

不活化技術導入に係る論点(案)

平成20年5月23日

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

論 点

- 1) 輸血感染症のリスクの現状
- 2) 不活化効果
- 3) 処理された製剤への影響
- 4) 製剤の安全性
- 5) 実作業への影響
- 6) 全国一律導入か段階的導入か

輸血感染症のリスクの現状(1)

対100万人献血当たり

運営主体	HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	7.69	0.09	0.09
アメリカ赤十字	4.88	0.56	0.43
英国血液サービス	2.20	0.05	0.22
ドイツ赤十字	1.00	0.05	0.05
フランス血液機構	1.00	0.17	0.26

日赤データは遡及調査及び感染症報告から50プールNAT陰性で個別NAT陽性の推計値から算出した。
運営主体により残存リスクの算出法が異なる。

輸血感染症のリスクの現状(2)

- 血小板製剤における初流血除去効果

	除去前	除去後
全ての細菌	0.211	0.095
アクネ菌除く	0.075*	0.025*

輸血感染症のリスクの現状(3)

—FFPの貯留保管の効果—

FFP輸血による感染症例数

[6ヶ月貯留保管済みFFPの供給・・・2005年8月より]

- 供給開始前 2003年8月～2005年7月(2年間)
8例
- 供給開始後 2005年8月～2007年7月(2年間)
2例

輸血感染症のリスクの現状(4)

- スクリーニングしていない病原体
海外渡航歴及び問診・検診による献血の見合わせ措置
 - 1) 肝炎ウイルス
HAV、HEV(北海道で調査中)
 - 2) その他ウイルス等
WNV、SARS、デング熱ウイルス、鳥インフルエンザ
 - 3) 細菌
皮膚常在菌(初流血除去でリスク低減化)
エルシニア菌(白血球除去でリスク低減化)
 - 4) その他
マラリア(1件)、バベシア(1件)、トリパノゾーマ(シャーガス病)、
リーシュマニア

不活化技術導入検討の対象とする病原体

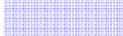
1. HBV、HCV、HIV感染の更なる予防
2. 細菌感染(特に血小板製剤)の更なる予防
3. 未知を含めた輸入感染症の更なる予防

不活化技術の導入に求められる条件

- 高い不活化能
- 広いスペクトラム……ウイルス、細菌(Gram+、Gram-)
リケッチア、寄生虫、白血球
- 血液成分の本来の機能を損なわない…十分な輸血効果
- 高い安全性……急性毒性、慢性毒性、変異原性、発癌性、
催奇形性、生殖毒性、光毒性等
- 実用化が可能……大量・短時間の処理が可能、コストの上
昇が許容範囲であること

不活化法の種類と適応製剤

	化合物添加	光照射	PC	FFP	RBC
アモトサレン	○	○	○	○	
S-303	○				開発中
リボフラビン	○	○	○	○	
UV-C		○	開発中		
メチレン・ブルー	○	○		○	
S/D	○			○	
日赤供給数 (万本)			70	120	330

 実用化済

不活化効果

- ウイルス

一般的に

エンベロープ・ウイルスには効果的

ノンエンベロープ・ウイルスには効果が弱い

高濃度の病原体については評価されていない

- 細菌

標準菌株には総じて効果的(芽胞菌には弱い)

全ての臨床菌株にも効果的かどうかは不明

製剤への影響(1)

輸血用血液製剤としての基本的品質

- 輸血用血液製剤の本来の生理活性を損なわず、輸血による効果が維持されること。
- HLAタイピング試験、交差適合試験、直接抗グロブリン試験等に影響を及ぼさないこと。

製剤への影響(2)

血漿製剤の容量変化

- アモトサレン: 水溶液加、薬剤除去工程あり
- メチレンブルー: 粉末加、薬剤除去フィルターあり
- リボフラビン: 水溶液加、薬剤除去必要なし

製剤への影響(3)

- 血漿
凝固因子活性の低下
20-30%低下
- 血小板
血小板回収率の低下
3~10%低下

現行の臨床使用では影響は少ないかもしれないが、急性大量出血(フィブリノゲン低下)や厳密な適応を行っているところでは必要量の増加

製剤の安全性(1)

- 急性毒性、慢性毒性、(光毒性)
- 長期反復投与による毒性
- アレルギー反応
- 核酸を修飾する方法
 - 遺伝子変異原性
 - 発癌性
 - 催奇形性
- 妊婦、胎児、新生児に対する安全性

製剤の安全性(2)

