

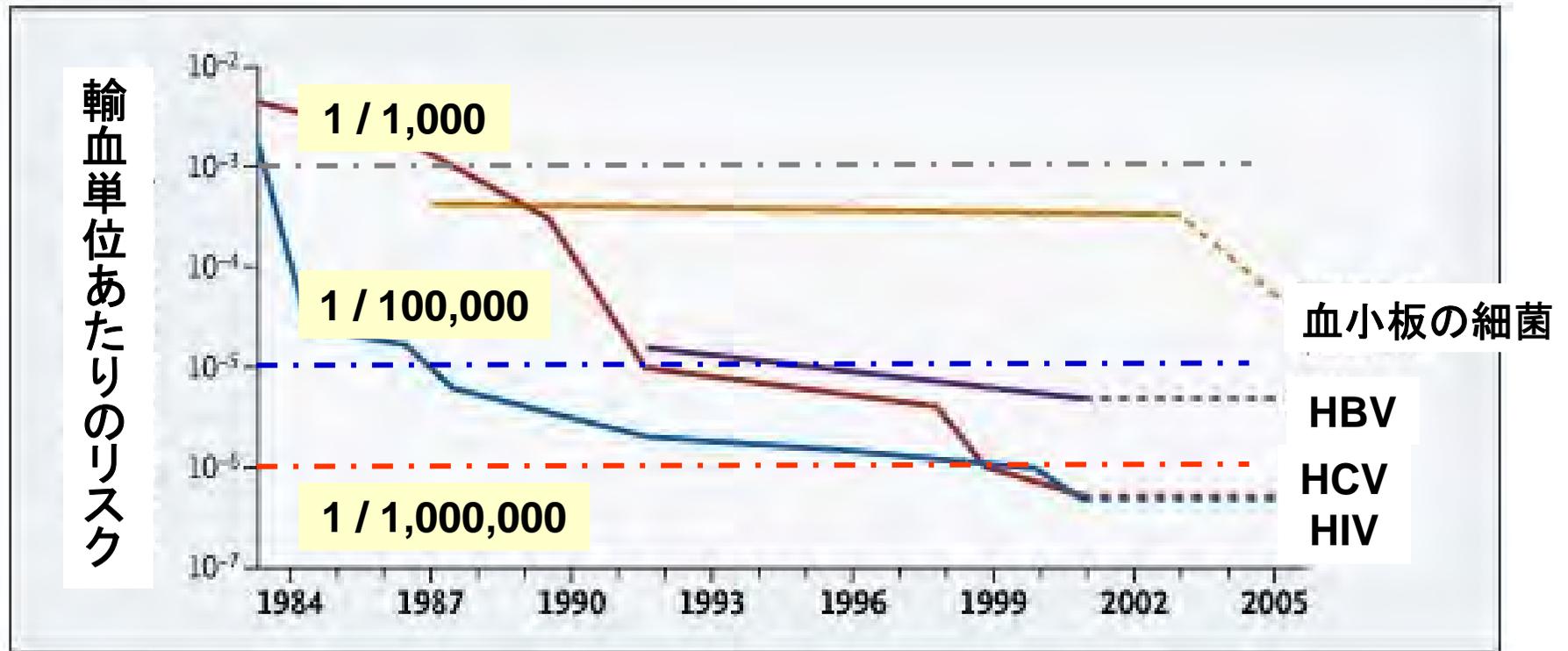
不活化技術導入に関する提案

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



