

輸血用血液製剤における不活化技術の導入について

1. 日本赤十字社の安全対策と不活化技術の検討

- 1) 平成15年に献血受付から市販後にわたる8項目の総合的な安全対策を掲げて、順次導入を図ってきた。その中の一つとして「不活化技術の検討」を掲げ実施可能な方法による評価及び情報収集を行ってきた。
- 2) 8項目の安全対策として、既に導入した対策（①本人確認の実施、②遡及調査、③新鮮凍結血漿の貯留保管、④NATの精度向上、⑤輸血後感染症の全数調査、⑥HEVの疫学調査、⑦保存前白血球除去及び初流血除去）後の残存リスク及び感染症報告等を評価し、不活化技術を導入している諸外国の使用実績、開発中の方法についての情報と合わせて、今後の方針について国をはじめ関係者と広く協議する予定としていた。
- 3) メチレンブルー、リボフラビン及びアモトサレンについては、不活化キットを入手し代表的なウイルス及び細菌の不活化能、血液成分の品質への影響、不活化技術の操作性及び製造工程への影響及び安定供給への影響を評価してきた。
- 4) 安全性に係る情報については、開発メーカーから毒性試験結果、臨床試験結果及び市販後調査の情報収集を行い慎重に評価してきた。
- 5) 開発中の血小板製剤に対する紫外線C照射単独による不活化技術及び新たなリボフラビン処理についても、開発メーカー及び研究者から情報収集している。

2. 不活化技術導入に際しての留意点

- 1) 不活化技術は未だ開発途上である。
- 2) 不活化技術は一部の技術を除いて血液製剤に薬剤を添加して処理することから、不活化技術自体の安全性が問題となる。
- 3) 不活化処理により製剤の品質（凝固因子活性、血小板機能等）が多少なりとも損なわれる。
- 4) 技術の開発メーカーが承認を取得している処理製剤の容量規格に制限があり、我が国の献血状況や現行の輸血療法と合致しない点があり、安定供給するためには、現行の容量規格の整理及び開発メーカー側の容量規格変更が必要である。
- 5) 不活化キットの安定供給及び照射装置等の保守管理体制の整備を十分に勘案することが重要である。
- 6) 施設・機器の整備及び実運用に膨大なコストが掛かると考えられる。

【輸血用血液製剤と不活化技術の開発状況】

不活化技術	製剤 赤血球製剤	血小板製剤		血漿製剤	
		10 単位 (200mL)	15 単位以上 (250mL)	400mL 由来 (240mL)	成分由来 (450mL)
メチレンブルー	×	×	×	○	○
リボフラビン	×	○	○	○	×
アモトサレン	×	×	○	×	○
紫外線C	×	情報なし	情報なし	×	×

3. 病原体の不活化技術に対する評価

不活化技術の開発メーカーから情報を収集すると同時に、得られた情報の信憑性について、現時点で応用可能な不活化技術であるメチレンブルー (MB)、リボフラビン (VB2) 及びアモトサレン (S59) に対して、安全性に関する試験を除いた次の事項について確認・評価した。

なお、紫外線C単独照射等の技術については、今後の検討予定である。

1) 病原体への不活化効果

(1) ウイルスの不活化

VSV (vesicular stomatitis virus) エンベロープがあるウイルスの代表
EMCV (encephalomyocarditis virus) エンベロープがないウイルスの代表

①メチレンブルー (MB) [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量(pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	350,000	40	3.9
	2	250,000	170	3.2
	3	400,000	450	2.9
EMCV	1	190,000	230,000	-0.1
	2	550,000	600,000	0.0
	3	750,000	400,000	0.3

MBは血小板製剤には適用できない。

②リボフラビン (VB2) [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量(pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	350,000	<5	>4.8
	2	500,000	<5	>5.0
	3	450,000	<5	>5.0
EMCV	1	2,000	5	2.6
	2	390,000	400	3.0
	3	800,000	400	3.3

リボフラビン (VB2) [血小板製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	1100,000	<5	>5.3
	2	800,000	<5	>5.2
	3	700,000	<5	>5.1
EMCV	1	450,000	600	2.9
	2	200,000	300	2.8
	3	600,000	850	2.8

③アモトサレン (S59) [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	450,000	6,500	1.8
	2	700,000	15,000	1.7
	3	550,000	3,200	2.2
EMCV	1	200,000	170,000	0.1
	2	150,000	120,000	0.1
	3	250,000	170,000	0.2

アモトサレン (S59) [血小板製剤]

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	
VSV	1	4倍未満	600000	0.5	6.1
	2	16倍	850000	0	>6.2
	3	4倍	110000	1	5.0
EMCV	1	32倍	39000	5000	0.9
	2	16倍	150000	160000	0
	3	4倍未満	140000	29000	0.7

[病原体への不活化効果について]

不活化技術の開発メーカーからの情報通り広範囲のウイルスに有効であるが、ウイルスの種類や量などにより効果に限界があることも周知される必要がある。

- 1) エンベロープウイルスには概ね有効であるが、ウイルス濃度が最高となる時期の不活化効果は担保されていない(多くは 10^6 の減少すなわち 10^6 copies/bag = 10^4 copies/mL までしか担保されていない。なお、分画製剤は複数の不活化法により 10^9 以上の低減を担保している。)
- 2) HAV, B19 等のノンエンベロープウイルスのモデルウイルスである EMCV に対する不活化効果は、いずれの方法でも低い、リボフラビンが最も高く、次いで、メチレンブルー、アモトサレンの順であった。
- 3) アモトサレンは血漿を保存液で置換した血小板製剤に比して、血漿製剤ではウイルス不活化能が弱い結果であった。

(2) 細菌の不活化

Serratia marcescens (ATCC14756)

