

は非常に高い（非生理学的な）pH（9-3）、言い換えれば標準的な血液および血液成分の pH をはるかに超える pH 値においてのみ形成される。

ルミフラビンによりもたらされたリボフラビンの遺伝的な作用の可能性に関するレポートがあるが、これはその後の調査において再現されていない（広範囲にわたる毒物学的なデータベースの研究に基づく）。さらに、ルミフラビンは一般に普及している食品にも見られる。Mirasol 処理の毒性評価中に、ルミフラビンの活性調査は陰性だった。高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）または質量分析法のいずれにおいても、血液成分からルミフラビンは検出されなかった。

リボフラビンが光を浴びた後に形成される光化学反応生成物は安全であり、血液や血液成分中にも見ることができる。

リボフラビンは極めて安全なプロファイルを示す

Mirasol PRT System におけるリボフラビンの暴露

ドナーの成分に対して Mirasol 処理を使用することにより、潜在的にレシピエントをリボフラビンおよびその光化学反応生成物の両方にさらす可能性がある。臨床的環境において起こりうるレシピエントに対するリボフラビンの暴露は、平均的なレシピエントの体重が 70kg、標準的なリボフラビンの溶解濃度が 500 μ M、平均的なリボフラビンのフォトコンバージョンが 18%、および平均的なリボフラビンの溶解体積が 35 mL であるという前提のもとで、輸血される成分単位当たり 0.077 mg/kg と算出されている。

リボフラビンのLD₅₀を定義する

人体への使用を目的とするその他の製品と同様に、LD₅₀を特定することは重要である。LD₅₀とは、試験の対象となる集団の 50%に死をもたらす服用量である。LD₅₀は重要だが、LD₅₀および患者に投与される薬用量の比率はさらに重要である。この比率が大きければ大きいほど、その製品は安全になるのである。

リボフラビンのLD₅₀を測定するため、複数の調査が行われてきた（Reddy et al.19 に概要記載）。一部の調査においてはLD₅₀の測定が可能だったが、その他の多くの調査では極めて高用量（10,000 mg/kgまたはそれ以上）の場合であっても不可能であった（表 1 参照）。輸血ごとの暴露レベルである 0.077 mg/kgを、報告されているマウスの静脈内のリボフラビンに対するLD₅₀、50-100 mg/kgと比較すると、その安全性は少なくとも 649 倍（50/0.077）になる。

表 1. リボフラビンのLD₅₀を確立するための調査概要

調査の種類	種	経路	結果
急性	ラット	腹腔内	LD ₅₀ = 560 mg/kg ⁷
急性	ラット	皮下	LD ₅₀ >5000 mg/kg ⁷
急性	ラット	経口	LD ₅₀ >10,000 mg/kg ⁷
急性	マウス	腹腔内	LD ₅₀ >340 mg/kg ¹¹
亜慢性 (4 日間)	マウス	腹腔内	1000 mg/kg/日 ¹¹ で死亡率 2/6

LD₅₀: 試験の対象となる集団の 50%に死をもたらすと推量される服用量。

表 2. Mirasol 処理済血液成分に対して行われた毒性評価の概要。

対象	方法	露出	結果
急性毒性	ラットおよび犬の雄および雌に対する 2 件の急性毒性調査: 死亡率、毒性の兆候、血液学、臨床化学、食料消費、一般行動および体重増加の観察。	IV 注入	毒物学的に重要な結果はなし
亜慢性毒性	犬の雄および雌に対する調査: 死亡率、毒性の兆候、臨床化学、血液学、体重、食料消費、組織の病理学および組織病理学の観察。	1 週間に 6 日間、13 週間以上投与、カテーテルと併せて IV 注入	毒物学的に重要な結果はなし
生殖毒性	ラットの胎児の発育: 臨床的観察、体重および食料消費。20 日目に検死。着床、黄体、再吸収および胎児の調査。	懐胎中に IV 注入 6~17 日	発達毒性は観測されなかった
遺伝毒性	1. 細菌を使用した復帰突然変異試験法 (Ames 試験): 細菌における生体外遺伝子突然変異 2. CHO 細胞における染色体異常: 哺乳類の細胞における生体外染色体異常誘発 (染色体の崩壊) 3. 哺乳類赤血球小核試験: 大腿部から吸引された生体内骨髓に対する染色体異常誘発試験	Mirasol 処理済血小板およびルミクロムに対する Ames 試験 IP 投与	処理済血小板または制御ヒト血小板あるいはルミクロムに対する Ames 試験では変異原性は観測されなかった。 Mirasol 処理済ヒト血小板は、すべての遺伝毒性実験において陰性の結果を出した。
新抗原性試験	1. 生体外実験: 血小板および血漿タンパク質に対する 14C-リボフラビン結合の評価および血小	貯蔵してから 1 日後および 5 日後のキャプチャ-P 試験	血小板または血漿成分に対するリボフラビンの結合およびその光化