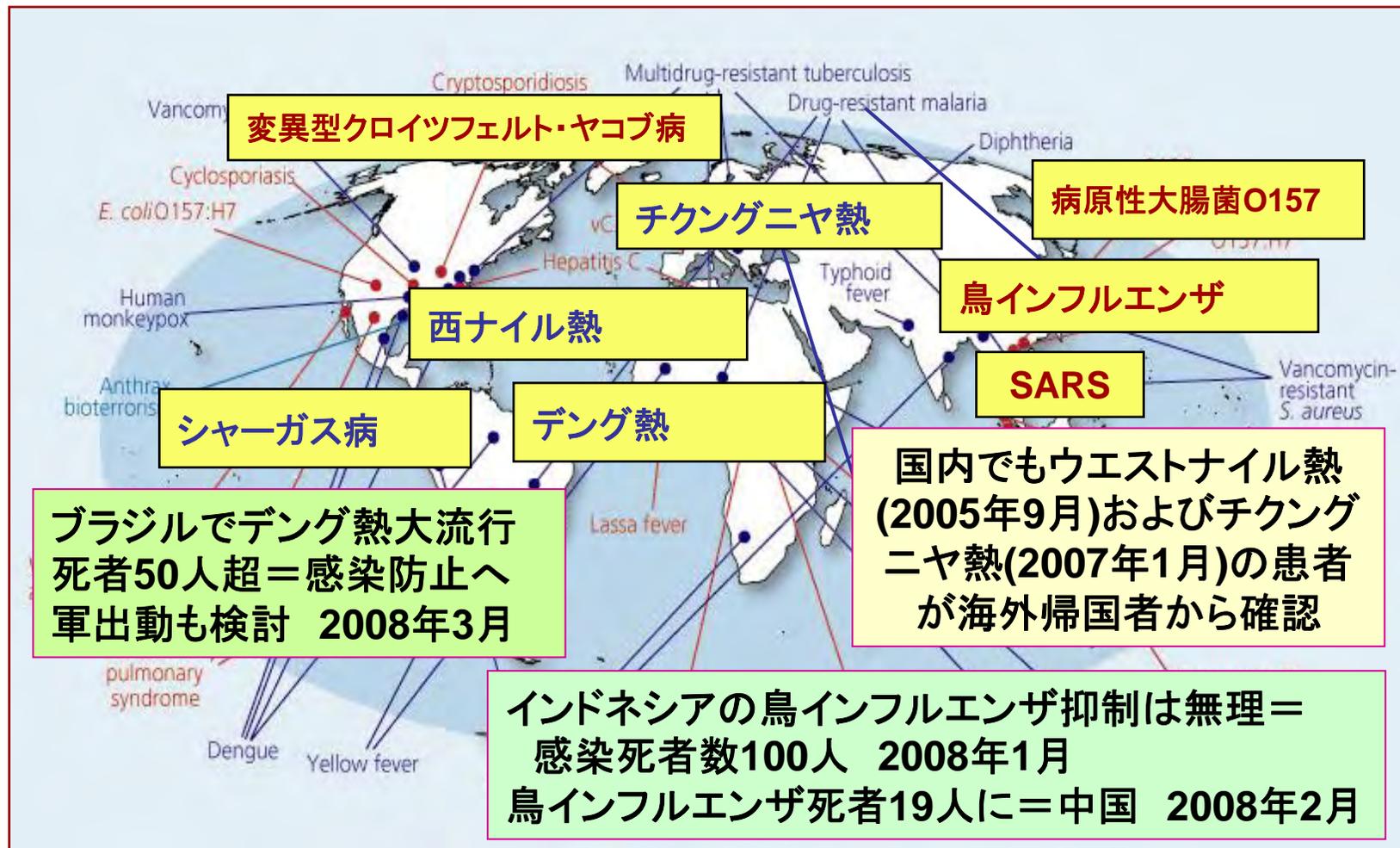
Blajchman MA et al N Engl J Med 2006;355:1303-05

