

平成 24 年 12 月 19 日
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会
提出用資料

日本赤十字社

感染性因子低減化（不活化）技術導入準備に係る評価試験結果報告

1. 感染性因子低減化処理システム ミラソル処理血小板製剤（PC）に発生する凝集塊の検討

ミラソル処理後、振とう保存中の血小板製剤（PC）に凝集塊が発生することは、平成 21 年度第 4 回運営委員会において「リボフラビン処理 PC を 3 日以上保存した場合、検体によっては 1mm 前後の凝集塊（2～3 個以下）の発生を認めた」と報告した。

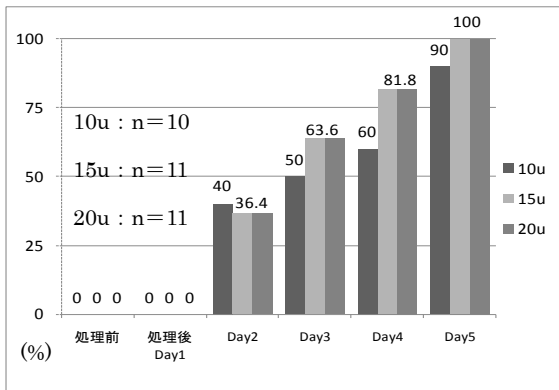
これ以降、凝集塊の発生については直接又はテルモ BCT 社を通じ、欧州のミラソル導入施設に問い合わせたが、目視可能なサイズの凝集塊に関する発生報告はなかった。今般、テルモ BCT 社から、一般に国内と海外では血小板製剤の出荷基準や、凝集塊に対する認識が必ずしも同レベルではないため、日赤において観察されたようなレベルの凝集塊は、欧州では問題視されにくいのではないかと示唆があった。

しかし、日本では現在供給されている製品では凝集塊をほとんど認めないこと、また、血小板の品質への影響も考慮し、この発生を最小限に留め得る可能性について検討を行ってきた。

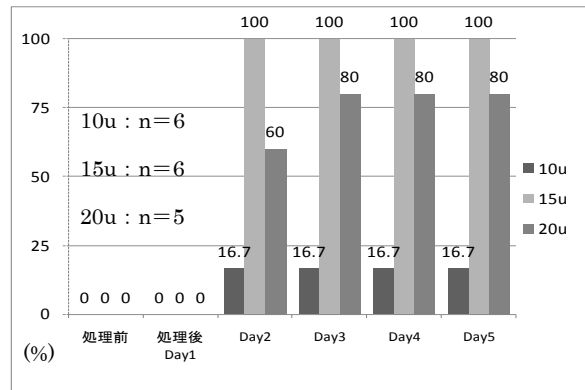
〈現状〉

今回の評価試験における PC の凝集塊発生について、次の結果が得られた。

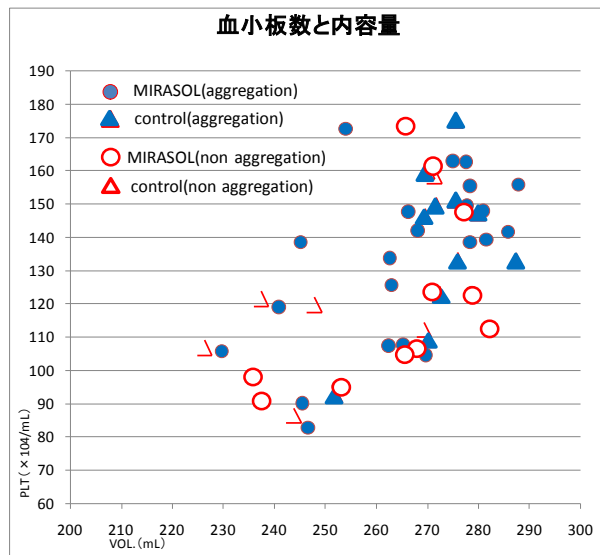
- ① 凝集塊はミラソル処理群、ミラソル未処理群（リボフラビンの代わりに同量の生理食塩液を添加、UVB 未照射）ともに発生した。
- ② 両群とも Day2（採血当日＝Day0 とする。ミラソル処理は翌日＝Day1 に実施）に凝集塊の発生を認めた（図 1、2）。
- ③ 凝集塊は血小板濃度及び容量に係わらず発生した（図 3）
- ④ Day5 において、高単位（15・20 単位）ミラソル処理群では 100%、10 単位製剤でも 90%の製品に凝集塊を認めた（図 1）。一方、ミラソル未処理群でも保存開始の翌日に 10 単位製剤で約 17%、高単位製剤では 60%以上に凝集塊を認めた（図 2）。
- ⑤ ミラソル処理群の凝集塊の大きさは、3～5 mmとミラソル未処理群（～1mm）より大きかった（図 4、5）。