	<p>板に対する IgG の結合を評価するためのキャプチャ-P 試験</p> <p>2. オークタロニー法を利用した生体内試験：制御および Mirasol 処理済ヒト血小板を投与したうさぎの免疫反応の比較抗体産生の評価</p>		<p>学反応生成物は検出されなかった</p> <p>新抗原形成の兆候はなかった</p>
血液適合性試験	<p>1. 溶血試験：人間の血液に直接接触</p> <p>2. 血小板の機能に関する調査：第 6 章に記載されている一連の実験において評価されている</p>	該当なし	<p>溶血は観測されなかった</p> <p>第 6 章の結果を参照</p>
薬物動態試験	<p>雄の CD ラットの生体内評価：尿および糞便、全血および血漿の事前投与の検査、および実験の最後に、検死後に収集された皮膚、尾の皮膚、小腸、大腸、脾臓、腎臓、肝臓、リンパ系組織および骨髄の検査</p>	単回投与 IV 注入	<p>投与された放射能の約 95%が投与後 260～275 時間以内に除去された</p> <p>曲線下の観測範囲に基づき、全体的な暴露は高いほうから順番に以下のとおり：肝臓>腎臓>大腸>小腸>脾臓>大腿部の骨髄>リンパ管</p>
浸出物および抽出物	<p>血小板成分に直接入り込む可能性のある混合物を特定および定量化するために行われる分析：ガスクロマトグラフィーおよび質量分析法を利用</p>	該当なし	<p>治療状態にさらされる前後で著しい違いはなかった。</p> <p>FTIR により Mirasol 処理済または未処理の血小板抽出物から高分子材料は検出されなかった。Mirasol 処理済の血小板抽出物から検出されたすべての金属は、未処理の血小板抽出物にも同様な量だけ含まれていた</p>

CD: Cri:CD® (SD)ラット; CHO: チャイニーズハムスター卵巣; FTIR: フーリエ変換赤外分光; IgG: 免疫グロブリン G; IP: 腹腔内; IV: 静脈内; NA: 該当なし。

現時点では、リボフラビンの「中毒作用が発生しないレベル」は依然として不明である。従って、Mirasol 処理済血液成分の輸血によりもたらされるリボフラビンおよびその光化学反応生成物への暴露レベルが何らかの中毒作用を引き起こすということを予測する根拠はない。てんかん発作の感作および発作を増大させる可能性について、数ヶ月（たとえば>5 mg/kg/日を 6 ヶ月以上）に渡って毎日リボフラビンを高用量投与した後に個別の題材で報告されてきたが、これらのレポートはピアレビューを受けた資料により実証されていない。20 体の人体における高用量の経口投与および親の服用に関するその他のレポートにおいて、毒性作用は記載されていない。実際に、6 ヶ月以上>200 mg/日を安全に経口服用している人々に関するレポートがあり、標準的な服用量を超えると速やかに排出されるようである。

