

平成20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

議事次第

日時：平成20年7月23日（水）

13：00～15：00

場所：財団法人日本教育会館（9F）

喜山倶楽部「平安の間」

東京都千代田区一ツ橋2-6-2

議題：

1. 非臨床試験の考え方と方法
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
スペシャリスト（毒性担当） 小野寺 博志氏
2. 海外における不活化技術導入の状況について
日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 斉氏
3. 不活化技術導入について（日本赤十字社）
4. その他

配付資料：

- 資料 1 小野寺 博志氏からの資料
資料 2 大戸 斉氏からの資料
資料 3 不活化技術導入について（日本赤十字社提出資料）

- 参考資料1 平成20年5月23日開催運営委員会・安全技術調査会 合同
委員会議事概要

一般的な毒性評価とは

Risk & Benefit

有害性の確認	(Hazard identification)
用量反応性	(Dose response)
曝露評価	(Exposure assessment)
リスク判定	(Risk characterization)
リスクマネジメント	(Risk management)
リスクコミュニケーション	(Risk communication)

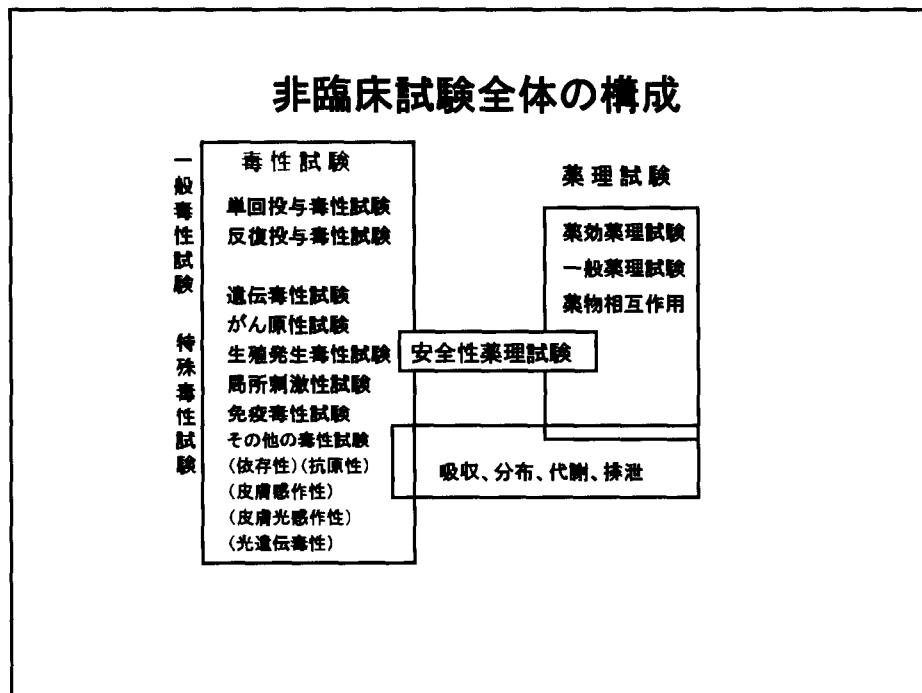
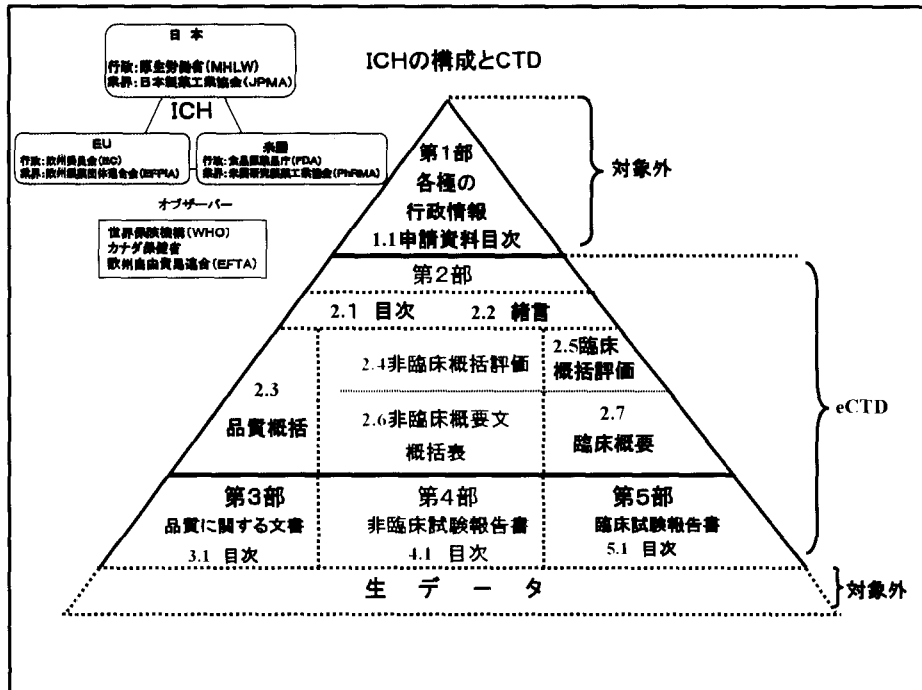
用量反応・曝露

- ADI (Acceptable daily intake : 許容一日摂取量)
- TDI (Tolerable daily intake : 耐容一日摂取量)
- VSD (Virtually safe dose : 実質安全量)
ここまでなら大丈夫(無影響)

医薬品の毒性評価では

- DLT (Dose Limiting Toxicity : 用量制限毒性)
- MTD (Maximum Tolerated Dose : 最大耐量)
- MAD (Maximum Acceptable Dose : 最大許容量)

ここまでなら大丈夫(許容限界)



申請資料はどのようにして作られるか

ガイドラインで定められているもの

○ GLP 適合試験……評価資料

GLP: Good Laboratory Practice

安全性に関する非臨床試験に係る資料は、GLPに従って収集され、かつ、作成されなければならない (法第14条第3項、平成9. 省令21)

また、トキシコキネティクス試験及び毒性試験に関する資料として実施する組織分布試験についてもGLP基準に則して試験を行う必要がある

(薬審442、薬審443、H 8.72)

○ GLP非適合試験……参考資料

GLP適用試験を実施した試験施設 → 実地調査
GLP適用承認申請資料の適合性 → 書面調査

評価資料と参考資料の扱いの違い

○ 基本的にGLP適合試験で評価する…試験の信頼性あり…結果の保証ではない

○ 参考資料としての評価…内容を否定するものではない…適宜判断

毒性試験法ガイドライン

昭和36年('61) 現行薬事法施行
昭和38年('63) 「胎児に及ぼす影響に関するガイドライン」 ← 初の毒性試験法ガイドライン
昭和42年('67) 「医薬品の製造承認等の基本方針」
昭和43年('68) 「配合剤に関する急性毒性試験法等一般毒性試験法G」
昭和50年('75) 「依存性試験、生殖に及ぼす影響に関する試験法」
昭和56年('81) 「化学物質毒性試験指針」OECD GLP制定
昭和58年('83) 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準(GLP)
昭和59年('84) 「毒性試験法ガイドライン」通知