(図1) ミラソル処理 PC の凝集塊発生率



(図2) ミラソル未処理 PC の凝集塊発生率



(図3) 凝集塊発生有無の分布 (Day3)



(図4) ミラソル処理 PC の凝集塊 (Day5)



(図5) ミラソル未処理 PC の凝集塊 (Day5)

凝集塊の発生は、ミラソル処理 PC 群に留まらず、同じ処理バッグに保存したミラソル未処理 PC 群でも発生したことから、処理バッグ自体に主な原因があると推測した。

〈処理バッグの検討〉

バッグの形状及び素材は、現在、日赤が使用しているテルモ BCT 社製の成分採血装置トリマの血小板保存バッグと同じであるが、その内部構造に一部違いがある。ミラソル処理バッグには、UV 照射中に未処理血小板がトランスファーチューブに流れ込まないように、スパイクポートと呼ばれるピンがチューブ口を塞いでいる (図 6、7、8)。

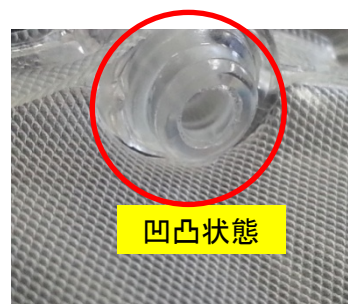
このピンは実製造時においてもミラソル処理後、血小板数測定用サンプル採取のために折ることから、振とう保存の間、血小板は折れたピン及びピン屈折部の凹凸部分と繰り返し衝突する。これが血小板凝集塊の発生の主な原因であるとの仮説を立て、検証することとした。