Mirasol PRT System の安全プログラム

リボフラビンの安全性については広範囲に渡って研究され、文書によっても証明されているが、Mirasol 処理におけるリボフラビンの使用はさらなる評価を保証した。そのため、国際標準化機構（ISO: International Organization for Standardization）のガイドラインに従って Mirasol 処理に対して広範囲にわたる臨床前毒性評価が実施された。大部分の調査レポートにおける被験物質および制御物質は、Mirasol 処理済血液成分または未処理の血液成分だった。一部の調査では、混じりけのないミクロム（リボフラビンの主な光化学反応生成物）または光分解されたリボフラビン溶液が使用された。Mirasol 処理済血液成分の検査では、リボフラビンおよび制御された光照明の追加から処理後の血液成分に対する持続可能性の評価まで、全工程を検査した。評価には、細胞および血漿蛋白質への作用、リボフラビン本体およびその光化学反応生成物の毒性、処理に使用される医療用プラスチック製コネクタおよびバッグなどのその他のシステムコンポーネントに対する影響が含まれていた。毒性の評価に使用される方法およびこれらの試験の結果の要約は、表 2 に記載されている。

すべての調査において、ガンマ線照射の Mirasol 処理済血液成分を使用した結果は、ガンマ線非照射の Mirasol 処理済血液成分から得られる結果と同一だった。Mirasol 処理済血液成分に対して実現可能な最大限の暴露を伴う投与を繰り返した後でさえも、主な生理的システムの機能に対する有害な影響の兆候または標的臓器における毒物の生成はなかった。試験により、Mirasol 処理済血液成分または蛋白質には検出可能な抗原は存在せず、調剤によって抗体または自己抗体の形成を促すことはないということが明らかとなり、また、毒性試験により、あらゆる遺伝毒性のリスクや妊娠中の動物および胎児の発達に関する中毒作用が排除された。IV を注入した場所の部分的な耐性も良好であることが分かった。処理済血小板の調剤により、細胞毒性が示されたり、システムで使用される容器およびコネクタから不要な物質の浸出が発生したりすることはなかった。亜慢性試験やその他の試験における腫瘍発生效果を与える可能性の欠如や、リボフラビンおよびその光化学反応生成物

の遺伝毒性および化学的性質の欠乏により、さらなる発癌性試験の必要性が除去された。歴史的な研究におけるリボフラビンの発癌性試験はこれらの調査結果と一致しており、また、この複合物は発癌性物質の可能性がないことを示している。

リボフラビンおよびその光化学反応生成物は、Mirasol 処理後に血液成分から除去する必要がないため、単純で簡単に使用することができる。

上記の調査結果は、Mirasol 処理を行った場合でも輸血する前に処理済血液成分からリボフラビンおよびその光化学反応生成物を除去する必要がないという事実を示す。これは、バッグの運搬および／または複合物の除去処理による成分の損失を最小限に抑え、病原体不活化処理が大いに必要とする簡易性を提供する。

要約

- ・リボフラビンは必要不可欠なビタミンである。
- ・リボフラビンの安全性は、体の弱い人々に対する使用を含む長年にわたる経験を通じて最終的に証明された。
- ・包括的な臨床前の毒性に関するプログラムが実施され、リボフラビンおよびその光化学反応生成物の優れた安全プロファイル、およびそれらの Mirasol 処理への使用の適合性が証明された。
- ・Mirasol 処理済成分を受容する患者に対するリボフラビンの予想される暴露は、輸血される血液成分の単位当たり 0.077 mg/kg である。この服用量は、報告されている LD₅₀ の最低値よりも少なくとも 649 倍低くなっている。
- ・リボフラビンが照射された後に形成される光化学反応生成物は安全であり、血液および血液成分中に自然に存在する。
- ・安全性に関する調査により、Mirasol 処理後に血液成分からリボフラビンおよびその光化学反応生成物を除去する必要がなく、病原体不活化処理が簡易化されているということが裏付けられた。
- ・毒性に関するプログラムが好ましい結果をもたらしたことにより、広範囲に渡る臨床試験プログラムの実施が可能になった。