……平成元年('89) 「医薬品毒性試験法ガイドライン」……

……平成3年('91) ICH 第一回会議……

平成13年('01) 「必要な毒性試験資料」通知 →

1. 単回投与毒性
2. 反復投与毒性
3. 遺伝毒性
4. がん原性
5. 生殖発生毒性
6. 局所刺激性
7. その他の毒性

毒性試験に関連するICHガイドライン

がん原性試験	ICH S1	1997.4	必要性に関するガイダンス
		1998.7	検出するための試験に関するガイダンス
		1996.8	用量選択のガイダンス
		1998.7	「用量選択のガイダンス」補遺
		1999.11	医薬品のがん原性試験に関するガイダンス
遺伝毒性試験	ICH S2	1996.7	特定項目に関するガイダンス
		1998.7	標準的組み合わせに関するガイダンス
		1999.11	医薬品の遺伝毒性試験に関するガイダンス
トキシコキネティクス	ICH S3	1996.7	TK(毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンス
単回/反復投与毒性試験	ICH S4	1993.8	ガイドラインの改正(単回・反復)
		1999.4	ガイドラインの改正(反復・投与期間)
生殖発生毒性試験	ICH S5	1997.4	ガイドラインの改定
		2000.12	ガイドラインの改正
バイオテクノロジー 応用医薬品	ICH S6	2000.2	非臨床における安全性評価
安全性薬理	ICH S7	2001.6	安全性薬理試験ガイドライン
免疫毒性	ICH S8	2006.4	免疫毒性試験に関するガイドライン
試験実施時期	ICH M3	1998.11	臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン
		2000.12	改定

http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html

がん原性試験

平成元年('89)医審1第24号「医薬品毒性試験法ガイドライン」(新ガイドライン)

追加: 著しく低毒性の医薬品の最高用量は推定臨床用量の100倍で可

平成8年('86)薬審644号「医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス」

提案: 1. 最大耐量 2. 薬物動態指標 3. 薬力学的作用 4. 吸収飽和 5. 投与可能最大量

平成9年('97)薬審315号「医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス」

追加: 1. 遺伝毒性 2. 既知 3. 構造相関活性 4. 前臨床病変 5. 蓄積刺激
臨床使用が6ヶ月以上継続するもの

平成10年('98)医審548号「医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス」

提案: 2種のげっ歯類を1種の長期発がん試験と短期代替法で評価可
代替法: 遺伝子改変動物、イニシエーション・プロモーション、新生児モデル

平成10年('98)医審551号「医薬品のがん原性試験のための用量選択」補遺について

追加: 1. 遺伝毒性陰性 2. 最大臨床用量500mg/日未満 3. げっ歯類での暴露がヒトの10倍
限界量: 1.500mg/kg/日で可 2. が以上の場合 最高用量は投与可能最大量



平成11年('99)医審1607号「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて」
現行ガイドライン

がん原性試験

「医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス」

- ・ 遺伝毒性試験の成績からがん原性が懸念されるもの
- ・ 製品レベルの暴露によりヒトにがん原性を引き起こすおそれが前もって示されている場合
- ・ 構造活性相関から遺伝毒性又はがん原性が示唆される場合
- ・ 反復投与毒性試験において前腫瘍性病変等がみられた場合
- ・ 親化合物又は代謝物が長期間組織に停滞し局所の組織変化あるいは病的変化を引き起こす場合
- ・ 臨床での投薬期間が6ヵ月以上継続して用いられる(間欠でも6ヵ月)

「医薬品のがん原性試験のための用量選択」について(高用量選択基準)

- ・ 毒性的指標(最大耐量)
- ・ 薬物動態学的指標(25倍のAUC比)
- ・ 薬力学的作用
- ・ 吸収の飽和する量
- ・ 投与可能最大量
- ・ 遺伝毒性陽性: 最大臨床投与量が500mg/kg未満、げっ歯類の暴露量がヒトの10倍 → 限界量は1500mg/kgとする、500mg/kg以上の場合は投与可能最大量

がん原性試験実施要項

- ・ 動物種の選択
感染性疾患に対する抵抗力・寿命・自然発生腫瘍頻度・既知がん原性物質に対する感受性
1)薬理作用 2)反復投与毒性試験 3)代謝 4)トキシコキネティクス 5)投与経路
- ・ 動物数
雌雄各々について、一群50匹以上 同一週齢で順調に発育した6週齢を使用
- ・ 投与経路
原則として臨床適用経路
- ・ 用量段階
雌雄各々について、3段階以上の試験群と別に対照群、(溶媒対照・無処置対照)
- ・ 投与期間
ラット24ヵ月以上30ヵ月以内、マウス/ハムスター18ヵ月以上24ヵ月以内(投与は原則週7日)

代替法: 遺伝子改変動物、イニシエーション・プロモーション、新生児モデル
- ・ 動物数、期間とも短縮可能

がん原性試験に係る経費と時間

- ラットでのがん原性試験
- 投与群3、対照群1、雌雄各50匹
- 100mg/kg、50mg/kg、15mg/kg
- 病理組織検査は最高用量群と対照群
- 1億5千万～3億
- 必要検体量 10kg
- 最低4年(報告書)予備試験ナシ

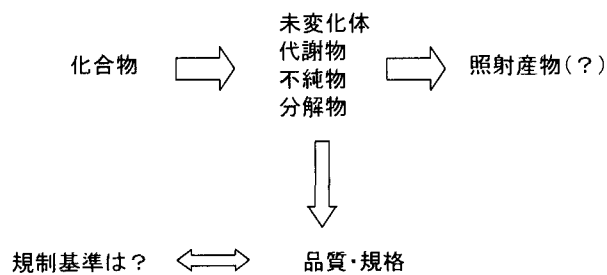
化審法(要約):

長期毒性はラットの1年間の慢性毒性を指し、ADI (acceptable daily intake)算出時の安全係数が100。90日試験だけだと1,000に設定。

既存化学物質点検で長期毒性を判定する場合は、1年の毒性試験を推奨。

新規化学物質のために実施される試験は28日間反復投与毒性試験(2週間の回復を含む)で、NOELが25 mg/kg/dayを下回ると「長期毒性の恐れあり」となり、第二種監視化学物質となります。しかし、それ以上の試験は要求されない。

何を対象とする毒性試験が必要なのか？



アモトサレン(ソラレン誘導体) 食品含有物質(レモン・セロリ)

PUVA療法 紫外線治療の一種で、アトピーや尋常性乾癬(かんせん)、難治性の湿疹に適応。光感受性を高める作用をもつソラレンを内服、もしくは塗布した後、UVAを一定時間照射。発がん性や皮膚の老化促進、シミ、白内障などの副作用が懸念。

リボフラビン(ビタミンB2) 卵・レバー・ほうれん草 栄養素

安全性については、経口で適切に摂取する場合はおそらく安全と思われるが、過剰摂取(400mg/日)すると下痢や多尿を起こすことがある。

メチレンブルー

食安発第0921004号平成19年9月21日
食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分で
ある物質の試験法の一部改正について

9. 定量限界
メチレンブルー 0.005 mg/kg

輸血用血液に関する病原体低減/不活化技術調査視察団報告

2008/07/23

日本輸血・細胞治療学会 理事長	大戸 斉
同 (福島県立医科大学)	Kenneth Nollet
東京都西赤十字血液センター	佐竹正博
国立感染症研究所	岡田 義昭
同	大坪 寛子

視察日程 2008年6月24日—7月3日

要約

1. 先進的な欧州4カ国（ベルギー、ドイツ、オランダ、フランス）を視察調査した。4か国の間でも輸血血液製剤安全確保に採用している感染症対策には大きな幅がある。
2. 病原体低減/不活化 (**Pathogen Reduction, PR/ Pathogen Inactivation, PI**) 技術の実際の採用状況については、日本で流布していた情報とは乖離が見られた。
3. 将来の新興・再興感染症の予測と対策にはどの国も苦渋し、広範な情報を希求し、コストと得られる利益を勘案しつつ、病原体低減/不活化技術を含めて試行と研究を続行している。

