

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 （平成 22 年 2 月改定）

1. はじめに

感染性因子低減化技術については、日本赤十字社（以下、日赤）として 1995 年頃より情報収集を開始し、1998 年に血液事業部（当時）に「感染性因子の不活化に関するプロジェクト」（第一次、第二次）を設置して本格的な検討を開始した。当初は新鮮凍結血漿を中心に検討したが、導入直前の 1999 年頃、米国における S/D 処理凍結血漿によるヒトパルボウイルス B19 の伝播^{a)}などの問題が発生したため、感染性因子低減化技術の検討を中断し、NAT や新鮮凍結血漿の貯留保管などの導入により輸血用血液製剤の安全性を向上させてきた^{b)}。その後、改良メチレンブルー法に続き、アモトサレン法、リボフラビン法などが新たに開発されたため、2003 年に第三次プロジェクト、2004 年に第四次プロジェクトを設置し、血漿と血小板の低減化法の評価試験等を実施した。さらに、2005 年には海外の状況を調査するため、欧州 3 か国（フランス、ベルギー、オランダ）に職員を派遣するなど、情報収集にも努めた。

これまでに導入した輸血用血液の安全対策（問診の強化、スクリーニングの充実、FFP 貯留保管の実施など）は、輸血用血液の品質に全く、または、ほとんど影響を与えない方法である。一方、感染性因子低減化技術は輸血用血液に薬剤を添加し、紫外線等を照射する方法であることから、低減化処理による品質の低下が懸念される。また、新たな有害事象の発生にも留意する必要がある。さらに、安全対策コストの著しい増加も発生するため、患者さんに負担が発生してしまうことは否定できない。そのため、低減化技術の導入については、当初より薬事・食品衛生審議会血液事業部会、運営委員会、安全技術調査会等に検討結果を報告し、その審議結果に基づき慎重に検討を進めてきたところ、2008 年 7 月 23 日に開催された血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会において、新興再興感染症を含む不活化技術の対象とすべき病原体の種類及び各製剤の感染症に対するリスクを勘案し、日赤に対し血小板製剤への不活化技術導入に向けて準備を開始するようことの方針が示された。

今般、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. 感染性因子低減化技術の評価結果について

2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会においてメーカーから報告されたウイルスや細菌の低減化効果や品質への影響^{1), 2)}、ならびに日赤が実施した評価試験の結果を表 1～13 及び図 1～2 に示す。

1) 低減化効果について

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 1)、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。原虫については日赤で確認試験を実施していないが、十分な低減化効果があるとメーカーから報告されている(表2)。

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³⁾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(表 5)。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。

表 6~7 に低減化処理による品質の変化を示す。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。また、低減化処理前後における血漿中の凝固因子活性に大きな差は認められなかった(表 8)。

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 9)、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 10)、 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 11)、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、臨床使用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 12)。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 13)。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。有効期間延長の可否については、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(光増感剤)の安全性について

2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・食品衛生審議会運営委員会・安全技術調査会合同委員会に提出された、光増感剤の安全性に関する各メーカーの回答^{4),5)}を表 14 に纏めた。

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、感染性因子低減化のために合成された新規の化合物である。遺伝毒性の有無(表 14-1)については、たとえば Ames 試験において、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こともあり⁶⁾、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。リボフラビンおよびリボフラビン法により生じる光分解物に毒性を有するとの報告はなく(別紙 1 参照)、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

低減化処理の導入により予想される血液事業への影響を表 15 に示す。

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ごく一部しか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、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)に現時点で適用することができない(別紙 2 参照)。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っとも少ない。

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 16)、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 12 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 マーキング (Class III:別紙参照) 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 Chikungunya⁷⁾ や Dengue 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ている。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發布されている。

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) が低く出血事象も多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から、患者の安全性、暴露されるドナー数、処理製剤の有効性が不確実なことから、現時点で導入すべきではないとの結論が諮問委員会からだされた⁸⁾。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 2009 年 11 月 16 日の血液製剤諮問委員会 (BPAC) で検討され、Cerus 社の提案した臨床試験の規模を 3 倍に拡大するよう FDA に勧告したとのことである⁹⁾。

リボフラビン法第一世代は、2007 年に CE マーキング (Class IIb) を取得し、米国で第一相試験²⁰⁾ が、フランスで第三相試験が実施され⁹⁾、製造販売承認の申請中である。また、ドイツ、オランダ⁶⁾、スイスなどで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^{9,18)}、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¹⁰⁾。

なお、リボフラビン法第二世代は2008年にCE **マーキング**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した場合、**高単位の血小板**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、**添加薬剤の安全性**、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35万例以上が臨床で使用されているが^{d)}、これまでに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検討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。なお、PAS置換をせず100%血漿中に浮遊した血小板に対するアモトサレン法も開発されているが、アモトサレン及びその光分解物の吸着工程に16時間以上要することから検討の対象とはしなかった。

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 年であるため、現時点において論文としての臨床報告は少なく、実績が十分とはいえないが、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、光増感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り、欧州においても臨床評価が定まっていないことから、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、市販後の輸血効果に関するデータと副作用情報の収集、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、必要な地域への速やかな展開も考慮する。

