

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  
(2008/5/23)

## 輸血用血液の病原体不活化

### —導入に向けての検討課題—

比留間医院 院長  
東京都立駒込病院 非常勤医師  
輸血・細胞治療学会 理事  
血液事業部会 委員  
比留間 潔

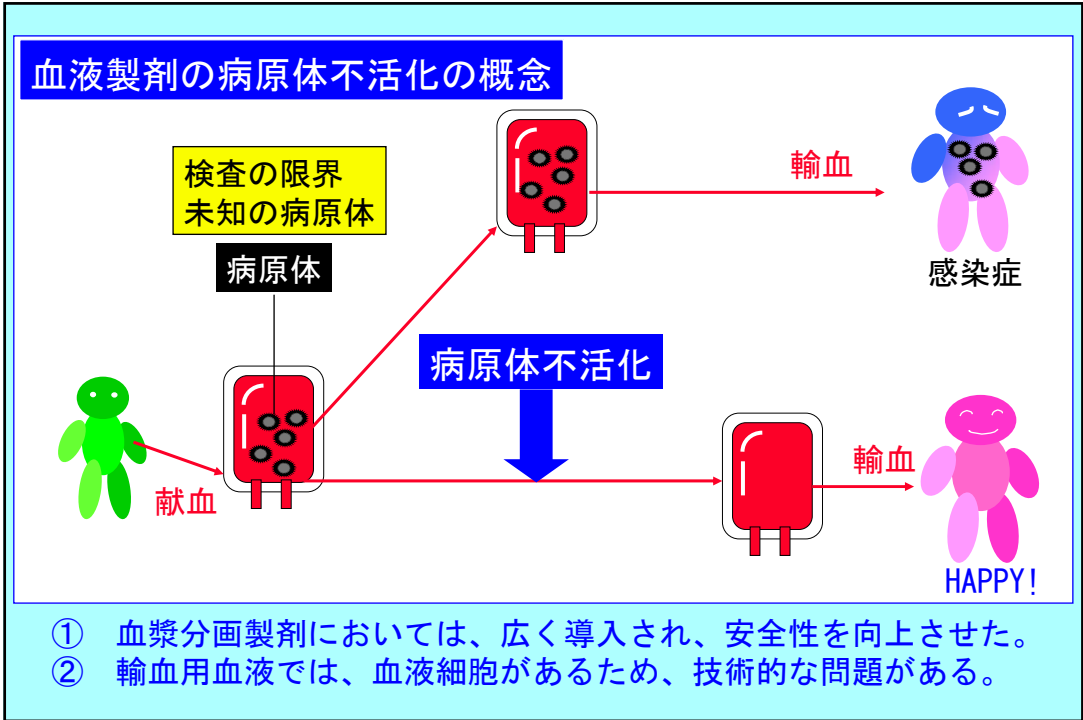
輸血用血液の病原体不活化  
—導入に向けての検討課題—

意義をどのように考えるか

病原体の不活化技術の現状と課題

導入に向けて考えるべきこと

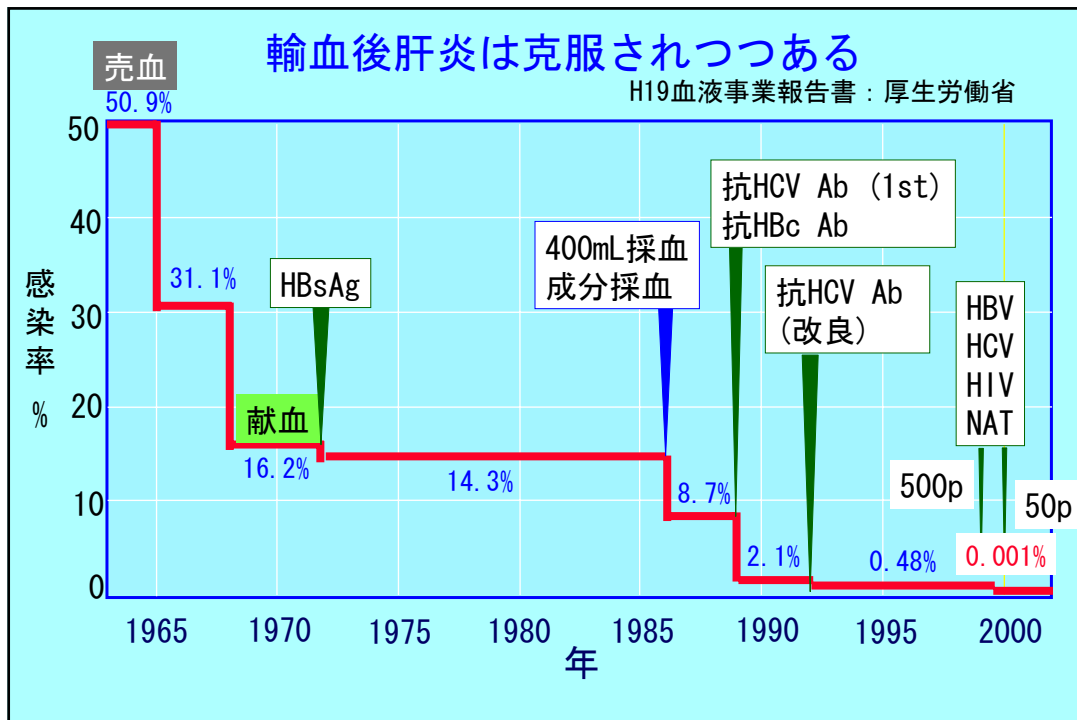
まとめ



### 最近10年間の血液製剤安全対策

| 年    | 安全対策  |
|------|---|
| 1999 | 500プールNAT (HBV、HCV、HIV)   |
| 2000 | 50プールNAT (HBV、HCV、HIV)  |
| 2002 | <b>血液法、改正薬事法公布</b>  |
| 2004 | 20プールNAT (HBV、HCV、HIV)、 <b>生物由来製品感染等被害救済制度</b><br>成分PC保存前白血球除去、献血者の本人確認 |
| 2005 | <b>血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン、厚労省輸血指針改定</b><br>FFP検疫保管、HEV NAT (北海道)           |
| 2006 | 成分FFP保存前白血球除去、成分PC初流血除去、 <b>輸血管理料</b>                                   |
| 2007 | 全血由来赤血球製剤／FFP保存前白血球除去、全血初流血除去   |
| 2008 | 病原体不活化導入の検討、成分FFP初流血除去  |

残っている未導入技術：  
 ① 血小板製剤：細菌検査  
 ② 病原体不活化



## 我が国の輸血用血液の残存感染リスク

| 病原体 | 検査 | 発生数 (確認例)       | 数/年  |
|-----|----|-----------------|------|
| HBV | あり | 70 / 2000～2006年 | 10   |
| HCV |    | 2 / 2000～2006年  | 0.29 |
| HIV |    | 1 / 2000～2006年  | 0.2  |
| CMV | 一部 |                 | 相当数? |