2008-06-25

ベルギー連邦医薬品機構血液組織細胞監視部門 ムレ上級専門官

インターセプト病原体低減/不活化技術は血小板製剤の15%に実施されている。未だ正式認可には至っていない。

1. 連邦医薬品機構は研究的試行を2005年3センター（2赤十字、1病院血液銀行）に許可した。許可にあたって、独自の評価研究は実施せず、効果と毒性試験はメーカーと発表論文をそのまま受け入れた。小児や妊婦にも制限することなく投与されている。長期的な有害反応については注意しなくてはならないことでは意見が一致している。
2. 当初2年間の研究計画は過ぎたが、そのまま病原体低減/不活化技術を使用している。最終的に政府が最終決定をするが、2年以内に100%技術の施行を予定している。承認を与えると2年間ごとに監査を行う。現在承認は取れていないが、一旦承認されればセンターごとに何を使ってもよい。
3. 血小板へのコスト上乗せは難しい。新興・再興感染症非流行期のコスト 346万ユーロ(5.8億円)/Quality Year Life 対 流行期 19.5万ユーロ(3.2千万円)/Quality Year Life

4. 血小板は低減/不活化技術もしくは細菌培養検査を行うことで保存期間が 7 日に延長可能。インターセプトを施すと血小板製剤の約 10%が損失するので、その分余計にドナーから採取している。
5. 血漿に関しては S/D(Solvent/detergent)、MB(Methylen blue)が使用可能だが、S/D 血漿は医薬品として登録されており、市場で販売されている。インターセプト S-59 血漿については諮問官より前向きなアドバイスがあった。認可されれば MB でも S-59 でも自由に選ぶことが出来る。

ベルギー、モン・ゴディン大学オセラー博士

山間地域にある大学病院付属の血液センターである。周辺の医療機関に血液製剤を供給しているが、採血から病原体核酸増幅検査 (NAT) まで完全に独立して行っている。

1. 消毒方法を改善して初流血除去を導入しても血小板輸血で細菌感染症 (2003 年までに 2 件) が発生し、病原体低減/不活化技術インターセプト導入に踏み切った。導入してから 15,000 本の血小板製剤を供給しているが、細菌感染の報告はない。
2. 低減/不活化技術により血小板製剤のロスが 8-12%みられるが、患者の重度出血エピソードでは差はない。必要となった赤血球輸血量に差はない。血小板供給量も増えていない。
3. 1 血小板製剤当たり 80 ユーロかかるが、培養検査を行わなくて済むこと、CMV 検査を中止したことで節約できた。放射線照射も一部を残して、止めている。処理を行った血小板は保存期間が 5 日から 7 日に延長が認められている。そのため、血小板製剤の期限切れは 10%あったが、2%に減少した。
4. 輸血後の免疫学的副作用も減少している。輸血関連急性肺傷害 (TRALI) が増えると危惧されているが、TRALI が増加した印象はない。副作用を調査する特別なプログラムは組んでいなかったが、昨年からは検体保存を開始した。

2008-06-26

ドイツ、ケルン大学 ガトフ教授とピカー医師

Navigant ミラソルと Cerus インターセプトの実験を精力的に実施して、病原体低減/不活化処理に伴う血小板活性化や処理した血小板の保存に伴う血小板の生化学的劣化など多くのデータを蓄積している。しかし、実際は患者には未だ病原体低減/不活化技術処理血小板製剤を使用していない。

2008-06-26

オランダ、輸血血液財団、ファン・デア・ポール博士、デ・コルテ博士

“欧州でも国ごとに採用する安全検査対策は一律ではない”

“我々は最高の安全ではなく、納得できる安全を追求”

1. オランダは海拔マイナス4mゆえ、国土を水没させないことが何よりも重要である。政府には、専門家が多くいて、有用な統計を出している。しかし、血液事業にどのくらいの金額を掛けるべきか、医療全体の中のどのくらいであるべきか、大きなジレンマである。
年に数回の感染と説明すると、メディアや市民は「そんなに沢山」というが、数百万に一件と説明すると「そんなに少ないの」という。
2. 可能な病原体低減/不活化方法としてリボフラビン (Navigant ミラソル)、S-59 (Cerus インターセプト)、メチレンブルー、SDがある。
しかし、最大製剤である赤血球に対する病原体低減/不活化技術はない。これができない戦略にどんな意味があるのだろうか。新しいデータにより、改めて赤血球製剤の処理の困難さがわかった。膜の反応は残ったままで、新たに赤血球が脱水される話が出てきた。
3. オランダは初流血除去と血小板製剤にバクテリア培養検査を入れたことで効果を上げている。培養を開始してからは輸血による敗血症は一例も経験していない。血小板の有効期限を7日に延長できたことによって期限切れは20%から8%に減少した。
4. ヨーロッパ (特にイタリア、フランス) では蚊による新たな病気が広がった (デング、チクングニヤ)。ヨーロッパではアジアの竹が好まれ、蚊が媒介する病原体まで輸入された可能性がある。
5. オランダではもっぱら製剤の品質の変化について検討している。病原体低減/不活化を施すと、血小板輸血効果が10%落ちることが確認されている。処理血小板の臨床研究を血液疾患患者において行う計画がある。
6. 化学物質を添加しない紫外線UVC照射技術に関しては現実味があるとは考えられない。まず、HIVに無効であること、膜タンパクに直接ダメージを与え、血小板を活性化すること、ミトコンドリアへのダメージが大きいことが理由にある。

<今後のオランダの方針について>

7. 病原体低減/不活化技術については現時点では非常に慎重である。FFPに対して低減/不活化が必要だと考えていないが、2-3年後には決定したい。クアランチン (製剤保留) は十分機能しているし、最も安全な方法と考えているので今後も続ける。
8. 病原体について個別核酸検査はやらないと明言。
9. 新興・再興感染症について。現行の低減/不活化技術が無効な病原体 (E型肝炎など)

をいくつか挙げ、「本当に効く病原因子が侵入してくるのか、感受性がある様態（高濃度でないなど）で侵入して来るのか雲をつかむような話である。」と。

2008-07-01

フランス、アルサス血液センター、カゼナバ博士

1. フランスでは50%二本立て（例えば、S/D 血漿: MB 血漿 =1:1）原則であり、必ず2種類の方法の製剤を用意することになっている。
2. アルサス血液センターは人口 200 万人をカバーする。パイロットセンターという立場で2006年5月から先進的にインターセプトを100%導入している唯一の国内センター。
3. レ・ユニオン島では一時期、人口の1/3がチクングニアに感染したため採血が不可能になった。イタリアでもアフリカ旅行に行った250人が感染した。

〈血小板について〉

4. アルサス血液センターが供給する全ての血小板製剤がインターセプトで処理・供給されている。処理血小板の供給によりCMV検査とγ線照射は同時に中止した。保存期間は5日間のままとしているが、実際には殆ど3日以内に供給され、期限切れ率は0.5%である。

16,731本の全血由来血小板と8,515本の成分由来血小板の使用経験がある（2008年5月15日現在）。使用血小板量と赤血球量に増加はみられない。

5. ヘモビジュランスの結果からは、血漿除去のみで免疫学的副作用の低下を認めている。非処理(phase 1)と血漿除去のみ(phase 2)とインターセプト処理(phase 3)で副作用を比較したところ、3群ともにバクテリアの感染症例はなかった。phase 3時期に37例の急性輸血反応が報告されたが、19例が赤血球による反応で、8例が発熱、3例がアレルギーで、1例に輸血関連急性肺傷害を認めた。肺傷害例ではドナーに白血球抗体が検出された。

〈新鮮凍結血漿 FFP について〉

6. アルサス血液センターは2007年9月より100%、インターセプト-FFPを供給している。11,007本の使用経験がある（2008年5月15日現在）。同時にクアランチン FFP を中止した。クアランチンはドナーの再来が困難であり、供給を困難にする。

〈残留 amotosalen と患者監視について〉

7. 品質管理のために処理製剤の1%に対して、残留 amotosalen を測定している。平均残

留値は、血小板で $0.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ 、FFP で $0.50 \pm 0.05 \mu\text{M}$ であり、いずれも基準値 ($2 \mu\text{M}$) を下回っている。血液内科の患者で 1000 単位使用した症例でも蓄積は確認されなかった。