Staphylococcus epidermidis (ATCC14990、ATCC12228)

①メチレンブルー (MB) は血漿製剤が対象であることから細菌に対する不活化効果は評価していない。

②リボフラビン (VB2) [血小板製剤]

(低濃度添加試験) 単位 cfu/mL

細菌種類	検体	処理前	不活化処理後				
			処理直後	2日目	3日目	4日目	5日目
<i>S. marcescens</i> (ATCC14756)	①	1.3×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	2.0×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	③	6.4×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>S. epidermidis</i> (ATCC14990)	①	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	1.0×10^2	陰性	陰性	6.0×10^6	1.0×10^8	3.6×10^8
	③	2.2×10^2	陰性	陰性	2.6×10^7	1.0×10^8	2.3×10^8
	①*	1.2×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②*	1.6×10^2	陰性	陰性	1.8×10^4	3.4×10^8	6.2×10^8
	③*	1.2×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>S. epidermidis</i> (ATCC12228)	①	1.0×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	③	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

*再試験

(高濃度添加試験) 単位 cfu/mL

細菌種類	検体	処理前	不活化処理後				
			処理直後	2日目	3日目	4日目	5日目
<i>S. marcescens</i> (ATCC14756)	①	1.5×10^6	4.5×10^2	8.5×10^7	9.3×10^8	2.1×10^9	3.0×10^9
	②	4.0×10^6	6.9×10^2	7.9×10^8	1.5×10^9	1.8×10^9	1.2×10^9
	③	5.6×10^6	1.1×10^2	5.1×10^8	9.8×10^8	2.0×10^9	2.2×10^9
<i>S. epidermidis</i> (ATCC14990)	①	1.1×10^6	10	5.0×10^5	4.5×10^8	6.2×10^8	5.5×10^8
	②	1.1×10^6	1.5×10^3	2.1×10^7	5.2×10^8	6.9×10^8	7.1×10^8
	③	2.1×10^6	80	1.3×10^6	6.6×10^7	2.2×10^8	2.8×10^8

③アモトサレン (S59) [血小板製剤]

(低濃度添加試験) *S. marcescens* (ATCC14756)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後				
	接種後菌濃度 $\times 10^2$ cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 $\times 10^2$ cfu/mL	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
#10	1.05	0.95	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#11	0.4	0.4	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#12	0.95	0.9	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

(高濃度添加試験) *S. marcescens* (JMC1239)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後
	接種後菌濃度 cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 cfu/mL	菌数
#4	5×10^4	4×10^3	陰性
#5	5×10^3	5×10^3	陰性
#6	4×10^5	1.5×10^4	陰性

(低濃度添加試験) *S. epidermidis* (ATCC14990)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後				
	接種後菌濃度 $\times 10^3$ cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 $\times 10^3$ cfu/mL	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
#7	1.455	1.42	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#8	1.395	1.345	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#9	1.39	1.35	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

【追加データ】

血小板製剤による敗血症は7年間に2例で諸外国に比して少ない。これは、問診、徹底した皮膚消毒に加え、有効期間が短いことが安全対策上の効果として大きい。ただし、発症例の転帰は死亡であった。

血小板製剤を対象に初流血除去導入の効果について培養試験で評価した結果、下表のごとく細菌の混入率は半減していた。

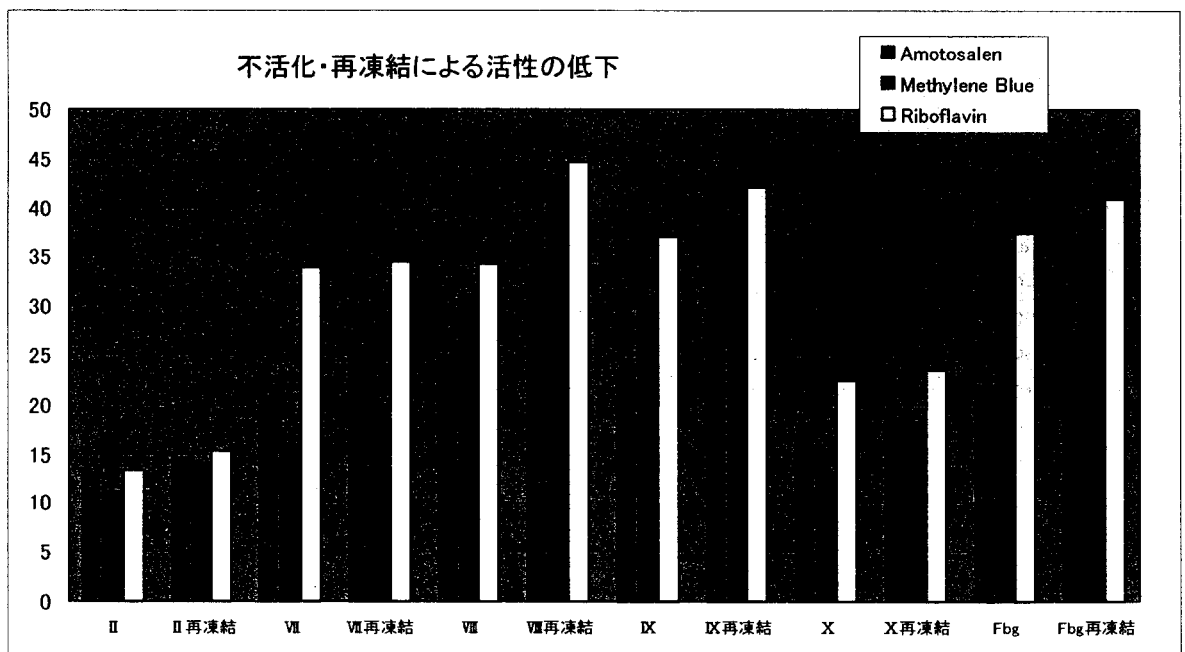
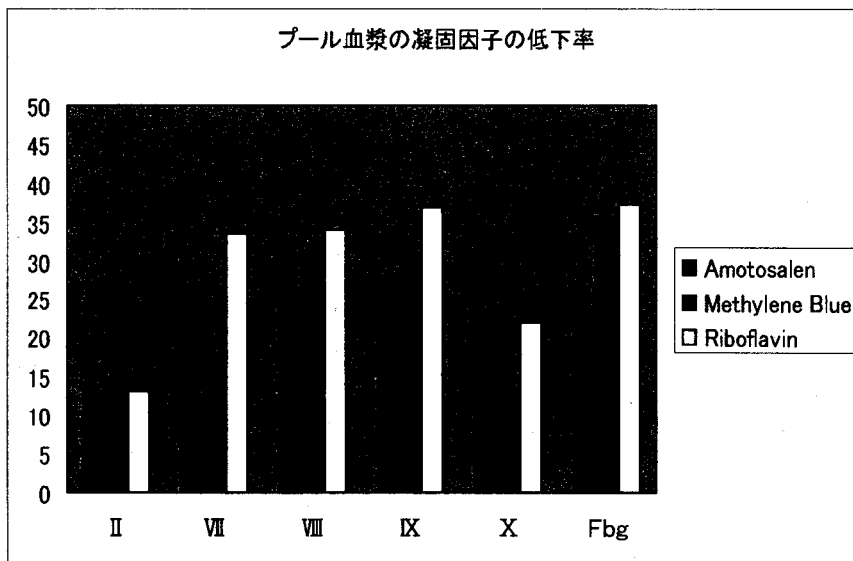
血小板製剤における細菌混入率