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。

メーカーが実施した試験結果並びに日赤が実施した評価試験結果を以下に示す。メーカーのデータについては、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(2008年5月23日開催)に提出された各開発メーカー資料より、リボフラビン法(第一世代)¹⁾及びアモトサレン法²⁾の技術評価に関連する主要な部分を抜粋・再編し記載した。

表1 ウイルスに対する低減化能(血小板製剤における測定結果を対数減数値で表示)

低減化技術 試験ウイルス	メーカー試験結果		日赤評価試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法	リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3
エンベロープウイルス				
HIV(遊離)	5.9	>6.2		
HIV(細胞結合)	4.5	>6.1		
HBV	—	>5.5		
HCV	3.2 ^{*1}	>4.5		
BVDV (HCVモデルウイルス)		>6.0		
VSV	—	—	5.1—5.3	5.0—6.2
WNV	5.2	>5.5		
CMV	3.4 ^{*2}	>5.9		
ノンエンベロープウイルス				
HAV	2.0			
EMCV (HAVモデルウイルス)	3.2		2.8—2.9	0—0.9
パルボウイルス B-19	>5.0	3.5—5.0		

*1: シンドビスウイルスに対する測定値

*2: CMVのモデルウイルスであるウシ伝染性鼻気管炎ウイルス(IBRV)に対する測定値

表2 原虫等に対する低減可能(血小板製剤における測定結果を対数減数値で表示)

低減化技術 試験細菌	メーカー試験結果	
	リボフラビン法	アモトサレン法
<i>Trypanpsoma cruzi</i>	>6.0	>5.3
<i>Plasmodium falciparum</i>	>3.0*	>7.0
<i>Babesia microti</i>	>5.0	
<i>Leishmania donovani</i>	>5.0	
<i>Treponema pallidum</i>		>6.8

*: 赤血球を試験対象とした

表 3 細菌に対する低減化能

試験細菌	メーカー試験結果		日赤評価試験結果*		
	リボフラビン法	アモトサレン法	リボフラビン法 n=3	アモトサレン法 n=3	
グラム陽性菌					
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.6(ATCC25923) 4.8(ATCC700787)	6.6			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4.2(ATCC12228)	>6.6	Low dose study (ATCC14990)	3日目に菌が増殖(2/3) 菌の増殖を認めない(1/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
			High dose study (ATCC14990)	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
			Low dose study (ATCC12228)	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
			High dose study (ATCC12228)	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
<i>Bacillus cereus</i>	1.9(ATCC7064) 2.7(NI-0001)	>5.5			
グラム陽性菌					
<i>Escherichia coli</i>	>4.4(ATCC25922)	>6.4			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>4.5(ATCC43088) >4.7(ATCC27853)	4.5			
<i>Serratia marcescens</i>	4.0(ATCC43862)	>6.7	Low dose study (ATCC14756)	菌の増殖を認めない(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
			High dose study (ATCC14756)	2日目に菌が増殖(3/3)	菌の増殖を認めない(3/3)
<i>Yersinia enterocolitica</i>		>5.9			

*: Low dose study 10²-10³cfu/mL の菌を接種
High dose study 10⁶cfu/mL の菌を接種

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¹¹⁾

	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%)
<i>P.acnes</i>	24 (0.11%)	7 (0.03%)
<i>P.acnes</i> 以外の細菌	13 (0.06%)	4 (0.02%)

表 5 低減化処理による白血球の不活化(メーカー評価)

	リボフラビン法	アモトサレン法
輸血後GVHD予防のための放射線照射の必要性*	フランスでとり行われた臨床試験では、白血球細胞レベルを落とすか、もしくはγ線照射レベルでキープするか否かの判断が治験医師にゆだねられた。90%以上の症例において Mirasol システム処理製剤の場合ガンマ線照射を行わないという決断がなされている。	アモトサレン(IBS 処理)はγ線照射と同等あるいはそれ以上に GVHD の発症を抑制すると考えられる。したがって、IBS 処理とγ線照射を併用することは考えていない。
リンパ球不活化能	>6	>5.4±0.3 (T-cell)

*:各社参考資料中の記載

リボフラビン法: Mirasol 処理によって、ヒトの TA-GVHD モデルとして使用したネズミの異種 GVHD の抑制が見られた。

アモトサレン法: 欧州では白血球不活化のための放射線照射を中止している。

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)

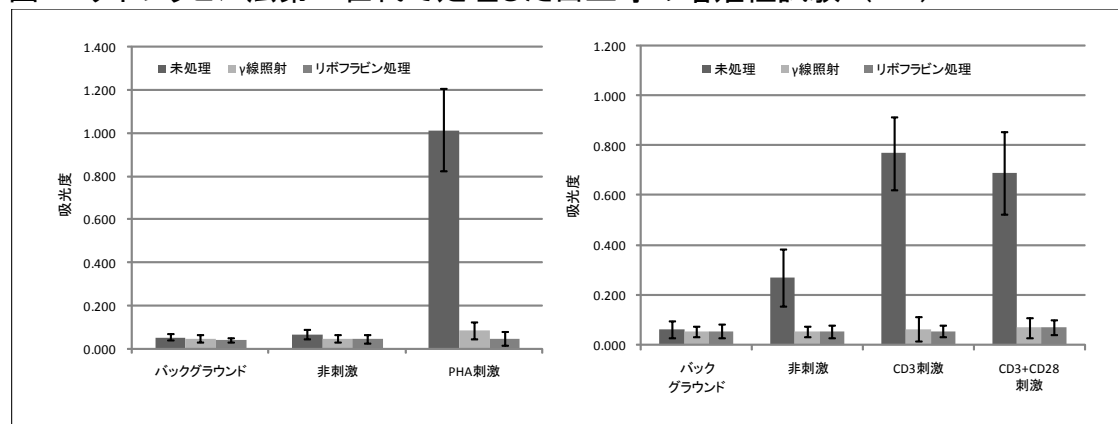


表6 低減化処理後の血小板の品質(メーカーデータ)

