

諸外国における感染性因子不活化技術(S/D処理、メチレンブルー・リボフラビン・アモトサレン)の製造承認及び導入の状況

血漿の不活化については、欧州においてメチレンブルーを中心として、導入が進んでいる国もあるが、全ての血漿製剤に不活化を実施しているのは、ごく一部の国である。また、これらの国においては、有償採血であることや、輸血用血漿製剤の使用量が我が国と比較して、1/3～2/3と少ないなど、実施しやすい状況がある。

一方、血小板の不活化については、感染症が蔓延している地域における導入や国によっては一部試行的に導入しているところもあるが、様々な技術が開発されているところであり、一つの技術を全国的に導入すると決定している国は今のところないと聞いている。

また、多くの感染症が蔓延している国においては、NATなど高額な検査を実施できない場合もあり、広範な病原体に対して有効な不活化技術のみ導入しようとする場合もある。

	製造承認の有無	導入状況	備考
米国	不活化技術に対する承認はない	導入を検討中	様々な血液銀行による有償採血であるので、採血量の増加にも対応が可能。血漿に対する不活化技術の導入の動向はない。 新興・輸入感染症と血小板製剤に多発する細菌感染の対策として、血小板の不活化の導入を検討中。不活化血小板の承認申請審査中。 千人当たりの血漿使用量は日本の三分の二程度。
フランス 25	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、60%がプールした後にS/D処理、40%がメチレンブルーにより不活化処理をされている。 血小板に対する不活化については、インド洋、カリブ諸島、南米の三つの海外県や本国の5センターでアモトサレンやリボフラビンによる処理を導入している。	フランス血液機構は、献血により採血している。 熱帯地域の海外県における感染症発生のリスクがあり、その影響で本国においても、血漿や血小板の不活化対策に取り組む必要性が高い。 千人当たりの血漿使用量は日本の三分の一程度。
ドイツ	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、今年1月からメチレンブルーによる不活化製剤を順次導入する方針。 血小板の不活化については、未導入。	ドイツ赤十字が輸血の8割を実施。 血小板の不活化として、ドイツ赤十字はアモトサレンの使用はしておらず、薬剤を用いない不活化技術(UVC)を開発中。アモトサレンを評価する計画もある。 ドイツの血漿は、有償採血のため、採血量の増加にも対応が可能。 千人当たりの血漿使用量は日本とほぼ同じ。
イギリス	メチレンブルーによる血漿の不活化	血漿については、小児を対象に、メチレンブルーによる不活化製剤を供給。 血小板に対する導入は行っていない。	英国の国営血液サービスは、米国で有償で採血された血漿を輸入している。 感染症のリスクを考慮して、1996年以降に誕生した子供の輸血に使用する際には、メチレンブルーによる不活化を実施している。 千人当たりの血漿使用量は日本の二分の一程度。
ベルギー	メチレンブルーによる血漿の不活化	2004年メチレンブルーによる血漿の不活化を導入	アモトサレン及びリボフラビンによる血小板の評価試験中 アモトサレン承認申請中

別添4

	製造承認の有無	導入状況	備考
ルクセンブルク	メチレンブルーによる血漿の不活化	メチレンブルーによる血漿の不活化を導入	
カナダ	不活化技術に対する承認はない	未導入	メチレンブルー不活化血漿の導入を検討中
スイス	不活化技術に対する承認はない	今年から、25%の血漿に対してSD処理をして供給 血小板については未導入	アモトサレンによる血小板不活化承認申請中
オランダ	不活化技術に対する承認はない	未導入	
ノルウェー	アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センター・院内血液銀行でのみ導入	
スペイン	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
イタリア	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
ギリシア	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
ロシア	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	モスクワ市内の血液センターで導入
マレーシア	アモトサレンによる血小板の不活化	一部センターで小児対象に導入	
シンガポール	不活化技術に対する承認はない	未導入	メチレンブルーによる血漿不活化承認申請中 アモトサレン評価試験中
韓国	不活化技術に対する承認はない	未導入	