	初流血除去導入前	初流血除去導入後
全ての細菌	0.211%	0.095%
アクネ菌を除く細菌	0.075%	0.025%

- 1) 一般に、細菌については広範囲に不活化できるが、芽胞菌に対する不活化効果は低いといわれている。
- 2) アモトサレンは2種類の細菌への不活化ができたが、リボフラビンは特定のブドウ球菌に対しての不活化効果が低かった。
- 3) リボフラビンについては、血漿を60-70%除去した後にリボフラビンを加えて不活化し、その後に、置換液を加える第2世代の方法を開発中と言われており、その方法について評価する予定である。

2) 不活化処理した製剤への影響

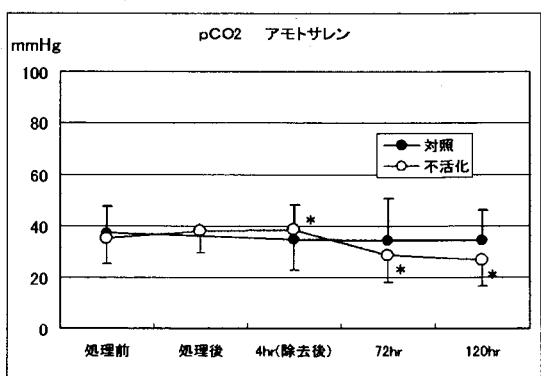
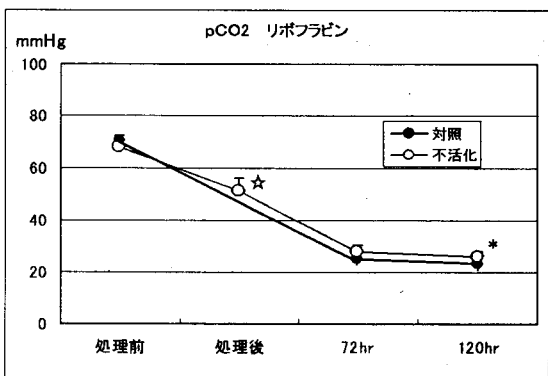
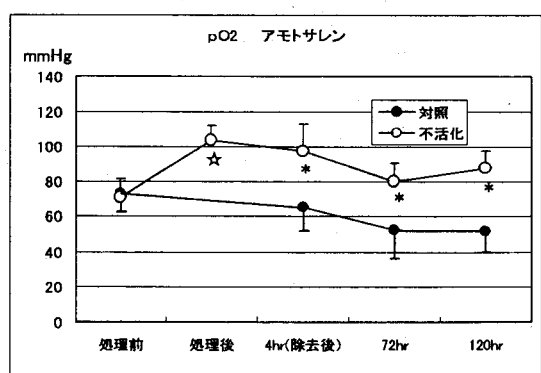
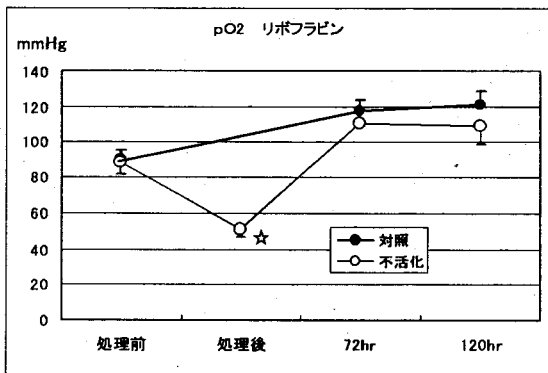
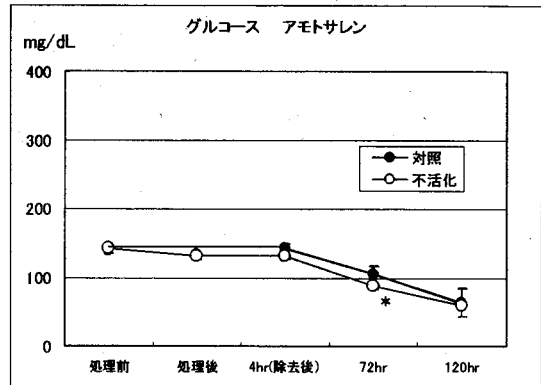
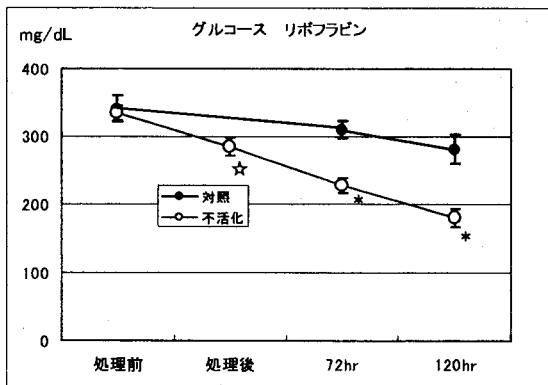
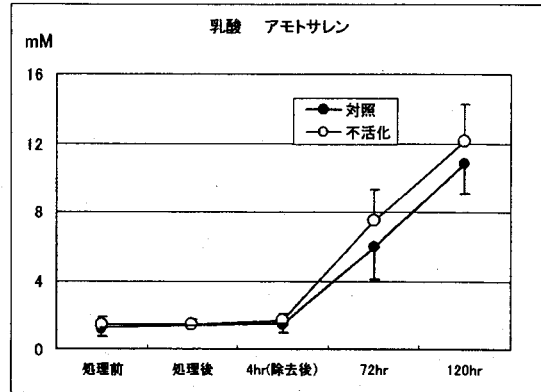
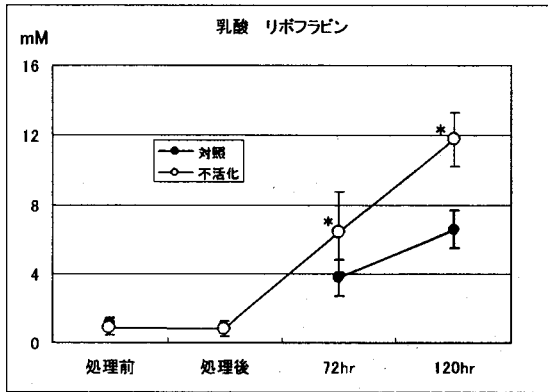
(1) 血漿製剤