(図 6) ミラソルバッグ外観



(図 7) バッグ内側のピン

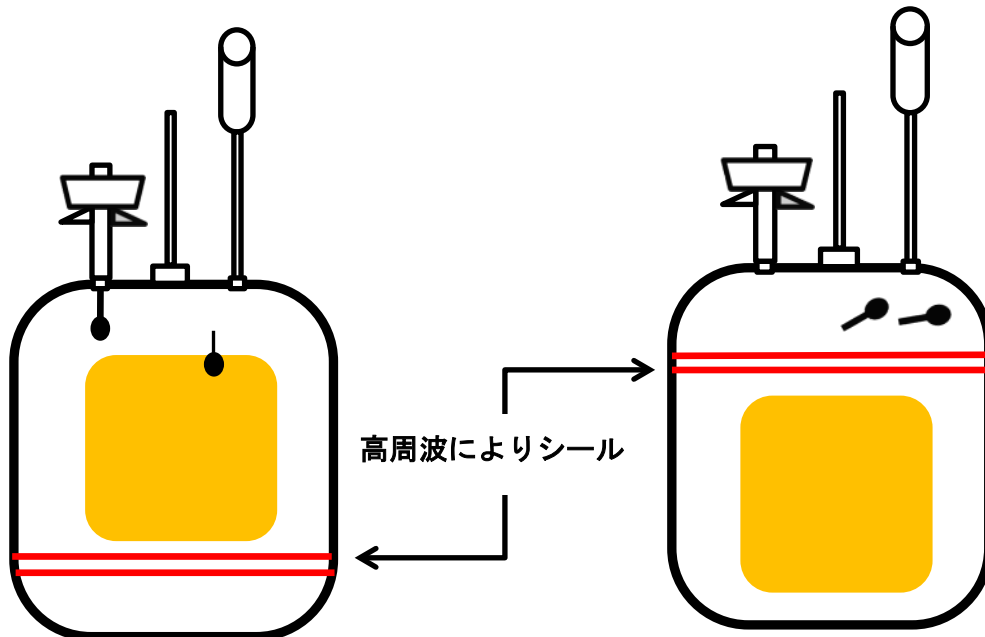


(図 8) ピン屈折部の形状

まず、バッグ内のピンと血小板が接触するバッグ及び接触しないバッグを作製した (図 9、10)。

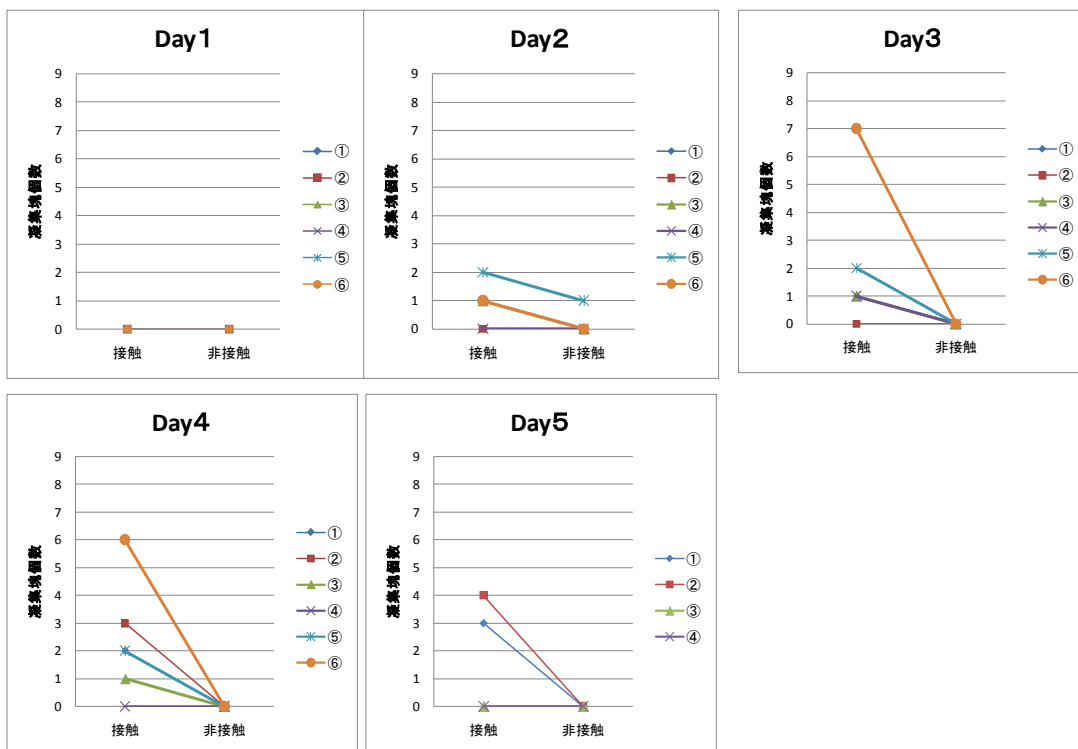
プールした血小板を各々のバッグに 2 分割し、ミラソル処理又は未処理の条件で振とう保存時の凝集塊発生の有無を確認した。

この結果、ピンが血小板に接触しない形状のバッグでは、凝集塊発生が大きく抑制されたことから、ピン等の関与が確認された (図 11)。



(図9) ピン屈折部・ピンに血小板が接触する形状のバッグ

(図10) ピン屈折部・折れたピンに血小板が接触しない形状のバッグ

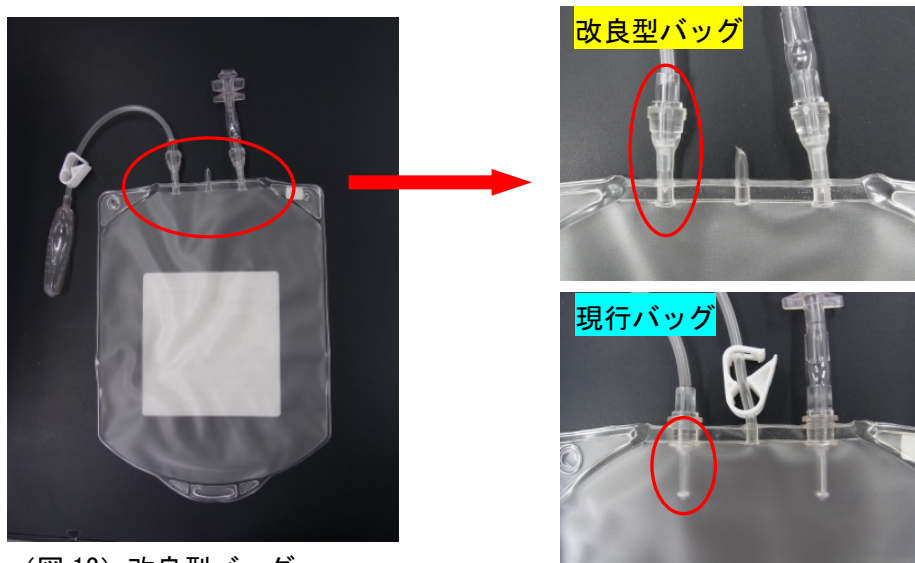


(図11) 凝集塊発生状況 (縦軸：凝集塊個数)

①～④：ミラソル未処理血小板、⑤、⑥：ミラソル処理血小板 (Day4 まで観察)

