

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  
議事概要

日時：平成20年7月23日(水) 13:00～15:25

場所：財団法人日本教育会館(9F) 喜山倶楽部「平安の間」

出席者：

- (運営委員会)高松委員長、大平、岡田、高橋、花井、山口(照)各委員  
(安全技術調査会)吉澤委員長、今井、内山、菊池、杉浦、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席:高本委員)  
(参考人)小野寺 博志氏、大戸 齊氏  
(事務局)新村血液対策課長、林血液対策企画官、秋野補佐 他  
(採血事業者)日本赤十字社血液事業本部 田所経営会議委員、日野副本部長、佐竹東京都西赤十字血液センター所長

議 題：

1. 非臨床試験の考え方と方法  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構  
スペシャリスト(毒性担当) 小野寺 博志氏
2. 海外における不活化技術導入の状況について  
日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 齊氏
3. 不活化技術導入について(日本赤十字社)
4. その他

(審議概要)

議題1について

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト 小野寺 博志氏から、非臨床試験の考え方と方法について説明がなされた後、下記のような意見や質問が出された。

- 白血病患者は大量の抗がん剤投与後に輸血を受けることが多く、抗がん剤だけでも有害作用が出ると思われる、そのような場合に不活化が導入された製剤の安全性についてどのように評価するのか。また、輸血のように反復投与を行う薬剤の副作用はどのように動物実験から外挿するのか。
- 医薬品の審査におけるがん原性試験の結果と、実際の臨床で使用された際の

乖離があることはあるのか。

- 不活化剤の安全性評価は添加剤や不純物の安全性評価と似ているが、求められる毒性試験の種類は同じで良いか、という質問に対し、小野寺氏より、血液製剤自体の評価が難しい面があるが、一般的な基本的考え方として、ベネフィットを上回るリスクは極力回避すべきであり、また安全な代替品がなければ、リスクベネフィットを考慮し使用していくしかないとの回答があった。
- 医薬品は他の化学物質の毒性と異なり、薬の効果の個体差と副作用の個体差の両方を考慮することが重要である。
- 反復投与では、特定の臓器への蓄積性で毒性を評価できるのか。全てではないが、高曝露、長時間曝露が毒性発現の原因となることが多い。

#### 議題2について

日本輸血・細胞治療学会 理事長 大戸 齊氏から、海外における不活化技術導入の状況について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- 海外では、リスクを分散しているという印象を受けた。また、患者にはインフォームドコンセントが取られているのか。
- ドイツは他国に比べて特に慎重だが、それは国民性からなのか、更なる安全性の検証のためか疑問である。
- フランスのアルサスでは、100%不活化が適用された製剤が供給されているが、コストの問題をどのように考えているのか。
- オランダのように、最高の安全性より合理的な安全性を求める国もある。一方では、インフォームドコンセントをはっきりしない形で輸血が行われている国もある。日本はどの点を特に参考にすべきか、という質問に対し、大戸氏より、新たな副作用の発生時に、それを検出できる体制作りが必要だと思うとの回答があった。

#### 議題3について

日本赤十字社より、不活化技術導入について説明後、最後に下記のような考え方が提示された。

- 不活化を期待する対象病原体は細菌、新興・再興感染症の病原体、HBV、HCV及びHIVであるが、主たる病原体は輸血後感染症が極めて重篤な細菌、次に献血制限だけでは防ぐことができない新興・再興感染症であると考えている。
- 不活化技術を適用する輸血用血液製剤としては、輸血後感染症が発生した場合に重篤となりうる血小板製剤を優先的に考える必要がある。
- 不活化技術によっては製剤に薬剤を添加し、処理後に除去してもごく微量に残留する可能性が否定できないことから、不活化剤の安全性情報の収集及び日本赤十字社としての評価を継続的に実施する。
- 日本赤十字社では、これまで全国一律の安全対策を行ってきたが、不活化技術を導入した場合の対応については、地域及び医療機関を限定し、市販後調査及び安定供給の影響を評価する必要がある。そのうえで、全国展開について検討する。

その後、委員より、下記のような意見や質問が出された。

- 日赤では、いつから不活化技術について検討を行ってきたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、1998年、NAT(核酸増幅検査)と不活化技術の導入が検討され始めた。ただし、当時の不活化技術は血漿製剤に対するSD剤(有機溶剤・界面活性剤)とメチレンブルーのみであった。その後、安全対策として先にNATを導入することとなったが、不活化技術については、海外の情報や血小板製剤及び血漿製剤に対する新技術の情報も入手しつつ、検討を行ってきたとの回答があった。
- 臨床応用する際に、どのように施設と患者を選択するかが大きな問題になるが、不活化技術を導入した製剤と導入していない製剤を臨床現場で選択することはできるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、採血した直後の製剤を製造する段階で需要の予測を行わなければならない、製造現場の立場からは極めて困難である。世界的にも実施している国はないが、臨床からの要望も考慮していきたいとの回答があった。
- 当面は、地域や医療機関を限定して検討されるべきではないかとの質問に対し、日本赤十字社より、承認を得た後は、通常のヘモビジランスよりももう少し詳細な、登録医療機関で患者をフォローする体制を組む必要があると考えている。リコ

ンビナントアルブミンと似たような市販後全数調査をモデルとして考えられるのではないかとの回答があった。

- 医薬品として承認を取ると供給する義務が生じるので、血液製剤に関しては、現行の枠組みを変える必要があるのではないか。

最後に、高松委員長より、「日本赤十字社に対しては不活化技術の導入に向けて準備を開始していただくとともに、詳細も含めて更に検討していただき、今年末ぐらいまでに報告していただきたいがよろしいか」との発言があり、委員より了承された。

以上