

最近の血液行政について  
②血液製剤の安全対策及び適正使用

## 最近の血液行政について(目次)

運営委員会関連

- 献血件数及び HIV 抗体・核酸増幅検査陽性件数 2  
(平成 20 年 7 月 15 日開催 第 2 回 薬事・食品衛生審議会  
血液事業部会運営委員会配付資料)

合同委員会関連

- 輸血用血液製剤の更なる安全性向上に向けて 10  
(平成 20 年 2 月 27 日開催 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 合同委員会配付資料)
- 不活化技術導入にかかる論点(案) 27  
(平成 20 年 5 月 23 日開催 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 合同委員会配付資料)
- 輸血用血液製剤における不活化技術の導入について 39  
(平成 20 年 7 月 23 日開催 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 合同委員会配付資料)
- 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(第 1 回～第 4 回) 52

適正使用関連

- アルブミン製剤の適正使用等について 69
- ・図 1 アルブミン製剤の供給量(遺伝子組換え型含む)と自給率
  - ・図 2 アルブミン製剤の国内使用推移
  - ・図 3 諸外国のアルブミン製剤使用量の推移
  - ・図 4 都道府県別アルブミン製剤使用量(H17年度)
  - ・疑義解釈資料の送付について(その 3)(平成 20 年 7 月 10 日付け  
厚生労働省保険局医療課事務連絡)より抜粋

献血件数及びH I V抗体・核酸増幅検査陽性件数

年	献 血 件 数 ( 検 査 実 施 数 )	陽性件数 ( ) 内女性 [ ] 内核酸 増幅検査 のみ陽性	10万件 当たり
	件	件	件
1987年 (昭和62年)	8,217,340	11(1)	0.134
1988年 (昭和63年)	7,974,147	9(1)	0.113
1989年 (平成元年)	7,876,682	13(1)	0.165
1990年 (平成2年)	7,743,475	26(6)	0.336
1991年 (平成3年)	8,071,937	29(4)	0.359
1992年 (平成4年)	7,710,693	34(7)	0.441
1993年 (平成5年)	7,205,514	35(5)	0.486
1994年 (平成6年)	6,610,484	36(5)	0.545
1995年 (平成7年)	6,298,706	46(9)	0.730
1996年 (平成8年)	6,039,394	46(5)	0.762
1997年 (平成9年)	5,998,760	54(5)	0.900
1998年 (平成10年)	6,137,378	56(4)	0.912
1999年 (平成11年)	6,139,205	64(6)	1.042
2000年 (平成12年)	5,877,971	67(1) [3]	1.140
2001年 (平成13年)	5,774,269	79(1) [1]	1.368
2002年 (平成14年)	5,784,101	82(5) [2]	1.418
2003年 (平成15年)	5,621,096	87(8) [2]	1.548
2004年 (平成16年)	5,473,140	92(4) [2]	1.681
2005年 (平成17年)	5,320,602	78(3) [2]	1.466
2006年 (平成18年)	4,987,857	87(5) [1]	1.744
2007年 (平成19年)	4,939,550	102(3) [6]	2.065
2008年 (平成20年) (1月～6月)	2,504,367 (速報値)	58(2) [0]	2.316

(注1)・昭和61年は、年中途から実施したことなどから、3,146,940件、うち、陽性件数11件(女性0)となっている。

(注2)・抗体検査及び核酸増幅検査陽性の血液は廃棄され、製剤には使用されない。  
・核酸増幅検査については、平成11年10月より全国的に実施している。

## HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者数内訳

### 1. 性別・年齢区分・国別

	男 性			女 性			合 計		
	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計	日本人	外国人	計
	人	人	人	人	人	人	人	人	人
16～19歳	26	0	26	11	0	11	37	0	37
20～29歳	440	21	461	43	4	47	483	25	508
30～39歳	390	11	401	20	2	22	410	13	423
40～49歳	150	1	151	9	0	9	159	1	160
50～69歳	69	0	69	5	0	5	74	0	74
合 計	1075	33	1108	88	6	94	1163	39	1202

※ 昭和61年～平成20年6月(昭和61年については、半途中から集計)