8. 処理血小板を輸血された患者は、通常のヘモビジュランスに加えて、特別にレジストリーを作成して監視している。また義務ではないが、製剤サンプル（処理前のみ）を 5 年間保管している。

<今後のフランスの方針>

9. 最終的な決定は 1-2 年後と考えている。赤血球製剤は不活化されていないので、個別核酸増幅検査を導入すべく準備を進めている。
10. チクングニヤの経験があるので、新興・再興感染症への予防対策としての考えは強い。処理血小板は、従来の製剤と同じ価格で供給している。全国に展開されるようになったらコストが大きな問題となることは承知している。本土ではいまだストラスブールに限られているのは、これが最大の問題であるから。

輸血用血液に関する病原体 低減/不活化技術調査団報告

日本輸血・細胞治療学会 理事長
同 (福島県立医科大学)
東京都西赤十字血液センター
国立感染症研究所
同

大戸 斉
Kenneth Nollet
佐竹 正博
岡田 義昭
大坪 寛子

視察日程 2008年6月24日—7月3日

2008/07/23

厚生労働科学研究班合同会議
国立感染症研究所

要約

1. 先進的な欧州4カ国(ベルギー、ドイツ、オランダ、フランス)を視察調査した。4か国の間でも輸血血液製剤に採用している感染症対策には大きな開きがある。
2. 病原体低減/不活化 (Pathogen Reduction/Inactivation) 技術の実際の採用状況は、日本で流布していた情報とは乖離があった。
3. 将来の新興・再興感染症の予測と対策にはどの国も苦渋し、広範な情報を希求し、コストと得られる利益を勘案しつつ、病原体低減/不活化技術を含めて試行と研究を続行している。

輸血血液製剤の病原体低減/不活化技術

	血漿FFP	血小板	赤血球
Solvent / Detergent	+	-	-
Methylene Blue	+	-	-
Ammonium Chloride	+	+	+
Riboflavin	+	+	+
UVC only	-	+	-

背景：欧州3カ国と日本

	フランス	ベルギー	オランダ	日本
人口(百万)	64	10	16	120
献血者(百万)	2.2	0.5	0.5	5.0
輸血病院数	1650	112	123	11,031
血液センター数	14	8	4	40
供給数				
赤血球	2,100,000	315,963	595,000	3,205,863
血小板	245,000			713,174
血漿	312,000	62,410		1,043,117

	フランス	ベルギー	ドイツ	オランダ
供給	EFS 100%	赤十字 92% 病院 8%	赤十字 80% 病院 18% 他 2%	Sanquin 100%
血小板	全血由来 12% 成分献血 88%	全血由来 56% 成分献血 44%	全血由来 90% 成分献血 10%	全血由来 93% 成分献血 7%
初流血除去 血小板培養検査	100% 0%	100% 100%(WB),80%(AP)	100%	100% 100%
血小板への 病原体低減/ 不活化	S-59 implement 3 海外県 1 Pilot center	S-59 trial 15% of AP - PC	S-59 trial 1 center (RC) Riboflavin 1 institute 研究	未決定 S59/UVC/Riboflavin → 研究
低減/不活化理由	新興・再興感染症	細菌		
新鮮凍結血漿	全血由来 0% 成分献血 100%	全血由来 80% 成分献血 20%	全血由来 99% 成分献血 1%	全血由来 0% 成分献血 100%
予防方法 preventive measures	S/D 40% Quarantine 58% S59 2% ⇓ S/D 49% MB 49% S59 2%(1 pilot)	S/D 100% ⇓ MB 100% S59 (2 pilot)	MB S/D ⇓ no change	Quarantine 100% (検疫保管) ⇓ no change

ベルギー、連邦医薬品機構血液組織細胞監視部門 ムレ上級専門官

インターセプト技術は血小板製剤の15%に実施されている。未だ正式認可には至っていない。

1. 連邦医薬品機構は研究的試行を2005年3センター（2赤十字、1病院）に許可した。独自の評価研究は実施せず、効果と毒性試験はメーカーと発表論文をそのまま受け入れた。小児や妊婦にも制限することなく投与。長期的な有害反応については注意しなくてはならないと意見が一致している。

2. 当初2年間の研究計画は過ぎたが、そのまま病原体低減/不活化技術を続行。最終決定は政府がするが、2年以内に100%施行を予定。現在未承認だが、一旦承認されればセンターごとに何を使ってもよい。

3. 血小板へのコスト上乗せは難しい。コスト：新興・再興感染症非流行期の346万ユーロ(5.8億円)/Quality Adjusted Life Year、流行期19.5万ユーロ(3.2千万円)/QALY

ベルギー、モン・ゴディン大学オセラー博士

山間地域にある大学病院付属の血液センター、周辺の医療機関に血液製剤を供給。採血から病原体核酸増幅検査（NAT）まで完全に独立。

1. 消毒方法を改善して初流血除去を導入しても血小板で細菌感染症（2003年までに2件）が発生し、インターセプト導入に踏み切った。

15,000本の処理血小板を輸血、細菌感染の報告はない。

2. 処理技術により血小板の損失は8-12%あるが、重度出血エピソードは増えてない。血小板と赤血球供給量も増えていない。

3. 1血小板製剤当たり80ユーロかかるが、培養検査をせずに済むこと、CMV検査を中止したことで節約できた。放射線照射殆ど止めている。

処理を行った血小板は保存期間が5日から7日に延長が認められ、血小板製剤の期限切れは10%から、2%に減少した。

ドイツ、ケルン大学 ガトフ教授とピカー医師

NavigantミラソルとCerusインターセプトの実験を精力的に実施して、病原体低減/不活化処理に伴う血小板活性化や処理した血小板の保存に伴う生化学的劣化現象など多くのデータを蓄積している。

しかし、患者には未だ病原体低減/不活化技術処理血小板製剤を使用していない。

オランダ、サンキン輸血血液財団、ファン・デア・ポール博士、
デ・コルテ博士

“欧州でも国ごとに採用する安全検査対策は一律ではない”
“我々は最高の安全ではなく、納得できる安全を迫る”

1. オランダはマイナス海拔ゆえ、水没させないことが何よりも重要。
政府専門家は有用な統計を出しているが、血液事業にどのくらいの金額を、医療全体のどのくらいであるべきか、大きなジレンマだ。
年に数回の感染と言うと、「そんなに沢山」、数百万に一件と説明すると「そんなに少ないの」。
2. 可能な病原体低減/不活化方法としてリポフラビン (Navigant ミラソル)、S-59 (Cerus インターセフト)、メチレンブルー-MB、SDがある。赤血球に不可能な低減/不活化戦略にどんな意味があるのだろうか。赤血球製剤の処理の困難さ、膜の反応は残ったままで、赤血球が脱水される損傷。
3. 初流血除去と血小板製剤にバクテリア培養検査を入れたことで効果を上げている。培養を開始してからは輸血敗血症は経験していない。血小板の有効期限を7日に延長でき、期限切れは20%から8%に減少した。