| HEV | なし | 4 / 2002年～2005年 | 1    |
| 細菌* |    | 5 / 2000年～2006年 | 0.71 |
| WNV |    |                 | 0    |

\* 輸血による細菌感染は、輸血直後の死亡につながるもので、臨床的により重大な問題になる。

## 血液製剤の安全性確保

残存する危険性がある限り、  
その危険性を限りなく排除する  
努力は続けるべきである。

### 輸血用血液の病原体不活化導入の意義

1. 現在の病原体スクリーニング検査の限界を補う意義
  - a. 検査対象病原体：特にHBV、免疫不全患者ではCMV等
  - b. 未検査病原体：特に血小板製剤の細菌、HEV等
  - c. 未知の病原体：検査体制ができるまでの間の危機管理
2. 献血者の白血球を不活化する意義
  - a. 同種免疫原性の低下、抗同種抗体産生低下
  - b. 放射線未照射血による輸血後GVHD発生の防止
3. 血液事業にとっての意義
  - a. 血液センターの人的、構造的な整備
  - b. 改良技術開発のための基盤整備  
感染性輸血副作用の評価、研究体制の整備  
新技術開発のための体制整備

輸血用血液の病原体不活化  
—導入に向けての検討課題—

意義をどのように考えるか

病原体の不活化技術の現状と課題



導入に向けて考えるべきこと

まとめ

病原体不活化技術の開発状況

赤血球製剤

| 会社名            | 技術                              | 開発状況           |
|----------------|---------------------------------|----------------|
| Cerus/Baxter   | S303                            | 臨床治験<br>(Ⅲ相中止) |
| Vitex (Pall)   | Inactine                        | 臨床治験<br>(Ⅲ相中止) |
| Gambro         | Riboflavin + 可視光                | 前治験            |
| Fresenius/NPBI | Viperin                         | 前治験            |
| Photobiochem   | Sylsens (Tetrapyrrole)<br>+ 可視光 | 臨床治験<br>(中止)   |