2. 都道府県別（献血地別）

県別	61年	62年	63年	元年	2年	3年	4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年	11年	12年	13年	14年	15年	16年	17年	18年	19年	20年	合計 (件)	構成割合 (%)	ブロック別		
	(件)			男性献血 件数 (件)	構成 割合 (%)																							
1 北海道			1			1	2	1	1	1		1	1	3	2	2	3	2	2	3	2	3	1	32	2.7	北海道 ・東北	66	5.5
2 青森			2									1					1	1	2	1	1	1	10	0.8				
3 岩手										1			1										2	0.2				
4 宮城						1	1					1	1	1		1	1	1	1	2			11	0.9				
5 秋田																								3	0.2			
6 山形													1				1							2	0.2			
7 福島						1						2		1	1			1						6	0.5			
8 茨城				1	1	4	2			1	2		1	2	1	1				1	1	1	19	1.6	関東	627	52.2	
9 栃木				3	1					2	1	1	1			3			1		1	4	2	21				1.7
10 群馬				1	1							1	1	3	1			2		3		2	16	1.3				
11 埼玉		1			1	1	2	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	5	2	1	3	1	44	3.7				
12 千葉						1	6	2	2	3	7	2	4	5	4	5	3	3	2	2	6	5	62	5.2				
13 東京	10	6	4	10	10	11	12	11	14	21	18	18	19	27	26	29	23	25	24	22	24	17	9	390				32.4
14 神奈川		1		1	1	4	1	3	4	2	5	3	4	3	5	3	5	5	8	4	5	5	3	75				6.2
15 新潟				1		1		1						1	2				1	2				9	0.7	北陸・ 甲信越	37	3.1
16 富山					2						1			1						1				6	0.5			
17 石川															2					1		3		6	0.5			
18 福井			1							2						1	1							5	0.4			
19 山梨				1	1						1					1								4	0.3			
20 長野						1	1				2						1				1	1		7	0.6			
21 岐阜							1									1				1				3	0.2			
22 静岡					1	3		1							1	1		1	1			4		13	1.1	東海	70	5.8
23 愛知		1			3	2		3	1	1			4	3	2	3	2	2	4	4	5	4	3	47	3.9			
24 三重											1	1	1		1					2				7	0.6			
25 滋賀																1	3							5	0.4			
26 京都								2		2	1	1				2	5	2		4	5	1		25	2.1	近畿	254	21.1
27 大阪	1	1	1	1	3		1		4	2	1	8	14	6	8	10	10	15	17	19	17	26	16	181	15.1			
28 兵庫						2			1	2				2	1	1	4	5	3		3	3	2	29	2.4			
29 奈良										1	2	3	1		1		1	1	1				1	12	1.0			
30 和歌山																			2					2	0.2			
31 鳥取										1										1				3	0.2	中国	41	3.4
32 島根						1															1			2	0.2			
33 岡山									2										2	1	2	2	3	13	1.1			
34 広島						2	1	1					1				1	2	6		2	2	1	19	1.6			
35 山口					1						2												1	4	0.3			
36 徳島										1				1						1		1	1	5	0.4	四国	28	2.3
37 香川						1													1			1	2	5	0.4			
38 愛媛												1	1	2	3	2	2	2		1	1	2		15	1.2			
39 高知																				1	1			3	0.2			
40 福岡						1		2	2	2	2	1	1	1	1	2	4	2	2		3	1	2	27	2.2	九州 ・沖縄	79	6.6
41 佐賀																								0	0.0			
42 長崎																						1	1	4	0.3			
43 熊本						1				2	1		1	2		1	2			1	1	2	1	15	1.2			
44 大分								1										2	1					4	0.3			
45 宮崎														2							2			6	0.5			
46 鹿児島						1							2									1	1	10	0.8			
47 沖縄		1														1	1					1	5	13	1.1			
合計	11	11	9	13	26	29	34	35	36	46	46	54	56	64	67	79	82	87	92	78	67	102	58	1202	100	1202	100	

ブロック別 HIV 抗体・核酸増幅検査陽性献血者

	平成16年			平成17年			平成18年			平成19年			平成20年 (1月～6月)(速報値)		
	献血者 人	陽性 件	10万人 当たり 件	献血者 人	陽性 件	10万人 当たり 件									
北海道 ・東北	747,635	6	0.803	712,276	6	0.842	674,411	3	0.445	647,438	4	0.618	318,510	2	0.628
関東	1,651,538	40	2.422	1,611,354	34	2.110	1,548,970	37	2.389	1,559,391	36	2.309	798,833	20	2.504
北陸・ 甲信越	384,548	1	0.260	373,158	1	0.268	337,810	4	1.184	330,485	4	1.210	166,164	0	0.000
東海	574,695	6	1.044	561,908	6	1.068	540,167	5	0.926	545,248	8	1.467	275,277	3	1.090
近畿	894,672	23	2.571	879,585	23	2.615	817,075	25	3.060	807,758	30	3.714	414,171	20	4.829
中国	374,185	7	1.871	367,593	3	0.816	335,666	5	1.490	316,087	5	1.582	156,842	3	1.913
四国	205,940	2	0.971	194,477	2	1.028	164,763	2	1.214	161,533	4	2.476	82,163	3	3.651
九州 ・沖縄	639,927	7	1.094	620,251	3	0.484	568,995	6	1.054	571,610	11	1.924	292,407	7	2.394
合計	5,473,140	92	1.681	5,320,602	78	1.466	4,987,857	87	1.744	4,939,550	102	2.065	2,504,367	58	2.316

年齢別HIV抗体・核酸増幅検査陽性献血者

	平成15年			平成17年			平成18年			平成19年			平成20年 (1月～3月)		
	献血者	陽性	10万人 当たり	献血者	陽性	10万人 当たり	献血者	陽性	10万人 当たり	献血者	陽性	10万人 当たり	献血者	陽性	10万人 当たり
16才～ 19才	人 508,320	件 2	0.393	人 445,664	件 2	0.449	人 381,352	件 2	0.524 (1)	人 324,414	件 5	1.541	人 68,191	件 0	0.000
20才～ 29才	人 1,480,855	件 31 (4)	2.093	人 1,329,692	件 25	1.880	人 1,188,738	件 29	2.440 (2)	人 1,135,102	件 38 (2)	3.348	人 272,960	件 6	2.198
30才～ 39才	人 1,470,298	件 34 (2)	2.312	人 1,429,245	件 32 (3)	2.239	人 1,361,658	件 43 (2)	3.158	人 1,369,241	件 35 (1)	2.556	人 345,315	件 17 (1)	4.923
40才～ 49才	人 1,086,189	件 14 (1)	1.289	人 1,078,146	件 10	0.928	人 1,048,055	件 9	0.859	人 1,088,410	件 17	1.562	人 287,298	件 3	1.044
50才～ 59才	人 807,441	件 5 (1)	0.619	人 778,846	件 8	1.027	人 766,625	件 3	0.391	人 770,663	件 5	0.649	人 197,260	件 2 (1)	1.011
60才～	人 267,993	件 1	0.373	人 259,009	件 1	0.386	人 241,129	件 1	0.414	人 251,720	件 2	0.795	人 68,291	件 0	0.000
合計	人 5,621,096	件 87 (8)	1.548	人 5,320,602	件 78 (3)	1.466	人 4,987,857	件 87 (5)	1.744	人 4,939,550	件 102 (3)	2.065	人 1,239,315	件 28 (2)	2.259