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

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

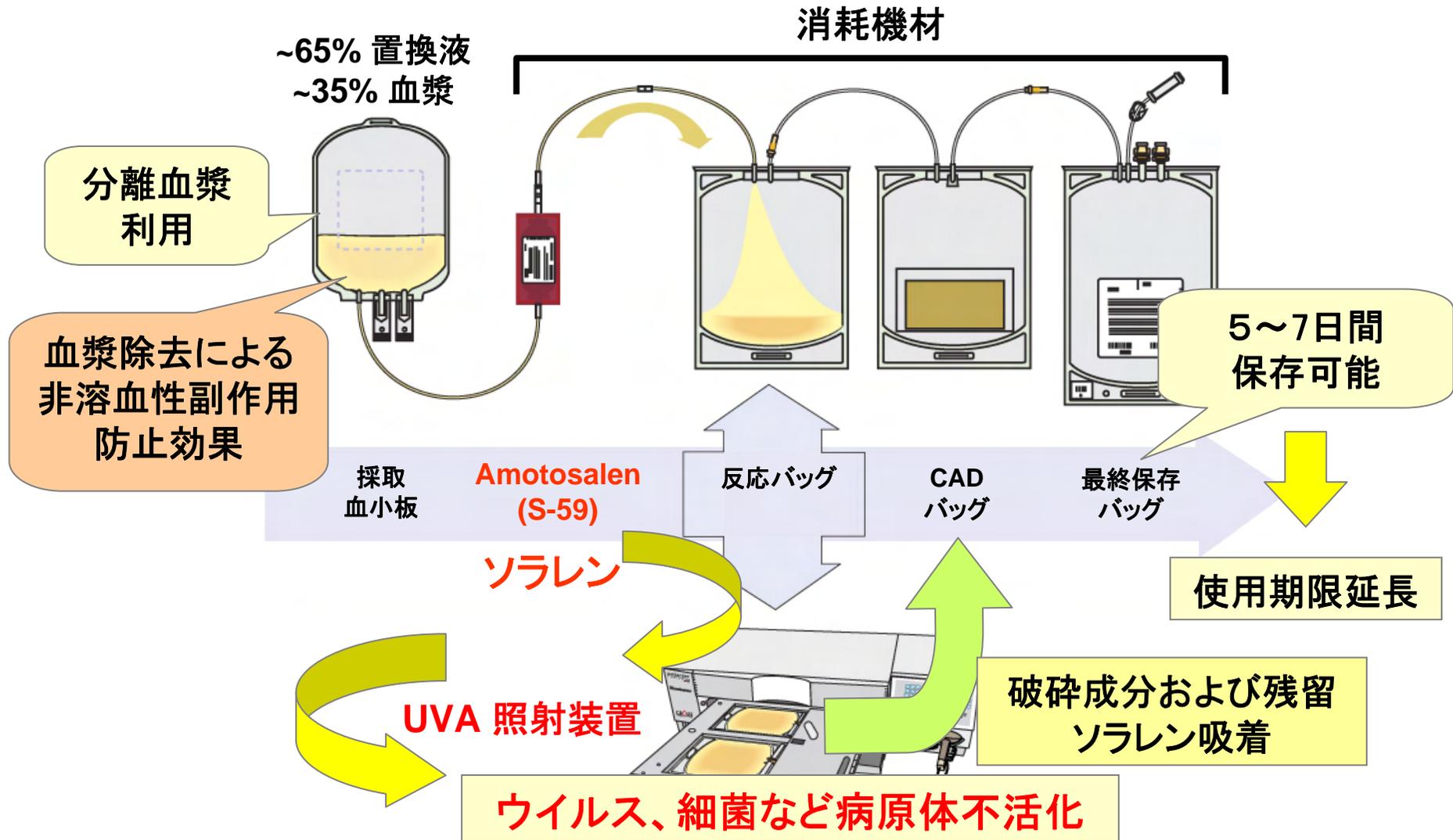
- 受血者にとって、既知のあるいは未知の病原による脅威の低減化を図ることは必要である。
- スクリーニング検査を増やすことで血液に安全性を担保したとしても、検査経費が足かせとなる。検査技術開発のための継続的な投機は困難となる。
- 不活化導入掛かる費用は、不要となる検査諸経費の削減分で相殺できる。
- 以上の質疑より、血液の安全性と確保に関する諮問委員会は、保健福祉省(HHS)に対して、病原体不活化は高いプライオリティーがあると勧告した。

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	ナビガント社
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	

The INTERCEPT Blood System (IBS)

血小板製剤



ヘモビジランス: Haemovigilance

輸血血液安全監視体制とは

- 献血者および受血者に起こる重篤な副作用や予期せぬ事象に関する組織化されたサーベイランス体制
- EU加盟国を中心に各国が独自のシステムを構築
- 日本では日赤における自発報告による原因検索、感染症収集がなされているが、報告は輸血副作用の一部に過ぎずない。医療機関からの情報収集、副作用分析、情報開示を行う独立した組織の構築は不可欠

日赤の輸血血液の感染対策

- HCV, HBV, HIVの三種ウイルスの伝播防止のため NATを導入した。日本では20人分をプールしてNAT検査している。
- この3種以外のウイルスのNAT検査や細菌の全数検査は実施していない。
- その代わりに医療に供給した血液サンプルを長期保存し後に追跡調査(遡及調査)出来る体制にしている。
- 全製剤の保存前白血球除去、初流血除去が導入されている。
- また、医療機関での適正使用の推進、輸血前後感染症検査が周知されている。
- 新興・再興感染症の脅威への対策は、問診等の強化にて対応している。