## 病原体不活化技術の開発状況

### 血小板製剤

| 会社名          | 技術                        | 開発状況                |
|--------------|---------------------------|---------------------|
| Cerus/Baxter | Amotosalen (S59)<br>+ 紫外線 | 欧州認可<br>(CE Marked) |
| Gambro       | Riboflavin<br>+ 紫外線       | 欧州認可<br>(CE Marked) |
| Macopharma   | UVC (紫外線のみ)               | 申請中                 |
| Photobiochem | Tetrapyrrole<br>+ 可視光     | (開発中止)              |

### 血小板製剤の安全対策（欧州、日本）

| 国       | 細菌検査 | 不活化処理導入<br>( Amotosalen ) |     |
|---------|------|---------------------------|-----|
| フランス    | ●    | ●                         | 一部  |
| 英国      | ●    | ×                         | 評価中 |
| スペイン    | ●    | ●                         | 一部  |
| イタリア    | ×    | ●                         | 一部  |
| ベルギー    | ●    | ●                         |     |
| ロシア     | ×    | ●                         |     |
| スイス     | ●    | ×                         | 評価中 |
| ルクセンブルグ | ●    | ×                         |     |
| ドイツ     | ×    | ●                         | 一部  |
| ギリシア    | ● ?  | ×                         |     |
| 日本      | ×    | ×                         |     |

## 病原体不活化技術の開発状況

### 血漿製剤

| 会社名          | 技術                                 | 開発状況                |
|--------------|------------------------------------|---------------------|
| Octapharma   | Solvent Detergent<br>(SD: 溶媒界面活性剤) | 認可                  |
| Macopharma   | Methylene Blue<br>+ 可視光            | 欧州認可<br>(CE Marked) |
| Cerus/Baxter | Amotosalen (S59)<br>+ 紫外線          | 欧州認可<br>(CE Marked) |
| Gambro       | Riboflavin<br>+ 紫外線                | 申請中                 |

### 血漿製剤の安全対策（欧州、日本）

| 国       | 検疫保管<br>Quarantine | 不活化処理 |    |     | 処理<br>なし |
|---------|--------------------|-------|----|-----|----------|
|         |                    | SD    | MB | S59 |          |
| フランス    | ●                  | ●     | ●  | ●一部 | ×        |
| 英国      | ×                  | ●     | ●  | ×   | ●        |
| スペイン    | ●                  | ×     | ●  | ×   | ×        |
| イタリア    | ×                  | ●     | ●  | ×   | ●        |
| ベルギー    | ×                  | ×     | ●  | ●一部 | ×        |
| ロシア     | ×                  | ●     | ●  | ×   | ●        |
| スイス     | ●                  | ●     | ×  | ×   | ×        |
| ルクセンブルグ | ×                  | ×     | ●  | ×   | ×        |
| ドイツ     | ●                  | ●     | ●  | ×   | ×        |
| ギリシア    | ×                  | ×     | ●  | ×   | ●        |
| 日本      | ●（消極的）             | ×     | ×  | ×   | ●        |

## 血漿製剤のQuarantine（検疫保管）

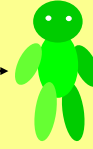
Active  
(積極的)

①初回献血、検査OK

③2回目献血、検査OK



②使用しない、保管（数カ月）



④使用

Passive  
(消極的)

①初回献血、検査OK

③感染情報なし  
献血者、RC-MAP輸血患者



②使用しない、保管（数カ月）

④使用

## 不活化技術の課題と論点

### 1. 不活化技術の不完全性

- a. 赤血球製剤へ応用できる技術がない  
→ 周辺技術の開発を開始しなければ生まれない。
- b. 不活化技術の能力は完全ではない  
現状の技術では輸血感染症を広範囲に克服できない。  
→ 有用性の高い部分に応用する。  
→ 他の安全技術とともに総合的に考え導入する。

### 2. 血液製剤への影響

- a. 血漿製剤：凝固因子活性の20～30%の低下。  
→ 臨床的には概ね許容範囲と思われる。
- b. 血小板製剤：血小板数3～10%程度の減少。  
→ 臨床的には概ね許容範囲と思われる。



## 不活化技術の課題と論点 (2)

3. 安全性の検証をどこまで行なうか
  - a. 特に、核酸作用薬品の変異原性、発がん性。
    - 前臨床試験の結果をどこまで信頼するか。
    - 最終的にはどこで踏み切るかの問題。
    - 実績を通して確認して行くのが現実的な評価法。
    - 製造販売後調査によって確認する。
  - b. 一律全面導入の危険性
    - 全面導入ではなく、部分的試験的導入。
4. 血液センターの実務体制
  - a. 作業工程の整備
  - b. 人的整備
5. 医療経済に及ぼす影響
  - a. 血液製剤の薬価の上昇