* EU各国では、リポフラビンによる血小板不活化は原則導入可能

以上、日本赤十字社・血液製剤調査機構が知り得た情報を基に作成

2008年1月現在

不活化技術導入に係る論点(案)

平成20年5月23日

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

論 点

- 1) 輸血感染症のリスクの現状
- 2) 不活化効果
- 3) 処理された製剤への影響
- 4) 製剤の安全性
- 5) 実作業への影響
- 6) 全国一律導入か段階的導入か

輸血感染症のリスクの現状(1)

対100万人献血当たり

運血機関	HBV	HCV	HIV
日本赤十字社	7.69	0.09	0.09
アメリカ赤十字	4.88	0.56	0.43
英国血液サービス	2.20	0.05	0.22
ドイツ赤十字	1.00	0.05	0.05
フランス血液機構	1.00	0.17	0.26

日赤データは遡及調査及び感染症報告から50フルNAT陰性で個別NAT陽性の推計値から算出した。運営主体により残存リスクの算出法が異なる。

輸血感染症のリスクの現状(2)

- 血小板製剤における初流血除去効果

	除去前	除去後
全ての細菌	0.211	0.095
アクネ菌除く	0.075*	0.025*

輸血感染症のリスクの現状(3)

—FFPの貯留保管の効果—

FFP輸血による感染症例数

[6ヶ月貯留保管済みFFPの供給…2005年8月より]

- 供給開始前 2003年8月～2005年7月(2年間)
8例
- 供給開始後 2005年8月～2007年7月(2年間)
2例

輸血感染症のリスクの現状(4)

- スクリーニングしていない病原体
海外渡航歴及び問診・検診による献血の見合わせ措置
 - 1) 肝炎ウイルス
HAV、HEV(北海道で調査中)
 - 2) その他ウイルス等
WNV、SARS、デング熱ウイルス、鳥インフルエンザ
 - 3) 細菌
皮膚常在菌(初流血除去でリスク低減化)
エルシニア菌(白血球除去でリスク低減化)
 - 4) その他
マラリア(1件)、バベシア(1件)、トリパノゾーマ(シャーガス病)、
リーシュマニア

不活化技術導入検討の対象とする病原体

1. HBV、HCV、HIV感染の更なる予防
2. 細菌感染(特に血小板製剤)の更なる予防
3. 未知を含めた輸入感染症の更なる予防

不活化技術の導入に求められる条件

- 高い不活化能
- 広いスペクトラム……ウイルス、細菌(Gram+、Gram-)
リケッチア、寄生虫、白血球
- 血液成分の本来の機能を損なわない…十分な輸血効果
- 高い安全性……急性毒性、慢性毒性、変異原性、発癌性、
催奇形性、生殖毒性、光毒性等
- 実用化が可能……大量・短時間の処理が可能、コストの上
昇が許容範囲であること

不活化法の種類と適応製剤

	化合物添加	光照射	PC	FFP	RBC
アモトサレン	○	○	○	○	
S-303	○				開発中
リボフラビン	○	○	○	○	
UV-C		○	開発中		
メチレン・ブルー	○	○		○	
S/D	○			○	
日赤供給数 (万本)			70	120	330

実用化済

不活化効果

- ウイルス

一般的に

エンベロープ・ウイルスには効果的

ノンエンベロープ・ウイルスには効果が弱いかない

高濃度の病原体については評価されていない

- 細菌

標準菌株には総じて効果的(芽胞菌には弱い)

全ての臨床菌株にも効果的かどうかは不明

製剤への影響(1)

輸血用血液製剤としての基本的品質

- 輸血用血液製剤の本来の生理活性を損なわず、輸血による効果が維持されること。
- HLAタイピング試験、交差適合試験、直接抗グロブリン試験等に影響を及ぼさないこと。

製剤への影響(2)