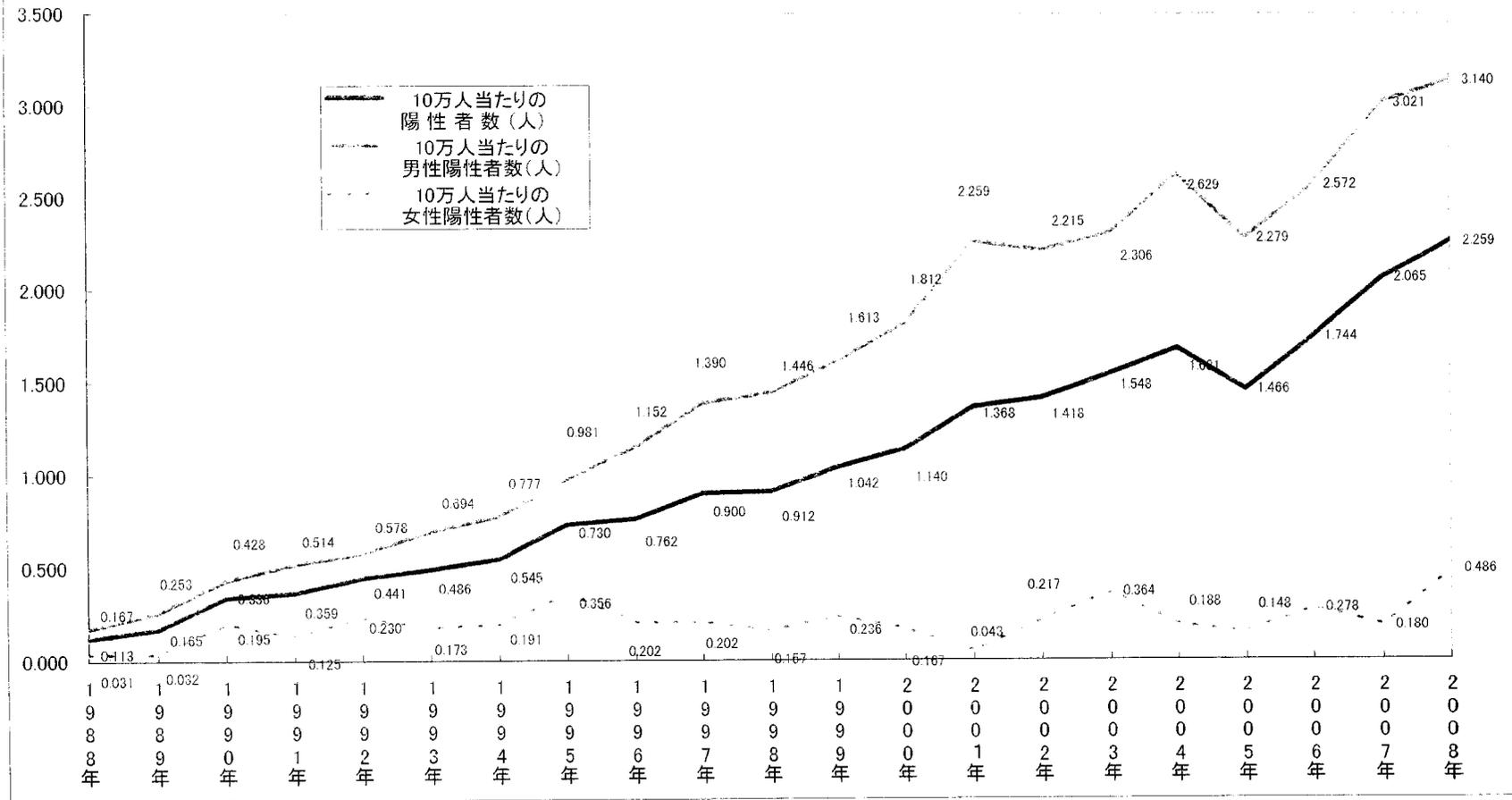
(注)陽性件数の( )内女性

### 男女別HIV抗体陽性者数の年次推移(対10万人)

	男性献血者数 (人)	女性献血者数 (人)	男性陽性者数 (人)	女性陽性者数 (人)	10万人当たりの 陽性者数(人)	10万人当たりの 男性陽性者数(人)	10万人当たりの 女性陽性者数(人)
1987年	5,025,183	3,192,157	10	1	0.134	0.199	0.031
1988年	4,795,816	3,178,331	8	1	0.113	0.167	0.031
1989年	4,741,178	3,135,504	12	1	0.165	0.253	0.032
1990年	4,668,020	3,075,455	20	6	0.336	0.428	0.195
1991年	4,859,472	3,212,465	25	4	0.359	0.514	0.125
1992年	4,668,095	3,042,598	27	7	0.441	0.578	0.230
1993年	4,321,680	2,883,834	30	5	0.486	0.694	0.173
1994年	3,991,261	2,619,223	31	5	0.545	0.777	0.191
1995年	3,773,367	2,525,339	37	9	0.730	0.981	0.356
1996年	3,559,703	2,479,691	41	5	0.762	1.152	0.202
1997年	3,525,264	2,473,496	49	5	0.900	1.390	0.202
1998年	3,596,665	2,540,713	52	4	0.912	1.446	0.157
1999年	3,596,595	2,542,610	58	6	1.042	1.613	0.236
2000年	3,477,145	2,400,826	63	4	1.140	1.812	0.167
2001年	3,452,607	2,321,662	78	1	1.368	2.259	0.043
2002年	3,475,803	2,308,298	77	5	1.418	2.215	0.217
2003年	3,425,511	2,195,585	79	8	1.548	2.306	0.364
2004年	3,347,350	2,125,791	88	4	1.681	2.629	0.188
2005年	3,291,421	2,029,181	75	3	1.466	2.279	0.148
2006年	3,188,660	1,799,197	82	5	1.744	2.572	0.278
2007年	3,276,597	1,662,953	99	3	2.065	3.021	0.180
2008年	828,003	411,312	26	2	2.259	3.140	0.486