測定項目	低減化技術		メーカー試験結果	
			メーカー試験結果	
			メーカー試験結果	
	リボフラビン法		アモトサレン法	
	対照 (n=20)	リボフラビン処理 (n=12)	対照 (n=6)	アモトサレン処理 (n=6)
血小板数 (×10 ³ /μL)			1521±250	1452±234
pH	7.48±0.06	7.14±0.09	6.93±0.09	6.92±0.06
乳酸*1	0.032±0.006	0.059±0.012	9.9±2.2	8.5±1.6
グルコース *2	0.019±0.004	0.034±0.005	1.6±1.3	2.1±1.1
ATP (nmol/10 ⁸ cell)			0.7±0.1	0.7±0.2
HCO ₃ ⁻ (mM)			5.6±0.7	4.8±0.5
pO ₂ (mmHg)	54±15	48±20	73.4±22.8	84.8±22.5
pCO ₂ (mmHg)	26±3	28±5	27.0±3.3	23.7±3.5
P セレクチン発現率 (%)	17.9±7.0	57.8±14.8	51±3	58±5
スワーリング	3±0	3±0		
HSR (%)	72.3±10.9	67.0±7.3	45±5	45±3
形状変化の度合い (ESC:%)	24.7±4.3	20.4±4.8		
形態変化 (0-400)			279±20	290±20
平均血小板容積 (fL)	6.4±0.6	6.5±0.6		

*1: リボフラビン法:時間当たりの産生量 (mmol/10¹²/h)

アモトサレン法:5日保存後の濃度 (mM)

*2: リボフラビン法:時間当たりの消費量 (mmol/10¹²/h)

アモトサレン法:5日保存後の濃度 (mM)

表 7 低減化処理後の血小板の品質(日赤データ)

ア)リボフラビン法(平均±SD)

(n=5)

測定時間 測定項目	処理前		採血後 72 時間		採血後 120 時間	
	対 照*	低減化処理	対 照	低減化処理	対 照	低減化処理
pH	7.0±0.0	7.1±0.0	7.4±0.0	7.1±0.1	7.3±0.1	6.9±0.1
pO ₂ (mmHg)	90.2±5.3	88.2±6.6	117.4±6.3	110.9±1.6	121.0±7.7	109.2±10.2
pCO ₂ (mmHg)	70.7±3.3	68.1±4.6	24.9±2.0	28.0±2.3	23.0±2.3	26.3±1.8
形態(%DISC)	75.7±2.6	75.4±3.1	65.2±3.3	53.3±9.6	57.5±8.2	42.6±13.4
凝集能(%)	81±10	76±15	29±19	24±8	8±3	17±7
HSR(%)	74.0±7.3	78.3±4.6	75.3±7.6	69.6±15.0	68.6±8.0	62.1±3.7
p セレクチン(%)	5.97±3.18	5.22±2.07	8.49±2.67	36.00±16.49	16.53±5.58	58.35±7.49
グルコース(mM)	340.3±19.4	334.0±11.3	309.9±11.8	228.2±10.7	282.0±21.2	181.4±13.4
乳酸(mM)	1.16±0.29	0.93±0.51	3.76±1.05	6.41±2.32	6.55±1.09	11.76±1.51

*:通常の成分採血血小板

イ)アモトサレン法(平均±SD)

(n=5)

測定時間 測定項目	処理前		採血後 72 時間		採血後 120 時間	
	対 照*	低減化処理	対 照	低減化処理	対 照	低減化処理
pH	7.1±0.0	7.1±0.0	7.0±0.1	7.0±0.1	7.0±0.1	6.9±0.1
pO ₂ (mmHg)	73.0±10.6	80.7±10.4	52.7±16.3	79.6±10.6	51.7±11.8	87.4±10.0
pCO ₂ (mmHg)	37.1±2.4	35.5±1.1	34.2±3.4	28.5±1.1	34.4±3.5	26.6±1.4
形態(%DISC)	76.9±5.4	78.7±4.2	55.8±14.4	60.0±7.4	46.4±17.0	56.1±11.4
凝集能(%)	54±13	43±15	19±10	12±4	14±5	10±1
HSR(%)	51.9±6.4	52.9±7.3	55.2±5.4	54.4±5.1	53.1±4.8	56.7±4.1
p セレクチン(%)	14.53±7.27	22.25±10.96	26.46±11.67	35.46±8.42	32.75±15.66	41.03±9.69
グルコース(mM)	140.0±7.6	142.5±6.7	105.3±11.9	89.3±5.9	65.0±20.3	59.9±17.1
乳酸(mM)	1.19±0.41	1.45±0.42	5.97±1.94	7.50±1.81	10.79±1.74	12.13±2.11

