

光増感剤としてリボフラビンを使用することで、紫外線のみを使った場合と比べて、より多くの不可逆的な塩基損傷を引き起こすことが出来る。不可逆的な塩基損傷は病原体を確実に死滅させる上で重要である。

## 要約

- ・ Mirasol PRT システムはリボフラビンと紫外線を用いる
- ・ リボフラビンは人体の生化学反応において重要な役割を果たす、必須ビタミンである
- ・ Mirasol PRT は 40 年以上もの研究成果を基に開発された
- ・ Mirasol 処理後の血液製剤は、リボフラビンとその光分解生成物を除去せずに投与できる
- ・ Mirasol RPT は 2 つの異なるメカニズムによって病原体を不活化する
- ・ 光増感剤としてリボフラビンを使用することで、紫外線のみを使った場合と比べて、より多くの不可逆的な塩基損傷を引き起こすことが出来る
- ・ 不可逆的な塩基損傷は病原体を確実に死滅させる上で重要である

† Mirasol PRT System for Platelets に対する現行の CE マーク規格認定による。

## References

1. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, et al. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol.* 2004;80:15–21.
2. World Health Organization. Thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, pantothenic acid, and biotin. In: *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed. 2004:Section 9.3.5;172.
3. Scientific Committee for Food (SCF) (2000). Tolerable upper intake level of vitamin B2. (Opinion expressed on 22 November 2000.)
4. Rivlin SR. Riboflavin metabolism. *N Engl J Med.* 1970;283:463–472.
5. Kale H, Hanikumar P, Nair PM, Netrawali MS. Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin. *Mutat Res.* 1992;298:9–16.
6. United States Food and Drug Administration (FDA) Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) Priority-based Assessment of Food Additives (PAFA). EAFUS: A Food Additive Database. Available at: <http://vm.cfsan.fda.gov/~7Edms/efalus.html> Accessed November 2007.
7. Warburg VO, Christian W. Über das neue Oxydationsfenment. *Naturwissenschaften.* 1932;20:980–981.
8. Speck WT, Rosenkranz S, Rosenkranz HS. Further observations on the photo-oxidation of DNA in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta.* 1976;435:39–44.
9. Oster G, Bellin JS, Holmstrom B, et al. Photochemistry of riboflavin. *Experientia.* 1962;18:249–253.
10. Tsugita A, Okada Y, Uehara K. Photosensitized inactivation of ribonucleic acids in the presence of riboflavin. *Biochim Biophys Acta.* 1965;103:360–363.
11. Speck WT, Chen CC, Rosenkranz HS. In vitro studies of effects of light and riboflavin on DNA and HeLa cells. *Pediatr Res.* 1975;9:150–153.
12. Kuratomi K, Kobayashi Y. Studies on the interactions between DNA and flavins. *Biochim Biophys Acta.* 1977;476:207–217.
13. Korycka-Dahl M, Richardson T. Photodegradation of DNA with fluorescent light in the presence of riboflavin and photoprotection by flavin triplet-state quenchers. *Biochim Biophys Acta.* 1980;610:229–230.
14. Cairns WL, Metzler DE. Photochemical degradation of flavins. VI. A new photoproduct and its use in studying the photolytic mechanism. *J Am Chem Soc.* 1971;93:2772–2777.
15. Hardwick CC, Herivel TR, Hernandez SC, et al. Separation, identification and quantification of riboflavin and its photoproducts in blood products using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection: a method to support pathogen reduction technology. *Photochem Photobiol.* 2004;80:609–615.
16. Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Federation Proc.* 1987;46:1883–1885.
17. Olsen JH, Hertz H, Kjaer SK, et al. Childhood leukemia following phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Denmark). *Cancer Causes Control.* 1996;7:411–414.
18. Goodrich RP, Edrich RA, Goodrich LL, et al. The antiviral and antibacterial properties of riboflavin and light: applications to blood safety and transfusion medicine. In: *Comprehensive Series in Photochemical & Photobiological Sciences.* 2006;6:83–113.
19. Martin CB, Willong E, Ruane P, et al. An action spectrum of the riboflavin-photosensitized inactivation of lambda phage. *Photochem Photobiol.* 2005;81:474–480.
20. Dardare N, Platz MS. Binding affinities of commonly employed sensitizers of viral inactivation. *Photochem Photobiol.* 2002;75:561–564.
21. Joshi PC. Ultraviolet radiation-induced photodegradation and  $^1O_2$ ,  $O_2^-$  production by riboflavin, lumichrome and lumiflavin. *Indian J Biochem Biophys.* 1989;26:186–189.
22. Data on file. Navigant Biotechnologies LLC.
23. Goodrich RP, Edrich RA, Li J, et al. The Mirasol™ PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci.* 2006;35:5–17.