オランダ、サンキン輸血血液財団、ファン・デア・ポール博士、デ・
コルテ博士

4. 化学物質を添加しない紫外線UVC照射技術に関しては現実味がない。

HIVに無効であること、膜タンパクに直接ダメージを与え、血小板を活性化する、ミトコンドリアへのダメージが大きい。

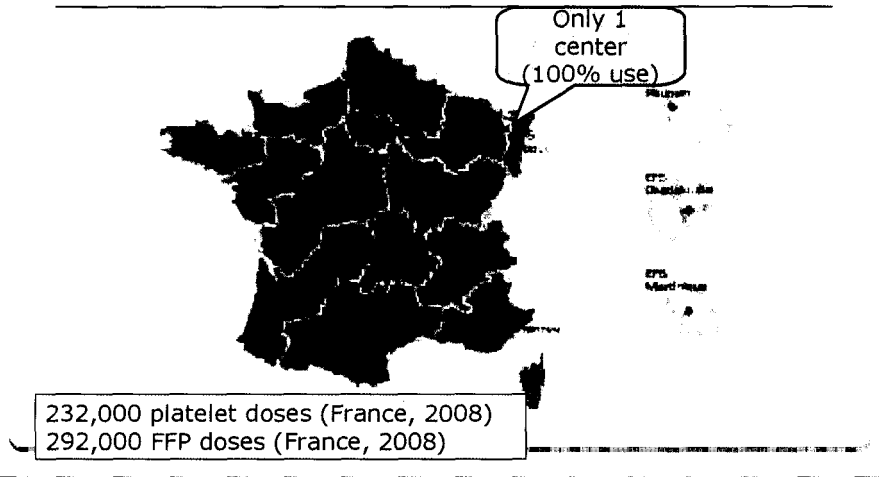
<今後のオランダの方針について>

5. 病原体低減/不活化技術については非常に慎重。FFPに対して低減/不活化が必要だと考えていないが、2-3年後には決定したい。クランチン（検査保管）は十分機能し、最も安全な方法なので今後も続ける。

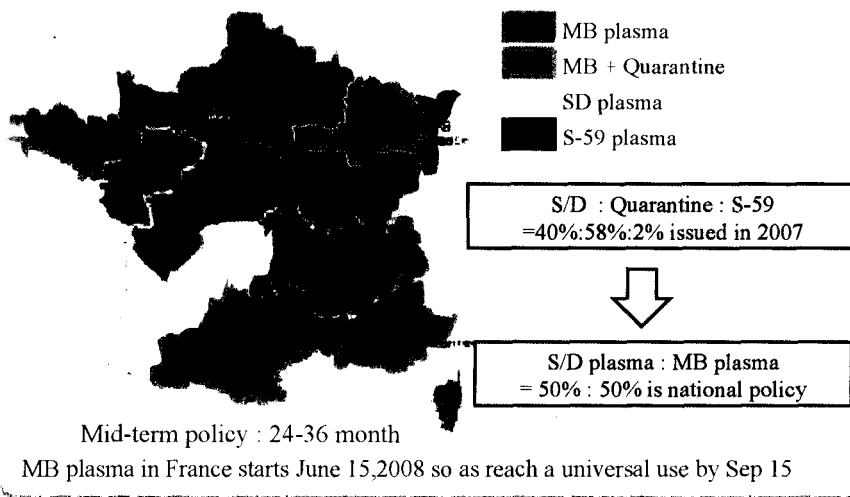
6. 病原体について個別核酸検査 (NAT) はやらないと明言。

7. 新興・再興感染症について。現行の低減/不活化技術が無効な病原体 (E型肝炎など) をいくつか挙げ、「本当に効く病原因子が、感受性ある様態 (高濃度でないなど) で侵入して来るのか雲をつかむような話である。」と。

フランスの経験
 インターセプト血小板臨床応用
 Clinical experience with INTERCEPT platelets



フランスの血漿への病原体低減/不活化政策
 化政策



フランス、アルサス血液センター、カゼナバ博士

1. フランスでは50%二本立て（例えば、S/D 血漿: MB 血漿 = 1:1）原則で、必ず2種類の方法の製剤を用意する。
2. レ・ユニオン島では一時期、人口の1/3がチクングニアに感染して、め採血が不可能になった。
3. アルサスセンターは人口200万人をカバー。パイロットセンターとして2006年5月からインターセプトを導入している唯一の国内センター。
4. アルサスセンターが供給する血小板は全てインターセプトで処理・供給されている。処理血小板の供給によりCMV検査と γ 線照射は同時に中止。保存期間は5日間だが、実際には殆ど3日以内に供給。16,731本の全血由来血小板と8,515本の成分由来血小板。使用血小板量と赤血球量に増加はみられない。
5. ヘモビジランスの結果は、血漿除去のみで免疫学的副作用の低下。非処理(phase 1)と血漿除去のみ(phase 2)とインターセプト処理(phase 3)で副作用を比較し、3群ともにバクテリアの感染症例はなかった。phase 3時期に37例の急性輸血反応が報告、19例赤血球による反応、8例発熱、3例アレルギー、1例に輸血関連急性肺傷害を認めた。肺傷害例ではドナーに白血球抗体が検出された。

フランス、アルサス血液センター、カゼナバ博士

<新鮮凍結血漿FFP>

6. 2007年9月より100%、インターセプト・FFPを供給。11,007本の使用経験がある。クアランチン（検疫保管）FFPを中止した。クアランチンはドナーの再来が困難で、供給を困難にする。

<残留amotosalenと患者監視について>

7. 品質管理のために処理製剤の1%に、残留amotosalenを測定。平均残留値は、血小板 $0.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ 、FFP $0.50 \pm 0.05 \mu\text{M}$ で、いずれも基準値（ $2 \mu\text{M}$ ）を下回っている。1000単位使用した症例でも蓄積はなかった。
8. 処理血小板を輸血された患者は、通常のヘモビジランスに加えて、特別レジストリーを作成して監視している。製剤サンプル（処理前）を5年間保管している。

<今後のフランスの方針>

9. 最終的な決定は1、2年後と考えている。チクングニアの経験があるの
で、新興・再興感染症への予防対策としての考えは強い。処理血小板は、従来の製剤と同じ価格で供給。全国展開ではコストが最大問題となる。

要約

1. 先進的な欧州4カ国(ベルギー、ドイツ、オランダ、フランス)を視察調査した。4か国の間でも輸血血液製剤に採用している感染症対策には 大きな開きがある。
2. 病原体低減/不活化 (Pathogen Reduction/ Inactivation) 技術の実際の採用状況 は、日本で流布していた情報とは乖離が あった。
3. 将来の新興・再興感染症の予測と対策にはどの国も苦渋し、広範な情報を希求し、コストと得られる利益を勘案しつつ、病原体低減/不活化技術を含めて試行と研究を続行している。

日本赤十字社
血液事業本部

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】

製剤 不活化技術	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 (V B 2) [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 (S 5 9) [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 (S 5 9) [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。

