

不活化法の導入に向けた考え方の整理(まとめ)

	新鮮凍結血漿 (FFP)			血小板製剤 (PC)		
必要度	①受動的貯留保管ではあるが、HBV,HCV,HIV の陽転情報及びスクリーニングしていない病原体に関する安全性は比較的高い。 貯留保管による感染症例数 (前2年:8例、後2年:2例) ②凍結保存のために細菌対策は必要ない。			①細菌感染の発症時には重篤になることが多い。 7年間:2例 (死亡症例:肺炎球菌、黄色ブドウ球菌) ②徹底した皮膚消毒及び初流血除去を実施しているが、有効期間が短いことが効果的安全策である。細菌培養試験は未実施。 ③不活化技術導入時は、有効期間延長が不可欠である。		
危機管理の観点から	緊急時には他地域の保管分を (保管中途でも) 利用可能			有効期間が短く大規模な需給調整がやや難しい。		
その他、考えられる安全対策	貯留保管 (受動的、能動的) S/D 処理血漿			細菌培養試験		
導入の有用性	①スクリーニングしていない病原体に対して有効な可能性あり ②NAT で検出できない極微量の HBV、HCV、HIV に有効			①細菌感染による重篤症例の回避に有効 ②スクリーニングしていない病原体に対して有効な可能性あり ③NAT では検出できない極微量の HBV、HCV、HIV に有効		
方法	メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン	リボフラビン	アモトサレン	UVC
不活化能 EnvV の例 HBV、HCV、HIV NonEV の例 HAV、HEV	EnvV ○ (○) NonEV × (×) () は日赤評価	EnvV ◎ (◎) NonEV △ (○)	EnvV ○ (△) NonEV △ (×)	EnvV ◎ (◎) NonEV △ (○) 細菌 ◎ (◎) ブドウ球菌 ○ (×)	EnvV ◎ (◎) NonEV ○ (×) 細菌 ◎ (◎)	EnvV ◎ HIV × NonEV ◎ 細菌 ◎
デング チクングニヤ マラリア トリパノゾーマ	適当な NAT 検査はない。 地域的な献血制限が唯一。 不活化の有用性: ○ (病原体の血中濃度が高い場合は効果ない可能性あり)					
新型 インフルエンザ	地域的な新型インフルエンザでは上記と同じ。大流行時には血液の安全性より安定供給が問題となる。					
ウエストナイル ウイルス	地域を限定した献血制限と WNV-NAT スクリーニングを実施するため、不活化製剤の有用性は小さい。					
安全性	薬剤に毒性有り。 吸着操作 欧米では医薬品 ○	医薬品 (栄養剤) ◎	薬剤に毒性有り。 吸着操作 ○	医薬品 (栄養剤) ◎	薬剤に毒性有り。 吸着操作 ○	薬剤なし 照射による細胞への変異の可能性あり ◎
安全性の検証	400万人に使用 10年間副作用なし	治験のみ	10万人に使用 2~3年間副作用なし 急性肺障害の疑い	治験のみ	10万人に使用 2~3年間副作用なし 急性肺障害の疑い	治験 I 相
品質低下-1 フィブリノゲン FVIII	注) 日本人の凝固因子活性は国際標準と比較して 10%程度低い 35%程度 30%程度			20%程度 25%程度		
品質低下-2 CCI間隔				不活化処理により血小板機能は活性化されるが、重要な指標である pH は 120 時間でも 6.8 を保つ。 CCI の低下に伴い輸血間隔が短くなる可能性あり	不活化処理により血小板機能の軽度な低下及び軽度な活性化を起こすが、重要な指標である pH は 120 時間でも 6.9 を保つ。 CCI の低下に伴い輸血間隔が短くなる可能性あり	不明
製造へ影響 回収率				3%低下		不活化剤除去工程により 10%低下
容量規格	240mL 450mL に限定	240mL に限定	450mL に限定	10 単位以上に限定	15 単位以上に限定	不明
献血者への影響				採血時間の延長	採血時間の延長及び高単位採取が可能な献血者の確保	不明
製造体制				全国で数箇所に製造集約可能なため、設備投資等は比較的早い。 6ヶ月貯留保管 FFP 及び原料血漿確保との整理が必要。		
供給へ影響	特になし			市場出荷翌日 11 時	市場出荷翌日 18 時	不明
総合評価	薬剤の毒性はあるが、長年の使用実績があり、重篤有害事象は報告ない。400mL・成分献血由来の血漿に適用可能	治験段階ではあるが薬剤は医薬品であり、安全性は高いが、400mL 献血由来の適用に限定	薬剤の毒性はあるが、現時点で重篤有害事象は報告ない。使用実績が浅く、また成分由来での適用に限定	治験段階ではあるが薬剤は医薬品であり、安全性は高い。一部の皮膚常在菌の不活化効果が弱い、また適用できる規格範囲が広い。	薬剤の毒性はあるが、現時点で重篤有害事象は報告ない。使用実績が浅い、また容量規格が限定的で、安定供給に影響ある。	日赤独自の評価は未実施であるが、HIV への不活化効果が殆どない。

