績を評価した上で実施したいと考えている。

② 白血球不活化の確認について

白血球不活化の実験についてはマイトジェン(細胞分裂誘起物質)として作用の強いPHAや、抗CD3抗体を使用して行い、陰性との結果を得ている。今後ご指摘のとおり、混合リンパ球培養法により白血球不活化の確認試験を実施する。

平成 22 年 3 月 2 日  
薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会運営委員会  
提出用資料  
(\*提出後一部修正)

日本赤十字社

## 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 (平成 22 年 3 月改定)

### 1. はじめに

感染性因子低減化技術については、日本赤十字社(以下、日赤)として 1995 年頃より情報収集を開始し、1998 年に血液事業部(当時)に「感染性因子の不活化に関するプロジェクト」(第一次、第二次)を設置して本格的な検討を開始した。当初は新鮮凍結血漿を中心に検討したが、導入直前の 1999 年頃、米国における S/D 処理凍結血漿によるヒトバロウイルス B19 の伝播<sup>1)</sup>などの問題が発生したため、感染性因子低減化技術の検討を中断し、NAT や新鮮凍結血漿の貯留保管などの導入により輸血用血液製剤の安全性を向上させてきた。その後、改良メチレンブルー法に続き、アモトサレン法、リボフラビン法などが新たに開発されたため、2003 年に第三次プロジェクト、2004 年に第四次プロジェクトを設置し、血漿と血小板の低減化法の評価試験等を実施した。さらに、2005 年には海外の状況を調査するため、欧州 3 か国(フランス、ベルギー、オランダ)に職員を派遣するなど、情報収集にも努めた。

これまでに導入した輸血用血液の安全対策(問診の強化、スクリーニングの充実、PPP 貯留保管の実施など)は、輸血用血液の品質に全く、または、ほとんど影響を与えない方法である。一方、感染性因子低減化技術は輸血用血液に薬剤を添加し、紫外線等を照射する方法であることから、低減化処理による品質の低下が懸念される。また、新たな有害事象の発生にも留意する必要がある。さらに、安全対策コストの著しい増加も発生することは否定できない。そのため、低減化技術の導入については、当初より薬事・食品衛生審議会血液事業部会、運営委員会、安全技術調査会等に検討結果を報告し、その審議結果に基づき慎重に検討を進めてきたところ、2008 年 7 月 23 日に開催された血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会において、新興再興感染症を含む不活化技術の対象とすべき病原体の種類及び各製剤の感染症に対するリスクを勘案し、日赤に対し血小板製剤への不活化技術導入に向けて準備を開始するようの方針が示された。

今般、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. 感染性因子低減化技術の評価結果について

2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会においてメーカーから報告されたウイルスや細菌の低減化効果や品質への影響<sup>1), 2)</sup>、ならびに日赤が実施した評価試験の結果を表 1~13 及び図 1~2 に示す。

1

7

#### 1) 低減化効果について

エンペ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、ノンエンペ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 1)、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ペ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。原虫については日赤で確認試験を実施していないが、十分な低減化効果があるとメーカーから報告されている(表 2)。

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<sup>3)</sup>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(表 5)。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プ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。

表 6~7 に低減化処理による品質の変化を示す。低減化処理した血小板は、血小板クリアランスと関連するといわれている p-セレクトリンが増加を示し、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。また、低減化処理前後における血漿中の凝固因子活性に大きな差は認められなかった(表 8)。

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 9)、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 10)、 $\gamma$ 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

2

8

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 11)、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、臨床使用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 12)。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 13)。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。有効期間延長の可否については、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(光増感剤)の安全性について

2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会に提出された、光増感剤の安全性に関する各メーカーの回答<sup>41,42)</sup>を表 14 に纏めた。

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、感染性因子低減化のために合成された新規の化合物である。遺伝毒性の有無(表 14-1)については、たとえば Ames 試験において、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こともあり<sup>43)</sup>、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。リボフラビンおよびリボフラビン法により生じる光分解物に毒性を有するとの報告はなく(別紙 1 参照)、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

低減化処理の導入により予想される血液事業への影響を表 15 に示す。

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ごく一部しか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、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、 $200 \pm 40\text{mL}$ ) に現時点で適用することができない(別紙 2 参照)。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っとも少ない。