10万人当たりの  
陽性者数(人)

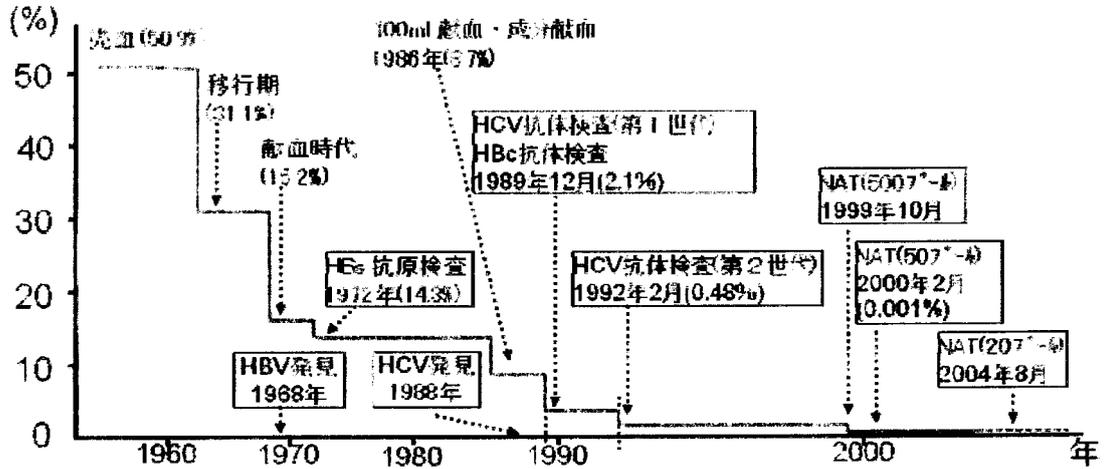
献血者における男女別HIV抗体・核酸増幅検査陽性者数の年次推移  
(対10万人)



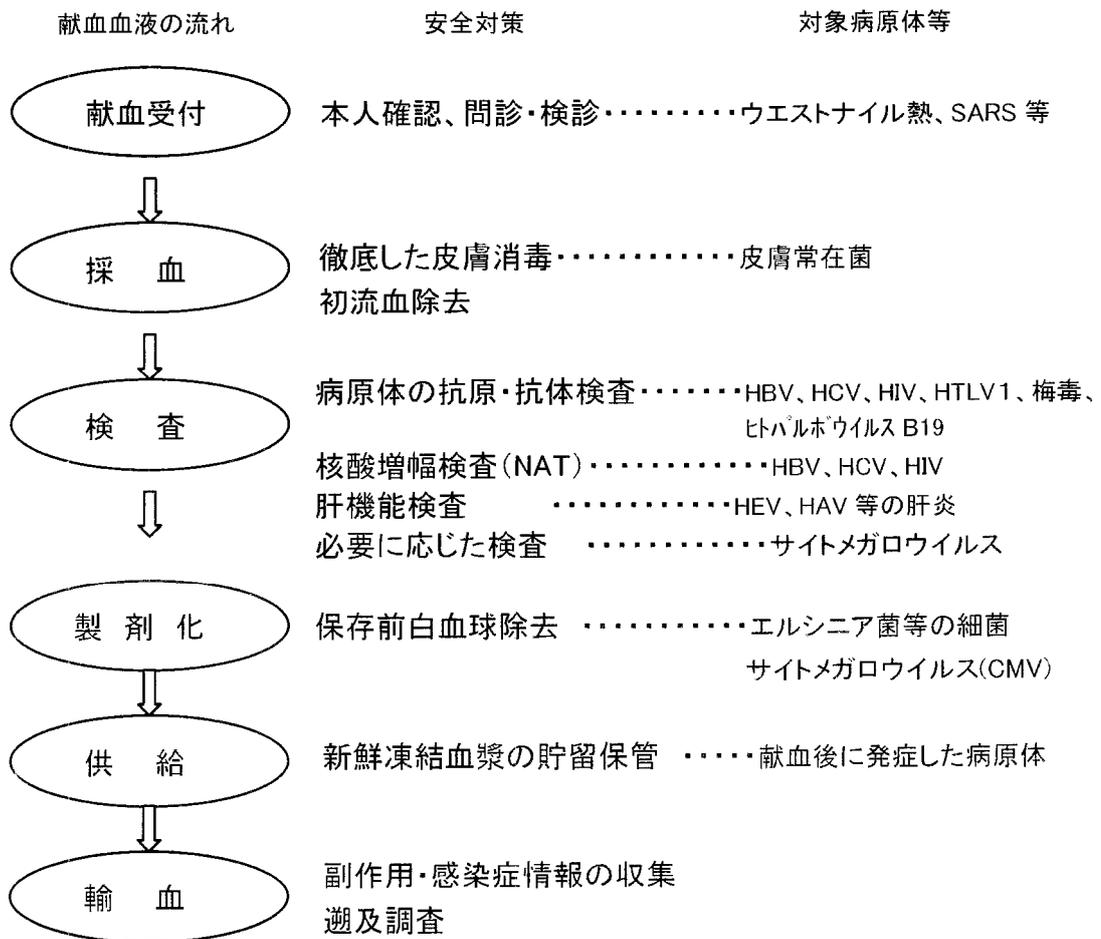


## 輸血用血液製剤の更なる安全性向上に向けて

### 1. 輸血後肝炎発症率の推移



### 2. 輸血用血液製剤の安全対策



3. 安全対策の変遷(平成 11 年 10 月以降)