スクリーニング検査陰性の血液に対する NAT陽性頻度

検体プールサイズ	検体数	HBV	HCV	HIV
500 (99.07～00.01)	2,140,207	19 (約1/11万)	8 (約1/27万)	0 (—)
50 (00.02～04.08)	24,702,784	473 (約1/5万)	72 (約1/34万)	8 (約1/309万)
20 (04.08～06.03)	8,163,645	148 (約1/5.5万)	15 (約1/54万)	4 (約1/204万)
計 (99.07～06.03)	35,006,636	640 (約1/5.5万)	95 (約1/37万)	12 (約1/292万)

HIV 陽性者県別年次推移

HIV感染症が増加の一途を辿る日本
(現在、HIV陽性者 1万人)

人

400

300

200

100

0

1990

1995

2000

2005

東京都

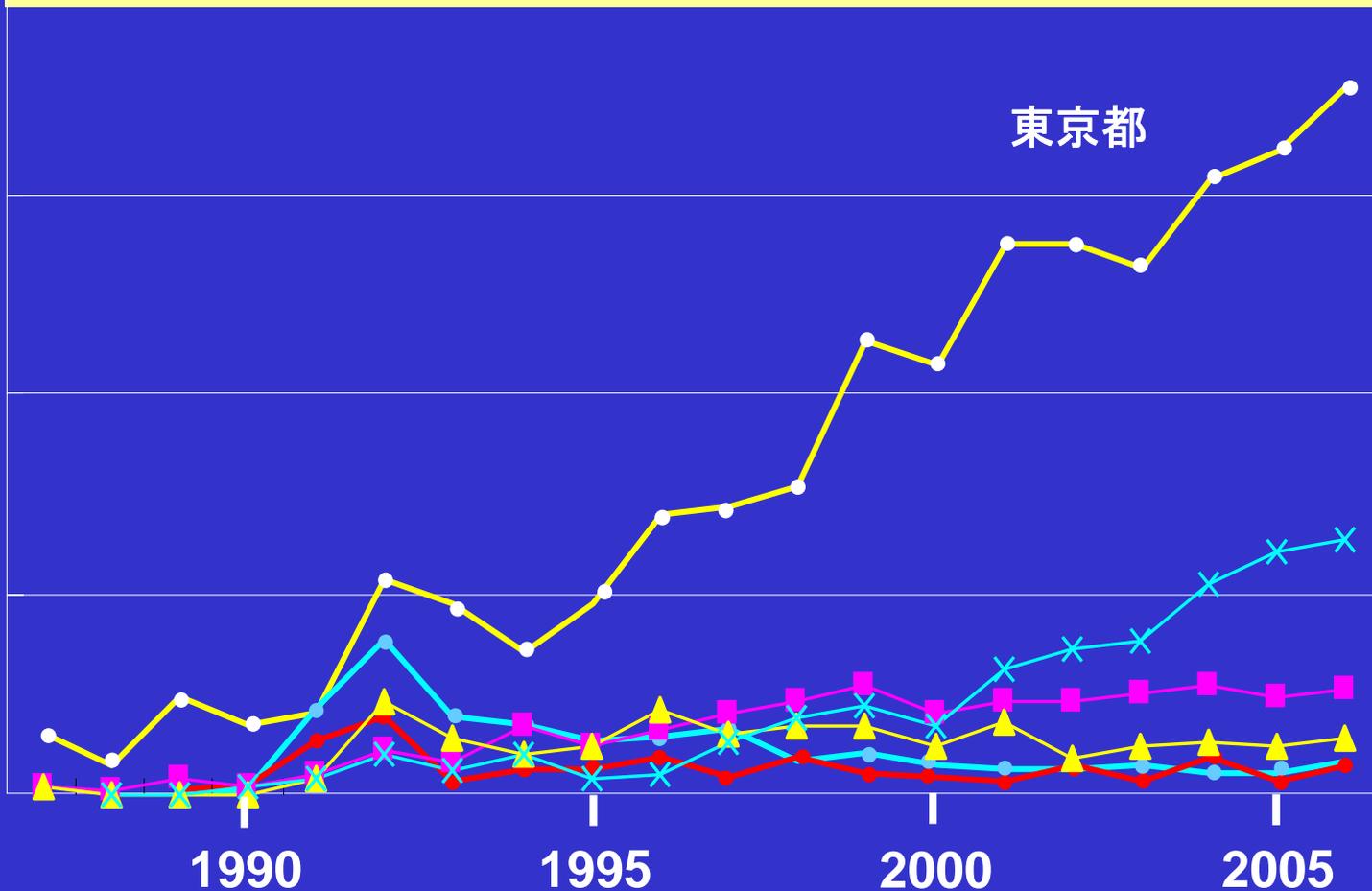
大阪府

神奈川県

千葉県

茨城県

長野県



日赤の輸血血液の感染性リスク

- 輸血によるHCV, HBV, HIV感染は、NAT導入により99%以上抑えることに成功している。
- にもかかわらず年間数10例の検査すり抜けによる肝炎患者が発生している。肝炎の発症者ではなくキャリアーになっている輸血患者の実態は明らかではない。
- HIVなどの感染者が増加の一途を辿っている。
- その他のウイルス等の病原の実態も自発報告以外には把握されていない。
- 血小板の使用期限は、2007年11月より4日間に延長されたが、細菌感染の検査および予防は十分とは言えない。
- 新興・再興感染症がブレイクした場合、輸血血液の供給は大きな課題となる。

不活化技術導入によるメリット

- 細菌検査、サイトメガロウイルス検査が必要ない。
- 新興・再興感染症に対する病原体を不活化できる。
- GVHD予防のための血液照射は不要になる。
- 白血球除去フィルターも不要になる。
- 血小板使用期限が5～7日間に延長でき、期限切れによる廃棄の対策になる。
- 今まででは廃棄されていた全血献血から血小板製剤への利用が可能になる。
