

血小板製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入準備について

1. はじめに

これまで、血小板製剤に対する感染性因子低減化技術であるアモトサレン法とリボフラビン法（第一世代、第二世代）について、各メーカーの公表しているデータを検証するための評価試験を実施してきた。今般、当該評価試験結果に加え、低減化技術を導入した場合の血液事業への影響及び海外における使用の状況等を総合的に評価したので報告する。

2. 感染性因子低減化（不活化）技術の評価結果について

各低減化技術の評価結果を総括し、表1に示した。

1) 低減化（不活化）効果について

エンベロープウイルスについては、いずれの方法も著明な低減化効果を示したが、ノンエンベロープウイルスに対する効果はやや低値であった。特に日本赤十字社（以下、日赤）の試験では EMCV (encephalomyocarditis virus: 脳心筋炎ウイルス) に対するアモトサレン法の効果が低かったが（表 2）、その他については概ね開発メーカーの公表している数値と一致した。この結果から、低濃度のウイルスが製剤中に混入した場合については十分な効果が期待できるが、高濃度のウイルス、特に高濃度のノンエンベロープウイルスが混入した場合の低減化効果については不明である。

一方、細菌についても開発メーカーの公表値とほぼ同等の低減化効果が確認されたが、リボフラビン法では一部の菌株 (*Staphylococcus* 等) に対する低減化効果がメーカーの公表データと同様に低い場合があった（表 3）。ただし、血小板製剤中に混入する細菌量は多くの場合およそ 60CFU/bag 以下 (Vox Sanguinis 2008; 95:13-9) と推定されており、この程度の細菌量であれば十分に低減化できるものと考えられる。さらに、初流血除去等の安全対策の実施により、皮膚常在菌等が血小板製剤中に混入する頻度が大きく減少したことを確認している（表 4）。

なお、ウイルスや細菌の低減化効果にリボフラビン法第一世代と第二世代で差は認められなかった。また、白血球に対する増殖抑制効果はいずれも十分であり、GVHD 予防のための γ 線照射の必要はないと報告されている (Seminars in Hematology 2001;38:34-45, Photochemistry and Photobiology 2008;84:1195-200)。日赤においてリボフラビン法第一世代について白血球の増殖をブロモデオキシウリジン (BrdU) の取り込みで評価した結果、 γ 線照射と同等以上に白血球の増殖が抑制されていることが確認された（図 1）。

2) 低減化処理された製剤品質への影響について

アモトサレン法は、特に、低減化薬剤であるアモトサレンを除去する工程で血小板数が10%程度減少するため、一人の献血者から現状より多くの血小板を採取する必要がある。一方、リボフラビン法処理による血小板数の減少は、3%程度であった。

低減化処理した血小板は、血小板クリアランスと相関するといわれているp-セレクチンが増加を示し、特にリボフラビン法で顕著であった。また、血小板代謝の指標となるグルコース消費、乳酸産生も、リボフラビン法で処理した血小板でやや活性化傾向を示したが、血小板保存における重要な因子であるpHの大きな低下は認められなかった。これらの結果も、開発メーカーのデータと一致した。なお、リボフラビン法第一世代と第二世代で製剤の品質に差は認められなかった。

リボフラビン法の実製造への導入について評価するため、リボフラビン法第一世代で採血から低減化処理までの時間が製剤の品質に及ぼす影響を検討したが(表5)、採血翌日に低減化処理しても品質に影響は無かった。また、白血球不活化のために、リボフラビン法で処理したうえで γ 線を照射して品質を検討したが(表6)、 γ 線照射の有無、時期による品質への影響は認められなかった。なお、リボフラビン処理血小板を3日間以上保存した場合、検体によっては1mm前後の凝集塊(2~3個以下)の発生が認められたが(図2)、輸血時に使用する輸血セットのフィルターで除去可能と考えられた。また、10単位製剤において血小板の活性化がやや高い傾向が認められたが(表7)、その他の試験項目に単位数による差は認められなかった。なお、臨床における血小板の活性化や凝集塊の影響は不明であるが、少なくとも、これまでに欧州で報告された臨床結果では特に問題とされていない。

血小板用添加液(PAS)を使用するアモトサレン法とリボフラビン法第二世代のCEマーク(EU域内での医療機器の販売承認)取得時の有効期間は、7日間(欧米では採血当日を0日としているため、日本式では8日間)である。ただし、ドイツ、フランスの製造販売承認におけるアモトサレン法処理製剤の有効期間は5日間(同6日間)である。また、スイスでは製造販売承認上有効期間は7日間(同8日間)まで認められているが、通常は5日間で運用しているとのことである(表8)。一方、PASを使用しないリボフラビン法第一世代のCEマーク取得時の有効期間は、欧米の未処理製剤と同じ5日間(同6日間)である。

なお、日本では細菌増殖による重篤な副作用の発生頻度を低下させるため、有効期間を3日間(同4日間)と欧米よりも短く設定し、広域的な需給調整など効率的な運用により期限切れの削減を図ってきた(表9)。初流血除去の導入の際、有効期間を3日目(同4日目)の24時までとしたが、これにより医療機関・血液センターとも余裕を持った輸血の実施や業務の運用が可能となっている。有効期間延長の要否については、医療機関、供給部門における必要性や血小板の品質への影響等を十分に検討した上で判断したいと考えている。

3) 低減化薬剤の安全性について

アモトサレンはレモン、オレンジ、パセリなどに含まれるソラレンと同じ骨格を持ち、この目的のために合成された新規の化合物である。臨床使用の 5,000 倍以上の高濃度において遺伝毒性があると報告されている(Transfusion 2003;43: 1481-92)こともあり、製造方法にアモトサレンおよびその光分解物の除去工程が組み込まれている。

一方、リボフラビンはビタミン B₂ そのものであり、古くから医薬品や食品添加物として利用されてきた。リボフラビンは、その光分解物を含め、毒性を有するとの報告はなく、米国の食品添加物基準では GRAS (Generally Recognized As Safe) と評価されている。そのため、製造工程にリボフラビン除去工程は組み込まれていない。