## 第 3 章

Mirasol による処理の安全面

**MIRASOL®**

病原体不活化技術

## Mirasol による処理の安全面

血液に関する新しい安全技術に対する包括的な毒物学的評価は、その安全技術が輸血プロセスに悪影響を与えないことを実証するために不可欠である。そのため、Mirasol による処理は広範囲にわたって検査されている。紫外線に関連したリボフラビンの利用に関する大量の史料に加え、広範囲にわたる毒物学的検査によって血液成分の光化学処理の安全性が裏付けられている。

## 治療分野におけるリボフラビンのアプリケーション

### 必要不可欠なビタミンとしてのリボフラビン

リボフラビン（ビタミン B2）は 13 種類の必須ビタミンのうちの 1 つで、栄養補助食品および認可を受けた食品着色料として幅広く使用されている。リボフラビンは、欧州食品科学委員会（European Scientific Committee on Food<sup>1</sup>）により認可されており、米国食品医薬品局（United States Food and Drug Administration）により GRAS（Generally Recognized as Safe: 一般に安全であると認められる）に分類されている。リボフラビンの RDI（Recommended Daily Intake: 1 日当たりの推奨摂取量）は、平均的な成人の場合約 1.3 mg/日（男性）および約 1.1 mg/日（女性）で、授乳中の女性の場合は最大 1.6 mg/日である。リボフラビン欠乏症に対する推奨薬用量は、平均的な成人の場合  $\leq 30$  mg/日。リボフラビンの安全性は、経口投与、皮下投与、腹腔内投与および静脈内投与において実証されている。

### 新生児黄疸の治療におけるリボフラビン

リボフラビンおよびビリルビンの光吸収スペクトルがオーバーラップするため、光線療法が促進するビリルビンの除去により新生児黄疸の新生児が一時的にリボフラビン欠乏症になる可能性がある。そのため、1970 年代までは、このように体の弱い病人には光線療法を受けている間はリボフラビンを投与することが推奨されていた。

リボフラビンおよび新生児に対する直接光線療法の毒性に関する可能性について解説されてきたが（光の存在する場で発生する可能性のある DNA への作用に関する理論的な考察および簡略化された試験管内検査システムにおける実験結果に基づく）、臨床的環境における副作用（AE）のレポートはまだない。しかし実際に、光線療法を受けた 55,000 人を超える幼児に関する大規模な遡及的分析により、平均 9 年間の追跡調査期間における小児白血病の発生率が過剰ではないということが証明され、リボフラビンの投与は、広範囲にわたる臨床治療で利用されている。

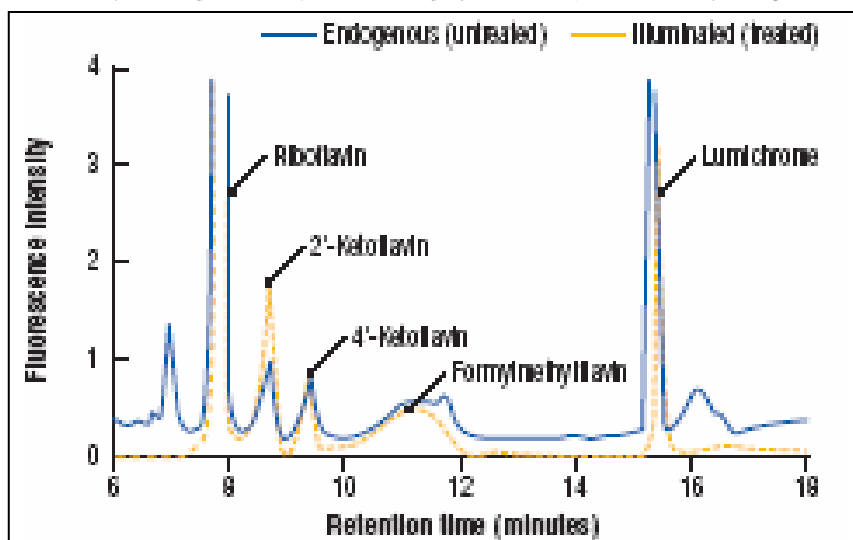
リボフラビンの安全性は、体の弱い人々に対する使用など、長年にわたる経験を通じて最終的に証明された。

## リボフラビンの光化学

添加剤を利用した血液に関する新技術の導入における重大な懸念事項は、その添加物を輸血用血液に入れることによる副作用の可能性である。理論上は、添加剤がもたらすリスクが状況によっては血液成分により病気感染が発生するリスクを上回る可能性もある。Mirasol 処理で利用される添加剤は、自然に発生する物質であるリボフラビンであり、リボフラビンは、安全であると知られているにもかかわらず、光の照射を受けて多くの光化学反応の生成物へと薄められ、これらの生成物も輸血用血液に入れられる可能性がある。リボフラビンの 4 つの主要な光化学反応生成物（2'-ケトフラビン、4'-ケトフラビン、フォルミルメチルフラビンおよびルミクロム）は、分離され、その特性を示す。これらは主に親モジュールにおけるリビチル側鎖の分解を通じて形成される。光化学反応の生成物はそれぞれ標準的な代謝産物であり、各生成物は未処理のアフェレーシス血小板から検出される。

献血されたばかりで照射されていない血液成分にこれらの光化学反応の生成物が存在するという事実は、リボフラビンを基盤とする病原体不活化処理の利用によって輸血用血液に新たな化学物質が取り入れることはないということを示している（図 1 参照）。さらに、これらの生成物はすべて人間の血液からなる天然成分であるため、Mirasol 処理後にそれらを血液成分から取り除く必要はないということに注意することが重要である。

図 1. 処理済の血液および未処理の血液中のリボフラビンおよび光化学反応の生成物



未処理の血小板におけるこれらの生成物の濃度は Mirasol 処理済血小板の濃度よりも低いですが、処理済血液成分の濃度は患者の血流に注入される際に 16~20 倍薄められ、循環血液中ですべて自然発生したものに対して処理済の血小板の濃度を著しく減少させる。さらに別の光化学反応生成物であるルミフラビンが形成される可能性についても、懸念されてきた。これ