- VVRなど採血に伴うリスクの大きい成分採血を減らすことが期待され、献血者減少の対策になる。
- 血小板中の血漿成分を減らす方法では、血漿の有効利用と非溶血性副作用を減らすことにつながる。

不活化技術導入の課題

- 赤血球の不活化技術は、世界的に臨床試験段階である。
- 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不活化能には限界がある。BSEは病原体の一つとされるが、プリオンは不活化できない。
- 血小板機能、凝固因子活性に影響の出る不活化法もある。
- 臨床試験を行う場合、承認までに長期間を要する可能性がある。
- 輸血血液安全監視体制(ヘモビジランス)の構築を前提とする。
- 不活化製剤の需給調整についての検討を要する。
- 導入には国の財政支援を要する。

輸血血液供給の現状と課題

- 血小板は副作用頻度が5%と一番多く、成分採血血小板は同種免疫の点でHLA抗体、血小板抗体の産生頻度を減らす利点はある。従って現在の血小板供給の全体の改変には、難題がある。
- 全血由来の血小板製剤(不活化済み)という新規の血小板製剤があってもよいと考えられる。
- 不活化した製剤としてない製剤を知って、受血者である患者自身が選択できればよいという考え方もある。
- 日本赤十字社としては採血機器の更新を見据えた対応と言う側面もある。
- 血液製剤が医薬品ならば、製薬企業が輸血用血液を製造できる制度改革が必要である。
- 少子高齢化社会で、将来、成分献血できる人口の確保は課題になる。

提 案

- 安定供給にも影響のある病原感染の脅威および副作用防止のために、不活化技術導入について早期に結論を出す時期である。
- 薬害の教訓を活かし、現在から将来における輸血安全水準を国民に開示する必要がある。
- 輸血副作用、有害事象を収集、解析、情報開示を行う独立したヘモビジランスの構築は不可欠である。
- 輸血安全対策の世界標準に準拠して、日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH)のガイドラインに基づく包括的な臨床試験、市販後調査を進める必要がある。
- 不活化導入には、国の財政支援・組織の連携、企業や研究機関等が支援・協力できる体制が望まれる。