4) 血液事業への影響について

アモトサレン法は採血時に血漿の一部を PAS で置換した血小板を原料とする。現在、PAS 置換に対応した採血装置は日本国内で使用されていないため、新たな採血装置の整備が必要となる。また、アモトサレン法が欧州で CE マークを取得した規格は、血小板数が $2.5-6.0 \times 10^{11}$ 個、容量が 255-325mL であり、現時点において日本国内の供給本数の 8 割強を占める 10 単位製剤 (2×10^{11} 個以上、 200 ± 40 mL) に適用することができない。したがって、10 単位製剤を供給するためには高単位製剤を分割するしかないが、高単位を採血できる血小板値の高い献血者の確保が困難である。また、10 単位と比較して採血時間が 1.5 倍程度長くなることから献血者の負担増大も懸念される。さらに、低減化処理後に添加薬剤を吸着除去する工程に 4 時間以上必要であることから、供給を開始できるのは多くの場合採血翌日の夕刻になる。

リボフラビン法第二世代は高濃縮した血小板を原料として使用するため、特定の採血装置を用いた濃縮採血、もしくは、製造工程における血小板濃縮のための血漿除去が必要となる。また、低減化処理後に PAS を加える必要がある。

一方、リボフラビン法第一世代は、通常どおり採取した血小板にリボフラビンを添加し紫外線を照射すればそのまま製剤として供給することが可能であり、供給開始可能時間が大きく遅れることはないと考えられる。10 単位製剤も直接製造可能であることから、献血者確保を含め血液事業への影響はもともと少ない。

なお、アモトサレン法およびリボフラビン法第二世代では、血小板と同時に採取される原料血漿の確保量を、献血者一人当たり 100-150mL 程度増加させることが可能となるが、リボフラビン法第一世代は現状と同じである。

また、リボフラビン法第一世代を導入すると仮定して事業費用を概算すると(表 10)、製造販売承認取得までに 10~16 億円、後述する使用成績調査に 2~3 億円、全国展開のための初期投資に 3~5 億円、全国展開後のランニングコストとして 55~85 億円/年が必要になるものと推計される。ただし、治験症例数の多寡、低減化処理キットの単価等により、これらの金額は大きく変動する。

3. 欧米における臨床試験、承認等の状況について

表 8 に欧米主要国における両製剤の臨床試験、承認等の状況を示した。

アモトサレン法は 2002 年に CE マークを取得して臨床使用も進んでおり、製剤の製造販売承認もドイツ、フランス、スイスで取得している。特に、フランスの海外県では Chikungunya virus の蔓延に対処するためアモトサレン法で処理された血小板製剤が使用された(Transfusion 2009;49:1083-91)。現在、フランス本土では一部の血液センターでアモトサレン法で処理した血小板が出荷されている。また、ベルギーでは国土の南半分の地域において血小板がアモトサレン法で処理されており、2010 年 8 月までには全血小板製剤を何らかの方法で低減化処理する旨の王室令が発布されている。

一方、オランダではアモトサレン処理製剤投与後の補正血小板増加数(CCI)が低いとの理由で臨床試験が中止となっており、イギリスはオランダの当該試験の最終結果を評価した上で導入を判断するとの方針が示されている(SaBTO Meeting 14/15 July 2009)。また、米国では第三相試験における肺関連副作用の問題で承認作業が長期にわたり中断していたが、新たな臨床試験の追加実施について本年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会(BPAC)で検討されている。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マークを取得し、フランスで第三相試験が実施され、製造販売承認の申請中である。また、オランダでも新たな臨床試験が計画されている。

アモトサレン法とリボフラビン法第一世代で処理した製剤は、製剤としての製造販売承認の必要がない欧州数カ国において既にルーチンで使用されており、その一部については安全性等を確認するため市販後調査が行われている。さらに、イタリアでは、国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リボフラビン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤の HLA 同種抗体の発現率、コスト、ヘモビジランスプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。

なお、リボフラビン法第二世代は 2008 年に CE マークを取得しているが、現時点において臨床使用の情報はない。また、採血時に PAS 置換した血小板にリボフラビン溶液を添加して低減化処理するリボフラビン法第三世代の開発が進められている。

4. 各低減化技術の総合評価について

スクリーニングでは検出できない極めて低濃度のウイルス、保存中に増殖して重篤な副作用の原因となりうる細菌、さらには将来蔓延する可能性のある新興再興病原体等への対策として、輸血用血液製剤への感染性因子低減化技術の導入は有用と考えられる。しかし、今日、輸血用血液製剤の感染症に対する安全性は、検査感度の向上や初流血除去など種々の安全対策により著しく向上したと評価されており、輸血用血液製剤中に塩や糖以外の化学物質、特に核酸に障害を与える物質を添加するこ

とに対する医療機関側の不安は大きい。一方、血小板については、体重等の制限により 10 単位しか採血できない献血者にも多大な協力をいただいているところである。感染性因子低減化技術の導入により、血小板の採血単位数が高単位側に大きくシフトすると、血小板を採血できない献血者が増加するため、血小板製剤の安定供給に支障をきたす恐れがある。

このような状況を考慮するとき、導入する感染性因子低減化技術の決定に際しては、感染性因子の低減化能や製剤の品質、臨床試験結果など医薬品としての特性に加え、①低減化薬剤の安全性、②高単位血小板採血が可能な献血者確保や安定供給など血液事業への影響についても十分に配慮する必要がある。

アモトサレン法処理血小板製剤は、2002 年に CE マークを取得したこともあり、既にヨーロッパを中心に 35 万例以上が臨床で使用されているが、これまでにヨーロッパにおいてはアモトサレン法に由来する重篤な副作用は報告されていない。また、PAS 置換した血小板を用いることから、軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、日本国内の供給本数の 8 割以上を占める 10 単位製剤の規格(血小板数、容量)に対応できていない。さらに、高濃度アモトサレンの遺伝毒性や米国で再試験される予定である肺障害の問題等も考慮すると、現時点においてアモトサレン法を第一選択肢とするには至らなかった。

また、リボフラビン法第二世代は、感染性因子の低減化能や製剤の品質は第一世代と同等であり、アモトサレンと同様に軽微な非溶血性副作用の抑制、原料血漿の確保が期待できる。しかし、臨床試験の情報がまだないこと、アモトサレン法の場合と同様に濃縮した血小板採血が可能な成分装置への切り替えが必要なことなどから、第一選択肢とすることはできない。