	受付・問診	検査		製剤		その他	
	海外渡航歴等による 献血制限	スクリーニング NAT	その他	保存前白血球除去	初流血除去	遡及調査	貯留保管*
'00 年 以前		HBV、HCV、HIV の NAT (500 検体プール) (1999 年～)	ALT 検査の実施				
		NAT の精度向上 (50 検体) (2000 年～)					
'03～	帰国後 3 週間					遡及調査	
'04～	帰国後 4 週間	NAT の精度向上 (20 検体)		成分献血由来血小板			
'05～	英国滞在歴者		北海道での HEV-NAT				新鮮凍結血漿の 貯留保管
'06～	プラセンタ注射剤投与者			成分献血由来 新鮮凍結血漿	成分献血由来 血小板		
'07～				全血献血由来の 輸血用血液製剤	全血献血由来の 輸血用血液製剤		
'08～		次世代 NAT への移行	CLEIA 法の感染症検 査への順次移行		成分献血由来 新鮮凍結血漿		
対象とする病原体等							
	新興・再興感染症の病原体 (ウエストナイル熱、SARS 等) 異常プリオン	HBV、HCV、HIV	HBV、HCV、HIV、 HTLV-1、梅毒スピロヘ タ、ヒトパルボウイルス B19、 その他肝炎ウイルス	エルシニア菌等の細 菌、CMV 等 免疫学的副作用 (主に発熱性副作用)	皮膚常在菌	HBV、HCV、 HIV	感染性病原因子 等

\* 貯留保管: 有効期間が採血後 1 年間の新鮮凍結血漿を対象とし、180 日間保管した後に医療機関に供給することにより、期間中に得られる遡及調査等の感染症情報に  
基づく感染リスクの高い血液製剤を除外する安全対策をいう。

4. 日本と諸外国の安全対策と輸血後感染の残存リスク

1) 肝炎ウイルス等

運営主体	NAT 実施項目					プール数	残存リスク	確認症例
	HBV	HCV	HIV	WNV	B19			
日本赤十字社	○	○	○	—	—	20	HBV 7.69 : 1,000,000 HCV 0.09 : 1,000,000 HIV 0.09 : 1,000,000	2000~2006 年の 7 年間 HBV 70(10.00/1 年間) HCV 2(0.29/1 年間) HIV 1(0.14/1 年間)
アメリカ赤十字	—	○	○	○	—	16	HBV 4.88 : 1,000,000 <sup>※3</sup> HCV 0.56 : 1,000,000 <sup>※4</sup> HIV 0.43 : 1,000,000 <sup>※4</sup> WNV 2.86 : 1,000,000 <sup>※10</sup>	2005 年 HCV 2 HIV 1
英国血液サービス	—	○	○ <sup>*1</sup>	○	—	96	HBV 2.20 : 1,000,000 <sup>※5</sup> HCV 0.05 : 1,000,000 <sup>※5</sup> HIV 0.22 : 1,000,000 <sup>※5</sup>	2006 年 ウイルス感染 確認例なし
ドイツ赤十字	○	○	○	—	○	96	HBV 1.00 : 1,000,000 <sup>※6</sup> HCV 0.05 : 1,000,000 <sup>※6</sup> HIV 0.05 : 1,000,000 <sup>※6</sup>	2002~2003 年 HBV 7
フランス血液機構	○ <sup>*2</sup> (海外県)	○	○	—	—	8/24	HBV 1.00 : 1,000,000 <sup>※7</sup> HCV 0.17 : 1,000,000 <sup>※7</sup> HIV 0.26 : 1,000,000 <sup>※7</sup>	2004 年 HBV 1 HCV 1 CMV 1

HBV: B 型肝炎ウイルス、HCV: C 型肝炎ウイルス、HIV: ヒト免疫不全ウイルス、WNV: ウエストナイル熱ウイルス、B19: ヒトパルボウイルス B19  
日赤データは遡及調査及び感染症報告(2000.2~2003.1 の約 4 年間)から 50 プール NAT スクリーニング陰性で個別 NAT 陽性の推計値から算出した。

## 2)細菌等

運営主体	細菌培養 (血小板製剤の有効期間(日数))	残存リスク	確認症例
日本赤十字社*8	— (3)	症例が僅かであるため、リスクの推定は困難 RBC 7年間の供給本数 約 2,356 万本 PLT 7年間の供給本数 約 492 万本	(2000~2006 年の 7 年間) 細菌感染 5 (内 死亡例 2) : 0.71/年 マラリア 1(1994 年)、バベシア 1(1999 年)
アメリカ赤十字*9	○ (5)	米国*10 RBC 細菌感染 1: 40,000~1: 5,000,000 PLT 敗血症 1: 59,000 (single donor) マラリア 1: 1,000,000~5,000,000	(2005 年 アメリカ赤十字) 細菌感染 8(内 死亡例 2)、バベシア 2
英国血液サービス*11	○ (5/7)	欧州(英国、フランス等であるが詳細不明)*10 PLT 敗血症 1:11,000 (プール)  参考) マラリア 11 件 / 10 年	(2006 年) 細菌感染 2
ドイツ赤十字*12	— (5)		(2002~2003 年) 細菌感染 27
フランス血液機構*13	— (5)		(2004 年) 細菌感染 10

血小板期限については、採血日を day = 0 として表記した。 RBC 赤血球製剤、PLT 血小板製剤  
血小板は 20~24°Cで振とうしながら貯蔵するため、細菌が増殖しやすく、有効期間の短いほど、細菌感染事故の危険性は低くなる。

## 5. スクリーニング検査を実施していない病原体

### 1) 肝炎ウイルス

HAV、HEV(ただし、北海道地域限定で調査中)

### 2) その他ウイルス

WNV(都道府県単位規模での NAT スクリーニングを準備中)

SARS、デング熱ウイルス、麻しんウイルス、

鳥インフルエンザ等

### 3) 細菌

皮膚常在菌(初流血除去で感染リスク低減)

