

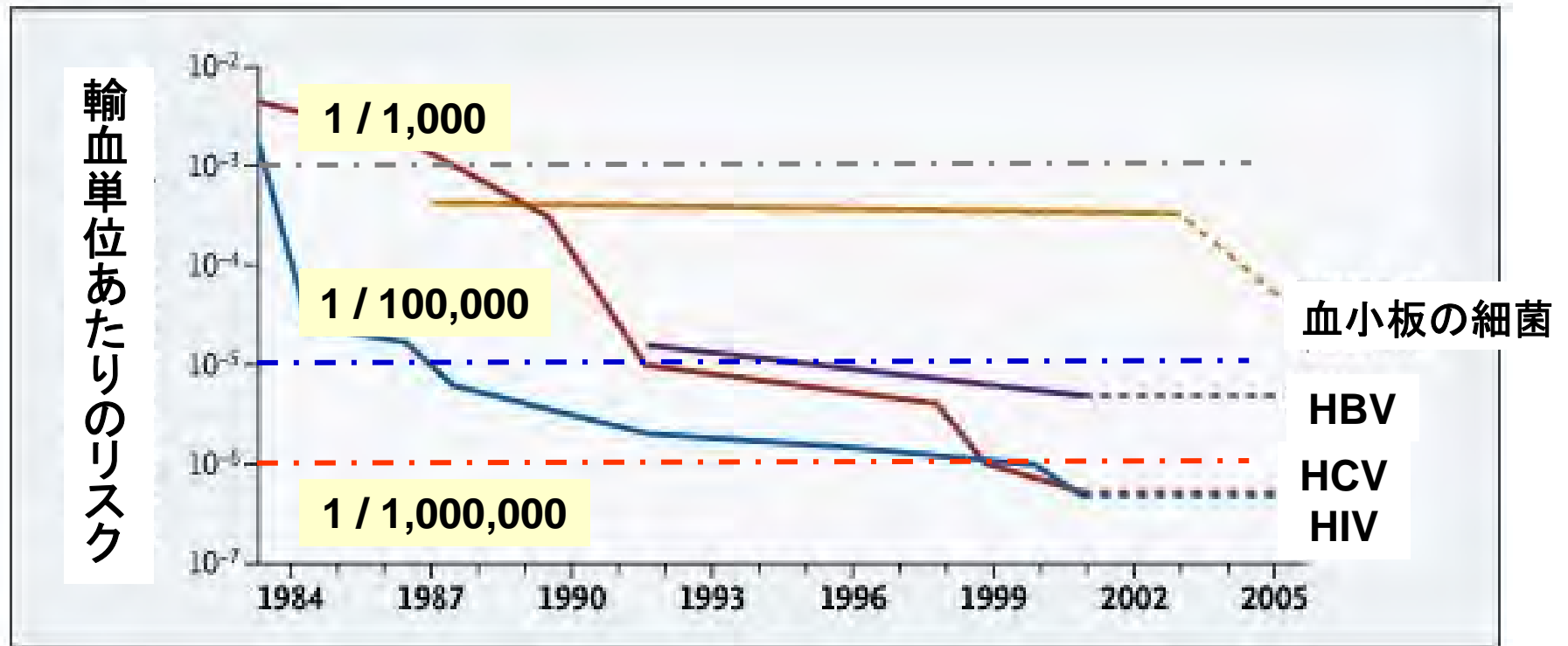
# 不活化技術導入に関する提案

信州大学医学部附属病院  
先端細胞治療センター・輸血部  
下平 滋隆

# 輸血は

“血液型抗原、組織適合性抗原の発見など医学の発展に貢献する一方で、輸血による感染症とその対策の歴史でもあった。”