血漿製剤の容量変化

- アモトサレン: 水溶液加、薬剤除去工程あり
- メチレンブルー: 粉末加、薬剤除去フィルターあり
- リボフラビン: 水溶液加、薬剤除去必要なし

製剤への影響(3)

- 血漿
凝固因子活性の低下
20-30%低下
- 血小板
血小板回収率の低下
3~10%低下

現行の臨床使用では影響は少ないかもしれないが、急性大量出血(フィブリノゲン低下)や厳密な適応を行っているところでは必要量の増加

製剤の安全性(1)

- 急性毒性、慢性毒性、(光毒性)
- 長期反復投与による毒性
- アレルギー反応
- 核酸を修飾する方法
 - 〔 遺伝子変異原性
発癌性
催奇形性 〕
- 妊婦、胎児、新生児に対する安全性

製剤の安全性(2)

臨床治験の限界

- ・ 慢性毒性、変異原性、催奇形性、発癌性等
- ・ 種々の薬剤との相互作用
- ・ 頻回投与例
- ・ 新生児、乳児、妊婦への安全性

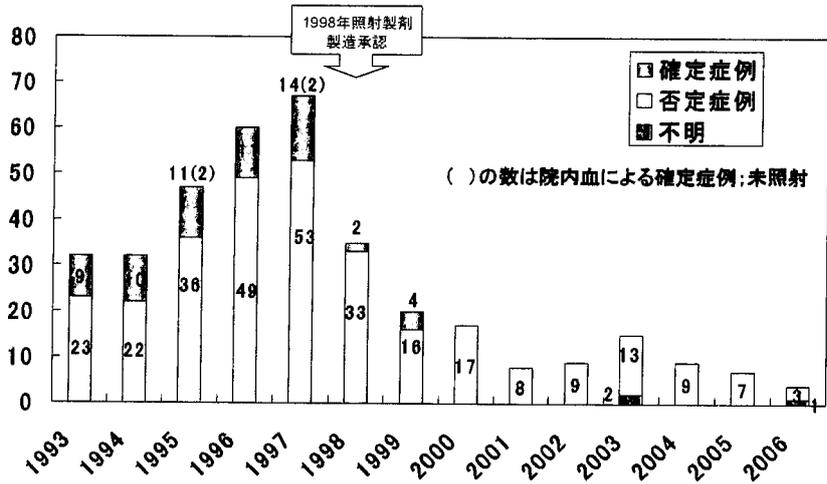
GPSP(市販後臨床試験)実施の重要性

製剤の安全性(3)

MB	400万本の使用実績で副作用はないと言われている。
VB2	ビタミンなので安全性高い。
S59	10万本の使用実績では重篤副作用なし。FDAが指摘した肺障害は欧州での臨床使用では増加なし。
UVC	不活化剤不要で安全性高い 血液成分の機能障害の程度についての情報不足

製剤の安全性(4)

輸血後GVHDの疑いとして医療機関から報告された数と解析結果



* 不明の3例については、GVHDの臨床症状は認められているが、日赤血は否定され、BMT又は院内血の使用が確認されている症例である。

不活化技術導入に際して

- 極めてまれになった輸血後感染症あるいは新興・再興感染症への予防的対応のために導入に当たっては、

⇒ 安全性を一義的に評価して選択すべき

作業工程と実作業への影響(1)

- ・対象血液の規格が限定されている
- ・置換血小板の作成には新たな成分採血装置が必要
- ・方法により血小板製剤の供給時間が半日遅れる
- ・凍結血漿については一度融解後の処理、再凍結が必要

作業工程と実作業への影響(2)

- ・製剤容量規格の整理 ⇒ 規格の一本化
- 1) 血漿容量 (現状120、240、450ml)
 - MB : 240、450mLはOK
 - S59 : 450mLのみ
- 2) 血小板単位数(容量)
 - VB2 : 10単位以上 (170~360mL)
 - S59 : 15単位以上 (255~325mL)
(高単位採取可能な献血者に限定)