一方、リボフラビン法第一世代は CE マーク取得が 2007 年のため、現時点において臨床実績が十分とは言い難いが、これまでに有用性、安全性等についての大きな問題は報告されていない。また、低減化剤であるリボフラビン(ビタミン B₂)の安全性については、医薬品として少なくとも数十年の使用実績があり、低減効果の低かった細菌についても、実際に混入し得る細菌量を踏まえれば、初流血除去など他の安全対策との相乗効果により十分な効果が期待できる。また、現状の採血装置をそのまま使用し、献血者に今まで以上の負担をかけずに低減化製剤を安定的に供給することが可能である点は、他の方法にはない大きな優位点である。低減化処理後の血小板の活性化、保存中の凝集塊の発生などの問題については、今後、臨床や血液事業への影響の有無について検討する必要があるが、現状の血液事業に導入する低減化技術としては、リボフラビン法第一世代が最も適しているものと考えられた。

5. 今後の進め方について

これまではメーカーの報告した *in vitro* データの検証を中心に評価してきたが、採用する感染性因子低減化技術について了解が得られれば、上記評価試験で明らかとなった問題等を詳細に検討するとともに、薬事申請のために必要な海外での承認状況や使用状況の収集、規格、安定性データの採取等、臨床試験実施のための準備を開始する。

なお、製造販売承認取得後においても、低減化技術はいまだ開発途上の技術であることを考慮し、低減化製剤の供給開始当初は地域及び医療機関を限定し、市販後の副作用情報の収集、安定供給並びに献血者への影響等を使用成績調査により評価した上で、全国展開について検討していくべきと考えている。ただし、新興再興感染症の蔓延など、他の安全対策では対応できない事態が発生した場合には、速やかな全国展開も考慮する。

さらに、血小板輸血による軽微な副作用の抑制、少子高齢化を見据えた血漿分画製剤用原料血漿の確保等も、感染性因子の低減化と同様、血液事業の重要な課題である。これらへの対応も考慮し、今後、技術の進展により新たな知見が得られた際は、導入する低減化技術の追加や見直し等について、再度ご審議願いたいと考えている。

表1 血小板製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術の評価

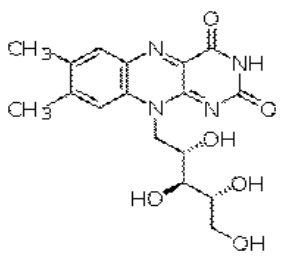
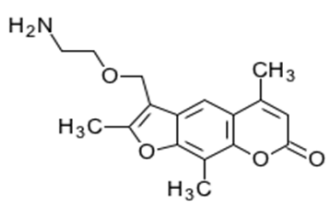
項 目		リボフラビン法第一世代	リボフラビン法第二世代	アモトサレン法	
低減化効果	エンベロープウイルス	十分期待できる		十分期待できる	
	ノンエンベロープウイルス	期待できる		期待できる	
	細菌	十分期待できる		十分期待できる	
	※	日赤の評価で、リボフラビン法では一部のブドウ球菌、アモトサレン法ではノンエンベロープウイルスに対する低減可能がやや低値であったが、全体としてはメーカーの発表している低減化能を確認することができた。ただし、高濃度の感染性因子が混入した場合の低減化効果については不明である。			
	白血球	十分期待できる (文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)		十分期待できる (文献的には白血球不活化のための放射線照射の必要はない)	
血小板製剤の品質への影響	血小板回収率	約97%		約90%	
	血小板代謝	やや活性化されている		未処理製剤と同等	
	pH (採血後120時間目)	>6.8		>6.9	
	CEマーク取得時の有効期間	5日間(日本式では6日間)	7日間(同 8日間)	7日間(同 8日間) ※独・仏の製造販売承認は5日間	
低減化薬剤	名称	リボフラビン(ビタミンB2)		アモトサレン(ソラレン誘導体)	
	構造式				
	安全性試験	毒性を有するとの報告はない		極めて高濃度(臨床使用の5,000倍以上)で遺伝毒性の報告がある。	
	使用実績	リボフラビンは日本においても医薬品、食品添加物等として少なくとも1950年代から広範に使用されている。また、FDAはGRAS (Generally Recognized As Safe: 一般に安全とみなされる物質)として安全性を評価している。		本法のために新たに合成された物質であり、投与後長期間の安全性は不明	
血液事業への影響	採血部門	原料血小板の採血方法	現状どおり	高濃縮採血	血小板用添加液(PAS)による置換
		適応血小板単位数	10、15、20単位:(170mL/bag以上) 製造本数の約97.8%(平成20年実績)に対応。		15、20単位:(255mL/bag以上) 製造本数の約16.4%(平成20年実績)に対応。
		ドナーへの影響	現状どおり	現状どおり	高単位ドナーの確保が必要 採血時間延長によるドナーの負担増
		同時に採血される原料血漿量	現状どおり	献血者一人当たり 100-150mL増加	献血者一人当たり 100-150mL増加
		更新が必要な採血装置の台数	0/1,860	1,631/1,860	1,860/1,860
	製剤部門	機器等の整備	照射装置とその設置スペース	照射装置とその設置スペース	照射装置、振とう機(吸着工用)とその設置スペース
		低減化処理後の追加作業	無し	PASの添加	低減化薬剤の吸着(4時間以上) 10単位製剤を製造するための、高単位製剤の小分け
	供給部門	市場出荷	翌日11時		翌日18時

表2 アモトサレン法による血小板製剤中の EMCV の不活化

ウイルス	検体No.	Adeno5 抗体価	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
			処理前	処理後	
EMCV	1	32 倍	39000	5000	0.9
	2	16 倍	150000	160000	0
	3	4 倍未満	140000	29000	0.7

(平成 20 年 7 月 23 日開催合同委員会提出用資料 再掲)

表3 リボフラビン法第一世代による *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) の低減化能

血漿容量 (mL)	処理前 cfu/ bag	処理直後	1 日目 (24hr)	2 日目 (48hr)	3 日目 (72hr)	4 日目	5 日目	6 日目
196	8,600	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
195	8,600	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出
199	4,150	未検出	未検出	7.43×10^2	1.56×10^7	—	—	—
202	4,150	未検出	未検出	4.65×10^2	7.15×10^6	—	—	—
225	3,300	未検出	未検出	3.28×10^3	—	—	—	—
250	1,175	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出	未検出