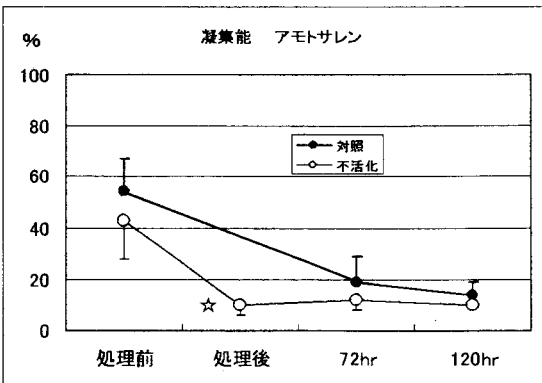
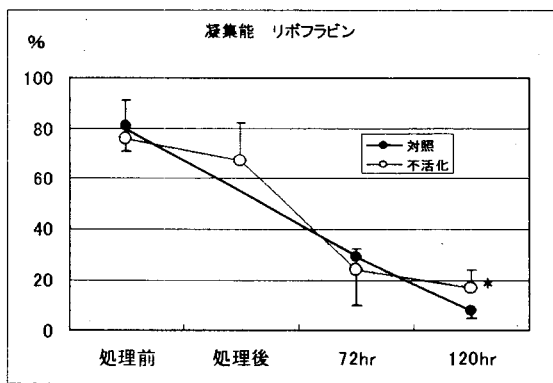
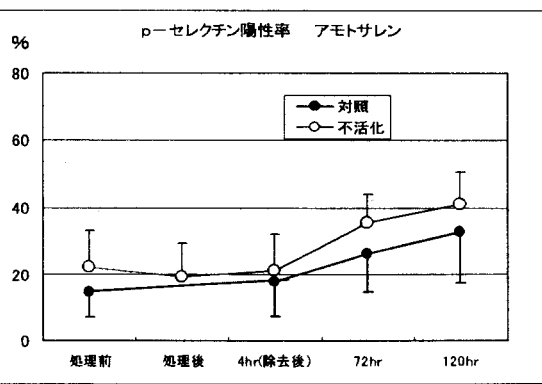
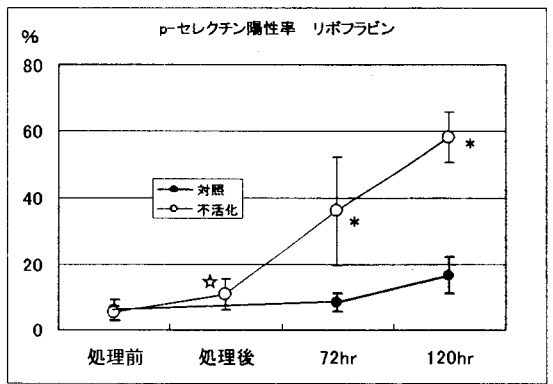
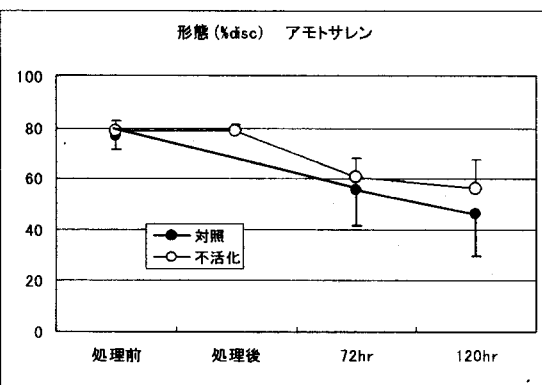
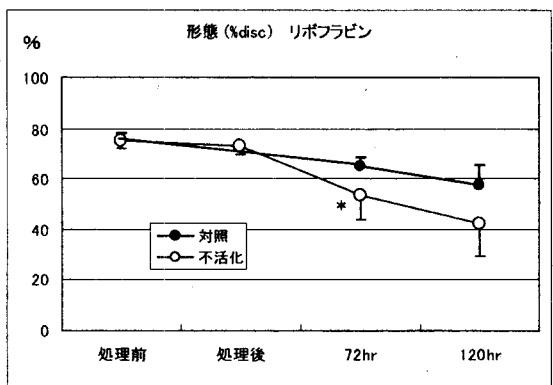
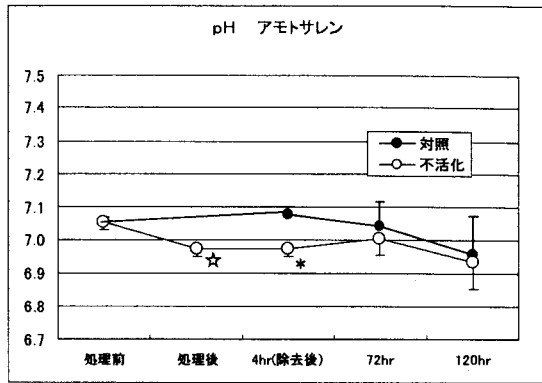
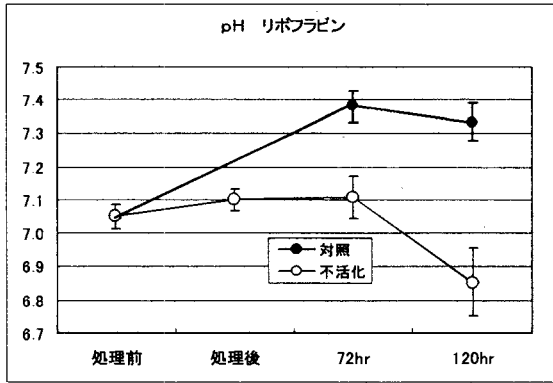
いずれの方法においても血液成分の品質の低下が認められる。