作業工程と実作業への影響(3)

- ・ 血小板採血装置の基盤整備が絶対条件
 - ヘモネティクス 67%(血漿除去可能、評価中)
 - ガンブロ 10%(血漿除去可能)
 - テルモ 23%(技術未開発)
 - 保有台数 1963台

不活化工程での血漿除去必要(次世代VB2も)
⇒ 原料血漿確保増加のメリット

その他期待される効果

- ・ 血漿をadditive solutionで置換する方法の場合
 - 原料血漿確保量の増加が見込まれる
 - 血小板製剤輸血による副作用が減少する可能性がある
- ・ 血小板製剤の有効期限延長
 - 品質の変化とのバランスをみる必要がある
- ・ 中止できる工程があるか
 - 放射線照射、NAT、海外渡航歴制限等
 - 海外で工程を省いているところはない。

対象製剤の優先順位

- 製剤別の感染リスク
 - 1)スクリーニングしている病原体のリスクは同等
HBV、HCV、HIV
 - 2)新興・再興感染症の病原体のリスクも同等
 - ①血小板 細菌感染(肺炎球菌、黄色ぶどう球菌)……発症すれば重篤・死亡
 - ②血漿 6ヶ月の貯留保管…… パンデミックの場合は6ヶ月前の製剤は安全
 - ③赤血球 技術開発中

輸血用血液製剤における不活化技術の導入について

1. 日本赤十字社の安全対策と不活化技術の検討

- 1) 平成 15 年に献血受付から市販後にわたる 8 項目の総合的な安全対策を掲げて、順次導入を図ってきた。その中の一つとして「不活化技術の検討」を掲げ実施可能な方法による評価及び情報収集を行ってきた。
- 2) 8 項目の安全対策として、既に導入した対策（①本人確認の実施、②遡及調査、③新鮮凍結血漿の貯留保管、④NAT の精度向上、⑤輸血後感染症の全数調査、⑥ HEV の疫学調査、⑦保存前白血球除去及び初流血除去）後の残存リスク及び感染症報告等の評価し、不活化技術を導入している諸外国の使用実績、開発中の方法についての情報と合わせて、今後の方針について国をはじめ関係者と広く協議する予定としていた。
- 3) メチレンブルー、リボフラビン及びアモトサレンについては、不活化キットを入手し代表的なウイルス及び細菌の不活化能、血液成分の品質への影響、不活化技術の操作性及び製造工程への影響及び安定供給への影響を評価してきた。
- 4) 安全性に係る情報については、開発メーカーから毒性試験結果、臨床試験結果及び市販後調査の情報収集を行い慎重に評価してきた。
- 5) 開発中の血小板製剤に対する紫外線 C 照射単独による不活化技術及び新たなリボフラビン処理についても、開発メーカー及び研究者から情報収集している。

2. 不活化技術導入に際しての留意点

- 1) 不活化技術は未だ開発途上である。
- 2) 不活化技術は一部の技術を除いて血液製剤に薬剤を添加して処理することから、不活化技術自体の安全性が問題となる。
- 3) 不活化処理により製剤の品質（凝固因子活性、血小板機能等）が多少なりとも損なわれる。
- 4) 技術の開発メーカーが承認を取得している処理製剤の容量規格に制限があり、我が国の献血状況や現行の輸血療法と合致しない点があり、安定供給するためには、現行の容量規格の整理及び開発メーカー側の容量規格変更が必要である。
- 5) 不活化キットの安定供給及び照射装置等の保守管理体制の整備を十分に勘案することが重要である。
- 6) 施設・機器の整備及び実運用に膨大なコストが掛かると考えられる。

【輸血用血液製剤と不活化技術の開発状況】

不活化技術	製剤 赤血球製剤	血小板製剤		血漿製剤	
		10 単位 (200mL)	15 単位以上 (250mL)	400mL 由来 (240mL)	成分由来 (450mL)
メチレンブルー	×	×	×	○	○
リボフラビン	×	○	○	○	×
アモトサレン	×	×	○	×	○
紫外線C	×	情報なし	情報なし	×	×