Mirasol PRT System for Platelets の現在の CE マーク規格認定に準じる。

References

1. Scientific Committee for Food (SCF) (2000). Tolerable upper intake level of vitamin B2. (Opinion expressed on 22 November 2000.)
2. US Food and Drug Administration. Department of Health and Human Substances. Direct Food Substances Affirmed as Generally Recognized as Safe: Riboflavin. 21 CFR 164.1695, 2001.
3. 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.
4. Martindale W, Sweetman SC, eds. *The Complete Drug Reference*. 33rd ed. London: Pharmaceutical Press; 2002:1386.
5. Unna K, Greslin JG. Studies on the toxicity and pharmacology of riboflavin. *J Pharmacol*. 1942;76:75–80.
6. Studer A, Zbinden G, Uehlinger E. Die pathologie der avitaminosen and hypervitaminosen. In: Buchner F, Lettner E, Roulet F, eds. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*. Berlin: Springer Verlag; 1962 (Band II):734–987.
7. Muñoz N, Hayashi M, Bang LJ, et al. Effect of riboflavin, retinol, and zinc on micronuclei of buccal mucosa and of esophagus: a randomized double-blind intervention study in China. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79:687–691.
8. Hayashi M, Kishi M, Sotani S, et al. Micronucleus tests in mice on 39 food additives and eight miscellaneous chemicals. *Food Chem Toxicol*. 1986;26:487–500.
9. Sisson TR. Photodegradation of riboflavin in neonates. *Fed Proc*. 1987;46:1863–1865.
10. Gromisch DS, Lopez R, Cole HS, et al. Light (phototherapy)-induced riboflavin deficiency in the neonate. *J Pediatr*. 1977;90:118–122.
11. Speck WT, Rosenkrantz HS. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia – a potential environmental health hazard to newborn infants: a review. *Environmental Mutagenesis*. 1979;1:321–336.
12. Olsen JH, Hertz H, Kjaer SK, et al. Childhood leukemia following phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia (Denmark). *Cancer Causes Control*. 1996;7:411–414.
13. Treadwell GE, Cairns WL, Metzler DE. Photochemical degradation of flavins. V. Chromatographic studies of the products of photolysis of riboflavin. *J Chromatogr*. 1968;35:376–388.
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. Oka M, McCormick DB. Urinary lumichrome-level catabolites of riboflavin are due to microbial and photochemical events and not rat tissue enzymatic cleavage of the ribityl chain. *J Nutr*. 1985;115:496–499.
16. 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.
17. Kale H, Hanikumar P, Nair PM, et al. Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin. A. Effect of metabolic enzymes. *Mutat Res*. 1992;293:9–16.
18. Huang R, Choe E, Min DB. Kinetics for singlet oxygen formation by riboflavin photosensitization and the reaction between riboflavin and singlet oxygen. *J Food Sci*. 2004;69:C726–C732.
19. Reddy et al. *Transfusion*. Manuscript in press, April 2008.
20. BIBRA. Riboflavin and its Derivatives: Toxicity Profile. 1990:1–7. Available at: <http://www.bibra-information.co.uk>. Accessed 28 November 2007.
21. Fouty B, Freyman F, Reyes R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet*. 1996;352:291–292.
22. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50:466–470.
23. Luzzati R, Del Bravo P, Di Perti G, et al. Riboflavin and severe lactic acidosis. *Lancet*. 1999;353:901–902.
24. Expert Group on Vitamins and Minerals. Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals. May 2003. Available at: <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/vitmin2003.pdf>. Accessed 23 November 2007.
25. Zempleni J, Galloway JR, McCormick DB. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr*. 1996;63:54–66.
26. International Organization for Standardization. ISO 10993-1:2003.

第 4 章

病原体不活化の性能

MIRASOL®

病原体不活化技術

病原体不活化の性能

ウイルス、細菌および寄生虫の一般のおよび代表的な集団に対する、Mirasol PRT Systemの有効性が広範囲にわたって評価されてきた。

病原体不活化の評価

血漿から派生する生物薬剤学における病原体不活化の基準は定着しており、それに相応して血液成分における病原体不活化の評価に採用されてきた。病原体不活化の範囲は、通常「ログ・リダクション」に置き換えて表される。これは、 10^x mL^{-1} の単位で表される始点力価から、同様に 10^x mL^{-1} の単位で表される処理後の力価を引いたものとして報告されている。サンプルの容量は処理の前後で一定であるため、容量の単位は相殺され、レポートにあるログ・リダクション値が導き出される。たとえば、サンプルの始点力価が mL につき 10^6 個のウイルス粒子で、処理後の力価が mL につき 10^2 個のウイルス粒子である場合は、報告されるログ・リダクションは 10^4 または4ログになると推量される。これは、ウイルスのレベルが99.99%減少することに相当する。値はログ単位で報告されるため、100%減少することはない。