*:アモトサレン処理血小板と同様に血漿の約 65%を血小板保存液(Intersol)に置換した紫外線未照射の成分採血血小板

表 8 低減化処理前後の新鮮凍結血漿中の凝固因子活性

(%)

測定項目	メーカー試験結果		日赤評価試験	
	リボフラビン法 ¹²⁾ n=20	アモトサレン法 ¹³⁾ n*	リボフラビン法 n=11	アモトサレン法 n=7
Fibrinogen	77±4	72±5	59.5±4.7	72.9±6.8
F II	80±6	88±4*	88.7±4.4	86.0±2.4
F V	73±8	92±7		
F VII		78±6	69.5±3.8	75.5±3.6
F VIII	75±16	73±7	62.4±5.3	66.4±10.5
F IX	76±6	82±4	62.7±4.4	69.9±6.9
F X	80±7	86±3*	75.0±3.1	83.4±1.2
vWF	117±10	97±8**		

*:無印:n=91 *:n=59 **:n=12

表 9 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 (n=1)

- 1,2. 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	13.0
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 10 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(n=1)

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*1	0.9	0.8	6.4	11.8	
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-セレクチン(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*1	5.2	10.6	36.0	58.4	
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

*1:転記ミスにつき修正

図 2 リボフラビン法処理後に発生した凝集塊



表 11 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-セレクチン(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

表 12 次ページ

表 13 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 12 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 (EU 諸国)

国名	CE マーキング取得年/Class		血小板製剤の製造販売承認	製造販売承認上の有効期間	低減化処理製剤の使用割合	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	2002 年/ Class III 「人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大。心臓・循環系・神経系に直接使用の製品。通常、臨床試験が実施される。」	2007 年/ Class IIb 「人体の全組織に影響を与える中程度の危険性、30 日以上長期に渡って使用。当該製品の危険度により臨床試験が必要となる。」 ※	×	-	-	SaBTO (血液、組織、臓器の安全性諮問委員会) は、HOVON 試験の報告を踏まえ、患者の安全性、暴露されるドナー数、処理製剤の有効性が不確実なことから、現時点で導入すべきではないと結論付けた ⁸⁾ 。	In Vitro 試験を実施
ドイツ			○ (アモトサレン法処理製剤)	5 日間	-	ドイツ赤十字社傘下血液センターなど 7 施設は製造ライセンスを取得 ¹⁴⁾ 。2008 年に 500 例の市販後調査を実施したが、現在は使用されていない。(PEI) オランダ HOVON 試験で明らかとなった問題が未解決であり、医療機関が高額なコストの支払いを快く思っていないため使用を開始していない。独自の臨床試験を考慮中(ドイツ赤十字)	In Vitro 試験を実施、ケルン大学において臨床試験を計画中 (ISBT 名古屋におけるランチョンセミナー)
フランス			○ (アモトサレン法処理製剤)	5 日間	7.6% (2007 年の市販後調査)	フランス本土では EFS アルザスのみで試験的に使用 ⁹⁾ 。そのほか、海外県の 3 センターで Chikungunya とデング熱対策として導入。	48 患者に 293 回低減化処理血小板製剤を輸血して第 III 相試験を実施 ⁹⁾ 。リボフラビン法処理血小板製剤の製造販売承認を Afssaps で審査中 ¹⁵⁾
オランダ			不要	-	-	臨床試験において、最大 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) が低く出血事象が多いとの理由で、治験が中止された ^{16)、17)} 。	リボフラビン法処理血小板製剤と未処理製剤の比較臨床試験 (目標 375 症例) を 2010 年 3 月開始予定 ⁹⁾
ベルギー			不要	当初 7 日間であったが 5 日間に短縮	47% (2009 年 6 月以降)	遅くとも 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。 6 センター中 5 センターで製造 ⁹⁾ 。10 県中 6 県に供給される血小板製剤はすべて処理済み。	In Vitro 試験を実施し、さらなる臨床研究の結果を待っている。
イタリア			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 ¹⁰⁾ 。 11 センターでルーチン使用。約 6,000 例 (2009)	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、イタリア、スペインなどで 110 回処理製剤が輸血されている ¹⁸⁾ 。 * 直近の集計では欧州 7 カ国で 246 回輸血。(メーカーより聴き取り)
スペイン			不要	-	19%	4 センターでルーチン使用。2 センターでバリデーション実施中 ⁹⁾ 。	
ポルトガル			不要	-	-	一部の血液センターでルーチンで製造されている。	
ポーランド	不要	-	-	3 血液センターでバリデーション中。 ワルシャワの血液センターでルーチンで使用。これまでに 1,200 バッグ使用。			

※リボフラビン法については、審査時に公認機関の求めに応じて毒性試験、臨床試験に関するデータを提出し承認を得、その後、市販後調査の経過も報告している。(メーカーより聴き取り)

表 12 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(非 EU 諸国)