3. 病原体の不活化技術に対する評価

不活化技術の開発メーカーから情報を収集すると同時に、得られた情報の信憑性について、現時点で応用可能な不活化技術であるメチレンブルー（MB）、リボフラビン（VB2）及びアモトサレン（S59）に対して、安全性に関する試験を除いた次の事項について確認・評価した。

なお、紫外線C単独照射等の技術については、今後の検討予定である。

1) 病原体への不活化効果

(1) ウイルスの不活化

VSV (vesicular stomatitis virus) エンベロープがあるウイルスの代表
EMCV (encephalomyocarditis virus) エンベロープがないウイルスの代表

①メチレンブルー（MB） [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量(pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	350,000	40	3.9
	2	250,000	170	3.2
	3	400,000	450	2.9
EMCV	1	190,000	230,000	-0.1
	2	550,000	600,000	0.0
	3	750,000	400,000	0.3

MBは血小板製剤には適用できない。

②リボフラビン（VB2） [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量(pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	350,000	<5	>4.8
	2	500,000	<5	>5.0
	3	450,000	<5	>5.0
EMCV	1	2,000	5	2.6
	2	390,000	400	3.0
	3	800,000	400	3.3

リボフラビン (VB2) [血小板製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	1100,000	<5	>5.3
	2	800,000	<5	>5.2
	3	700,000	<5	>5.1
EMCV	1	450,000	600	2.9
	2	200,000	300	2.8
	3	600,000	850	2.8

③アモトサレン (S59) [血漿製剤]

ウイルス	検体No.	ウイルス量 (pfu/mL)		不活化率 (log)
		処理前	処理後	
VSV	1	450,000	6,500	1.8
	2	700,000	15,000	1.7
	3	550,000	3,200	2.2
EMCV	1	200,000	170,000	0.1
	2	150,000	120,000	0.1
	3	250,000	170,000	0.2

アモトサレン (S59) [血小板製剤]

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	
VSV	1	4倍未満	600000	0.5	6.1
	2	16倍	850000	0	>6.2
	3	4倍	110000	1	5.0
EMCV	1	32倍	39000	5000	0.9
	2	16倍	150000	160000	0
	3	4倍未満	140000	29000	0.7

[病原体への不活化効果について]

不活化技術の開発メーカーからの情報通り広範囲のウイルスに有効であるが、ウイルスの種類や量などにより効果に限界があることも周知される必要がある。

- 1) エンベロープウイルスには概ね有効であるが、ウイルス濃度が最高となる時期の不活化効果は担保されていない(多くは 10^6 の減少すなわち 10^6 copies/bag = 10^4 copies/mL までしか担保されていない。なお、分画製剤は複数の不活化法により 10^9 以上の低減を担保している。)
- 2) HAV, B19 等のノンエンベロープウイルスのモデルウイルスである EMCV に対する不活化効果は、いずれの方法でも低いですが、リボフラビンが最も高く、次いで、メチレンブルー、アモトサレンの順であった。
- 3) アモトサレンは血漿を保存液で置換した血小板製剤に比して、血漿製剤ではウイルス不活化能が弱い結果であった。

(2) 細菌の不活化

Serratia marcescens (ATCC14756)

Staphylococcus epidermidis (ATCC14990、ATCC12228)

①メチレンブルー (MB) は血漿製剤が対象であることから細菌に対する不活化効果は評価していない。

②リボフラビン (VB2) [血小板製剤]