これについてテルモ BCT 社と協議したところ、欧州でスパイクポートのピンによ

るバッグ破損を防止する目的で、ピンをバッグの外部に移した改良型照射バッグの評価が行われることが判り、このバッグを入手し、仮説を検証した（図 12）。



（図 12）改良型バッグ

プールした 10 単位血小板 2 本分の血小板を現行バッグと改良型バッグに 2 分割し、凝集塊の発生と血小板機能等を確認した。

この結果、改良型バッグではミラソル処理バッグ及びミラソル未処理バッグともに凝集塊は発生しなかった（表 1）。

（表 1）バッグ構造の違いによる凝集塊発生状況

ミラソル	バッグ種類	外観試験				
		凝集塊 (+ or -)				
		day 1	day 2	day 3	day 4	day 5
未処理	①現行バッグ	—	+ 1mm × 1	—	+ 0.5mm × 1	+ 0.5mm × 1
	①改良型バッグ	—	—	—	—	—
処理	②現行バッグ	—	+ 2mm × 3 0.5mm × 1	+ 3mm × 2 2mm × 4 1mm × 2	+ 3mm × 3 2mm × 3 1mm × 3 0.5mm × 3	+ 3mm × 3 2mm × 3 1mm × 4 0.5mm × 4
	②改良型バッグ	—	—	—	—	—

【まとめ】

- ・現行仕様のミラソルバッグ内部にあるスパイクポートピン及び折れたピンの基部に生じる凹凸に血小板が繰り返し衝突することが、血小板凝集塊発生の原因と推定された。

- ・改良型バッグの導入により、凝集塊発生の減少が期待できる。
- ・本年度中に改良型バッグを用い、高単位血小板についても同様に評価試験を行う。
- ・併せて、改良型バッグ自体の使い易さ、同バッグに保存した血小板の品質・機能等を検討する。

2. 血小板製剤に対する感染性因子低減化技術 ミラソルによるウイルス低減化能

ミラソル処理システムによる HAV、HEV に対する低減化能の結果を追加した（一部再掲）。

HAV では既報と同等の結果が得られ、また、HEV については日赤中央血液研究所が確立した培養系において、2log 以上の低減化能を認めた。

参考として大韓赤十字社、テルモ BCT 社による測定結果を併記する。

平成 24 年 3 月開催の運営委員会において報告したように、測定に用いる WNV の株により低減化能が変化することが明らかとなった。この事例から、今後の製造販売承認申請に向けて、日赤独自の測定結果を持つことが必要と考える。

〈使用したウイルス〉

ウイルス略名	ウイルス名	ウイルス株	Envelopeの有無	DNA/RNA	モデルウイルス
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1	HTLV-ⅢB	+	RNA	
BVDV	Bovine Viral Diarrhea Virus	Nose	+	RNA	HCV
PRV	Pseudorabies Virus	Yamagata S-81	+	DNA	HBV
WNV	West Nile Virus	New York	+	RNA	
HAV	Hepatitis A Virus	VR-1402	-	RNA	
HEV	Hepatitis E Virus	JRC-HE3	-	RNA	

〈ウイルス低減化能〉

	日本赤十字社		(参考) 大韓赤十字社		(参考) テルモ BCT 社	
	LRV	strain	LRV	strain	LRV	strain
HIV-1	≥4.6	HTLV-ⅢB	≥4.19	HBX2	5.9	
BVDV	1.9	Nose	1.83	VR-534		
PRV	2.8	Yamagata S-81	2.73	YS-400	2.5	
WNV	1.3	New York			≥5.1	Africa
HAV	1.8	VR-1402	0.62	VR-1402	1.8	
HEV	≥2.0	JRC-HE3				

3. 海外情報等

欧州におけるミラソル導入状況、臨床評価状況

- ・ オーストリア

10月、Europlasma（民間血液製剤メーカー）がミラソル PRT システムによる感染性因子不活化血小板の製造承認を取得。

- ・ フランス

EFS で12月より評価試験開始予定。

- ・ ドイツ

Mainz 血液センターで2013年初頭より評価試験開始予定。

- ・ イギリス

NHSBT で2013年初より評価試験開始予定。

- ・ ベルギー

オランダ語圏赤十字血液センターで改良型バッグの評価試験が進行中。

- ・ PREPAREs 研究（オランダ、カナダ、ノルウェーによる国際サーベイランス研究）

第2回効果安全性モニタリング委員会開催（開催時登録患者数120）。

同委員会にて安全性に関し懸念すべき徴候を認めなかった。

4. 今後の作業計画

今回報告した血小板凝集塊発生の対応については、確認例数が少なく更に検証が必要であることから、前回報告した作業計画については修正することとした。

感染性因子低減化技術MIRASOL導入 作業計画(修正版)