国名	血小板製剤の製造販売承認	製造販売承認上の有効期間	低減化処理製剤の使用割合	臨床試験・承認等の状況	
				アモトサレン法	リボフラビン法
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)	検討中でありまだ利用できない技術である。将来すべての製剤に細菌感染を減らす方法(例えば低減化技術)が導入されることを期待している。	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。	臨床試験実施予定。
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 ¹⁹⁾ 。 2009年11月16日に開催されたFDA諮問委員会で新たな第三相試験の実施について議論され、メーカーが提案した3倍(3,000例)の規模で実施すべきとの勧告がなされた ⁹⁾	リボフラビン法処理血小板製剤の第一相臨床試験終了 ²⁰⁾ ※第二相以降は欧州で実施
カナダ	×	-	-	カナダ保健省に対し、血液センターから不活化技術についての申請がなされていない。現在、不活化技術の導入を行うか否か、また、行う場合どの程度行うかについて検討の計画の初期段階にある。	
オーストラリア	×	-	-	現時点では、病原体不活化/低減化技術よりも、検査と献血制限により血小板製剤の安全性を確保している。この戦略は、輸血感染症のリスクを非常に効果的に減少することが判明しているが、原則として、未知の病原体と比較して既知の病原体に効果があるものである。将来、不活化技術導入を検討する場合、輸血による感染リスクの低減効果と製造時の費用に与えるあらゆる影響を慎重に比較する必要がある。	

表 14 感染性因子低減化技術に係る安全性について^{4),5)}

検討項目	低減化技術 リボフラビン法 (Mirasol)	アモトサレン法 (Intercept)
①不活化剤の体内動態	<ul style="list-style-type: none"> ヒト血漿中のリボフラビンは主として尿中に排泄される。半減時間はおよそ 9.9 時間。 病因、治療方法が異なる肝硬変患者間の追跡調査においても、リボフラビンの代謝回転に何ら変動を認めない。 	<ul style="list-style-type: none"> ヒトにおけるアモトサレン単独の半減期は 41 分であるが、血小板に結合した場合のヒトの半減期は 6.5 時間に延長されるが、蓄積性がないことが確認されている。 イヌにおいて、25mg/kg(ヒトにおける臨床使用時のアモトサレン体内混入量の >6 万倍相当)の 28 日間連続投与時においても毒性所見を認めない。
②不活化剤の体内分布	ビーグル犬に Mirasol 処理血漿を 6 日/週、13 週連続投与時の検眼テストにおいてレンズ(水晶体)に異常を認めない。	(動物実験において)アイソトープでラベルしたアモトサレンを用いた試験により体内分布を確認した結果、脳、眼への濃度は非常に低いことが示された。
③新抗原性(ネオアンチゲン)発現の可能性	リボフラビンは血漿タンパク質、赤血球表面タンパク質、その他の表面タンパク質とも結合しないことが確認されており、患者への安全性に悪影響を及ぼすとは考えられない。	In vitro においてネオアンチゲンは確認されていない。また、臨床試験、市販後調査を通じて、アモトサレン及びアモトサレンの光分解産物に対する抗体産生の報告はない。
④残存物による影響	リボフラビン及びルミクロム等の光生成物は、人体内で自然発生するものであり除去の必要はない。	アモトサレン及びその光生成物を吸着除去処理(CAD 処理)後に残存する低減化剤、光生成物による特異的な有害事象の観察はない。
⑤他薬剤との反応性	リボフラビンはクロロキン等のマラリア治療薬の効果を低減する可能性がある。	臨床で使用される薬剤との併用において特別な問題はない。
⑥安全性について	<ul style="list-style-type: none"> リボフラビンは FDA により「一般に安全と認められる食品(GRAS)」に分類されている。 リボフラビンの光分解物で、もともと人体内に存在する物質以外の新規代謝物は検出されていない。 	<ul style="list-style-type: none"> 前臨床試験(毒性試験)は承認申請において FDA の審査をパスしている。 肝障害の患者に対する臨床試験において、有害事象の発言に有意差を認めない。また、腎不全患者に対する臨床試験において、蓄積性等に問題を認めない。
⑦遺伝毒性の有無	<ul style="list-style-type: none"> リボフラビン処理済み血小板及びルミクロムに対する Ames 試験により変異原性を認めない。 CHO 細胞による染色体異常試験、哺乳類赤血球小核試験において、Mirasol(リボフラビン)処理済み血小板に変異原性を認めない。(表 14-1 参照) 	<ul style="list-style-type: none"> アモトサレン単独又は不活化処理後、アモトサレン及び光分解物が残存する血小板製剤について下記試験を実施。 Ames 試験 ・マウスリンフォーマ TK 試験 染色体異常試験 ・UDS 試験 ・マウス小核試験 <p>(表 14-2 参照)</p>

表 14-1 リボフラビン(リボフラビン法処理血小板)の遺伝毒性試験

アッセイ法	試験方法	試験結果
Ames 試験	リボフラビン処理前後の血小板及びビルミクロムを対象	いずれについても陰性
染色体異常試験	CHO 細胞を使用	陰性
哺乳類赤血球小核試験	試験動物の胎腔内に試料を投与	陰性

表 14-2 アモトサレンの遺伝毒性試験

アッセイ法	試験方法	アモトサレン水溶液 単独処理	アモトサレン加血小板 単回不活化処理	アモトサレン加血小板 反復不活化処理
	Ames 試験	TA1537 株 他の菌株	陽性 陰性	陰性 陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	S9mix(+)	65 μg/mL で陰性	陰性	
	S9mix(-)	>7.5 μg/mL で陽性		
染色体異常試験	S9mix(+)	NOEL* ² :2 μg/mL	陰性	NOEL:3 μg/mL
	S9mix(-)	NOEL:24 μg/mL		NOEL:13 μg/mL
不定期 DNA 試験		34mg/kg で陰性	残留アモトサレン-20 μg/kg、光分解物-800 μg/kg で陰性	
マウス小核試験		66mg/kg で陰性	残留アモトサレン-20 μg/kg、光分解物-800 μg/kg で陰性	