エルシニア菌(保存前白血球除去で感染リスク低減)等の細菌

### 4) その他病原体等

プリオン、マラリア、バベシア、トリパノソーマ(シャーガス病)、

リーシュマニア

注) 下線の病原体は不活化効果がある程度、期待できると思われるもの

## 【参考文献】

- \* 1 渡航歴のある供血者に実施。Annual Report 2005(英国血液サービス)
- \* 2 海外県で実施。Rapport d`activite` 2005(フランス血液機構)
- \* 3 Dodd RY, Notari EP 4th, Stramer SL. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion. 2002 Aug;42(8):975-9.
- \* 4 Busch MP, Glynn SA, Stramer SL, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Pappalardo B, Kleinman SH; NHLBI-REDS NAT Study Group. A new strategy for estimating risks of transfusion-transmitted viral infections based on rates of detection of recently infected donors. Transfusion. 2005 feb;45(2):254-64
- \* 5 Handbook of Transfusion Medicine 4th edition(英国血液サービス)
- \* 6 hämotherapie Ausgabe 1/2003(ドイツ赤十字社)
- \* 7 Rapport d`activite` 2005(フランス血液機構)
- \* 8 日本赤十字社社内資料
- \* 9 ABC Newsletter. 2007 Apr 13.  
アメリカ赤十字社社内資料
- \* 10 Harvey G. Klein, David Anderson, Marie-Josée Bernardi, Ritchard Cable, William Carey, Jeffrey S. Hoch, Nancy Robitaille, Marco L.A. Sivilotti, and Fiona Smill ; Pathogen inactivation : making decision about new technologies , Report of a consensus conference. Transfusion. 2007,dec;47(12): 2338-2347,
- \* 11 SHOT(serious hazards of transfusion), ANNUAL REPORT 2006
- \* 12 Haemovigilance in France : annual report (2004)
- \* 13 Vox Sanguinis Volume 90 Issue 3 Page 207-241, April 2006

1. 感染性因子の不活化技術評価

輸血用血液製剤の不活化技術について

化学物質を用いた感染性因子（ウイルス・細菌・原虫等）の不活化技術とは、化学物質に一定波長の光を照射する時に発生する活性酸素による感染性因子の核酸の破壊、または感染性因子の核酸に化学物質が直接結合することにより、感染性因子の複製を阻害し、死滅させる技術をいう。薬剤を用いずに遠紫外線（UVC）照射のみで病原体を不活化する技術が開発されつつある。

感染性因子不活化技術のうち、一部の諸外国で製造承認されているのは3種類（メチレンブルー、アモトサレン（S-59）、リボフラビン）であり、それぞれの特性により、血漿又は血小板製剤の不活化が可能である。赤血球製剤に対する不活化技術は開発途上にあり、臨床に応用できるものはない。しかし、どの技術も一つの方法であらゆる感染性因子を不活化できるものではない。

1) 不活化技術の概要

不活化技術	基本仕様	血漿製剤	血小板製剤	赤血球製剤
メチレンブルー	作用機序	核酸破壊	/	/
	照射光の波長	可視光		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部原虫等		
	開発メーカー	マコファルマ社(仏)		
	容量規格(mL)	200~315		
リボフラビン	作用機序	核酸破壊		/
	照射光の波長	近紫外線		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部細菌、原虫等		
	開発メーカー	ナヴィガント社(米)		
	容量規格(mL)	170~360	170~360(10単位以上)	
アモトサレン	作用機序	核酸との結合		/
	照射光の波長	近紫外線		
	不活化が有効とされる病原体	エンペローウイルス、一部細菌、原虫等		
	開発メーカー	シーラス社(米)		
	容量規格(mL)	400~650	255~325(15~20単位以上)	
イナクチン S303等	開発状況	/		前臨床開発段階

2) その他の血小板製剤の不活化技術

ドイツで開発中の UVC 照射のみによる不活化技術について情報収集中であり、CE-Mark 取得後に日本赤十字社による評価予定  
同法により 1 分間の UVC 照射で広範囲の病原体を不活化できると公表されている。

3) 感染性因子不活化効果

開発メーカー及び日本赤十字社による評価 ( 別添 1 )

4) 凝固因子活性及び血小板等に及ぼす影響

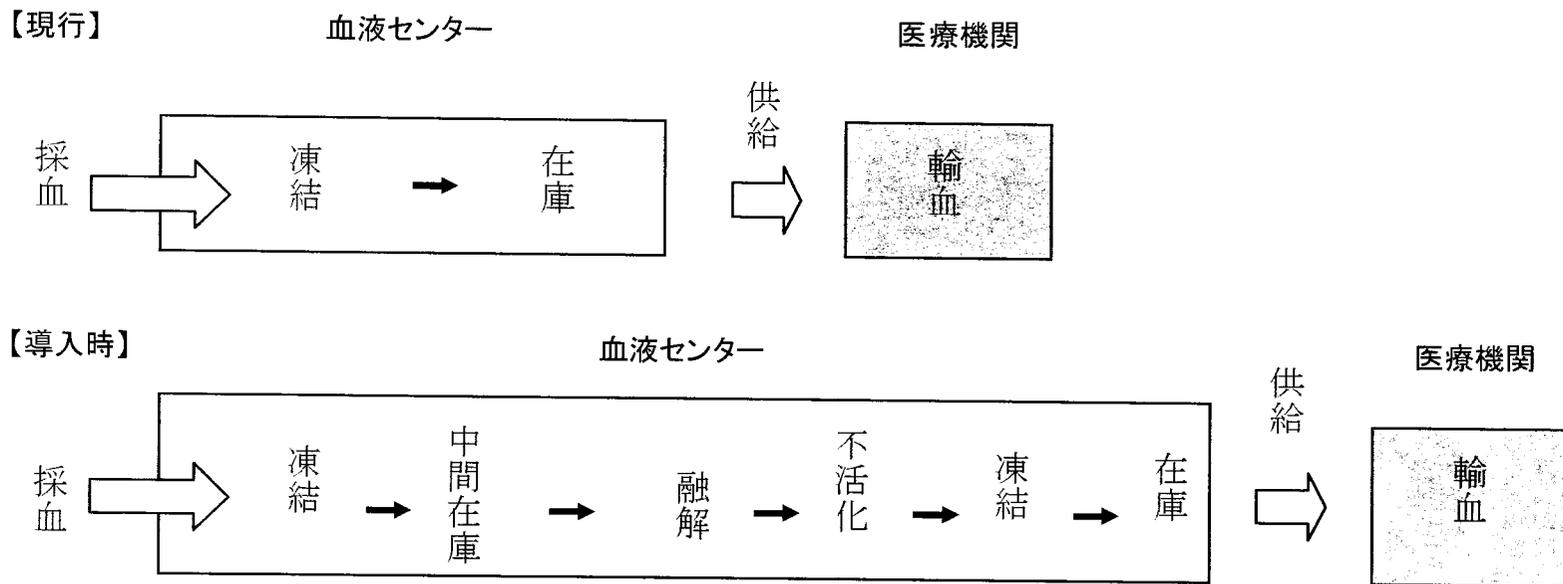
開発メーカー及び日本赤十字社による評価 ( 別添 2 )