ログ・リダクション調査の結果を解釈する際には、実験的方法論を理解することが非常に重要である。

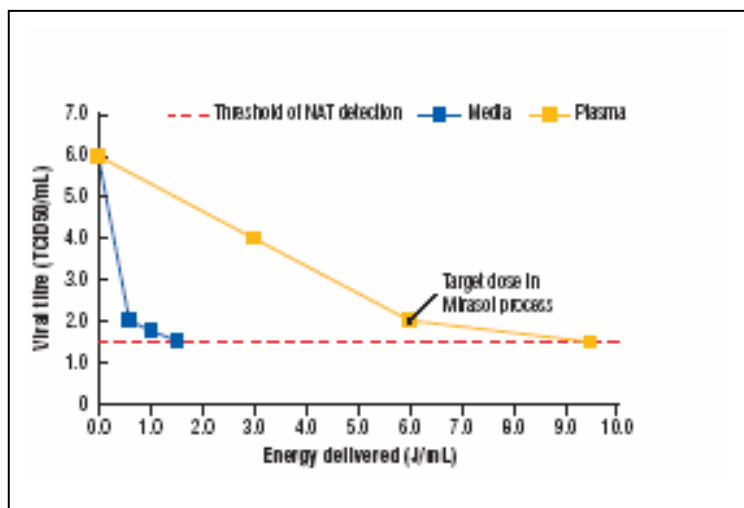


図 1.血漿および媒体における脳心筋炎 (EMC)ウイルスの不活化動力学: Mirasol 処理利用時のウイルス不活化率。

たとえば、実験に使用される媒体は、実験結果に多大な影響を与える可能性がある。病原体不活化の比率および範囲のどちらも、媒体および血漿の間で大きく変化する（図 1 参照）。Navigant Biotechnologies LLC により実施された特異ウイルス性因子、細菌性因子、寄生性因子および白血球因子に対する効能に関するあらゆる調査は、利用規格に適合する条件の下で血液成分に対して実施されていることに注意することが重要である。

さらに、ログ・リダクションの値は関連する臨床状況に分類される必要がある。図2は代表的なウイルス感染の経時変化を表している。感染の初期段階、特に潜伏期間における病原体不活化が重要であることは明白である。感染の段階におけるウイルス力価は低い、それでもなお十分に感染を引き起こす可能性があり、既存の分析では検出できない場合がある。反対に、ウイルス血症が最大限の間は明白な症状が表わされる可能性が高く、ドナーに提供させないようにするほどだ。表1はウイルス性病原体に関するウイルス血症の様々な段階におけるウイルス力価の要約を示している。