# 米国における輸血による感染リスク



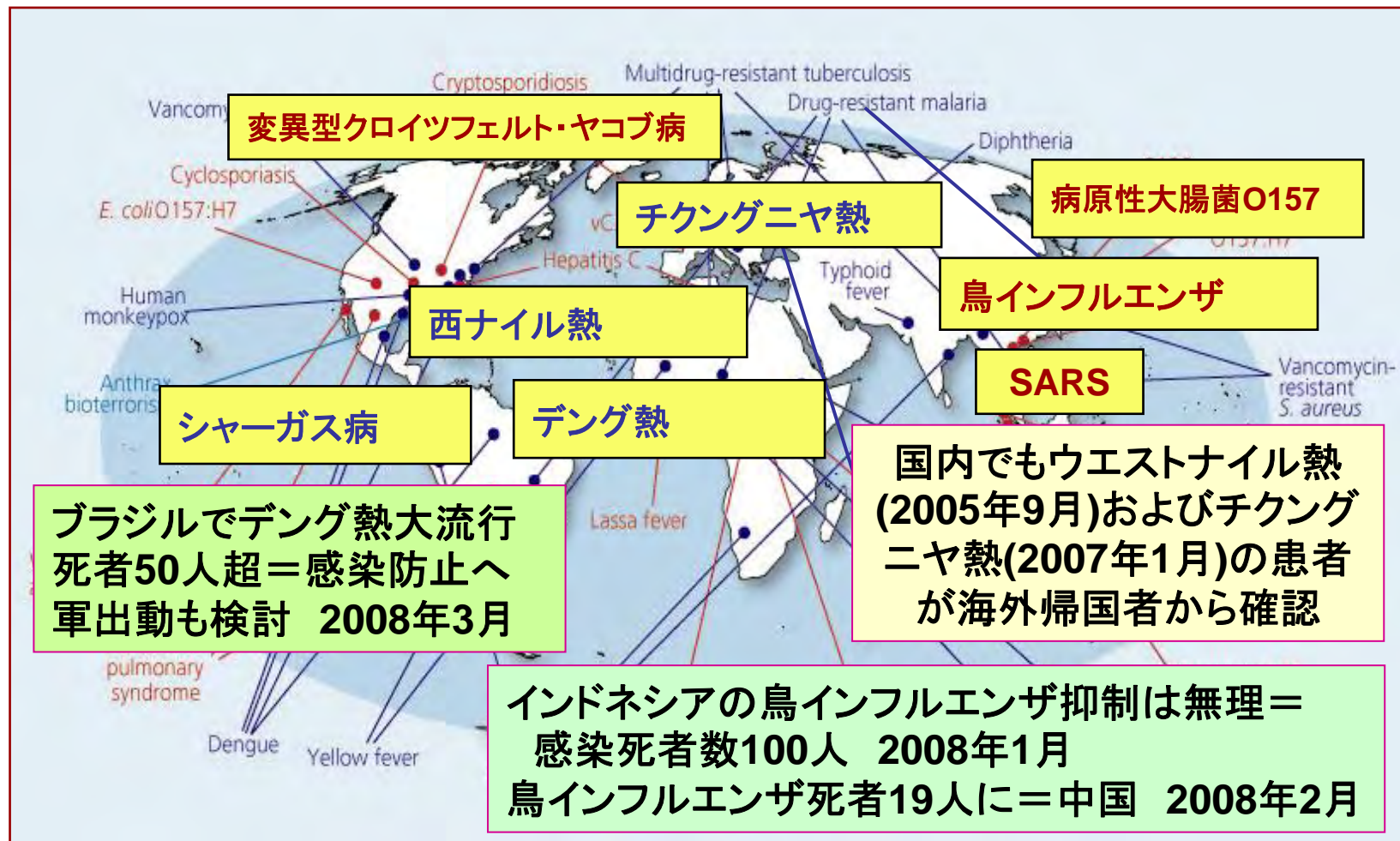
Blajchman MA et al N Engl J Med 2006;355:1303-05

# 輸血による感染症リスクが軽減できる対策

リスク	対策
細菌の混入	全血小板、全赤血球に対する細菌検査; 病原体不活化
HIV,HBV,HCV,HTLV, 西ナイルウイルス	プール検体より個別NAT; 病原体不活化
シャーガス病	全ドナーについて微生物スクリーニング検査
ヒトヘルペスウイルス-8	全ドナーについて抗体/NAT検査; 保存前白血球除去 (特に免疫不全受血者)
A型肝炎ウイルス, パルウイルスB19	全ドナーについて抗体/NAT検査
vCJD (BSE)	プリオン吸着フィルター; ドナーの異常プリオン検査

Blajchman MA et al N Engl J Med 2006; 355:1303-05より抜粋

# 地球温暖化と海外渡航者の増加とともに 予期しない病原体の国内進入リスクが非常に 高くなっている



【Morens DM. *Nature*. 2004;430:242-9より改変】

# 病原体不活化技術に関するコンセンサス会議 (2007年3月トロント)

Vox Sang (2007) 93:179-182

- 安全性の高い技術が開発された場合には、病原体不活化技術を導入すべきである。
- コストを第一の理由にして導入の可否を決定すべきではない。
- 輸血血液すべての品目、すべての製品に不活化を導入すべきである。
- 不活化技術導入に際し、HBcAb、CMV、HTLV-1、細菌培養等の廃止できる検査、放射線照射はできるだけ廃止すべきである。
- 市販後調査が非常に重要であり、国際的な Harmonizationが必要である。

# Pathogen Reduction — A New Paradigm in Transfusion Safety

Advisory Committee Recommends  
HHS Make Pathogen Reduction A High  
Priority

Harvey Klein, NIH, the panel chair

[www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/index.html](http://www.hhs.gov/ophs/bloodsafety/index.html)

血液の安全性と確保に関する諮問委員会  
(ACBSA) から保健福祉省に対する勧告

2008年1月9日、10日

# Risk to the Blood Supply

病原体不活化はなぜ必要か？

- 現在の安全対策をもってしても、安定供給に支障を来たす脅威が存在するからである。

脅威には、以下の問題が挙げられる。

- ①献血ドナー確保 ②検査法がない病原体
- ③検査感度限界 ④検査工程 ⑤病原体の変異

Roger Dodd, American Red Cross

- 検査による安全対策には穴があり、それを埋める安全対策を施す必要がある。
- 献血ドナーのスクリーニング検査をさらに開発するには、財政的な限界がある。

Brian McDonough, Ortho Clinical Diagnostic Inc.