- 1) 不活化処理工程により血漿量は約 10%低下する。凝固因子活性については最も不安定な第 8 因子、フィブリノゲンでは 60-70%まで活性が低下する。
- 2) 唯一臨床使用されているメチレンブルー処理製剤は、未処理製剤と比較して、使用量に変化が無いという報告がある。
- 3) 大量出血時の希釈性凝固障害時には、不活化処理血漿の使用量が増加する可能性が示唆された。

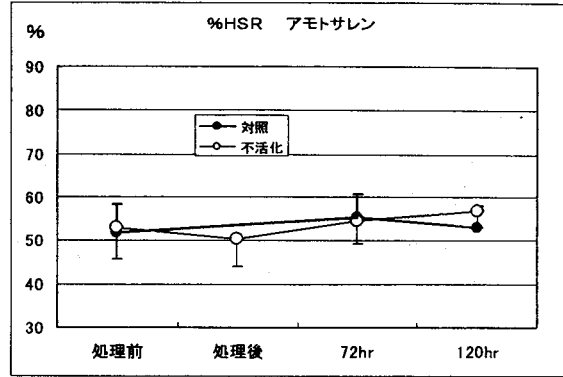
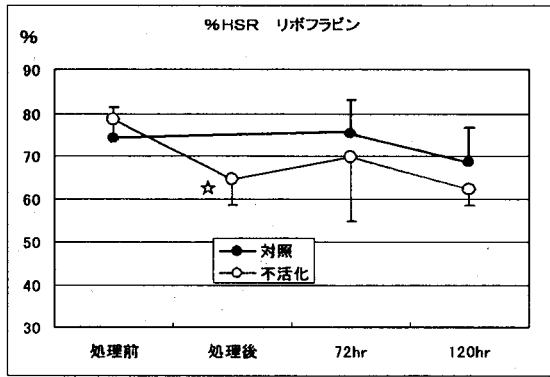
(2) 血小板製剤



続き

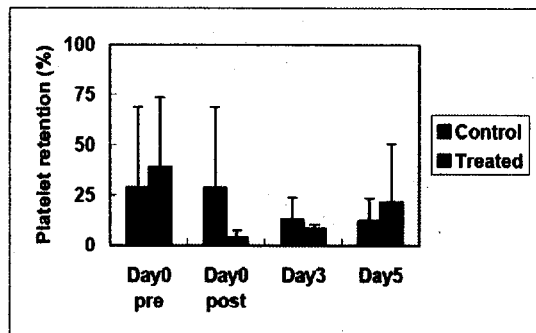
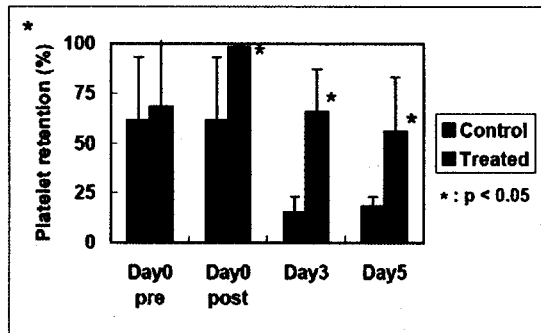