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 16)、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 12 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 マーキング(Class III; 別紙参照)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<sup>44)</sup> や Dengue 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ている。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)が低く出血事象も多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から、患者の安全性、暴露されるドナー数、処理製剤の有効性が不確実なことから、現時点で導入すべきではないとの結論が諮問委員会からなされた<sup>45)</sup>。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 2009 年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会(BPAC)で検討され、Cerus 社の提案した臨床試験の規模を 3 倍に拡大するよう FDA に勧告したとのことである<sup>46)</sup>。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マーキング(Class IIb)を取得し、米国で第一相試験<sup>47)</sup>が、フランスで第三相試験が実施され<sup>48)</sup>、製造販売承認の申請中である。また、ドイツ、オランダ<sup>49)</sup>、スイスなどで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<sup>9,10)</sup>、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、ヘモジラシ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<sup>10)</sup>。

なお、リボフラビン法第二世代は2008年にCEマーキングを取得しているが、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した場合、高単位の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、添加薬剤の安全性、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35万例以上が臨床で使用されているが<sup>9)</sup>、これまでに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検討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。なお、PAS置換をせず100%血漿中に浮遊した血小板に対するアモトサレン法も開発されているが、アモトサレン及びその光分解物の吸着工程に16時間以上要することから検討の対象とはしなかった。

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年であるため、現時点において論文としての臨床報告は少なく、実績が十分とは言いがたいが、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、光増感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、低減化技術はまだまだ開発途上の技術であり、欧州においても臨床評価が定まっていないことから、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、市販後の輸血効果に関するデータと副作用情報の収集、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、必要な地域への速やかな展開も考慮する。

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成分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。

メーカーが実施した試験結果並びに日赤が実施した評価試験結果を以下に示す。メーカーのデータについては、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(2008年5月23日開催)に提出された各開発メーカー資料より、リボフラビン法(第一世代)<sup>1)</sup>及びアモトサレン法<sup>2)</sup>の技術評価に関連する主要な部分を抜粋・再編し記載した。

表1 ウイルスに対する低減化能(血小板製剤における測定結果を対数減数值で表示)

低減化技術	メーカー試験結果		日赤評価試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法	リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3
試験ウイルス				
エンベロープウイルス				
HIV(遊離)	5.9	>6.2		
HIV(細胞結合)	4.5	>6.1		
HBV	—	>5.5		
HCV	3.2 <sup>1)</sup>	>4.5		
BVDV (HCVモデルウイルス)		>6.0		
VSV	—	—	5.1-5.3	5.0-6.2
WNV	5.2	>5.5		
CMV	3.4 <sup>2)</sup>	>5.9		
ノンエンベロープウイルス				
HAV	2.0			
EMCV (HAVモデルウイルス)	3.2		2.8-2.9	0-0.9
パルボウイルスB-19	>5.0	3.5-5.0		

\*1: シンドビスウイルスに対する測定値

\*2: CMVのモデルウイルスであるウシ伝染性鼻気管炎ウイルス(IBRV)に対する測定値

表2 原虫等に対する低減可能(血小板製剤における測定結果を対数減数值で表示)

試験細菌	メーカー試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法
<i>Trypanosoma cruzi</i>	>6.0	>5.3
<i>Plasmodium falciparum</i>	>3.0*	>7.0
<i>Babesia microti</i>	>5.0	
<i>Leishmania donovani</i>	>5.0	
<i>Treponema pallidum</i>		>6.8

\*: 赤血球を試験対象とした

表3 細菌に対する低減化能

試験細菌	メーカー試験結果		日赤評価試験結果*	
	リボフラビン法	アモトサレン法	リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3
グラム陽性菌				
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.6(ATCC25923) 4.8(ATCC700787)	6.6	3日目に菌が増殖(2/3) 菌の増殖を認めない(1/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4.2(ATCC12228)	>6.6	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
<i>Bacillus cereus</i>	1.9(ATCC7064) 2.7(NI-0001)	>5.5	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
グラム陰性菌				
<i>Escherichia coli</i>	4.4(ATCC25922)	>6.4		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.5(ATCC43088) >4.7(ATCC27853)	4.5		
<i>Serratia marcescens</i>	4.0(ATCC43882)	>6.7	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
<i>Yersinia enterocolitica</i>		>5.9	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)