# How safe is safe?

- 献血ドナーのスクリーニング検査がなされていない血液ほど危険にさらされていることはない。
- 一般的な疾患に対する血液の検査によって、血液の安全性はまず確保される。最善は尽くしているが、いくつかの問題もある。
- 新規の技術導入には財政的な限界もある。
- 血液事業には成長という投機的な見込みが乏しい。

Celso Bianco, America's Blood Centers

# Pathogen Reduction – A New Paradigm

- リスクが分かっている病原体も、今後認知される病原体も、その低減化は感染予防策の究極の方法である。
- 病原体の発見から検査の導入には長い時間を要するため、問題が起こってからの対応では遅く、低減化による安全策は先行する必要がある。
- 低減化はウイルス、細菌、スピロヘータ、リケッチア、原生動物の不活化、新興感染症にも対応、輸血後GVHD防止になる。

Harvey Alter, NIH

## Pathogen reduction for all blood products is a necessary and achievable goal

- A型肝炎ウイルスやヒトパルボウイルスB19など高ウイルス量の病原不活化能は不十分である。
- 一つの工程で全ての製剤について不活化はできない。
- 赤血球製剤に対する不活化システムは現在ない。
- 導入費用については、不要となる現在の検査、細菌検査、放射線照射、海外渡航歴による献血制限などにより相殺できる。

Harvey Alter, NIH

Pathogen reduction for all blood products is a necessary and achievable goal

- 毒性について、安全性試験により、残留成分のレベルは毒性試験感度以下である。
- 収集できるデータに基づくと、不活化製剤に含まれる残留成分に暴露することで起こる有害リスクは、医療器具の消毒より低い。

John Chapman, ThermoGenetics Corp.

# Emerging Technologies

## < 欧州や他の諸国で承認されている不活化技術 >

- Intercept: 血小板, 血漿, CE 2002年
  - EU16カ国、アジア諸国で導入、中国、韓国、米国承認申請中
  - ベルギー保険薬価収載
  - 広範囲の病原および白血球不活化
  - 10万以上の輸血記録では急性輸血反応が減少
  - 血小板や赤血球使用に関わる有害事象なし
- Mirasol : 血小板, CE 2007年
  - ウイルス、細菌、寄生虫、白血球
  - 非処理に比較して有害事象が10%に低減化
- THERAFLEX Methylene Blue : 血漿, CE 2001年
  - EU、ノルウェー、スイス、オーストラリア、カナダ、メキシコ
  - 脂質膜のあるウイルス
  - 細胞成分の残留がなく、輸血関連急性肺障害例の減少

# FDA Perspective

## < 米国ではフェーズⅢが終了し申請中 >

- Interceptの臨床試験から、血小板輸血効率、肺障害等の有害事象の可能性について判断を要する。
- 病原体が広範囲に拡散し、高い致命率のある場合、病原低減化による効果対リスクの意味がある。
- 未知の病原を想定して導入する場合、効果対リスクの意義が見出せない。

Jaroslav Vostal, FDA

注) トロントにおける不活化技術コンセンサス会議および血液の安全性と確保に関する諮問委員会の不活化技術支持によりFDAの状況が変化

- FDAはアモトサレンの前臨床安全性データを受理
- FDAは、臨床試験での臨床安全性について、欧州のヘモビジランスのデータを使うことを認める事に合意

# Committee Resolution

- 受血者にとって、既知のあるいは未知の病原による脅威の低減化を図ることは必要である。
- スクリーニング検査を増やすことで血液に安全性を担保したとしても、検査経費が足かせとなる。検査技術開発のための継続的な投機は困難となる。
- 不活化導入掛かる費用は、不要となる検査諸経費の削減分で相殺できる。
- 以上の質疑より、血液の安全性と確保に関する諮問委員会は、保健福祉省(HHS)に対して、病原体不活化は高いプライオリティーがあると勧告した。

# 輸血用血液製剤の病原因子不活化の現状

不活化法	不活化するウイルス等	適用製剤	諸外国の導入状況	会社名
S/D処理	脂質膜のあるウイルス	血漿	北欧で使用されてきたがCJD関連で使用激減。	スイス・オクタファルマ社
メチレン・ブルー処理	脂質膜のあるウイルス	血漿	主要国で再び導入が進んでおり、EU諸国、英国、フランスで一部導入、ノルウェー、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコ 2001年欧州でCEマーク取得	マコファーマ
リボフラビン処理	ウイルス・細菌・原虫・白血球	血小板血漿	2007年血小板CEマーク取得	ナビガン社
ソラレン59処理	ウイルス・細菌・原虫・白血球	血小板血漿	10万回の血小板輸血、16カ国で使用。 2002年CEマーク取得、フランスAFSAP、ドイツPEI承認。ベルギー保険薬価収載。 米国申請中。アジアにおいてタイ、シンガポール、ベトナム承認。中国、韓国申請中。	米国・バクスター社とシーラス社
ソラレン303処理	同上	赤血球	米国 第I相臨床試験	