図2. 代表的なウイルス血症期間の概要図

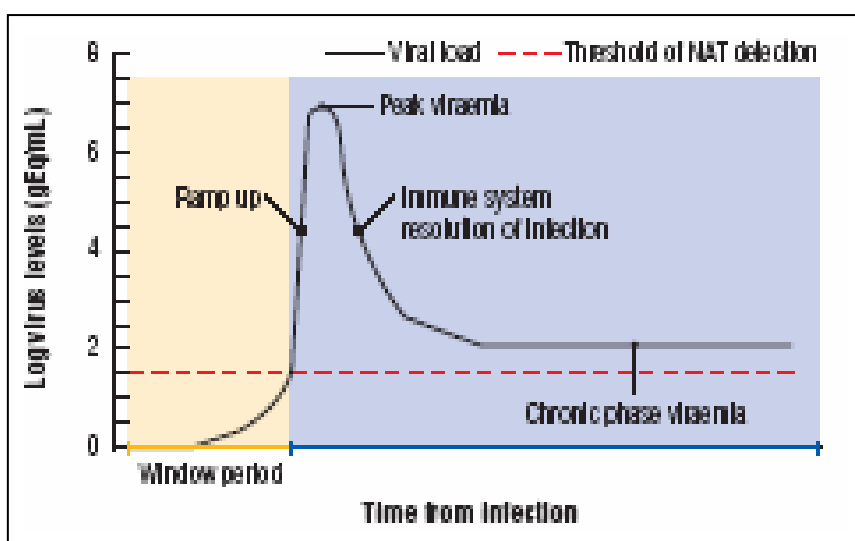


表1. 輸血製剤のウイルス汚染レベル

作用因子	感染段階	ウイルス血症の最大値
HIV、HCV、HBV	WP w/MP-NAT WP w/SD-NAT WP wo/NAT 慢性感染症	<10 ³ <10 ¹ 10 ⁶ ~10 ⁸ 10 ⁴ ~10 ⁶
CMV、EBV HTLV	WP 慢性感染症	10 ⁴ ~10 ⁶ <10 ² ~10 ⁴
パルボ・ウイルス	WP 慢性感染症	10 ⁸ ~10 ¹² <10 ² ~10 ⁴

†mLまたは 10⁶ PBMCごとのgEq。

CMV: サイトメガロ・ウイルス; EBV: エプスタインバーウイルス; gEq: 核酸相当数; HBV: B 型肝炎ウイルス; HCV: C 型肝炎ウイルス; HIV: ヒト免疫不全ウイルス; HTLV: ヒト T 細胞性白血病ウイルス; MP: ミニプール; NAT: 核酸試験; PBMC: 末梢血単核細胞; SD: シングルドナー; w: あり; wo: なし; WP: 潜伏期間.

病原体不活化処理の有効性を明確にするために必要とされる要件や性能限界を、完全に説明することのできる血液成分のウイルス不活化はない。また、ウイルス不活化の有効性が、ウイルス血症が最大限の時に、すべてのウイルスに見られるレベルに達していない場合でも、それが病気感染の可能性を減少させることのできない方法であるということにはならない。

ウイルス因子に関して重要な点は、その測定方法である。

すべての結果において、私たちは mL ごとの核酸相当数 (gEq) について報告されているウイルスのレベルを示す。これは、一般に採用されている NAT 方法論でスクリーニングされる特異遺伝子配列に基づくサンプルにおいて検出される粒子の数と一致する。この特異遺伝子配列が存在するという事は、ウイルス粒子またはウイルス粒子の一部が存在するという事を意味し、すなわちそれは病気の指標になる。しかし、このレベルが必ずしも感染性ウイルス粒子の存在にそのまま結びつくわけではない。たとえば、このウイルス特有の特異遺伝子配列に基づいて粒子とみなされるウイルスは、完璧なゲノムを持っているかもしれないが、宿主細胞および病気の伝染に結合するために必要なウイルス・エンベロープ蛋白質が欠如している。そのため、私たちが行ったようなウイルス因子の測定は、サンプルに残されたウイルスの伝染力を大幅に過大評価する可能性がある。

以下のテキストに挙げられている実験では、ログ・リダクション因子は医薬品委員会 (CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use、以前は Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP]) および US FDA のガイドラインに従って算出された。

ウイルスの不活化研究

ウイルスの選択

調査用の病原体は、米国血液銀行協会 (AABB: American Association of Blood Banks) の病原体優先順位リスト、WHO、国際輸血学会 (ISBT: International Society of Blood Transfusion)、および CHMP のガイドラインに基づいて選択された。CHMP は、欧州医薬品審査庁 (EMA: European Medicines Agency) 向けに人体に利用するための医薬品に関するあらゆる質問に対する見解を準備する責任がある。CHMP のガイドライン 4 は、ク

クリアランス評価および処理特性調査のためにはウイルスの 3 つのカテゴリについて詳しく調査することを勧めている：

- ・ 関連ウイルス言い換えれば、細胞基質または生産処理に使用されるその他のあらゆる試薬または物質を汚染することで知られている、またはその可能性のある実際のウイルスあるいは同じ種の一つ
- ・ 特異モデルウイルス言い換えれば、ウイルスとして知られているまたはその疑いがあるものと密接に関連するウイルスおよび物理化学特性を備えたウイルス
- ・ 非特異モデルウイルス

特異モデルウイルスは、関連ウイルスが入手不可能な場合、または研究室の状況下で適切に維持することができない場合に使用される。非特異モデルウイルスは、一般的にウイルスを除去および／または不活化するためのシステムの能力の特性を示すため、すなわちクリアランス処理の強固さの特性を示すために使用される。ウイルスクリアランス特性に関する調査は、異なる物理化学特性を備えた非特異モデルウイルスを使用して実施されなければならない。