(平成 21 年 3 月 10 日開催薬事・食品衛生審議会血液事業部会提出用資料 再掲)

表4 初流血除去導入前後における血小板製剤中の細菌混入率

	初流血除去導入前 2005年5月～2006年4月	初流血除去導入後 2006年12月～2008年3月
培養実施数	21,786	21,783
陽性数(陽性率)	36 (0.17%)	11 (0.05%)
P.acnes	24 (0.11%)	7 (0.03%)
P.acnes以外の細菌	13 (0.06%)	4 (0.02%)

(日本赤十字社輸血情報 0903-118)

図1 リボフラビン法第一世代で処理した白血球の増殖性試験 (n=4)

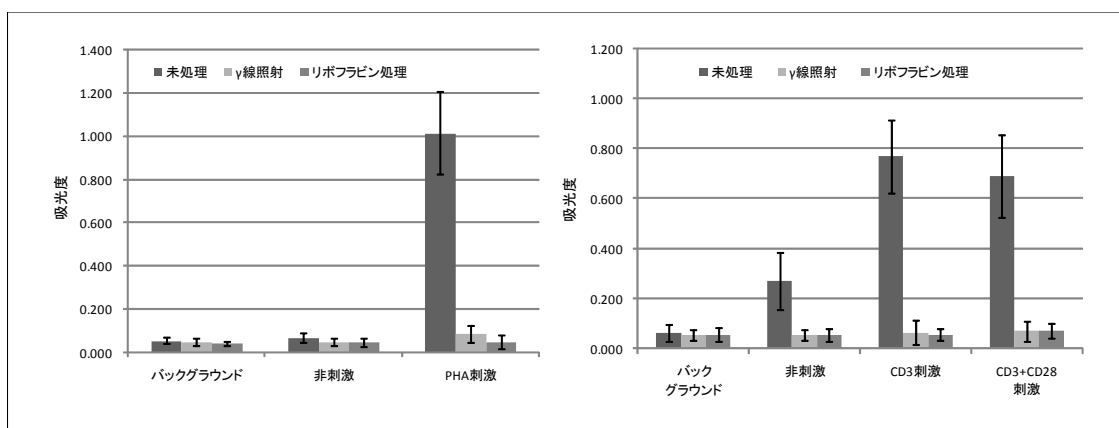


表 5 リボフラビン法第一世代の処理時期による血小板品質への影響

1. 採血翌日に低減化処理※
2. 採血翌日に低減化処理※
3. 採血当日に低減化処理(2005年データ)
4. 未処理(2005年データ)

pH (37°C)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	7.35	7.29	7.22	6.97
2	7.28	7.22	7.08	6.75
3	7.05	7.10	7.11	6.85
4	7.05	7.05	7.38	7.33

乳酸濃度 (mM)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	2.2	1.9	7.1	13
2	4.2	3.8	10.8	13.4
3	0.9	0.8	6.4	11.8
4	1.2	1.2	3.8	6.6

p-セレクトリン (CD62P) 発現率 (%)

検体	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
1	9.7	14.4	65.7	79.8
2	15.3	17.0	51.5	66.4
3	5.2	10.6	36.0	58.4
4	6.0	6.0	8.5	16.5

※:ミラソル法第一世代で規定されている採血後22時間以内に処理した。

表 6 リボフラビン法第一世代処理血小板の品質に対するγ線照射の影響

pH (37°C)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	7.1	7.1	7.1	6.9
採血当日	7.0	7.1	7.1	6.8
採血後3日目	7.0	7.1	7.1	6.7

乳酸濃度 (mM)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	2.2	1.9	7.1	13.0
採血当日	2.1	2.0	10.0	14.0
採血後3日目	2.1	2.1	9.6	14.0

p-セレクトリン (CD62P) 発現率 (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	9.7	14.4	65.7	79.8
採血当日	4.3	5.5	39.6	53.9
採血後3日目	4.3	4.7	39.2	51.7

活性化 GPIIb/IIIa (PAC1 binding) (%)

γ線照射	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
未照射	NT	NT	NT	NT
採血当日	8.3	88.8	24.6	23.6
採血後3日目	8.3	86.9	30.9	17.4

NT: not tested

未照射: 採血当日に低減化処理(2005年データ)

採血当日: 採血当日に低減化処理したのちγ線を照射

採血3日目: 採血当日に低減化処理し、採血後3日目にγ線を照射

表 7 リボフラビン法第一世代処理における血小板単位数の影響 (各単位とも n=2)

p-セレクトリン (CD62P) 発現率 (%)

単位数	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
10	13	16	59	73
15	9	12	49	74
20	4	6	33	56

活性化 GPIIb/IIIa (PAC1 binding) (%)