◎ : 効果的あるいは優れている

病原体不活化技術導入の準備について

(中間報告)

1. はじめに

平成 20 年 7 月 23 日開催の合同委員会で日本赤十字社の不活化技術に関する評価検討結果及び不活化導入の基本的考え方を報告し、委員会として導入に向けて準備を開始するとともに、詳細も含めて更に検討するよう指示されたところである。

不活化技術の選択に当たって考慮すべき事項は次のとおりである。

- 1) 安全性に優れている不活化剤であること。
- 2) 現行の輸血用血液製剤と比べてある程度の品質が維持されていること。
- 3) 我が国の血液事業に対して適合性が高いこと。

その中で血小板製剤に応用が可能であるリボフラビン (VB2) については、不活化剤としての安全性及びわが国の輸血用血液製剤への適合性等の点から優れているものの、一部ブドウ球菌に対する不活化効果が低い可能性があることが懸念された。

その後、血小板製剤中の血漿を 60~70%除去した後にリボフラビンを加えて病原体を不活化して、その後に血小板保存液を加えるリボフラビン第 2 世代 (濃縮法) の方法が開発されたので、ブドウ球菌に対する不活化能について評価検討した。

2. リボフラビン法による細菌に対する不活化能の試験

- 1) 対象製剤：血小板製剤
- 2) 使用した細菌：*Staphylococcus aureus* (ATCC 11632 及び ATCC 25923)
- 3) 評価事項
 - (1) 不活化の上限を探るための試験
 - (2) リボフラビン第 1 世代と第 2 世代の不活化能の比較試験

3. 試験結果 (詳細は別添)

1) 不活化の上限について

1,400cfu/bag を添加した場合は不活化されて、培養 6 日目まで細菌の増殖は認められなかったが、13,000cfu/bag を添加した場合は不活化されず、増殖が確認された。

2) 第 1 世代と第 2 世代の不活化能の比較

いずれの方法においても、 10^3 cfu/bag レベルの細菌を添加した場合は、不活化されて 6 日目まで細菌の増殖は認められなかった。

4. 今後の評価予定

平成 21 年 3 月頃までを目途に、リボフラビン不活化法の第 2 世代による血小板製剤の品質 (pH、凝集能等の血小板機能) に関する試験を実施する予定である。わが国の血液事業にとって適当な不活化法を選択し、国の審議会でご了承いただくことができれば、製造販売承認の申請に向けた準備を進める。

リボフラビン法による血小板製剤の細菌に対する不活化効果の試験結果

	血漿 容量	処理前 cfu/ bag	処理 直後	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目
1) 不活化の上限を探るための試験 <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 11632)									
対照	112	1,456	陰性	6.33 ×10 ³	2.93 ×10 ⁸	8.73 ×10 ⁸	6.06 ×10 ⁸	1.06 ×10 ⁹	1.61 ×10 ⁹
第2世代 (保存液+)	110	1,430	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
対照	103	13,287	陰性	4.23 ×10 ⁵	2.27 ×10 ⁸	3.57 ×10 ⁸	5.93 ×10 ⁸	4.00 ×10 ⁸	6.00 ×10 ⁸
第2世代 (保存液+)	109	13,298	陰性	陰性	5.18 ×10 ⁶	3.50 ×10 ⁸	3.59 ×10 ⁸	5.53 ×10 ⁸	5.40 ×10 ⁸
2) 第1世代と第2世代の不活化能の比較試験 <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)									
対照	112	1,523	陰性	40	4.48 ×10 ⁵	4.00 ×10 ⁵	2.00 ×10 ⁵	1.66 ×10 ⁵	3.57 ×10 ⁶
第1世代 (血漿+)	250	1,175	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
第2世代 (保存液+)	110	1,496	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

cfu: colony forming units