続き



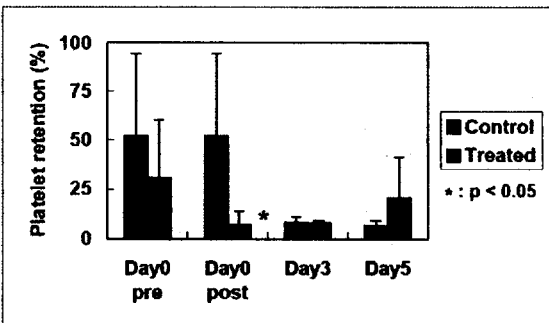
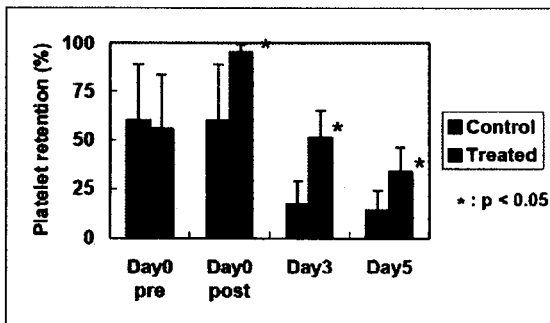
リボフラビン (VB2) 低ずり速度

アモトサレン (S59) 低ずり速度



リボフラビン (VB2) 高ずり速度

アモトサレン (S59) 高ずり速度



- 1) 処理後の血小板の回収率はアモトサレンが約90%、リボフラビンが97%であり、これを見込んだ採血が必要となる。
- 2) 処理後5日間の血小板機能の内、pH及び凝集能について対照と比較したところ、アモトサレンではpHに差はないが凝集能の低下がみられ、リボフラビンではpHは低下したが凝集能に差はみられなかった。
- 3) リボフラビン処理では対照に比してグルコースの低下、乳酸の増加、p-セレクチンの増加が認められた。置換保存液の有無が大きな要因と考えられる。
- 4) アモトサレンの臨床治験では、予防的投与で使用量に変化はないとの報告もあるが、血小板回収率の低下、輸血間隔の短縮、輸血総量の増加したとの報告もある。リボフラビンについても有意差は無いものの同様の結果であったと報告されている。

3)実作業への影響(製造体制)

不活化法別の処理条件

	メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン
1回の照射の 処理本数	4本	1本	2本
血小板製剤 の容量規格	—	170～360mL 10単位以上	255～325mL 15～20単位
血漿製剤 の容量規格	200～315mL	170～360mL	400～650mL

参考：日赤の輸血用血液製剤の規格容量

製剤の種類	規格		供給比率 (%)
血小板製剤	5単位	100mL	2.5
	10単位	200mL	82.0
	15～20単位	250mL	15.4
血漿製剤	200mL 献血	120mL	8.7
	400mL 献血	240mL	71.9
	成分献血	450mL	19.3

注意：血小板製剤に対する不活化技術は、現行のリボフラビン処理法を除き、何れの方法も血漿除去が可能な採血装置であることが必須

(1) 血漿製剤の製造体制

製造所		メチレンブルー (4本同時照射)	リボフラビン (1本照射)	アモトサレン (2本同時照射)
	処理能力		8本/時間/台	7本/時間/台
A (500本/ 日)	照射装置	9台	9台	6台
	作業人数	6人	6人	6人
	作業室面積	80m ²	70m ²	70m ²
	作業時間	7時間	8時間	7時間
B (1,000本/ 日)	照射装置	18台	18台	12台
	作業人数	10人	10人	10人
	作業室面積	120 m ²	120 m ²	120 m ²
	処理時間	7時間	8時間	7時間

(2) 血小板製剤の製造体制

製造所	処理能力	リボフラビン (1本照射)	アモトサレン (2本同時照射)
		7本/時間/台	20本/時間/台
A (130本/日)	照射装置	3台	2台
	作業人数	2人	2人
	作業室面積	21 m ²	14 m ²
	出庫時間	採血翌日の11時	採血翌日の11時
B (250本/日)	照射装置	4台	4台
	作業人数	3人	4人
	作業室面積	28 m ²	28 m ²
	出庫時間	2本用の場合、採血翌日の 11時	採血翌日の18時

不活化工程が複雑化し、また、欧米仕様の容量規格のため、対象規格製剤に制限がある。

- 1) 血漿製剤についてはメチレンブルー、リボフラビンは400mL由来に対応可能、成分由来には、メチレンブルー、アモトサレンが対応可能である。
- 2) 血漿製剤の処理は本邦の製剤基準（採血から凍結まで6時間あるいは8時間）内で不活化処理することは困難であり、一度凍結したものを再融解して処理することになる。したがって、製剤基準を見直して欧米同様に翌日分離の血漿も製造が可能とすることが望まれる。
- 3) 血小板製剤についてリボフラビンは10単位以上であれば従来の採血方法が可能であるが、アモトサレンは15～20単位のみが使用可能である。
15～20単位の血小板製剤の供給比率は約15%程度であり、医療側の需要にも合致しておらず、採血面においても15単位以上採取可能な献血者で全てを確保することは不可能である。
- 4) 血小板製剤でアモトサレン、紫外線Cは血漿置換可能な限られた方法での採血が必要。（現状では1社が可能、他の1社が今後変更可能、残りの1社は未開発）
- 5) メチレンブルー血漿、アモトサレン血漿・血小板では薬剤除去工程が加わる。特にアモトサレン血小板は最低4時間の除去工程が必要で、ほとんどの血小板製剤は翌日午後の出庫（現在は午前中から出庫可能）となる。リボフラビン、紫外線Cでは薬剤の除去は不要である。

4. 不活化技術導入に向けた基本的考え方

現時点での輸血用血液製剤に対する安全対策の検証結果から、安全性は欧米諸国と比較して同等かそれ以上と考えられるが、更なる安全対策を考慮して優先的に講じる必要があると考えられる事項について次にまとめた。