不活化導入の問題点と対策

平成 20 年 4 月 8 日
信州大学先端細胞治療センター
下平滋隆

【日赤の輸血血液の感染対策と課題】

- ・ 輸血による HCV, HBV, HIV 感染は、NAT 導入により 99%以上抑えることに成功しているが、年間数 10 例の検査すり抜けによる肝炎患者が発生している。肝炎の発症者ではなくキャリアになっている輸血患者の実態は明らかではない。
- ・ HIV などの感染者が増加の一途を辿っており、その他のウイルス等の病原の実態も自発報告以外は把握されていない。
- ・ 血小板の使用期限は、2007 年 11 月より 4 日間に延長されたが、細菌感染の検査および予防は十分とは言えない。
- ・ 新興・再興感染症の脅威に対する対策は、問診等の強化にて対応しているが、ブレイクした場合には、輸血血液の供給は大きな課題となる。

【不活化導入のメリット】

- ・ 細菌検査、サイトメガロウイルス検査が必要ない。
- ・ 新興・再興感染症に対する病原体を不活化できる。
- ・ GVHD 予防のための血液照射は不要になる。
- ・ 白血球除去フィルターも不要になる。
- ・ 血小板使用期限が 5~7 日間に延長でき、期限切れによる廃棄の対策になる。
- ・ 今までは廃棄されていた全血献血から血小板製剤への利用が可能になる。
- ・ VVR(血管迷走神経反射)など採血に伴うリスクの大きい成分採血を減らすことが期待され、献血者減少の対策になる。
- ・ 血小板中の血漿成分を減らす方法では、血漿の有効利用と非溶血性副作用を減らすことにつながる。

【不活化導入の課題】

- ・ 赤血球の不活化技術は、世界的に臨床試験段階である。
- ・ 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不活化能には限界がある。BSE は病原体の一つとされるが、プリオンは不活化できない。
- ・ 血小板機能、凝固因子活性に影響の出る不活化法もある。
- ・ 臨床試験を行う場合、承認までに長期間を要する可能性がある。

- ・ 輸血血液安全監視体制（ヘモビジランス）の構築を前提とする。
- ・ 不活化製剤の需給調整についての検討を要する。
- ・ 導入には国の財政支援を要する。

【輸血血液供給の課題と対策】

- ・ 血小板は副作用頻度が 5%と一番多く、成分採血血小板は同種免疫の点で HLA 抗体、血小板抗体の産生頻度を減らす利点はある。従って現在の血小板供給の全体の改変には、難題がある。
- ・ 全血由来の血小板製剤（不活化済み）という新規の血小板製剤があってもよいと考えられる。
- ・ 不活化した製剤としてない製剤を知って、受血者である患者自身が選択できればよいと言う考え方もある。
- ・ 日本赤十字社としては採血機器の更新を見据えた対応と言う側面もある。
- ・ 輸血が医薬品ならば、製薬企業が輸血用血液を製造できる制度改革が必要である。
- ・ 少子高齢化社会で、将来、成分献血できる人口の確保は課題になる。

【提 案】

- ・ 安定供給にも影響のある病原感染の脅威および副作用防止のために、不活化技術導入について早期に結論を出す時期である。
- ・ 薬害の教訓を活かし、現在から将来における輸血安全水準を国民に開示する必要がある。
- ・ 輸血副作用、有害事象を収集、解析、情報開示を行う独立したヘモビジランスの構築は不可欠である。
- ・ 輸血安全対策の世界標準に準拠して、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づく包括的な臨床試験、市販後調査を進める必要がある。
- ・ 不活化導入には、国の財政支援・組織の連携、企業や研究機関等が支援・協力できる体制が望まれる。

以上

輸血血液の安全性に関する要望書 - 病原体不活化導入の必要性 -

平成 20 年 4 月 8 日

薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会運営委員会

委員長 高松 純樹 様

血液事業部会安全技術調査会

委員長 吉澤 浩司 様

信州大学先端細胞治療センター

下平 滋隆

本年 2 月 27 日に開催されました薬事・食品衛生審議会薬事分科会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、輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について審議されました。これから益々求められます安全な血液製剤の安定供給のために、病原体不活化技術の早期導入について提案致します。

2004 年に日本赤十字社から出されました安全対策 8 か条の中に、不活化技術の導入が謳われていましたが、実施までには長い時間を要しています。フィブリノゲン製剤等による薬害 C 型肝炎救済制度が実施され、薬害エイズ事件では、本年 3 月に元厚生省課長の不作為の過失による有罪が確定しました。参議院予算委員会における田中康夫参議院議員の質問に対する舛添厚労相、福田総理の回答から、安全対策の推進および督促が出されるなど輸血用血液製剤に対する不活化技術の導入に向けて急展開をみせています。