\*: Low dose study 10<sup>2</sup>-10<sup>5</sup>cfu/mLの菌を接種  
High dose study 10<sup>6</sup>cfu/mLの菌を接種

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<sup>1)</sup>

	初流血除去導入前 2005年5月～2006年4月	初流血除去導入後 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%)
<i>P.acnes</i>	24 (0.11%)	7 (0.03%)
<i>P.acnes</i> 以外の細菌	13 (0.06%)	4 (0.02%)

表5 低減化処理による白血球の不活化(メーカー評価)

	リボフラビン法	アモトサレン法
輸血後GVHD予防のための放射線照射の必要性*	フランスでとり行われた臨床試験では、白血球細胞レベルを落とすか、もしくはγ線照射レベルでキープするか否かの判断が治験医師にゆだねられた。90%以上の症例において Mirasol システム処理製剤の場合ガンマ線照射を行わないという決断がなされている。	アモトサレン(IBS 処理)はγ線照射と同等あるいはそれ以上に GVHD の発症を抑制すると考えられる。したがって、IBS 処理とγ線照射を併用することは考えていない。
リンパ球不活化能	>6	>5.4±0.3 (T-cell)

\*: 各社参考資料中の記載

リボフラビン法: Mirasol 処理によって、ヒトの TA-GVHD モデルとして使用したネズミの異種 GVHD の抑制が見られた。

アモトサレン法: 欧州では白血球不活化のための放射線照射を中止している。

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)

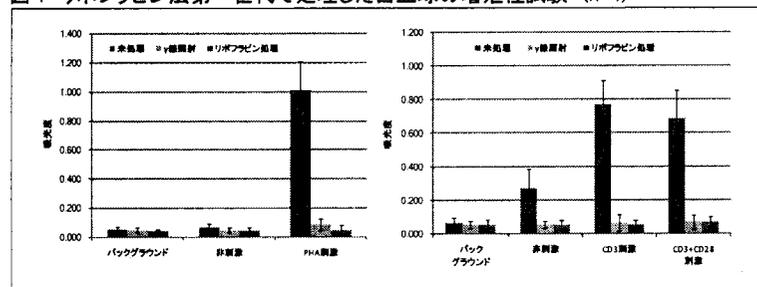


表6 低減化処理後の血小板の品質(メーカーデータ)

測定項目	低減化技術		メーカー試験結果	
	対照 (n=20)	リボフラビン法	対照 (n=6)	アモトサレン処理 (n=6)
血小板数 ( $\times 10^9/\mu\text{L}$ )	7.48±0.06	7.14±0.09	1521±250	1452±234
pH	0.032±0.006	0.059±0.012	6.98±0.09	6.92±0.06
乳酸 <sup>1)</sup>	0.019±0.004	0.034±0.005	9.9±2.2	8.5±1.6
グルコース <sup>2)</sup>			1.6±1.3	2.1±1.1
ATP (nmol/10 <sup>6</sup> cell)			0.7±0.1	0.7±0.2
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)			5.6±0.7	4.8±0.5
pO <sub>2</sub> (mmHg)	54±15	48±20	73.4±22.8	84.8±22.5
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	26±3	28±5	27.0±3.3	23.7±3.5
P-セレクチン発現率(%)	17.9±7.0	57.8±14.8	51±3	58±5
スワーミング	3±0	3±0		
HSR (%)	72.3±10.9	67.0±7.3	45±5	45±3
形状変化の度合い (ESC: %)	24.7±4.3	20.4±4.8		
形態変化 (0-400)				
平均血小板容積 (fL)	6.4±0.6	6.5±0.6	279±20	290±20

\*1: リボフラビン法: 時間当たりの産生量 (mmol/10<sup>6</sup>/h)

アモトサレン法: 5日保存後の濃度 (mM)

\*2: リボフラビン法: 時間当たりの消費量 (mmol/10<sup>6</sup>/h)

アモトサレン法: 5日保存後の濃度 (mM)

表7 低減化処理後の血小板の品質(日赤データ)