1) 病原体の不活化を期待する対象病原体

(1) 細菌

輸血後感染症例は過去7年間で5例あり、その内2例は有効期間が3日間の血小板製剤によるもので、いずれも死亡症例である。また、初流血除去により細菌の混入は半減しているが、半数は残存することが判明した。一方、アメリカ赤十字では血小板製剤に対して細菌培養試験を実施しているが、培養結果が陰性の製剤による死亡症例が4例報告されており、細菌培養試験に限界がある。

(2) 新興・再興感染症の病原体

スクリーニングしていない病原体でHAV及びHEVに対しては不活化効果が低いか無いが、ウエストナイルウイルス、マラリア及びトリパノゾーマを初めとした多くの新興・再興感染症の病原体については、高濃度でなければ効果が期待できる。

なお、新型インフルエンザが大流行した場合は、安定供給のための献血者確保が重大な問題となる。

(3) HBV、HCV 及び HIV

次期 NAT スクリーニングにより、現行の約3倍程度の精度向上が期待できるが、20 プール NAT で検出できない極微量のウイルスの存在の可能性は残る。

以上より、現時点で考えられる病原体の中で不活化効果を期待する主たる病原体は、輸血後感染症が極めて重篤になりうる細菌であり、次に献血制限だけでは防ぎきることができない新興・再興感染症の予防と考えられる。

2) 不活化技術を適用する輸血用血液製剤

現時点で不活化技術が適用可能な製剤は、新鮮凍結血漿あるいは血小板製剤であり、供給数の半数以上を占める赤血球製剤への応用はできない。新鮮凍結血漿の細菌感染のリスクは極めて低く、また貯留保管中に赤血球製剤が発端となった献血後情報等により、新鮮凍結血漿は感染リスクが貯留保管導入前後で4分の1(8例から2例)に低減化している。

したがって、不活化技術を適用する製剤は、輸血後感染症が発生した場合に重篤症例となり得る血小板製剤を優先的に考える。また、開発メーカー側の容量規格が変更されて全規格に対応可能できる場合には、血小板製剤の血漿の大部分を

保存液で置換することにより輸血副作用の低減化及び除去した血漿の有効活用も可能となる。

3) 不活化技術の安全性情報の収集

不活化技術はスクリーニング検査とは異なり、製剤に薬剤を添加し、処理後に除去するものの極微量は残留することから、より安全な技術の適用が重要である。そのためにも、不活化技術に関する情報収集及び日赤独自の評価を継続的に実施していく。

4) 段階的導入

不活化製剤の供給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及び安定供給並びに献血者への影響等を評価した上で、全国展開について検討していく。

なお、不活化技術の開発メーカーが取得している容量の承認規格は、日本赤十字社の規格と一部異なるために、開発メーカーによる承認規格の変更・追加が望まれる。

不活化法の導入に向けた考え方の整理(まとめ)

	新鮮凍結血漿(FFP)			血小板製剤(PC)		
必要度	①受動的貯留保管ではあるが、HBV,HCV,HIV の陽転情報及びスクリーニングしていない病原体に関する安全性は比較的高い。 貯留保管による感染症例数 (前 2 年:8 例、後 2 年:2 例) ②凍結保存のために細菌対策は必要ない。			①細菌感染の発症時には重篤になることが多い。 7年間:2例 (死亡症例:肺炎球菌、黄色ブドウ球菌) ②徹底した皮膚消毒及び初流血除去を実施しているが、有効期間が短いことが効果的安全策である。細菌培養試験は未実施。 ③不活化技術導入時は、有効期間延長が不可欠である。		
危機管理の観点から	緊急時には他地域の保管分を (保管中途でも) 利用可能			有効期間が短く大規模な需給調整がやや難しい。		
その他、考えられる安全対策	貯留保管 (受動的、能動的) S/D 処理血漿			細菌培養試験		
導入の有用性	①スクリーニングしていない病原体に対して有効な可能性あり ②NAT で検出できない極微量の HBV、HCV、HIV に有効			①細菌感染による重篤症例の回避に有効 ②スクリーニングしていない病原体に対して有効な可能性あり ③NAT では検出できない極微量の HBV、HCV、HIV に有効		
方法	メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン	リボフラビン	アモトサレン	UVC
不活化能 EnvV の例 HBV、HCV、HIV NonEV の例 HAV、HEV	EnvV ◎ (○) NonEV × (×) () は日赤評価	EnvV ◎ (◎) NonEV △ (○)	EnvV ◎ (△) NonEV △ (×)	EnvV ◎ (◎) NonEV △ (○) 細菌 ◎ (◎) ブドウ球菌 ○ (×)	EnvV ◎ (◎) NonEV ○ (×) 細菌 ◎ (◎)	EnvV ◎ HIV × NonEV ◎ 細菌 ◎
デング チクングニヤ マラリア トリパノゾーマ	適当な NAT 検査はない。 地域的な献血制限が唯一。 不活化の有用性: ○ (病原体の血中濃度が高い場合は効果ない可能性あり)					
新型 インフルエンザ	地域的な新型インフルエンザでは上記と同じ。大流行時には血液の安全性より安定供給が問題となる。					
ウエストナイル ウイルス	地域を限定した献血制限と WNV-NAT スクリーニングを実施するため、不活化製剤の有用性は小さい。					
安全性	薬剤に毒性有り。 吸着操作 欧米では医薬品 ○	医薬品 (栄養剤) ◎	薬剤に毒性有り。 吸着操作 ○	医薬品 (栄養剤) ◎	薬剤に毒性有り。 吸着操作 ○	薬剤なし 照射による細胞への変異の可能性あり ◎
安全性の検証	400 万人に使用 10 年間副作用なし	治験のみ	10 万人に使用 2~3 年間副作用なし 急性肺障害の疑い	治験のみ	10 万人に使用 2~3 年間副作用なし 急性肺障害の疑い	治験 I 相
品質低下-1 フィブリノゲン FVIII	注) 日本人の凝固因子活性は国際標準と比較して 10%程度低い 35%程度 30%程度					
品質低下-2				不活化処理により血小板機能は活性化されるが、重要な指標である pH は 120 時間でも 6.8 を保つ。 CCI の低下に伴い輸血間隔が短くなる可能性あり		
CCI間隔				不活化処理により血小板機能の軽度な低下及び軽度な活性化を起こすが、重要な指標である pH は 120 時間でも 6.9 を保つ。 CCI の低下に伴い輸血間隔が短くなる可能性あり		
製造へ影響 回収率				3%低下 不活化剤除去工程により 10%低下		
容量規格	240mL 450mL に限定	240mL に限定	450mL に限定	10 単位以上に限定	15 単位以上に限定	不明
献血者への影響				採血時間の延長 採血時間の延長及び高単位採取が可能な献血者の確保		
製造体制	全国で数箇所に製造集約可能なため、設備投資等は比較的早い。6ヶ月貯留保管 FFP 及び原料血漿確保との整理が必要。			血漿除去可能な成分採血装置の基盤整備が必須である。製造所毎の製造及び有効期間延長が必要		
供給へ影響	特になし			市場出荷翌日 11 時 市場出荷翌日 18 時		
総合評価	薬剤の毒性はあるが、長年の使用実績があり、重篤有害事象は報告ない。400mL・成分献血由来の血漿に適用可能	治験段階ではあるが薬剤は医薬品であり、安全性は高いが、400mL 献血由来の適用に限定	薬剤の毒性はあるが、現時点で重篤有害事象は報告ない。使用実績が浅く、また成分由来での適用に限定	治験段階ではあるが薬剤は医薬品であり、安全性は高い。一部の皮膚常在菌の不活化効果が弱い、また適用できる規格範囲が広い。	薬剤の毒性はあるが、現時点で重篤有害事象は報告ない。使用実績が浅い、また容量規格が限定的で、安定供給に影響ある。	日赤独自の評価は未実施であるが、HIV への不活化効果が殆どない。