単位数	低減化処理前	低減化処理後	採血後3日目	採血後5日目
10	6	60	75	60
15	2	55	24	20
20	1	52	33	20

乳酸産生量 mmol / 10¹¹ platelets

単位数	
10	1.20
15	0.79
20	0.41

図 2 リボフラビン法処理後に発生した凝集塊



表8 欧米諸国における病原体低減下技術を用いた血小板製剤の状況

平成21年12月

国名	システム(機器)の認可/承認		血小板製剤の製造販売承認	製造販売承認上の有効期間	低減化処理剤の使用割合	臨床試験・承認等の状況	
	アモトサレン法	リボフラビン法				アモトサレン法	リボフラビン法
英国	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	×	-	-	アモトサレン法 SaBTO(血液、組織、臓器の安全性諮問委員会)は、オランダで実施された臨床試験の結果を見るまでは最終的な勧告を出さないと表明。(SaBTO: Summary of the Seventh Meeting, 14/15 July 2009)	リボフラビン法 情報収集中
ドイツ	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○ (アモトサレン法処理製剤)	5日間	不明	ドイツ赤十字社傘下血液センターなど7施設は製造ラインを500例程度の市販後調査の目的にのみ供給している。当面は500例程度の市販後調査の目的にのみ供給している。フランス本土ではEFSアルザスのみで試験的に使用。今般のHINIインフルエンザウイルスの毒性又は血液を通じての感染リスクが増加した場合は、製造センターを2センター追加する。(Agence Presse Medical 2009年8月14日)。(そのほか、海外の一部で使用。)	リボフラビン法処理血小板製剤の第三相臨床試験結果を評価中。(EDQM: Table 2008)
フランス	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	○ (アモトサレン法処理製剤)	5日間	不明	臨床試験において、7日間保存したアモトサレン法処理血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(CCI)が低いとの理由で、治験が中止された。(CEFRUS社プレスリリース February, 2009)	リボフラビン法処理血小板製剤の臨床試験(250症例以上)を実施予定
オランダ	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	臨床試験において、7日間保存したアモトサレン法処理血小板製剤を輸注した群は、補正血小板増加数(CCI)が低いとの理由で、治験が中止された。(CEFRUS社プレスリリース February, 2009)	リボフラビン法処理血小板製剤の臨床試験(250症例以上)を実施予定
ベルギー	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	不要	7日間	50%	運送とも2010年8月までに、全ての血小板製剤に病原体低減化技術を用いることを要求する旨の王室令が、2009年7月16日に発布された。	リボフラビン法処理血小板製剤の臨床試験(250症例以上)を実施予定
イタリア	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	全てのセンターで、ルーチン使用又は評価のいずれかを要する。(EDQM: Table 2008)	情報収集中
スペイン	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	国立衛生研究所(National Institute of Health, Rome)主導の下、リボフラビン法とアモトサレン法で低減化処理された血小板製剤のHLA同種抗体の発現率、コスト、ヘモジタランスプログラムの有効性を確認するための臨床試験が予定されている。	一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。
ポルトガル	○(CEマーク) 2002年	○(CEマーク) 2007年	不要	-	-	一部の血液センターでルーチンで製造されている。	一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。
スイス	○	×	○ (アモトサレン法処理製剤)	7日間 (実運用上は5日間)	6-9か月後には100%とする予定	SWISSMEDICは、2009年8月11日付でアモトサレン法処理血小板製剤を承認した。	一部の血液センターでルーチンで製造されており、安全性等を確認するため市販後調査が行われている。
米国	×	×	×	-	-	アモトサレン法処理血小板製剤の第三相臨床試験終了。当該試験においてARDS等の肺関連副作用が対象群に比較して多く認められたとの指摘あり。(Transfusion 2009 Sup2)	リボフラビン法処理血小板製剤血小板製剤の第一相臨床試験終了。(Transfusion 2005) ※第二相以降は欧州で実施

表 9 日本及び米国における血小板製剤の期限切れ率

採血方法	日本*2	米国*3	
	成分採血	全血採血	成分採血
有効期間*1	3日間(4日間)	5日間(6日間)	5日間(6日間)
期限切れ率	2.3%	22.2%	10.9%

*1:採血当日を0日として表示(採血当日を1日として表示)

*2:日本赤十字社;平成20年度血液事業年度報

*3:DHHS;THE 2007 NATIONAL BLOOD COLLECTION AND UTILIZATION SURVEY REPORT

表 10 血小板製剤に対する低減化技術導入に係る費用概算

項 目	主な費用	費用概算
製造販売承認取得のための費用	医療機関謝礼 CRO委託費 製剤費 総合機構相談費用 人件費	10-16億円
使用成績調査のための費用	医療機関謝礼 CRO委託費 製剤費 人件費	2-3億円
初期投資のための費用	専用紫外線照射装置	3-5億円
全国展開後のランニングコスト	低減化キット費 人件費	55-85億円/年

血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る検討の経緯

平成21年12月10日

血液製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入に係る血液事業部会等におけるこれまでの主な検討の経緯は、以下の通り。

平成20年2月27日、4月8日、5月23日、7月23日

血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会が4回開催され、輸血学、毒物学の専門家、学会代表、メーカー各社及び日赤等からヒアリングが行われた。その結果、日赤が血小板製剤への不活化技術の導入に向けて準備を開始することが了承された。（各会の審議概要は別添の通り。）

平成20年12月25日、平成21年3月10日

血液事業部会が開催され、日赤より準備状況の報告があった。これまでの審議を踏まえ、不活化剤の安全性及び我が国の血小板製剤への適合性等の観点から、リボフラビン(ビタミン B2)を用いた技術を重点的に評価することが表明され、引き続き当該技術について残された課題の評価を実施することが了承された。

平成19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2月27日(水) 13:00～14:55

場所：霞ヶ関東京會館「シルバースタールーム」

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、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員
(欠席:内山、菊池、杉浦、高本各委員)
(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、武末補佐 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

- 議 題： 1.化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について
2.輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について
3.その他

(審議概要)

議題1について

化学発光酵素免疫測定法(CLEIA法)の導入について日本赤十字社より説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

CLEIA法では従来の凝集法よりも陽性率が高くなっているとのことだが、陽性例はNATでも陽性か、偽陽性はないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、必ずしもNAT陽性というわけではなく、また試薬の更新をする必要もあると考えている、との回答がなされた。

陽性率が高く出ているが、確認はどこかの段階でされたのか、という質問に対し、日本赤十字社より、CLEIA法に変更する際に社内で評価をしている、との回答がなされた。

両法の陽性率だけ比較しても意味がないのではないか。両法で乖離が生じた検体の保存と検証が必要ではないか、との質問に対し、日本赤十字社より、乖離例についてはNATも含めて検証を行う、との回答がなされた。

今までの凝集法では、バイレミアが7割、ノンバイレミアが3割の比率というのが定着した考え方だったが、EIA法ではその比率が逆になったことがあるので、廃棄

率を上げないようにすべき。

議題2について

事務局及び日本赤十字社から、輸血用血液製剤に対するウイルス感染対策と不活化技術の導入について説明後、委員から以下のような意見と質問が出された。

不活化技術における効果及び安全性については、慎重に検討されるべき。

凝固因子が30%程度低下したり、血小板数が10%低下したりするので、臨床では少し多めに投与することになると思うが、日本赤十字社は製剤の需要が増えることに対応できるのか、という質問に対し、日本赤十字社より、臨床的に、大量出血時のフィブリノゲンの補充等には、多めの投与が必要になるだろうし、投与間隔も短くなると思う。ただ、医療機関の使い方によって異なり、厳格な使い方の医療機関では使用量は増えると考えられるが、そうではない医療機関では変わらないだろうと回答された。