輸血用血液の病原体不活化  
—導入に向けての検討課題—

意義をどのように考えるか

病原体の不活化技術の現状と課題

導入に向けて考えるべきこと

まとめ

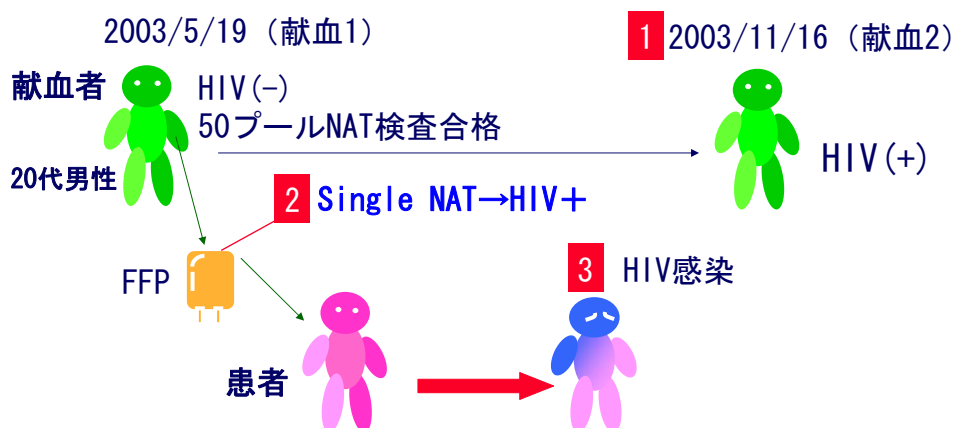
中央薬事審議会 血液製剤特別部会(山中學 部会長)  
平成10年7月21日 議事録

1. 安全技術調査会（小室勝利 座長）答申
  - ・ FFPに対する病原体不活化技術を導入すべきである。
  - ・ SD (solvent detergent) か  
メチレンブルー (MB)にする。
2. FFPに対する不活化技術の早期導入を検討
  - ・ SDかMBかは、日本赤十字社と国で検討して決める。
  - ・ NATを導入しても不活化技術は導入する。

論点

1. SDはプール血漿を対象にするので、感染拡大の危険あり。
2. MBは、個別処理でより安全と思われるが、まだ、実績が少なく、MB除去フィルターの導入も考慮すべきである。（当時はMB除去フィルターが実用化されていなかった。）

HIV高感度NAT検査「すり抜け」問題



対策 Quarantine: passive quarantineでは防止できない  
activeにしても不確実  
病原体不活化: 予防できていた可能性高い。

## 不活化技術導入へ向けて、より具体的な論点

1. 新鮮凍結血漿  
導入を検討（SD／MBの選択、あるいはS59、riboflavin）  
→ 現在のpassive quarantineが廃止できる
2. 血小板製剤  
細菌汚染の伝播防止を重視する。  
S59、riboflavin、UVC  
→ 核酸影響薬品の危険性を重視するならUVC／riboflavin  
→ 細菌検査を導入しなくてよい
3. 赤血球製剤  
国産新技術の開発を促進する

## 輸血用血液製造に関する日本の血液事業の特徴

### 国の指導、日本赤十字社の実施による一元体制

1. 評価すべき実績  
歴史的な業績  
献血による血液供給体制の早期完全導入。  
安全技術の全国均一導入。  
安定供給調整の一元的管理。
2. 問題点があるとすれば、  
部分的、段階的導入がしにくい。  
新技術、新製品の独自の開発が試行しにくい。

輸血用血液の病原体不活化  
—導入に向けての検討課題—

意義をどのように考えるか

病原体の不活化技術の現状と課題

導入に向けて考えるべきこと

まとめ

輸血用血液への病原体不活化  
まとめ

1. 病原体不活化導入へ向けて現実的な検討を行なうべきである。
2. 新鮮凍結血漿への病原体不活化導入の議論は早期に結論を出すべきである。
  - ・ 国の委員会の決定事項であり、信義に関わる事項。
  - ・ 検疫保管を中止することができる。
3. 血小板製剤への病原体不活化は、細菌汚染の防止、安全性確保を重視し方法を選択する。
4. 部分的導入を視野に入れ、製造販売後調査で安全性を検証すべきである。
5. 赤血球製剤への病原体不活化技術の開発も含め国産新技術開発の促進を行なうべきである。