◎: 効果的あるいは優れている

病原体不活化技術導入の準備について

(中間報告)

1. はじめに

平成 20 年 7 月 23 日開催の合同委員会で日本赤十字社の不活化技術に関する評価検討結果及び不活化導入の基本的考え方を報告し、委員会として導入に向けて準備を開始するとともに、詳細も含めて更に検討するよう指示されたところである。

不活化技術の選択に当たって考慮すべき事項は次のとおりである。

- 1) 安全性に優れている不活化剤であること。
- 2) 現行の輸血用血液製剤と比べてある程度の品質が維持されていること。
- 3) 我が国の血液事業に対して適合性が高いこと。

その中で血小板製剤に応用が可能であるリボフラビン (VB2) については、不活化剤としての安全性及びわが国の輸血用血液製剤への適合性等の点から優れているものの、一部ブドウ球菌に対する不活化効果が低い可能性があることが懸念された。

その後、血小板製剤中の血漿を 60~70%除去した後にリボフラビンを加えて病原体を不活化して、その後に血小板保存液を加えるリボフラビン第 2 世代 (濃縮法) の方法が開発されたので、ブドウ球菌に対する不活化能について評価検討した。

2. リボフラビン法による細菌に対する不活化能の試験

- 1) 対象製剤：血小板製剤
- 2) 使用した細菌：*Staphylococcus aureus* (ATCC 11632 及び ATCC 25923)
- 3) 評価事項
 - (1) 不活化の上限を探るための試験
 - (2) リボフラビン第 1 世代と第 2 世代の不活化能の比較試験

3. 試験結果 (詳細は別添)

1) 不活化の上限について

1,400cfu/bag を添加した場合は不活化されて、培養 6 日目まで細菌の増殖は認められなかったが、13,000cfu/bag を添加した場合は不活化されず、増殖が確認された。

2) 第 1 世代と第 2 世代の不活化能の比較

いずれの方法においても、 10^3 cfu/bag レベルの細菌を添加した場合は、不活化されて 6 日目まで細菌の増殖は認められなかった。

4. 今後の評価予定

平成 21 年 3 月頃までを目途に、リボフラビン不活化法の第 2 世代による血小板製剤の品質 (pH、凝集能等の血小板機能) に関する試験を実施する予定である。わが国の血液事業にとって適当な不活化法を選択し、国の審議会でご了承いただくことができれば、製造販売承認の申請に向けた準備を進める。

別添

リボフラビン法による血小板製剤の細菌に対する不活化効果の試験結果

	血漿 容量	処理前 cfu/ bag	処理 直後	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
1) 不活化の上限を探るための試験 <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 11632)									
対照	112	1,456	陰性	6.33 ×10 ³	2.93 ×10 ⁸	8.73 ×10 ⁸	6.06 ×10 ⁸	1.06 ×10 ⁹	1.61 ×10 ⁹
第2世代 (保存液+)	110	1,430	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
対照	103	13,287	陰性	4.23 ×10 ⁵	2.27 ×10 ⁸	3.57 ×10 ⁸	5.93 ×10 ⁸	4.00 ×10 ⁸	6.00 ×10 ⁸
第2世代 (保存液+)	109	13,298	陰性	陰性	5.18 ×10 ⁶	3.50 ×10 ⁸	3.59 ×10 ⁸	5.53 ×10 ⁸	5.40 ×10 ⁸
2) 第1世代と第2世代の不活化能の比較試験 <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)									
対照	112	1,523	陰性	40	4.48 ×10 ⁵	4.00 ×10 ⁵	2.00 ×10 ⁵	1.66 ×10 ⁵	3.57 ×10 ⁶
第1世代 (血漿+)	250	1,175	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
第2世代 (保存液+)	110	1,496	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

cfu: colony forming units