欧州や東南アジア諸国で実施されている血小板や血漿に対する病原体不活化技術は、米国において承認の動きが加速し、中国や韓国までもが承認間近となっている今日、日本が大きく遅れていることは否めません。国民は輸血血液の安全性にもっと注意を払い、世界で最も安全性の高い輸血血液の供給体制を求めるべきところです。過去の忌まわしい血液事業の歴史すなわち薬害エイズ問題の二の舞は、どうしても避けねばなりません。輸血後肝炎や HIV 感染者増加の問題を抱える日本において、有効な病原体不活化技術の導入に向けた議論を深め、早期に国家レベルで検討して頂く必要があるのではないのでしょうか。

安全な血液製剤の安定供給が急務の課題となると同時に、5 年先 10 年先の血液の供給について、安全面と資源の確保という観点から対策を講じる必要に迫

られています。急速に拡大している HIV などウイルスや細菌などの病原感染の脅威に対して、想定される全ての病原体の汚染を検査するか、あるいは病原体の不活化技術の開発や導入が不可欠になってきました。現実的には、検査精度には限界があり、検査する病原の種類が増加することは明らかであり、不活化技術の導入により、病原感染者の増加や予期せぬ事態にも対応できる供給の維持が重要と考えます。

不活化技術の導入には、急いだとしても長い期間を要します。新興感染症への対策を急ぎ、安全な輸血血液を供給するために、すでに欧州を中心にパラダイム転換がなされていますが、日本はまず、不活化技術導入の可否そのものについて結論を出さなければなりません。そうしている間にもさらに導入時期が遅れ、結果的に諸外国の長期のデータが出る頃にもまだ導入できていないという事態に陥りかねません。世界的には、「不活化技術に関しての長期の安全性を含む評価は、各国が協力してデータの蓄積と情報交換を行なう。市販後調査が重要」という認識でほぼ一致しているのです。日本の血液事業も日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) の連携により、世界標準に準拠した対応は必要ではないでしょうか。

不活化技術の効果に関して、輸血血液は献血者からの血液を原料とした製剤であり、患者レベルのウイルス量を不活化することを要求している訳ではありません。それぞれの不活化技術の有効性の評価では、既知の病原では検査すり抜けがなくなり、新興・再興感染症への不活化能も重要と考えます。化合物、光線照射による血漿や血小板成分への影響についてもデータを開示して判断すべきと考えます。

不活化技術の安全性に関して、化合物等の人体への影響への懸念ですが、欧州の当局が既に承認している技術です。我が国がすぐにやるべきことは、すでに諸外国で導入されている不活化技術の技術評価、特に安全性に関する試験のデータ評価を中心に、各国の行政に申請されている資料を適切にレビューし、国民・医療従事者への開示が必要と感じます。そのためには毒性試験などに対する専門家の関わりが重要になってきますし、必要に応じて不活化技術に関わる各企業の査察などを遂行する必要があると思います。

日本で不活化技術を導入する際には、全国一律導入になると考えられていますが、血液製剤の安定供給の観点からは、全国一斉一律に変更するのではなく、安全基準を明確にして可能な部分から段階的に導入するという柔軟な対応も可能ではないでしょうか。

不活化導入が進んでいる欧州では、献血者および受血者に起こる重篤な副作用や予期せぬ事象に関する組織化されたサーベイランス体制（ヘモビジランス；輸血血液安全監視体制）の整備がなされています。日本では日本赤十字社における自発報告による原因検索、感染症収集がなされていますが、報告は輸血副作用の一部に過ぎません。新たな輸血血液製剤を導入するには、医療機関からの情報収集、副作用分析、情報開示を行う独立した組織の構築は緊急の課題です。

こうした不活化導入に向けては、国の財政支援・組織の連携は欠かせません。また、企業や研究機関等が支援・協力できる体制も望まれます。

感染症リスクの低減化を世界標準の歩調に合わせ、将来から見た現在の輸血の安全基準を示せるように、感染症動向を踏まえた輸血感染のリスクを明らかにし、ヘモビジランスの整備を進め、不作為とならぬよう不活化導入の工程を早急に策定し、供給者の原理ではない国民の目線で安全対策を考えて頂く必要があります。

ご検討をよろしくお願い申し上げます。

以上