臨床治験の限界

- ・ 慢性毒性、変異原性、催奇形性、発癌性等
- ・ 種々の薬剤との相互作用
- 頻回投与例
- 新生児、乳児、妊婦への安全性

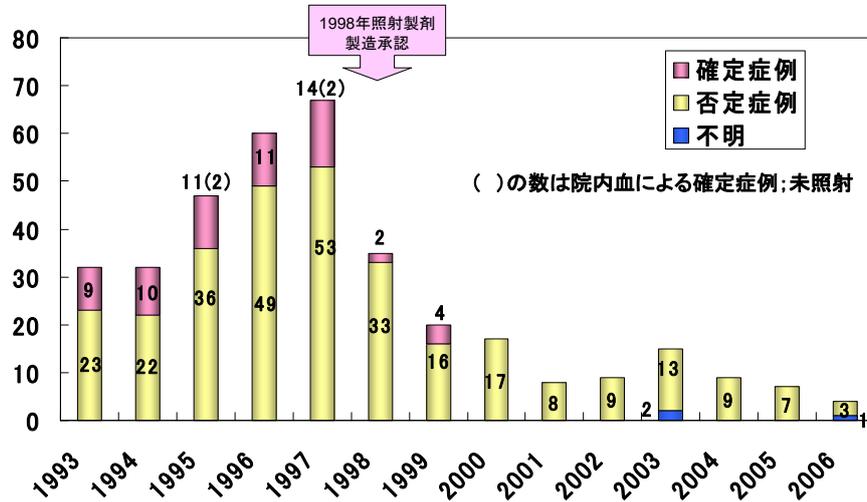
GPSP(市販後臨床試験)実施の重要性

製剤の安全性(3)

MB	400万本の使用実績で副作用はないと言われている。
VB2	ビタミンなので安全性高い。
S59	10万本の使用実績では重篤副作用なし。FDAが指摘した肺障害は欧州での臨床使用では増加なし。
UVC	不活化剤不要で安全性高い 血液成分の機能障害の程度についての情報不足

製剤の安全性(4)

輸血後GVHDの疑いとして医療機関から報告された数と解析結果



* 不明の3例については、GVHDの臨床症状は認められているが、日赤血は否定され、BMT又は院内血の使用が確認されている症例である。

不活化技術導入に際して

- 極めてまれになった輸血後感染症あるいは新興・再興感染症への予防的対応のために導入に当たっては、

⇒ 安全性を一義的に評価して選択すべき

作業工程と実作業への影響(1)

- ・対象血液の規格が限定されている
- ・置換血小板の作成には新たな成分採血装置が必要
- ・方法により血小板製剤の供給時間が半日遅れる
- ・凍結血漿については一度融解後の処理、再凍結が必要

作業工程と実作業への影響(2)

- 製剤容量規格の整理 ⇒ 規格の一本化
 - 1) 血漿容量 (現状120、240、450ml)
 - MB : 240、450mLはOK
 - S59 : 450mLのみ
 - 2) 血小板単位数(容量)
 - VB2 : 10単位以上(170~360mL)
 - S59 : 15単位以上(255~325mL)
(高単位採取可能な献血者に限定)

作業工程と実作業への影響(3)

- 血小板採血装置の基盤整備が絶対条件
 - ヘモネティクス 67%(血漿除去可能、評価中)
 - ガンブロ 10%(血漿除去可能)
 - テルモ 23%(技術未開発)
 - 保有台数 1963台

不活化工程での血漿除去必要(次世代VB2も)

⇒ 原料血漿確保増加のメリット

その他期待される効果

- ・ 血漿をadditive solutionで置換する方法の場合
 - 原料血漿確保量の増加が見込まれる
 - 血小板製剤輸血による副作用が減少する可能性がある
- ・ 血小板製剤の有効期限延長
 - 品質の変化とのバランスをみる必要がある
- ・ 中止できる工程があるか
 - 放射線照射、NAT、海外渡航制限等
 - 海外で工程を省いているところはない。

対象製剤の優先順位

- 製剤別の感染リスク
 - 1)スクリーニングしている病原体のリスクは同等
HBV、HCV、HIV
 - 2)新興・再興感染症の病原体のリスクも同等
 - ①血小板 細菌感染(肺炎球菌、黄色ぶどう球菌)……発症すれば重篤・死亡
 - ②血漿 6ヶ月の貯留保管…… パンデミックの場合は6ヶ月前の製剤は安全
 - ③赤血球 技術開発中