

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。

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 γ 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プロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込みで評価した結果、 γ 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-セレクトインが増加を示し、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で γ 線を照射して品質を検討したが（表 6）、 γ 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 B₂ 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 (2×10^{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 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、低減化剤であるリボフラビン(ビタミン B₂)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	リポフラビン法第一世代	リポ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、リポ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 (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 (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 (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) ※独・仏の製造販売承認は5日間	7日間(同 8日間) ※独・仏の製造販売承認は5日間	
低減化薬剤	名称	リポフラビン(ビタミンB2)	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	リポ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年代から広範囲に使用されている。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		
血法事業への影響	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) 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) 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 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容量	現状どおり	献血者一人当たり 100-150mL増加	献血者一人当たり 100-150mL増加
	更新が必要な採血装置の台数	0/1,860	1,831/1,860	1,860/1,860	
	製剤部門	機器等の整備	照射装置とその設置スペース	照射装置とその設置スペース	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) 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 抗体価	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
			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 リポ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 (24hr)	1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
195	8,600	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	7.43×10 ²	1.56×10 ⁷	-	-
202	4,150	未検出	未検出	4.65×10 ²	7.15×10 ⁶	-	-
225	3,300	未検出	未検出	3.28×10 ³	-	-	-
250	1,175	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 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%)
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 リポ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)

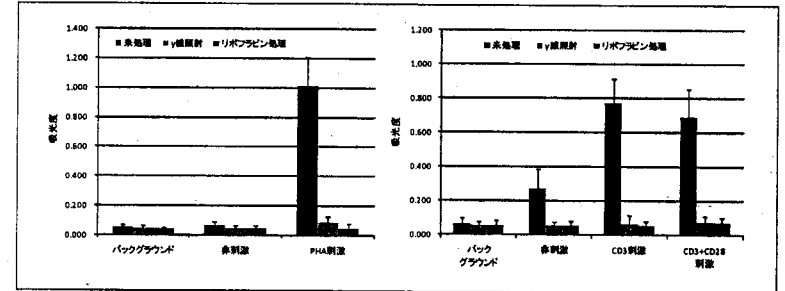


表5 リボフラビン法第一世代の処理時期による血小板品質への影響

1. 採血翌日に低減化処理*
2. 採血翌日に低減化処理*
3. 採血当日に低減化処理(2005年データ)
4. 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
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-セレクトリン(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γ線照射の影響

pH (37°C)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	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)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	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-セレクトリン(CD62P)発現率 (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	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) (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	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: 採血当日に低減化処理(2005年データ)

採血当日: 採血当日に低減化処理したのちγ線を照射

採血3日目: 採血当日に低減化処理し、採血後3日目にγ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 / 10¹¹ 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

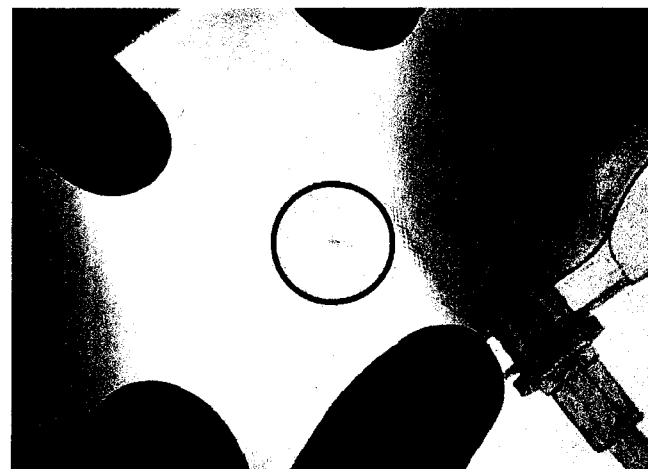


表8 欧米諸国における血小板低減下技術を用いた血小板製剤の状況

国名	システム(機器)	アモトサレン法	リポフリン法	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	アモトサレン法	臨床試験承認等の状況	情報収集中
英国	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	×	-	-	-	アモトサレン法 SABITO(血液、組織、腫瘍の安全性専門家委員会)は、オランダで実施された臨床試験の結果を基に、さらなる機能的な報告を待たないで証明。(SABITO: Summary of the Seventh Meeting, 14/15 July 2009) ドイツ赤十字社傘下血液センターなど7施設は製造プラント上でHPLC/アモトサレン法のみ低減化処理のHPLC/アモトサレン法のみで試験的に使用を通じての継続リリスが確認された場合は、製造センターをセンター追加する。(Agence Presse Médicale 2009年6月14日)。(そのほか、海外の一部で使	情報収集中
ドイツ	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	○	5日間	不明	当国は500例程度の市販後調査の目的のみ低減化処理のHPLC/アモトサレン法のみで試験的に使用を通じての継続リリスが確認された場合は、製造センターをセンター追加する。(Agence Presse Médicale 2009年6月14日)。(そのほか、海外の一部で使	情報収集中	
フランス	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	○	5日間	不明	臨床試験において、7日間保存したアモトサレン法製剤血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(GCI)が低いとの理由で、治験が中止された。 (GERUSIS: フランスリリス February, 2009) 遅くとも2010年8月までに、全ての血小板製剤に試験用低減化技術を用いることを要求する旨の玉突きが、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。(EODM: Table 2009)	リポフリン法処理血小板製剤の第三相臨床試験結果を待機中。(EODM: Table 2009)	
オランダ	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 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製剤血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(GCI)が低いとの理由で、治験が中止された。 (GERUSIS: フランスリリス February, 2009) 遅くとも2010年8月までに、全ての血小板製剤に試験用低減化技術を用いることを要求する旨の玉突きが、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。(EODM: Table 2009)	リポフリ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	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	不要	7日間	50%	国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リポフリ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、ヘモジスタシ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。	情報収集中	
イタリア	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	不要	-	-	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の市販後調査が行われている。	情報収集中	
スペイン	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	不要	-	-	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の市販後調査が行われている。	情報収集中	
ポルトガル	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	不要	-	-	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の市販後調査が行われている。	情報収集中	
スイス	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	○	7日間 (実運用上は5日間)	6-9か月稼働には100%とする予定	SWISSMEDICは、2009年8月11日付でアモトサレン法製剤血小板製剤の承認を承認した。 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等の副作用作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり。 (Transfusion 2009 Sup2) 11月18日に開催されたFDA薬問委員会での新たな第三相試験の承認について議論された。	情報収集中	
米国	○(GEマーク) 2002年	○(GEマーク) 2007年	○(GEマーク) 2007年	×	-	-	リポフリン法処理血小板製剤の第一相臨床試験終了。(Transfusion 2005) ※第二相以降は欧州で実施	リポフリン法処理血小板製剤の第一相臨床試験結果を待機中。(EODM: Table 2009)	

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 CRO委託費 製剤費 総合機構相談費用 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 CRO委託費 製剤費 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 人件費	55-85億円/年