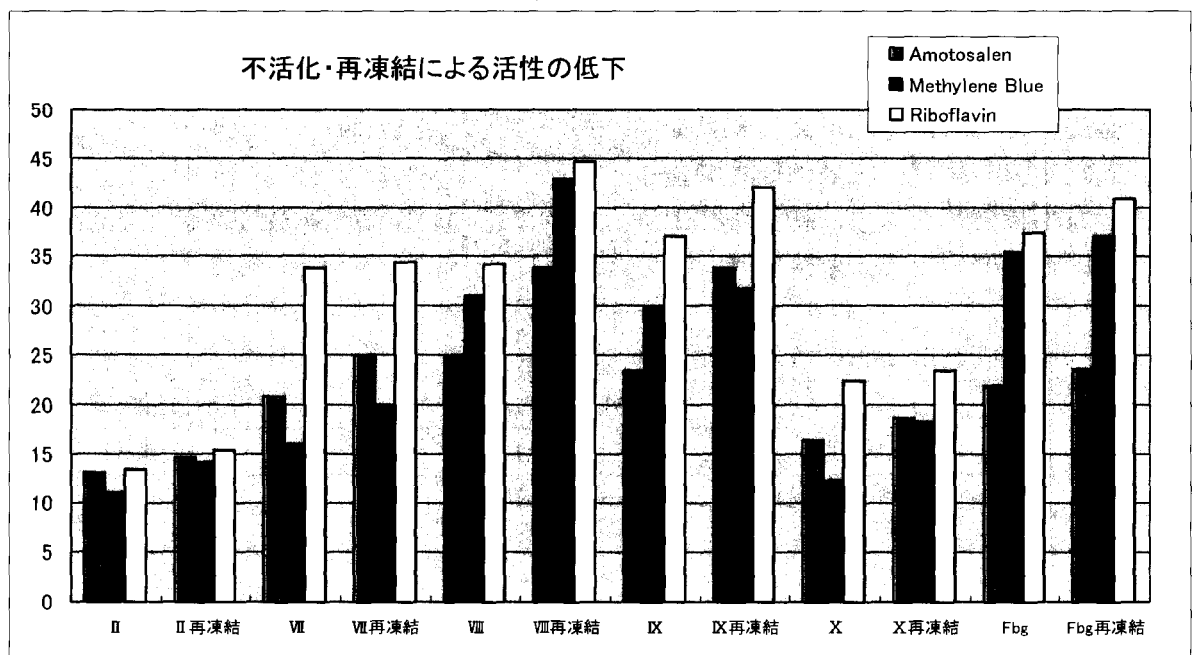
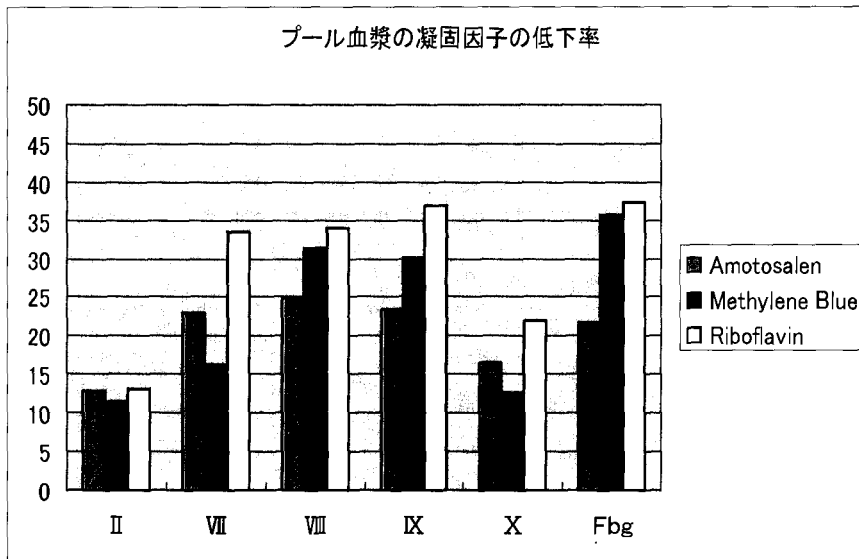
血小板製剤における細菌混入率

	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

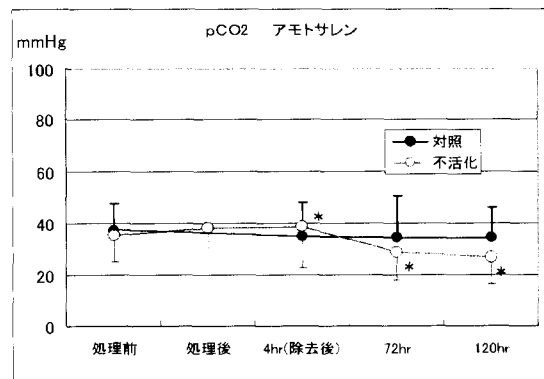
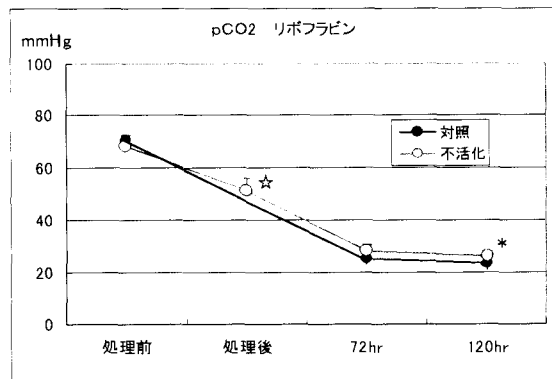
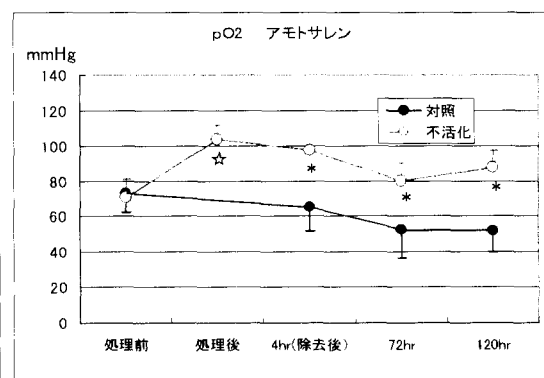
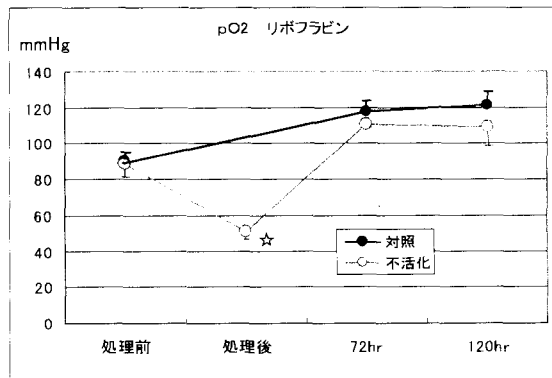
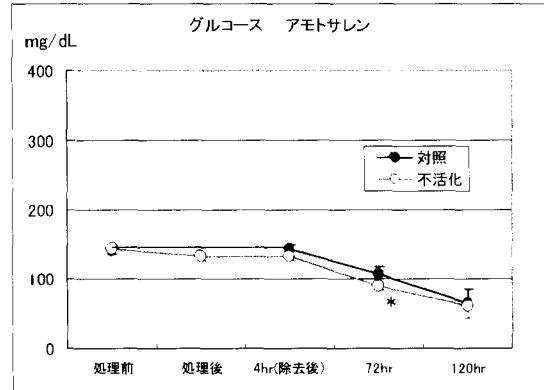
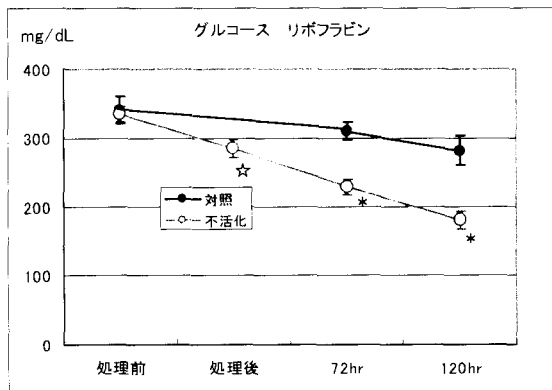
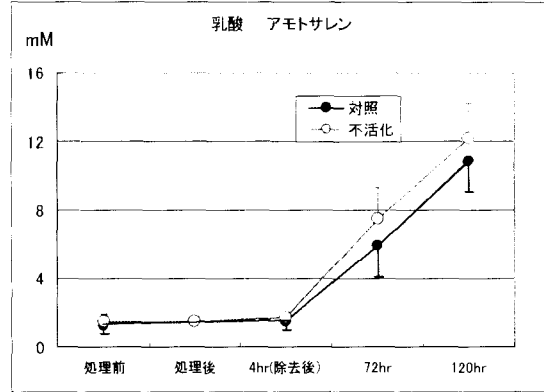
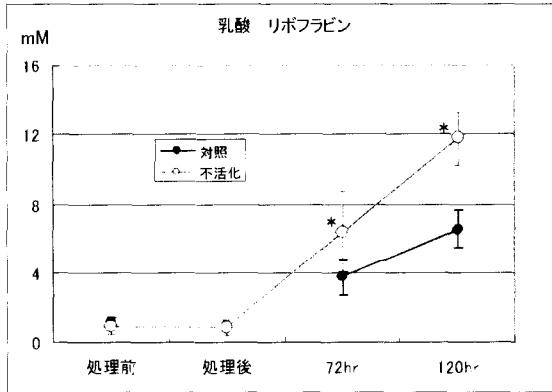
(1) 血漿製剤