測定項目	処理前		採血後72時間		採血後120時間	
	対照*	低減化処理	対照	低減化処理	対照	低減化処理
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
pH	7.0±0.0	7.1±0.0	7.4±0.0	7.1±0.1	7.3±0.1	6.9±0.1
pO <sub>2</sub> (mmHg)	90.2±5.3	88.2±6.6	117.4±6.3	110.9±1.6	121.0±7.7	109.2±10.2
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	70.7±3.3	68.1±4.6	24.9±2.0	28.0±2.3	23.0±2.3	26.3±1.8
形態(%DISC)	75.7±2.6	75.4±3.1	65.2±3.3	53.3±9.6	57.5±8.2	42.6±13.4
凝集能(%)	81±10	76±15	29±19	24±8	8±3	17±7
HSR(%)	74.0±7.3	78.3±4.6	75.3±7.6	69.6±15.0	68.6±8.0	62.1±3.7
p-セレクチン(%)	5.97±3.18	5.22±2.07	8.49±2.67	36.00±16.49	16.53±5.58	58.35±7.49
グルココース(mM)	340.3±19.4	334.0±11.3	309.9±11.8	228.2±10.7	282.0±21.2	181.4±13.4
乳酸(mM)	1.16±0.29	0.93±0.51	3.76±1.05	6.41±2.32	6.55±1.09	11.76±1.51

\*:通常の成分採血血小板

イ)アモトサレン法(平均±SD)

測定項目	処理前		採血後72時間		採血後120時間	
	対照*	低減化処理	対照	低減化処理	対照	低減化処理
	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)	(n=5)
pH	7.1±0.0	7.1±0.0	7.0±0.1	7.0±0.1	7.0±0.1	6.9±0.1
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73.0±10.6	80.7±10.4	52.7±16.3	79.6±10.6	51.7±11.8	87.4±10.0
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	37.1±2.4	35.5±1.1	34.2±3.4	28.5±1.1	34.4±3.5	26.6±1.4
形態(%DISC)	76.9±5.4	78.7±4.2	55.8±14.4	60.0±7.4	46.4±17.0	56.1±11.4
凝集能(%)	54±13	43±15	19±10	12±4	14±5	10±1
HSR(%)	51.9±6.4	52.9±7.3	55.2±5.4	54.4±5.1	53.1±4.8	56.7±4.1
p-セレクチン(%)	14.53±7.27	22.35±10.96	26.46±11.67	35.46±8.42	32.75±15.66	41.03±9.69
グルココース(mM)	140.0±7.6	142.5±6.7	105.3±11.9	89.3±5.9	65.0±20.3	59.9±17.1
乳酸(mM)	1.19±0.41	1.45±0.42	5.97±1.94	7.50±1.81	10.79±1.74	12.13±2.11

\*:アモトサレン処理血小板と同様に血漿の約65%を血小板保存液(Intersol)に置換した紫外線未照射の成分採血血小板

表8 低減化処理前後の新鮮凍結血漿中の凝固因子活性 (%)

処理方法	メーカー試験結果		日赤評価試験	
	リボフラビン法 <sup>1)2)</sup> n=20	アモトサレン法 <sup>1)3)</sup> n=	リボフラビン法 n=11	アモトサレン法 n=7
Fibrinogen	77±4	72±5	59.5±4.7	72.9±6.8
FII	80±6	88±4*	88.7±4.4	86.0±2.4
FV	73±8	92±7		
FVII		78±6	69.5±3.8	75.5±3.6
FVIII	75±16	73±7	62.4±5.3	66.4±10.5
FIX	76±6	82±4	62.7±4.4	69.9±6.9
FIX	80±7	86±3*	75.0±3.1	83.4±1.2
vWF	117±10	97±8**		

\*:無印:n=91 \*:n=59 \*\*:n=12

表9 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(n=1)

1. 採血翌日に低減化処理\*
2. 採血当日に低減化処理(2005年データ)
3. 未処理(2005年データ)

pH (37°C)

検体	低減化処理前	低減化処理後	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	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	2.2	1.9	7.1	13.0
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-セレクチン(CD62P)発現率 (%)

検体	低減化処理前	低減化処理後	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

\*:ミラソ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。