不活化剤は、他の薬剤との相互作用はしないのか、という質問に対し、日本赤十字社より、他の成分との相互作用については、不活化剤が他の薬剤と相互作用するという報告はない、と回答された。

不活化技術導入はかなり唐突な話であり、緊急に取り組むインセンティブはどこから来ているのか。また、現状では安全性は確保されていると聞いているので、不活化を導入する大きなメリットは何か、との質問に対し、事務局より、不活化の議論については、国会でも、こういった技術の検討を急ぐべきではないかという議論があった。運営委員会でも、日本赤十字社の安全対策の8項目の一つとして示され、日本赤十字社で検討が進められてきたが、欧州では一部実用化が始まっており、米国ではDHHSの諮問委員会が技術開発を急ぐべきと指摘している、そういった背景の中で、我が国での導入についての方向性を議論いただくことで合同委員会を開催することが説明された。

不活化の効果はありそうだが、それぞれの方法に問題点はあると思う。副作用の具体的な提示がないので、分かりやすいデータの提示をしていただきたい。

新しい技術の導入は良いことだと思うが、ずっと使い続けていくとすると、副作用の発生などをきちんとフォローする体制の整備が必要。

不活化の導入にあたって気を付けるべきことは、何が満たされれば不活化が導入されるべきで、何が満たされなければ導入されるべきでないのかである。良く事実関係を整理して、議論のポイントを整理してほしい。資料2 - 2の導入の際の論点の整理は重要だと思うが、不活化導入の目的が抜けている。導入のメリット、治験のやり方についても、検討が必要。

一律導入についても、これまでは多く行われてきたが、全ての患者が容易に受け入れるわけではないと思うので、不活化技術導入製剤を投与されたくない患者には、従来どおりの製剤が供給されるべき。

不活化技術の効果については、エンベロープウイルスに対しては比較的效果があるが、HBV、HCV、HIVはNATを行っているので、濃度が薄いものしか製剤としては存在しない。検査を行っていない病原体で、濃度が高いものがあった場合、確実に不活化できるかどうかは担保されていない。また、ノンエンベロープウイルスに対しては 10^2 程度しか不活化効果がない。広範に効果があるものの限界はあり、夢の技術ではないということを知る必要がある。

フィブリノゲンの補充に関しては、外国ではクリオ製剤などを投与するので問題ないが、日本ではFFPしかないので、不活化によりFFP中の凝固因子の30%減少することは、治療上の問題があるのではないかと。また、実験だけではなく、人を対象とした臨床試験によるデータも必要。

不活化技術の導入を前提とした議論ではなく、技術的な面、総合的な議論を含めて議論が必要。

不活化というと夢の話のように聞こえるが、患者への利益は何であるのかをはっきりとすることが最も重要。患者への利益と、投与される患者がさらされるリスク等と比較して議論することが必要。輸血製剤は血漿分画製剤と異なり、体液量の観点から凝固因子が減少した分、投与量を増やせばよいというわけにはいかない。

海外では、細菌の感染リスクが高いところで導入されているようであり、必ずしもウイルスの感染を減少させることを目的としていないのではないかと。日本でも、国内で感染率が高いところで一部導入することでもよいのではないかと。

不活化の導入については、日赤の検討項目でもあり、検討が行われているが、今の不活化技術の評価、日本で不活化に求める安全性・技術レベル、現在の不活化技術で導入できるものがあるのか、新しい技術により求められる要件が満たされるものが開発されるのを待つ必要があるのかといった議論も必要。

また、導入するとして、その際にはきちんとしたフォロー体制の整備が必要など、必要な課題の提示もお願いしたい。

輸血のリスクは感染症だけではない。免疫学的な副作用も考慮する必要がある。

日本赤十字社だけの問題ではなく、最終的には国が方向性のある程度示す必要がある。特に、不活化技術導入の前提として、必要なフォローアップ体制をとって国が責任を持って行うという姿勢があって、はじめて議論ができるのではないか。

安全性の高い不活化技術があれば、それを導入するという前提で間違いないか。未知の病原体が日本に入ってくるリスクを考慮したうえで、基本的な技術を検討すべき。外国の動向に従って行う、というのでは主体性がない。また、導入するなら全国一律導入というのも少々乱暴であり、例えば危機管理対策としてパンデミックが起こったら、その一部の地域でやればよいのではないか。

感染リスク等のデータに、少しはっきりしない部分がある。不活化剤の安全性試験は、どのような試験を行ったのか、具体的な評価方法を各不活化技術ごとに提示して欲しい。

現在は輸血前後で感染症のチェックをしているが、患者側の立場として、今最も困っているのは、血小板製剤の治療の際に3 - 6%で急性アレルギーが出るということである。これは、血液疾患の3割の患者が経験しているということになる。不活化の議論とは異なると思うが、輸血医療の安全性という観点で、患者側の立場からすると、そういう非感染性の副作用のリスクも含め、問題に優先順位をつけて対応する必要があるのではないか。次回はそういった資料も出してほしい。

輸血の安全性という観点では、免疫学的な反応もあり、感染症が全てではないことを確認すべき。今日の資料では、技術的に不十分なところもあるので、次回はメーカーの方にも詳細を伺いたい。

不活化効果について、普通は感受性動物を用いた感染実験のデータが必要。

これまでいくつか議論があったが、一番重要なことは、投与を受ける患者の利益である。不活化のための不活化技術導入になってはいけない。業者も含めてきちんと専門家で議論したい。輸血の安全性と輸血の感染に対する安全性は違う。また、免疫学的副作用等の、輸血における感染症以外の問題も踏まえて、議論すべき。実際に導入するとなると、治験や、国からの支援も必要になる。

なお、次回の合同委員会については、不活化技術の導入についてメーカーからのヒアリングを行うこととし、企業秘密の情報を含むことから、非公開で開催することとされた。

議題3について

事務局から、議題その他としてオーストラリアにおける新たなウイルス感染に関して、続報が報告された。

以上

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(前半の部)

日時：平成20年4月8日(火) 13:00～16:45

場所：九段会館「鳳凰の間」

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、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田各委員(欠席:菊池委員)
(事務局)黒川大臣官房審議官、新村血液対策課長、植村血液対策企画官、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