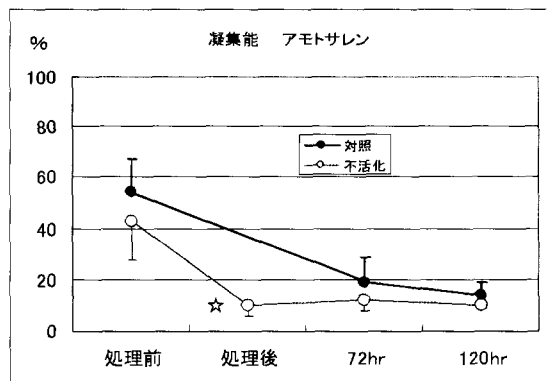
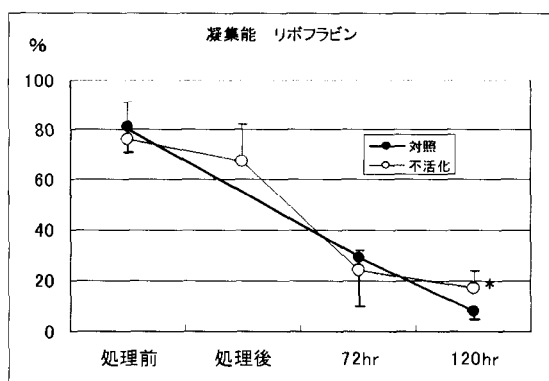
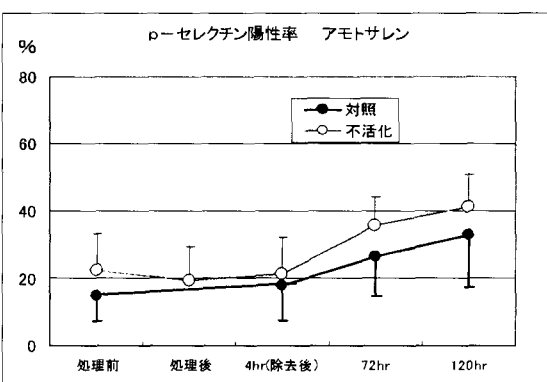
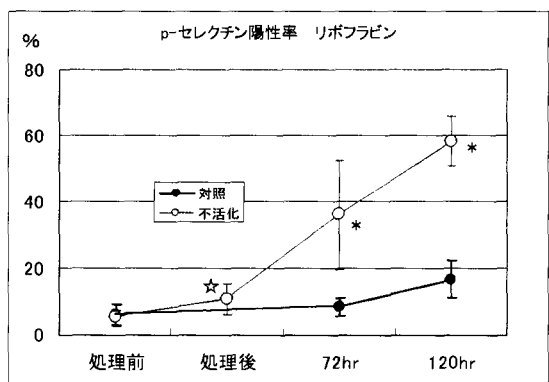
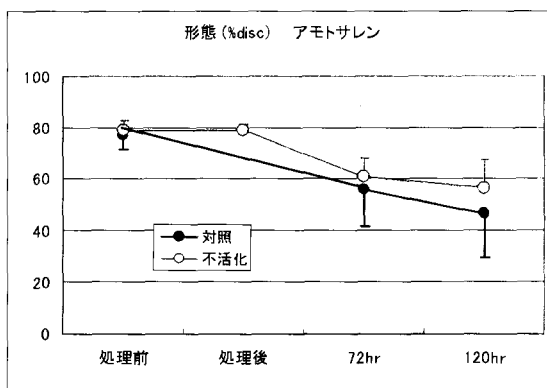
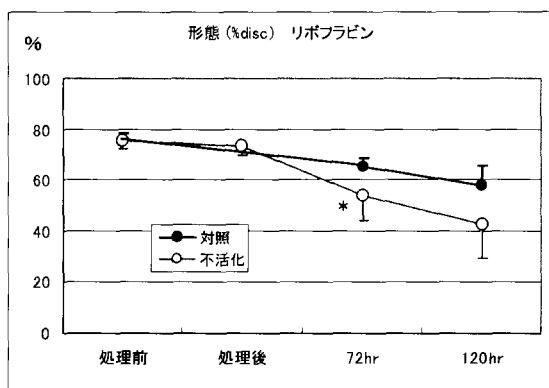
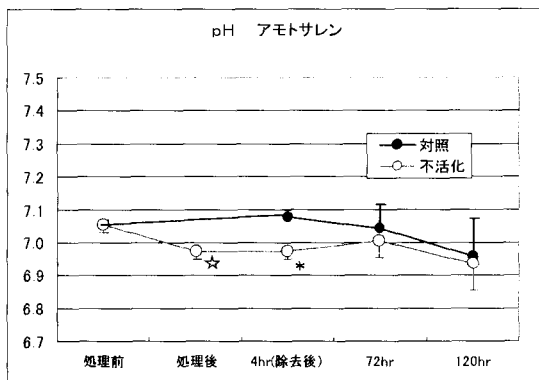
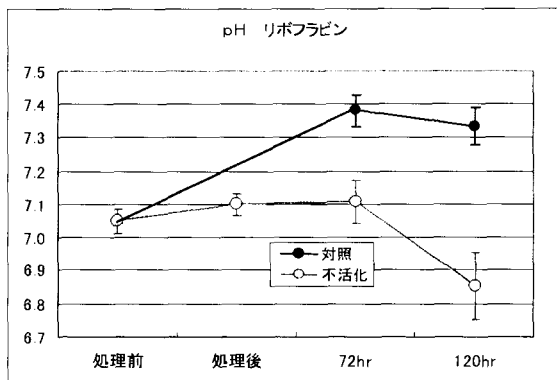
いずれの方法においても血液成分の品質の低下が認められる。

- 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。

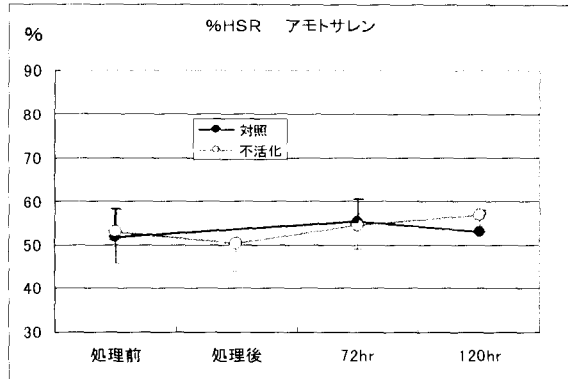
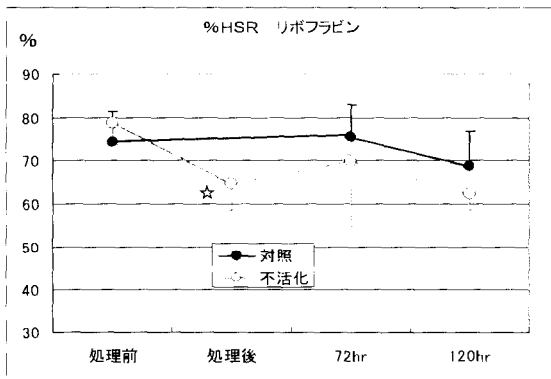
(2) 血小板製剤