5) 感染性因子が不活化された製剤の安全性 ( 別添 3 )

開発メーカーからの情報

6) 諸外国における不活化技術の導入状況 ( 別添 4 )

7) 血漿製剤への不活化技術導入時における実作業について



【導入時の製造体制】 年間新鮮凍結血漿製造量 20万L(95万本)、1本の容量 210mL、一日あたりの製造本数 約4,000本



製造規模	処理能力：8本／時間／台
500本／日の血液センター	9台
	処理時間：7時間
1,000本／日の血液センター	18台
	処理時間：7時間

## 2. 不活化技術導入に際しての論点の整理

- (1) 不活化効果
- (2) 製剤への影響
- (3) 製剤の安全性
- (4) 実作業への影響
- (5) 全国一律導入と段階的導入

## 1. 感染性因子不活化効果

## 1) 論文報告(各開発メーカー資料)による評価の概要

不活化技術 感染性因子		メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン
		血漿	血小板	血小板
ウイルス	HIV	>5.5	>4.4	>6.0
	HBV	>4.9	—	>5.5
	HCV	>6.2(BVDV)	—	>4.5
	HPV B19	>4.0	—	—
	WNV	>6.5	>5.1	—
	SARS	—	—	—
	HAV	0.0	—	—
細菌	<i>S.epidermidis</i>	—	>4.1	>6.6
	<i>S.aureus</i>	—	>3.5	>6.5
	<i>MRSA</i>	—	>4.9	—
	<i>Y.enterocolitica</i>	—	—	>5.9
原虫	<i>T.Pallidum</i>	—	—	>6.8
	<i>Leishmania</i>	—	>5.0	>5.2
	<i>P.falciparum</i>	—	—	>7.0
	<i>T.cruzi.</i>	—	—	>5.3

— : データなし

## 1. 凝固因子活性及び血小板等に及ぼす影響

## 1) 凝固因子活性

凝固因子活性の低下率 20%以下(青色)

30%以下(黄色)

40%以下(桃色)

## ① メチレンブルー

パラメーター	正常血漿 凝固因子 活性参考値	A(n=10)	B(n=10)	C(n=10)	D(n=10)
		未処理	MB 処理血漿	MB 処理血漿 -30°C 6ヶ月保存	未処理血漿 -30°C 6ヶ月保存
Fibrinogen(g/L)	2-4	3.03	2.36	2.04	2.94
Factor V(%)	70-120	105.7	96.4	83.2	89.5
FvWAg(%)	60-150	143.6	122.2	128.0	130.3
activity(%)	60-150	143.6	138.6	84.0	87.4
Factor VIII(%)	60-150	114.0	86.1	76.1	101.1
Factor IX(%)	60-150	99.2	85.7	86.0	98.6
Factor X I (%)	60-140	85.5	65.7	64.4	86.7
Protein C(%)	70-140	120.7	112.6	103.0	108.4
Protein S(%)	70-140	83.8	81.4	71.2	81.6
ATⅢ(%)	80-120	105.8	93.9	101.9	104.4
C3a(mg/L)	100-400	124.2	124.0	143.1	146.8
C5a(μg/L)	0.9-15.4	7.5	10.9	23.9	15.1

マコファルマ社資料による

## ②リボフラビン

パラメーター	正常血漿凝固 因子活性 参考値	コントロール 新鮮血漿 平均(Min.-Max.)	コントロール 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)	リボフラビン処理 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)	リボフラビン処理 新鮮凍結血漿 平均(Min.-Max.)
Fibrinogen (mg/dL)	145-385	304 (217-349)	315 (213-401)	229 (162-276) (76%)	236 (164-284) (75%)
Fibrinogen (mg/dL)	145-385	364 (302-426)	362 (298-432)	315 (266-374) (87%)	316 (266-368) (87%)
F II (I.U./mL)	0.65-1.54	0.93 (0.78-1.00)	0.99 (0.81-1.17)	0.78 (0.69-0.84) (84%)	0.79 (0.68-0.85) (80%)
F V (I.U./mL)	0.54-1.45	1.06 (0.97-1.24)	1.14 (0.96-1.38)	0.79 (0.65-0.94) (74%)	0.84 (0.76-0.92) (74%)
F VII (I.U./mL)	0.62-1.65	1.00 (0.70-1.19)	1.05 (0.72-1.32)	0.91 (0.62-1.08) (91%)	0.92 (0.62-1.09) (88%)
F VIII (I.U./mL)	0.45-1.68	1.01 (0.58-1.69)	0.94 (0.54-1.70)	0.65 (0.32-1.15) (64%)	0.60 (0.27-1.13) (64%)
F IX (I.U./mL)	0.45-1.48	0.94 (0.69-1.12)	0.91 (0.63-1.16)	0.73 (0.51-0.89) (78%)	0.76 (0.53-0.88) (83%)
F X (I.U./mL)	0.68-1.48	0.97 (0.78-1.20)	1.03 (0.79-1.20)	0.78 (0.64-0.94) (81%)	0.81 (0.67-0.96) (78%)
F VIII (I.U./mL)	0.45-1.68	1.02 (0.58-1.69)	0.94 (0.54-1.70)	0.65 (0.32-1.15) (64%)	0.60 (0.27-1.13) (64%)