*1: S9mix: 肝臓の酵素誘導剤を与えたラットの肝ホモジネートを 9000G、10 分間遠心し、補酵素を添加した上清画分。

*2: NOEL(No-Observable-Effect Level): 最大無作用量—複数の用量段階で動物への毒性を観察する場合、有害/無害を含めた影響が認められない最高の暴露量。

表 15 血液事業への影響

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
採 血 部 門	原料血小板の 採血方法	現状どおり	高濃縮採血	高濃縮採血し、血小板用添加液 (PAS)を添加(置換採血)
	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
	更新等が必要な 採血装置の台数	0/1,860	1,631 ^{*1} /1,860	1,631 ^{*1*2} /1,860
製 剤 部 門	機器等の整備	光照射装置と その設置スペース	光照射装置と その設置スペース	光照射装置、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
	有効期間 (CE マ ーキング取得時)	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

*1:1,631 台中 1,122 台はプログラム変更により血小板の置換採血に対応できるが、当該機器用のプログラムが開発されていない。また、置換採血に対応した採血キットと PAS が日本国内で市販されていない。

*2:当初 1,860 台と記載したが、229 台については日本国内では市販されていない PAS を使用すれば置換採血が可能のため修正。

表 16 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

リボフラビンの mutagenicity に関する論文について

Mutat Res. 1992 Nov;298(1):9-16²¹⁾

Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin. A. Effect of metabolic enzymes.

リボフラビンとルミフラビンの遺伝毒性能の評価。A.代謝酵素の影響

Kale H, Harikumar P, Nair PM, Netrawali MS.

要旨

The mutagenic potential of riboflavin and its photodegradation product lumiflavin was evaluated using the umu test, SOS chromotest and Ames Salmonella assay. Both riboflavin and lumiflavin by themselves were found to be non-mutagenic. On treatment with rat liver microsomal enzymes (S9) or caecal cell-free extract (CCE), lumiflavin acquired mutagenicity, while the status of riboflavin remained unaffected. Activation of lumiflavin by metabolic enzymes was found to result in an alteration of its spectral characteristics.

リボフラビンとその光分解産物であるルミフラビンの変異原性の可能性を UMU テスト、SOS クロモテスト、Ames サルモネラ試験により評価した。リボフラビンもルミフラビンも、それ自体に変異原性は認められなかった。ラット肝ミクロソーム酵素(S9)、または細胞フリーの盲腸抽出物(CCE)による処理で、ルミフラビンは変異原性を獲得したのに対し、リボフラビンの状態は影響を受けなかった。代謝酵素によるルミフラビンの活性化は、その特性スペクトルを変化させることが明らかとなった。

代謝系酵素の関与により mutagenicity を獲得すると本論文に記載されているルミフラビンは、リボフラビンがアルカリ性で光分解されて生じる物質である。中性領域ではリボフラビンはルミクロムに分解されるため、リボフラビン法処理血小板製剤中にルミフラビンが産生されることはない²²⁾。この件については、2008 年 5 月 23 日に開催された薬事・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に BCT JAPAN 社(当時)が提出した資料¹⁾に記載されている。

なお、リボフラビンは医薬品、食品添加物として長年の使用実績があり、多くのメーカーがリボフラビンを含む医薬品を供給しているが、リボフラビン自体及びその代謝産物が毒性を有するという報告はない。また、リボフラビンの光分解物を含むリボフラビン法の安全性について、Navigant(当時)は一連の in vitro 試験と動物実験により安全性を確認し、総説としても報告している²³⁾。

アモトサレン法による 10 単位製剤の調製法について

日本国内においては出荷本数の 8 割強が 10 単位製剤であるのに対し、欧米諸国の血小板製剤は概ね 15 単位以上である。そのため、アモトサレン法は規格として 10 単位製剤に対応していない。検討開始当初より Cerus 社及び日本における販売ライセンスを有する BioOne 社に対し 10 単位製剤への対応を要請してきたが、平成 21 年 11 月 12 日に Cerus 社より、本来対応していない現行製品をそのまま使用する 10 単位製剤の調製法について提案があった。

提案された調製法は以下のとおり(次ページ参照)。

- ① 血小板採取装置により血小板(11.5～15 単位)を濃縮採取し PAS(血小板用添加液)を添加して全量を 240～280mL とする。
- ②アモトサレン溶液 15mL を加え紫外線を照射する。
- ③アモトサレン及び光分解物を除去するための CAD 処理を 2～16 時間実施する。
- ④全量を 200±40mL(日赤の 10 単位製剤の規格)に調整し、製剤化する。