(低濃度添加試験) 単位 cfu/mL

細菌種類	検体	処理前	不活化処理後				
			処理直後	2日目	3日目	4日目	5日目
<i>S. marcescens</i> (ATCC14756)	①	1.3×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	2.0×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	③	6.4×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>S. epidermidis</i> (ATCC14990)	①	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	1.0×10^2	陰性	陰性	6.0×10^6	1.0×10^8	3.6×10^8
	③	2.2×10^2	陰性	陰性	2.6×10^7	1.0×10^8	2.3×10^8
	①*	1.2×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②*	1.6×10^2	陰性	陰性	1.8×10^4	3.4×10^8	6.2×10^8
	③*	1.2×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
<i>S. epidermidis</i> (ATCC12228)	①	1.0×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	②	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
	③	1.1×10^2	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

*再試験

(高濃度添加試験) 単位 cfu/mL

細菌種類	検体	処理前	不活化処理後				
			処理直後	2日目	3日目	4日目	5日目
<i>S. marcescens</i> (ATCC14756)	①	1.5×10^6	4.5×10^2	8.5×10^7	9.3×10^8	2.1×10^9	3.0×10^9
	②	4.0×10^6	6.9×10^2	7.9×10^8	1.5×10^9	1.8×10^9	1.2×10^9
	③	5.6×10^6	1.1×10^2	5.1×10^8	9.8×10^8	2.0×10^9	2.2×10^9
<i>S. epidermidis</i> (ATCC14990)	①	1.1×10^6	10	5.0×10^5	4.5×10^8	6.2×10^8	5.5×10^8
	②	1.1×10^6	1.5×10^3	2.1×10^7	5.2×10^8	6.9×10^8	7.1×10^8
	③	2.1×10^6	80	1.3×10^6	6.6×10^7	2.2×10^8	2.8×10^8

③アモトサレン (S59) [血小板製剤]

(低濃度添加試験) *S. marcescens* (ATCC14756)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後				
	接種後菌濃度 $\times 10^2$ cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 $\times 10^2$ cfu/mL	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
#10	1.05	0.95	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#11	0.4	0.4	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#12	0.95	0.9	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

(高濃度添加試験) *S. marcescens* (JMC1239)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後
	接種後菌濃度 cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 cfu/mL	菌数
#4	5×10^4	4×10^3	陰性
#5	5×10^3	5×10^3	陰性
#6	4×10^5	1.5×10^4	陰性

(低濃度添加試験) *S. epidermidis* (ATCC14990)

検体No.	不活化処理前		不活化処理後				
	接種後菌濃度 $\times 10^3$ cfu/mL	S-59 添加後菌濃度 $\times 10^3$ cfu/mL	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目
#7	1.455	1.42	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#8	1.395	1.345	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性
#9	1.39	1.35	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性

【追加データ】

血小板製剤による敗血症は7年間に2例で諸外国に比して少ない。これは、問診、徹底した皮膚消毒に加え、有効期間が短いことが安全対策上の効果として大きい。ただし、発症例の転帰は死亡であった。