- 議題： 1. 不活化技術導入に関するヒアリング(公開)
信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター
副センター長 下平 滋隆氏
2. 不活化技術を有する事業者からのヒアリング(非公開)
- (1)マコファルマ社及び株式会社アムコ
(2)BCT Japan 株式会社(旧ガンプロ株式会社)
(3)シーラス社及びバイオワン株式会社
3. その他

(審議概要)

議題1について

信州大学医学部附属病院先端細胞治療センター副センター長 下平 滋隆氏から、不活化技術導入に関して説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

- 輸血が導入された時点から、輸血による感染症への対策は長年の課題であったが、現状ではリスクはゼロとまではいかないまでも、安全性は非常に向上している。
- 不活化技術導入の目的として、既知の病原体のリスク低減化、未知の病原体に対する備え、検査等のコストの削減という3点に整理できるかとの質問に対し、下平氏より、前述の2つについてはメリットと思うが、コストについては最初からの目的ではなく、結果として得られるメリットである。また、使用期限の延長や血漿の有効

利用という点もメリットとして挙げられると思うとの回答があった。

- 不活化技術は、効果がある病原体と効果が不十分な病原体があるので、すべての検査を代替できるものではなく、一つの方策として考えるべき。
- 輸血に伴う感染症には歴史があるが、種々の検査法によって安全性が確立されてきた中、なぜ突然の不活化技術の提示なのかとの質問に対して、下平氏より、99.99%まで安全性は確立されたものだと思うが、世界的な動向を踏まえ、より安全性の高い技術が確立されていれば、それを導入してリスクを限りなくゼロに近づけるよう日本でも検討すべき時期ではないかと考え提言した、との回答があった。
- 提案の順番としては、不活化技術の検討よりも先に、ヘモビジランスの強化、輸血の安全基準の国民への周知が先にあるべきではないか。また、不活化技術はメリットに加えて、ある程度限界があるということも示すべきではないか。
- 素晴らしい提言だが、外国に追従する必要はなく、我が国としてのパラダイムシフトを考えるべきである。不活化技術を承認することと導入することは区別して検討すべき。
- 不活化技術を導入することによって、新たな副作用が出るのではないか。また、凝固因子活性の低下によって、一人当たりの必要量が増えざるを得ないのではないか。
- 不活化技術等、現状の体制に更なる安全対策を導入しても、未知の病原体に対して、必ずしも効果があるとは限らないというのがFDAの考え方だと聞いたがどうか、との質問に対し、下平氏より、デング熱や鳥インフルエンザ等の新興・再興感染症に対しては導入するメリットはあると思う、との回答があった。
- 新しい血液の安全性についての提言と理解したが、不活化が導入されることだけで、社会が先行してしまうのではないか、という危惧が感じられる。日本では全体をカバーできるヘモビジランスを更に確立すべきだと思う。日本とヨーロッパの安全性について、溝が狭まったところで不活化技術導入を議論するのが望ましいのではないか。
- 中国等で導入が検討されている背景には、日本と異なる地域的な問題もあると思うが、日本で不活化技術導入を急がなければいけない根拠は何か、との質問に対して、下平氏より、感染症の状況は国によって違うが、日本では社会的な背景としてHIVが増加していること、鳥インフルエンザウイルスなどのウイルスがブレイク

したときの対策の一つとして検討する必要があること、との回答があった。

- 日本人は因果関係が明らかなものに対してはゼロリスクを求める傾向があるが、不活化によってどこまでリスクが下げられるのか、との質問に対して、下平氏より、献血ドナーを対象とした場合、HBV、HCV、HIV、細菌感染も含めて、確立した技術であれば、限りなくゼロに近い水準に近づけられると思う、との回答があった。
- フランスのように、日本でもヘモビジランスが更に確立される必要があるが、それと不活化技術の導入は別の話である。輸血の歴史は感染症の歴史と密接に関連しており、新しい病原体が出てくるたびにそれに対応する検査が導入されてきた。なお、不活化が導入されるためには、2つの条件があると思う。1つは核酸を有している全ての病原体に対して効果があること、もう1つは全ての血液製剤に対して適用できる技術であること、である。
- なぜ今不活化導入が必要と考えるのか、との質問に対し、下平氏より、新しい技術を導入して日本が世界で一番安全な血液製剤を供給できることを目指していたきたい、との回答があった。
- 献血者におけるHIV陽性者の増加率は社会的に増加しているHIV感染者の増加率よりも低い。社会的なHIV感染者の増加率よりも輸血による感染のリスクは低いと考えられる。
- 日本において、献血におけるHIV感染はHIV陽性者が特定の目的で献血に訪れるところに問題がある。蔓延している外国と違って感染数は多くはなく、感染早期での献血は極めて稀と考えられる。
- 新興感染症についてはウイルス量が少ないという保証はなく、不活化技術にも限界があるとのことなので、矛盾点なく説明されたい、との意見に対し、下平氏より、新興感染症のブレイクと血液供給は次元の違う提示だったので、1つの参考としていただきたい、との回答があった。
- 不活化技術は全ての製剤に適用するのか、それともユーザーが選択できるように従来の製剤も残すのか、との質問に対し、下平氏より、諸外国のように、段階を踏んで必要に応じて需給調整していくことになるであろうとの回答があった。
- 不活化技術導入は、新興感染症が起こったときに対処できる体制を構築するという提案なのか、全面導入を求めているのかが不明瞭ではないか。