続き

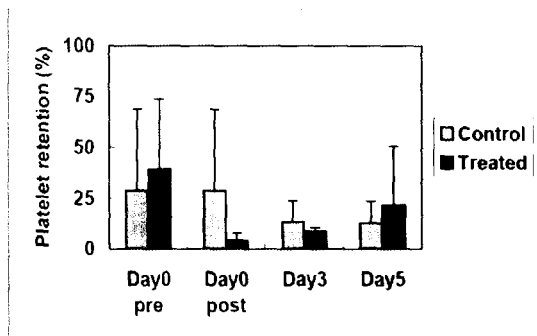
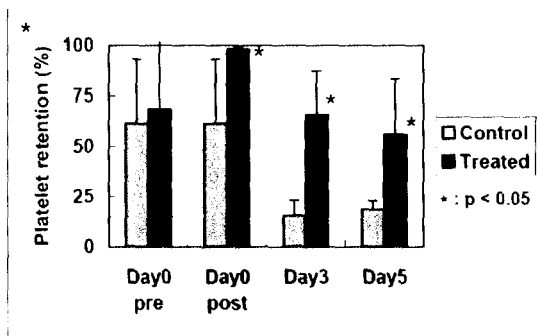


続き



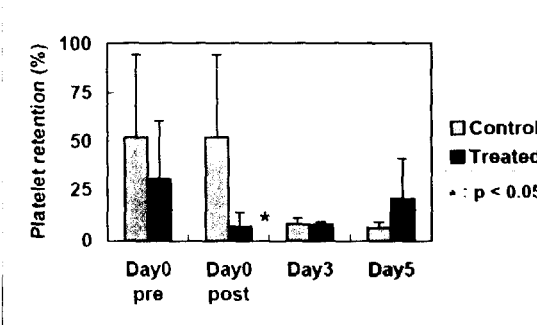
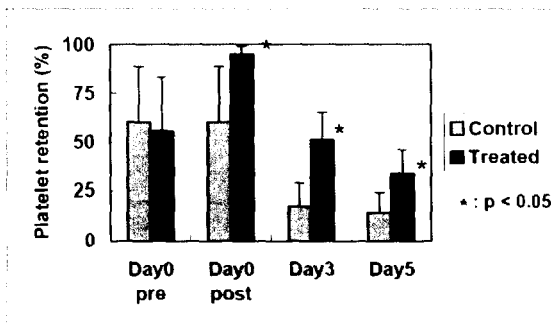
リボフラビン (VB2) 低ずり速度

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で可能であるが、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	リポフラビン	アモトサレン	リポフラビン	アモトサレン	UVC
不活化能	EnvV ◎ (○)	EnvV ◎ (◎)	EnvV ◎ (△)	EnvV ◎ (◎)	EnvV ◎ (◎)	EnvV ◎
EnvV の例	NonEV × (×)	NonEV △ (○)	NonEV △ (×)	NonEV △ (○)	NonEV ○ (×)	HIV ×
HBV、HCV、HIV				細菌 ◎ (◎)	細菌 ◎ (◎)	NonEV ◎
NonEV の例				アドウ球菌 ○ (×)		細菌 ◎
HAV、HEV	() は日赤評価					
Dengue チクングニヤ マラリア トリパノゾーマ	適切な 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	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	不明
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	不明
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	不明
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	不明
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

平成20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5月23日(金) 14:00～16:05

場所：三田共用会議所(B、C、D、E会議室)

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、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田
各委員(欠席:今井、内山、菊池各委員)

(参考人)比留間 潔氏

(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、秋野補佐 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. 不活化技術導入に関するプレゼンテーション
日本輸血・細胞治療学会理事
比留間医院 院長 比留間 潔氏
2. 不活化技術導入について
3. その他

(審議概要)

議題1について

日本輸血・細胞治療学会理事、比留間医院院長 比留間潔氏から、不活化技術導入に関して説明がなされた後、まとめとして下記の提案がなされた。

- 病原体不活化技術導入に向けて、今、検討を行い、早期に方向性の結論を得ることが必要。
- 血小板製剤の病原体不活化については細菌汚染の防止等、安全性の確保に意義が高い。
- 部分的な導入も視野に入れ、市販後調査で安全性を検証すべき。
- 赤血球製剤に対する病原体不活化技術の開発を行うべき。

その後、委員から以下のような指摘事項が出され、比留間氏から回答がなされた。

○ 有効で安全な新しい技術であれば、その開発には賛成する。血小板の細菌感染はどの程度起こっているのか。不活化で生物学的活性が20～30%減少することは大きな問題ではないか。

→ 血小板で細菌感染が本当にどのくらい起こっているのかはわからない。厚労省に上がってくる情報だけが全てではないだろう。適正使用を今より進めれば、生物学的活性30%の歩留まりは許容範囲と考える。市販後調査、臨床データの積み重ねが重要というのは、輸血の歴史で繰り返してきたことである。

○ 不活化技術の導入については、費用対効果の考え方よりも、リスクベネフィットが重要になる。血液製剤が安全になった今日の状況では、今の不活化技術はそれほどベネフィットは大きくなく、長期的な安全性が求められているのではないか。

→ 外国と比較して、日本だけが不活化技術を導入していないという状況にならないように。患者のリスクを下げるために不活化技術があるのなら、それを導入すればよいのではないか。また、リスクベネフィットを無視して導入すべきとは言っていない。

○ 人、費用のソースは限られており、優先順位付けが必要。感染症の問題だけでなく、輸血の現場では、急性アレルギー、TRALI(輸血関連急性肺障害)も問題。不活化技術の導入ありきではなく、それに向けて検討しろという趣旨でよいのか。

→ まったく同意する。輸血事故の問題はたくさんあり、優先順位付けは難しく、検討は同時並行で行うのがよいのではないか。

議題2について

事務局及び山口(一)委員から、不活化技術導入について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

○ HIV が未知の病原体だった頃、加熱技術の導入や血漿プールサイズの縮小等の取り得る対策はあったものの、当時は腰が重かったと思う。現在では、当面は危機的な状況ではないが、今後危機的な状況になったときの保険として、フットワークを軽くして選択肢を広く確保しておく体制をどのように作るかということを考えていただきたい。

○ 例えば、フランスではチクングニアやデング熱等のウイルスに対しての備えとし

て、海外県でうまく導入している印象がある。日本でも、ある地域に限定した臨床治験が行われてもよいのではないか。

- 安全性に関して懸念があるが、メーカーが持っている短期の安全性の非臨床のデータと、ファーマコビジランスによる長期の安全性のデータを併せて見ていくことが必要。
- 輸血用血液製剤は血友病のような特定の患者ではなく、国民全体に関わる問題であるので、フォローする体制が担保されなければ、国民に対して説得力がないのではないか。
- 導入の報告に向かうとすると、医療機関や患者に製剤を提供するのは日本赤十字社になるが、同社ではシミュレーションは立てているのか。不活化を導入した場合の問題点、製造工程、コスト等、細かい部分も含めて次回お話いただきたい、という意見に対して、日本赤十字社より、言われているような効果、機能、製造工程における影響等を検討してきており、現在は安全性の情報を収集しているところである。機会があれば、できる範囲で最大限お話したい、と回答された。
- 更にどのような情報が必要かという議論をすべき。データに基づいて議論するチームを作る時期に来ているのではないか。
- 慢性毒性の専門家に講演いただき、知識を共有することが今後の議論を進める上で重要ではないかと思う。放射線照射の時には、放医研からお話を頂いたように聞いている。
- 赤血球製剤における不活化法の開発については、国立感染症研究所において、赤血球に圧力をかけたり添加剤を加えたりする検討を行っているが、現実には難しい。
- 前臨床の動物実験で、どこまで毒性が確認できるのか。最終的には市販後調査になると思うが、確認できるところまでは確認すべきではないか。
- 歩留まりが悪くなった場合には、血漿交換のように凝固因子の効果を期待しなくてもよい場合には問題ないが、大量出血によって凝固因子が下がった場合には困ることがある。安全な分画製剤を使いたくても保険上の問題があって使えない場合もあるだろう。血小板についても、2、3割減るといのは大きな問題である。

- 不活化導入に際しては、部分的導入も視野に入れるべきであるが、現実的にはどのような問題点があるのかを議論しておくほうがよい。

以上