Mirasol 処理は *CHMP* ガイドラインに含まれる様々なウイルスについて評価されてきた。

ウイルス不活化の調査

Mirasol PRT System は最初に優先純度の高いウイルスに対する不活化について評価される。最初に調査対象となったウイルスは、ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、豚パルボ・ウイルス (PPV; ヒト B19 パルボ・ウイルスのモデルとして[B19]) および西ナイル・ウイルス (WNV) である。さらなる詳しい調査により、*CHMP* が推奨するその他のクラスのウイルスについても不活化能力が評価されている。完了済みのウイルス・ログ・リダクション調査の結果の要約は、表 2 に記載されている。

すべてのウイルス不活化調査は、*Trima®*アフェレーシス装置を使用したアフェレーシスにより収集されたシングルドナー血小板成分を使用して実施された。サンプルは*Mirasol*処理の前にスパイクされる。多くの場合、血小板成分は直接ウイルスにスパイクされ、例外はすべて下記に記載されているが、サンプルは、ログ・リダクション値を計算するために使用される最初および最後のウイルス力価を得るために、照射直前および直後に試験される。感染培養液は加湿された CO₂ 5% の培養器の中で 7 日間 37°C で培養され、細胞病理学的効果について毎日検査される。ログ・リダクション結果は、感染性に関する標準的な生体外検定法により取得される (TCID₅₀)。‡ 上記に記載されているように、核酸相当数により定量化された高度なウイルス力価を含む溶液には、病気を伝染させることのできるウイルス粒子はわずしか存在しない可能性がある。そのため、組織培養感染検査はウイルス因

子が病気を伝染および発生させる能力の間接的測定方法として使用される。

次の試験は、これらの優先度の高いウイルス、HIV、B19—モデルとして PPV を使用—および WNV、および現在の血液の安全性に関する技術に特別な課題を提示する他の 2 つの重要な病原体（A 型肝炎ウイルス [HAV] および サイトメガロ・ウイルス）に関する、現在完了済みのウイルス不活化調査の主な結果を要約している。

‡ TCID₅₀: 組織培養検査（ウイルス因子が病気を伝染および発生させる能力の間接的測定方法）で測定される感染性のウイルス因子の数

ヒト免疫不全ウイルス (HIV)

Mirasol 処理は様々なウイルスの型に対して評価された。無細胞の HIV および細胞を有する HIV に対してシステムを評価するために、HIV に感染しているリンパ球 (H9 細胞) を使用して準備されたサンプルが使用された。これらの細胞には、活発に複製を行ったり、成長媒体中で制限なく出芽しているなどの様々な型のウイルスが含まれている。プロウイルス型である細胞内 HIV (HIV_i) に対する試験には、ACH-2 感染細胞が利用される。HIV_i は、感染細胞のゲノムに統合されるウイルスの型である。AXH-2 感染細胞は、非複製で感染性のあるウイルス・ゲノムを含むリンパ嚢胞に血液製剤が感染している可能性のある場合の代表的なものである。Mirasol 処理は、すべての型のウイルスのウイルス力価を効果的に削減し、4.5~5.9 log/mL のログ・リダクション値を実現する (表 2 参照)。

Mirasol 処理は HIV の細胞内および細胞外の両方の型のウイルス力価を効果的に削減する。

ヒト B19 パルボ・ウイルス (B19)

B19 はプールされた血漿または血漿派生物の一般的な汚染物質で、20,000 人に 1 人のドナーの血液に存在すると予測されており、この値は流行期間には 260 人に 1 人にのぼる。この事実にもかかわらず、B19 は標準的な血液スクリーニング法の一部として定期的に試験されていない。人体におけるその存在は、免疫不全の被験者における骨髓機能不全および妊娠第二期の女性の自然流産と関連してきた。CHMP のガイドライン⁴に従い、Mirasol 処理は特異モデルウイルス、豚パルボウイルス (PPV) を使用して評価された。>5 log/mL の削減値が達成された (表 2 参照)。

Mirasol 処理の結果として、ヒト B19 の特異モデルウイルスである PPV の力価の大幅な (>5 log) 削減に繋がる。