ガンプロ社資料による

## ③ アモトサレン(商品名:インターセプト)

パラメータ	正常血漿 凝固因子 活性参考値	アモトサレン未処 理血漿	アモトサレン処理 血漿	アモトサレン処理 前後の活性比較
PT(n=14)	11.1-13.5 秒	11.2±0.3 秒	11.6±0.3 秒	1.0±0.1 秒
APTT(n=14)	23.0-35.0 秒	26.8±1.4 秒	29.1±1.7 秒	4.3±1.8 秒
Fibrinogen (n=91)	167-379mg/dL	290±40 mg/dL	209±36 mg/dL	72±5%
FⅡ (n=59)	71-127U/ dL	96±11IU/ dL	85±11IU/ dL	88±4%
FⅤ (n=91)	77-153U/ dL	130±23IU/ dL	119±19IU/ dL	92±7%
FⅦ(n=91)	58-166U/ dL	123±32IU/ dL	95±20IU/ dL	78±6%
FⅧ(n=91)	67-235U/ dL	157±35IU/ dL	115±28IU/ dL	73±7%
FⅨ(n=91)	63-143U/ dL	108±21IU/ dL	88±16IU/ dL	82±4%
FⅩ (n=59)	66-134U/ dL	100±13IU/ dL	86±11IU/ dL	86±3%
FⅩ I (n=91)	62-142U/ dL	130±22IU/ dL	87±18IU/ dL	86±5%
FⅩⅢ (n=26)	—	110±11IU/ dL	102±10IU/ dL	93±3%
vWF(n=12)	—	114±44IU/ dL	111±41IU/ dL	97±8%

Y.Singh, et al ; Transfusion 46;1168:2006

## 2. 血小板機能に対する影響

## 1) リボフラビン

パラメーター	単位	コントロール 血小板 (N = 20)	リボフラビン処理 血小板 (N = 30)
pH (22°C)	NA	7.48 ± 0.06	7.13 ± 0.13
乳酸発生率	mmol/10 <sup>12</sup> cells/hr	0.032 ± 0.006	0.056 ± 0.012
グルコース消費率	mmol/10 <sup>12</sup> cells/hr	0.019 ± 0.004	0.033 ± 0.007
pO <sub>2</sub>	mm Hg	54 ± 15	38 ± 2
pCO <sub>2</sub>	mm Hg	26 ± 3	28 ± 2
P-セレクチン	%	17.9 ± 7.0	41.7 ± 15.1
スワーリング	—	3 ± 0	2.9 ± 0.6
%HSR	%	72.3 ± 10.9	72.3 ± 8.3
Morphology score	—	254 ± 20	270 ± 27
血小板濃度	10 <sup>3</sup> /μl	1662 ± 107	1395 ± 106
総血小板数	× 10 <sup>11</sup>	4.5 ± 0.2	3.9 ± 0.3

ガンプロ社資料による

## 2) アモトサレン \*被検試料と対照との有意差 p ≤ 0.05 Student paired t-test (桃色)

パラメーター	保存 5 日目 (平均 ± 標準偏差)	
	コントロール対照群 (N = 6)	アモトサレン処理群 (N = 6)
pH (37°C)	6.94 ± 0.12*	6.80 ± 0.07
乳酸 (mM)	10.5 ± 2.1	11.3 ± 1.7
グルコース (mM)	3.6 ± 1.7	2.5 ± 0.8
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	40.9 ± 11.2*	69.9 ± 22.5
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	29.9 ± 2.9*	24.2 ± 3.3
P-セレクチン (発現率 %)	31.0 ± 4.9*	51.7 ± 7.0
%HSR	58.5 ± 5.6	58.8 ± 10.1
形状変化の程度 (ESC %)	14.6 ± 3.8*	9.7 ± 2.4
ATP (nmol/10 <sup>8</sup> 血小板)	5.2 ± 1.1*	4.6 ± 0.8
LDH 放出 (融解率%)	3.0 ± 0.6*	7.0 ± 2.1
Morphology score (0-400)	299 ± 14*	286 ± 17
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	6.3 ± 1.0*	3.7 ± 0.6
総血小板数 (× 10 <sup>11</sup> /単位)	4.1 ± 0.5*	3.7 ± 0.5

シーラス社申請資料による

被検血小板: アフェレーシス採血・16 時間 CAD 処理済

安全性試験(前臨床試験)の結果

不活化技術名 試験項目	メチレンブルー <sup>1)</sup>	リボフラビン <sup>1)</sup>	アモトサレン <sup>1)2)</sup>
急性毒性	陰性	陰性	陰性
慢性毒性	陰性	陰性	陰性
遺伝毒性	陰性	陰性	陰性
細胞毒性	陰性	陰性	陰性
生殖毒性	陰性	陰性	陰性
発がん性試験	陰性	陰性 <sup>3)</sup>	陰性
Neoantigenicity	— <sup>4)</sup>	陰性	陰性

1)メーカー承認申請資料による

2)Toxicity Profile Riboflavin & its derivatives (2<sup>nd</sup>.ed)BIBRA 1990

3)Lily Lin et al , Transfusion 45 ;1610 :2005

4)現時点で neoantigenicity に関する情報はない。