アモトサレン法は紫外線照射後にアモトサレン及びその光分解産物の除去工程で、20mL 強の容量ロスが発生していた。さらに、今回提案された方法では容量ロスが 30～50mL 程度まで増加し、総血小板数は 15～20%(2-3 単位に相当)程度も減少することになる。したがって、採血時に現状(11-12 単位程度)よりも多くの血小板を採取しなければならず、10 単位製剤を確実に調製するためには 14～15 単位($2.8\sim 3.0\times 10^{11}$ 個)必要となる。その分採血時間が延長しドナーに負担をかけることになり、さらに採血できない献血者が増加し安定供給上の問題が発生することも予想される。そのため、当該提案を受け入れることはできないと判断した。

10 単位製剤の血小板数と容量

	血小板数	容 量
10 単位製剤の規格(現行)	2×10^{11} 個以上	200±40mL
Cerus 社の提案(採血時)	$2.3\sim 3.0\times 10^{11}$ 個	240～280mL(PAS を含む)

INTERCEPT Blood Systems

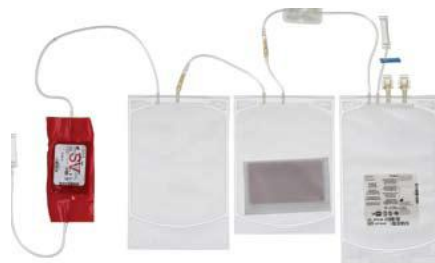
JRC Discussions

November 12, 2009

Lily Lin, PhD
Cerus Corporation



INTERCEPT Processing Set for 10-Unit PC



	Amotosalen pouch	Illumination container	CAD container	Storage container	Volume loss
15/20-Unit PC 255-325 mL*	15 mL 3 mM	3 J/cm ² 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1.3L PL2410	8% (24 mL)
10-Unit PC 200 mL	15 mL 2 mM	2.3 J/cm ² 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	12% (24 mL)
10-Unit PC 255mL 100 mL plasma+155 mL PAS	15 mL 3 mM	3 J/cm ² 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	<10% (24 mL)

•Pre-treatment: $2.3-3.0 \times 10^{11}$ plts in 240-280 mL, 32-47% plasma
•Post-treatment: $> 2.0 \times 10^{11}$ plts in 200 ± 40 mL



CE マーキングについて^{24),25),26)}

CE マーキングは EU 統合の一環として 1985 年 5 月に決議された「技術的な整合と規格へのニューアプローチ」に基づき、ニューアプローチ指令に規定された製品が EU の基本的要求事項に適合していることを証するものであり、CE マーキングを取得した製品は EU 域内での出荷、流通が認められる。

医療機器もニューアプローチ指令に規定された製品で、医薬品と同様に国際ハーモナイゼーションも進んでおり、日本においても EU においても、当該医療機器の人体等に及ぼす危険度に応じ、国際基準 GHTF (医療機器規制国際整合化会合) ルールに基づき国際的なクラス分類が行われ、そのクラスに応じて申請に必要な手続が定められている。

EU における医療機器のクラス分類は、最も低リスクの Class I より Class IIa, Class IIb, そして最もリスクの高い Class III の4つクラスがある(次ページ表参照)。クラス分類は医療機器指令 (93/42/EEC) の付属書 9 で規定されたルールにより行われ、自己宣言のみで販売できるのは Class I のみである。Class IIa よりもリスクの高い医療機器については適合性評価への公認機関の関与が義務付けられている。また、全ての医療機器は認証評価時に作成する技術文書中に臨床評価について記載することが義務付けられているが、臨床評価として臨床試験が必要かどうかの判断は、専門文献中に記載された製品に関するデータが十分なものであるかどうか、また製品の危険度がどの程度であるかによる。埋め込み型医療機器と Class III の機器では原則として臨床試験が必要であり、また、侵襲型、Class II の長期使用機器も臨床試験が頻繁に行われる。

なお、上述のとおり、Class によらず、CE マーキングを取得した製品であれば EU 域内で市場に流通することが可能となる。さらに、輸血用血液を医薬品として分類していない国においては、CE マーキングを取得した製品を使用した輸血用血液の臨床使用も比較的容易である。一方、ドイツ、フランス等輸血用血液を医薬品と分類している国では、当該製品の CE マーキング取得に加え、その製品を使用した輸血用血液製剤に独自の製造販売承認が必要である。