- 欧米といっても、亜熱帯地域を領土として有している国がその地域での導入を検討しているものなので、一つの国としてまとめて説明すると誤解が生じるのではないか。
- ヘモジタランスは重要であり、輸血後を観察して副反応が起こったときに具体的にエビデンスに基づいて対処することが重要だが、エビデンスのない状態で不安をあおるのは避けた方がよいと思う。
- 不活化技術を導入することで現状の検査の何を廃止できるのか、との質問に対し、下平氏より、GVHDのための放射線照射や白血球除去フィルターは不要になるであろうと考えられるが、検査の廃止については別の検討で安全の基準を示す必要があるとの回答があった。
- GVHD予防のための血液照射が不要になるといっても、40年近く種々の検討を行った末、血液照射でGVHDが予防できることが分かってきたものである。原理的に可能であっても、照射の廃止はエビデンスを確認しながら慎重に行わないといけない。白血球除去についても同様である。また、危惧されるデメリットに対して説明が少ないので追加で説明されたい、との意見に対し、下平氏より、ここでは総論的な部分を示したが、提示できない詳細な内容は査察・視察等で入手していただきたい、また欧州のデータで非溶血性の副作用が低減化されているという記述もあった、との回答があった。
- 安全性の高い技術の導入に反対意見はないと思うが、不活化による新たな副作用の発生という懸念が払拭されない限り、導入に対しては慎重にならざるを得ない。EUでは16か国が導入しているといっても、不活化が導入された製剤の供給量は1か国当たり平均1万製剤にも満たなく、各国ともに慎重に使用しているのだろうと思う、との意見に対し、下平氏より、やはり化合物と光線照射を組み合わせた技術なので、毒性試験の専門家による評価や臨床試験での安全性の評価は今後の課題だと思う、との回答があった。
- 輸血の安全性と輸血製剤の安全性は必ずしも同じではない。輸血には感染症以外のリスクもあり、それらを監視するシステムは重要である。

以上

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5月23日(金) 14:00～16:05

場所：三田共用会議所(B、C、D、E 会議室)

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、杉浦、高本、新津、半田、水落、山口(一)、脇田
各委員(欠席:今井、内山、菊池各委員)
(参考人)比留間 潔氏
(事務局)新村血液対策課長、植村血液対策企画官、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

議 題：

1. 不活化技術導入に関するプレゼンテーション
日本輸血・細胞治療学会理事
比留間医院 院長 比留間 潔氏
2. 不活化技術導入について
3. その他

(審議概要)

議題1について

日本輸血・細胞治療学会理事、比留間医院院長 比留間潔氏から、不活化技術導入に関して説明がなされた後、まとめとして下記の提案がなされた。

- 病原体不活化技術導入に向けて、今、検討を行い、早期に方向性の結論を得ることが必要。
- 血小板製剤の病原体不活化については細菌汚染の防止等、安全性の確保に意義が高い。
- 部分的な導入も視野に入れ、市販後調査で安全性を検証すべき。
- 赤血球製剤に対する病原体不活化技術の開発を行うべき。

その後、委員から以下のような指摘事項が出され、比留間氏から回答がなされた。

○ 有効で安全な新しい技術であれば、その開発には賛成する。血小板の細菌感染はどの程度起こっているのか。不活化で生物学的活性が20～30%減少することは大きな問題ではないか。

→ 血小板で細菌感染が本当にどのくらい起こっているのかはわからない。厚労省に上がってくる情報だけが全てではないだろう。適正使用を今より進めれば、生物学的活性30%の歩留まりは許容範囲と考える。市販後調査、臨床データの積み重ねが重要というのは、輸血の歴史で繰り返してきたことである。

○ 不活化技術の導入については、費用対効果の考え方よりも、リスクベネフィットが重要になる。血液製剤が安全になった今日の状況では、今の不活化技術はそれほどベネフィットは大きくなく、長期的な安全性が求められているのではないか。

→ 外国と比較して、日本だけが不活化技術を導入していないという状況にならないように。患者のリスクを下げるために不活化技術があるのなら、それを導入すればよいのではないか。また、リスクベネフィットを無視して導入すべきとは言っていない。

○ 人、費用のソースは限られており、優先順位付けが必要。感染症の問題だけでなく、輸血の現場では、急性アレルギー、TRALI(輸血関連急性肺障害)も問題。不活化技術の導入ありきではなく、それに向けて検討しろという趣旨でよいのか。

→ まったく同意する。輸血事故の問題はたくさんあり、優先順位付けは難しく、検討は同時並行で行うのがよいのではないか。

議題2について

事務局及び山口(一)委員から、不活化技術導入について説明後、委員から以下のような意見や質問が出された。

○ HIV が未知の病原体だった頃、加熱技術の導入や血漿プールサイズの縮小等の取り得る対策はあったものの、当時は腰が重かったと思う。現在では、当面は危機的な状況ではないが、今後危機的な状況になったときの保険として、フットワークを軽くして選択肢を広く確保しておく体制をどのように作るかということを考えていただきたい。

○ 例えば、フランスではチクングニアやデング熱等のウイルスに対しての備えとし

て、海外県でうまく導入している印象がある。日本でも、ある地域に限定した臨床試験が行われてもよいのではないか。

- 安全性に関して懸念があるが、メーカーが持っている短期の安全性の非臨床のデータと、ファーマコビジランスによる長期の安全性のデータを併せて見ていくことが必要。
- 輸血用血液製剤は血友病のような特定の患者ではなく、国民全体に関わる問題であるので、フォローする体制が担保されなければ、国民に対して説得力がないのではないか。
- 導入の報告に向かうとすると、医療機関や患者に製剤を提供するのは日本赤十字社になるが、同社ではシミュレーションは立てているのか。不活化を導入した場合の問題点、製造工程、コスト等、細かい部分も含めて次回お話いただきたい、という意見に対して、日本赤十字社より、言われているような効果、機能、製造工程における影響等を検討してきており、現在は安全性の情報を収集しているところである。機会があれば、できる範囲で最大限お話したい、と回答された。
- 更にどのような情報が必要かという議論をすべき。データに基づいて議論するチームを作る時期に来ているのではないか。
- 慢性毒性の専門家に講演いただき、知識を共有することが今後の議論を進める上で重要ではないかと思う。放射線照射の時には、放医研からお話を頂いたように聞いている。
- 赤血球製剤における不活化法の開発については、国立感染症研究所において、赤血球に圧力をかけたり添加剤を加えたりする検討を行っているが、現実には難しい。
- 前臨床の動物実験で、どこまで毒性が確認できるのか。最終的には市販後調査になると思うが、確認できるところまでは確認すべきではないか。
- 歩留まりが悪くなった場合には、血漿交換のように凝固因子の効果を期待しなくてもよい場合には問題ないが、大量出血によって凝固因子が下がった場合には困ることがある。安全な分画製剤を使いたくても保険上の問題があっても使えない場合もあるだろう。血小板についても、2, 3割減るとするのは大きな問題である。

- 不活化導入に際しては、部分的導入も視野に入れるべきであるが、現実的にはどのような問題点があるのかを議論しておくほうがよい。

以上

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