EUにおける医療機器のクラス分類

クラス	定義	例
Class I: 滅菌指定、計測 機能ともなし	潜在的危険が少なく、人体との接触がわずかで長時間に渡らない(使用時間1時間未満)。非侵襲型の製品	メガネのフレームや歩行用の杖など。
Class I: 滅菌指定、または 及び計測 機能つき	危険性は低い滅菌指定のあるもの、もしくは計測機能を備えたもの。大半が非侵襲型。	聴診器、外科用器具(複数回使用)、臍帯クリップ、体温計、血圧計、カニューレ(複数回使用)、など。指定機関は、殺菌もしくは計測機能に関して検査をする必要がある。
Class IIa	中程度の危険性。製品使用は短期間(30日以下)、もしくは同じ製品を繰り返し断続的に使用。侵襲度の大きくない製品。外科的に設けられた開口部での短期間の使用。	カニューレ(使い捨て)、カテーテル、心電計(IIbに分類されるものもある)、多くの診断用機器(大半の内視鏡など)、一部の点滴ポンプ(インシュリン用)、輸血用機器、外科用器具(1回のみ使用)、外科用縫合素材、注射器、補聴器、消毒用具、手術用手袋等。
Class IIb	人体の全組織に影響を与える中程度の危険性、30日以上に長期に渡って使用。	患者モニター、非侵襲型避妊器具、体外型除細動器、レントゲン装置、コンタクトレンズ、レーザー機器、人工呼吸器、保育器、人工透析器、一部の点滴ポンプ(経静脈栄養、経管栄養)、長期使用の呼吸装置、心電計(IIaに分類されるものもある)、カテーテル(30日以上継続使用)、インプラント(中枢神経系や中枢循環器系以外に使用)、結石破碎機器、等。
Class III	人体の生体機能を侵害しかねないため、危険性が特に大。心臓・循環系・神経系に直接使用の製品。	埋め込み式心臓ペースメーカー、非能動型埋め込み式医療機器(中枢神経系や中枢循環器系に使用するステント、人工血管、人工心臓弁など)、硬膜外カテーテル等中枢神経系や中枢循環器系に挿入のカテーテル、内視鏡(中枢神経系や中枢循環器系に使用)、外科用縫合素材(吸収性のもの、また吸収性でなくとも中枢神経系や中枢循環器系に使用のもの)。

※類似の機能を有する機器が別のClassに分類されることもある。例えば、内視鏡は、人体のどの部分に挿入されるかにより、異なる等級に分類される。一般にはClass IIだが、中枢神経系に使用の場合はClass IIIである。

「ジェトロ:ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続き」²⁶⁾より抜粋・改編

文 献

- 1) CaridianBCT: 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資料(平成20年5月23日開催)参考資料4
- 2) Cerus-BioOne: 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資料(平成20年5月23日開催)参考資料6
- 3) Murphy WG et al: Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. Vox Sanguinis 2008; 95:13
- 4) CaridianBCT: 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資料(平成20年5月23日開催)資料 2
- 5) Cerus-BioOne: 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資料(平成20年5月23日開催)資料 2
- 6) Ciaravino V et al: The role of toxicology assessment in transfusion medicine. Transfusion 2003; 43:1481
- 7) Rasonglès P et al: Transfusion of platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment during a Chikungunya virus epidemic in Ile de La Réunion. Transfusion 2009; 49:1083
- 8) SaBTO: Summary of the Ninth Meeting, 27 January 2010
- 9) AABB: FDA Liaison Meeting - 1/7/2010
- 10) Rebullà P et al: Pathogen inactivated platelets and prevention of immunological adverse reactions: the italian platelet technology assessment study (IPTAS). Blood Transfusion (Italy); DOI 10.2450/2009.0013-09
- 11) 日本赤十字社:輸血情報 0903-118
- 12) Smith.J et al: Protein quality in Mirasol pathogen reduction technology-treated, apheresis-derived fresh-frozen plasma. Transfusion; Published Online Dec 29 2009
- 13) Singh Y et al: Photochemical treatment of plasma with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates pathogens while retaining coagulation function. Transfusion 2006; 46:1168
- 14) PEI: Gebrauchsinformation und Fachinformation: PEI.H.03610.01.1
- 15) EDQM: Pathogen reduction technologies for blood components for transfusion: updated table march 2008

-
- 16) CERUS 社プレスリリース February, 2009
 - 17) Kerkhoffs JH et al: Clinical effectiveness and safety of pooled, random donor platelet concentrates, leucoreduced and stored up to seven days in either plasma or additive solution with and without pathogen reduction in hemato-oncological patients. *Transfusion* 2009; 49 Suppl s3, 2A
 - 18) Marschner S et al: The Mirasol evaluation program: use of Mirasol pathogen reduction technology for platelets in routine clinical practice. *Vox Sanguinis* 2009; 96; Suppl. 1, 229
 - 19) Stramer SL et al: Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009; 49 Suppl s2, 1S
 - 20) AuBuchon JP al: Efficacy of apheresis platelets treated with riboflavin and ultraviolet light for pathogen reduction. *Transfusion* 2005; 45, 1335
 - 21) Kale H et al: Assessment of the genotoxic potential of riboflavin and lumiflavin A. Effect of metabolic enzymes. *Mutat Res*. 1992; 298, 9
 - 22) Hardwick CC 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
 - 23) Reddy HL et al: Toxicity testing of a novel riboflavin-based technology for pathogen reduction and white blood cell inactivation. *Trans. Med. Rev*. 2008; 22, 133
 - 24) 日本医療機器産業連合会訳:改正EU医療機器指令(MDD);薬事日報社 2009
 - 25) JETRO: 自己宣言のためのCEマーキング適合対策実務ガイドブック
 - 26) JETRO: ドイツへの医療機器輸出に関する諸手続き

-
- a) Koenigbauer UF et al: Clinical illness due to parvovirus B19 infection after infusion of solvent/detergent-treated pooled plasma. *Transfusion* 2000; 40, 1203
 - b) 日本赤十字社:輸血情報 0811-116
 - c) 第 30 回国際輸血学会総会サテライトシンポジウム資料
 - d) 第 20 回国際輸血学会アジア部会サテライトシンポジウム資料
 - e) The PREPAREs Study: Pathogen Reduction Evaluation & Predictive Analytical Rating Score: Nederlands Trial Register NTR2106
 - f) Osselaer JC et al: An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sanguinis* 2008; 94, 315