血小板製剤を対象に初流血除去導入の効果について培養試験で評価した結果、下表のごとく細菌の混入率は半減していた。

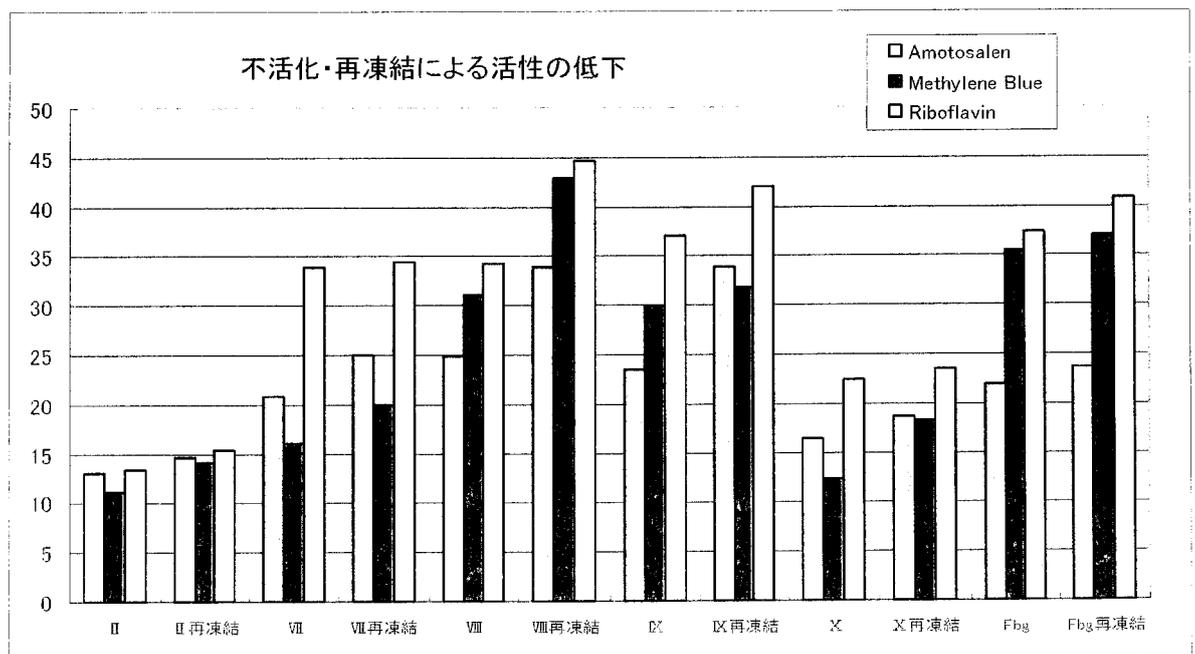
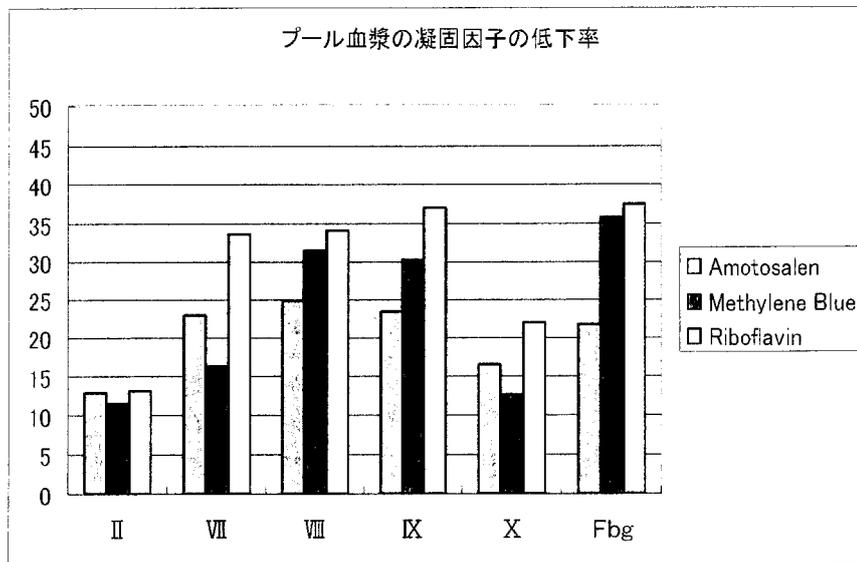
血小板製剤における細菌混入率

	初流血除去導入前	初流血除去導入後
全ての細菌	0.211%	0.095%
アクネ菌を除く細菌	0.075%	0.025%

- 1) 一般に、細菌については広範囲に不活化できるが、芽胞菌に対する不活化効果は低いといわれている。
- 2) アモトサレンは2種類の細菌への不活化ができたが、リボフラビンは特定のブドウ球菌に対しての不活化効果が低かった。
- 3) リボフラビンについては、血漿を60-70%除去した後にリボフラビンを加えて不活化し、その後に、置換液を加える第2世代の方法を開発中と言われており、その方法について評価する予定である。

2) 不活化処理した製剤への影響

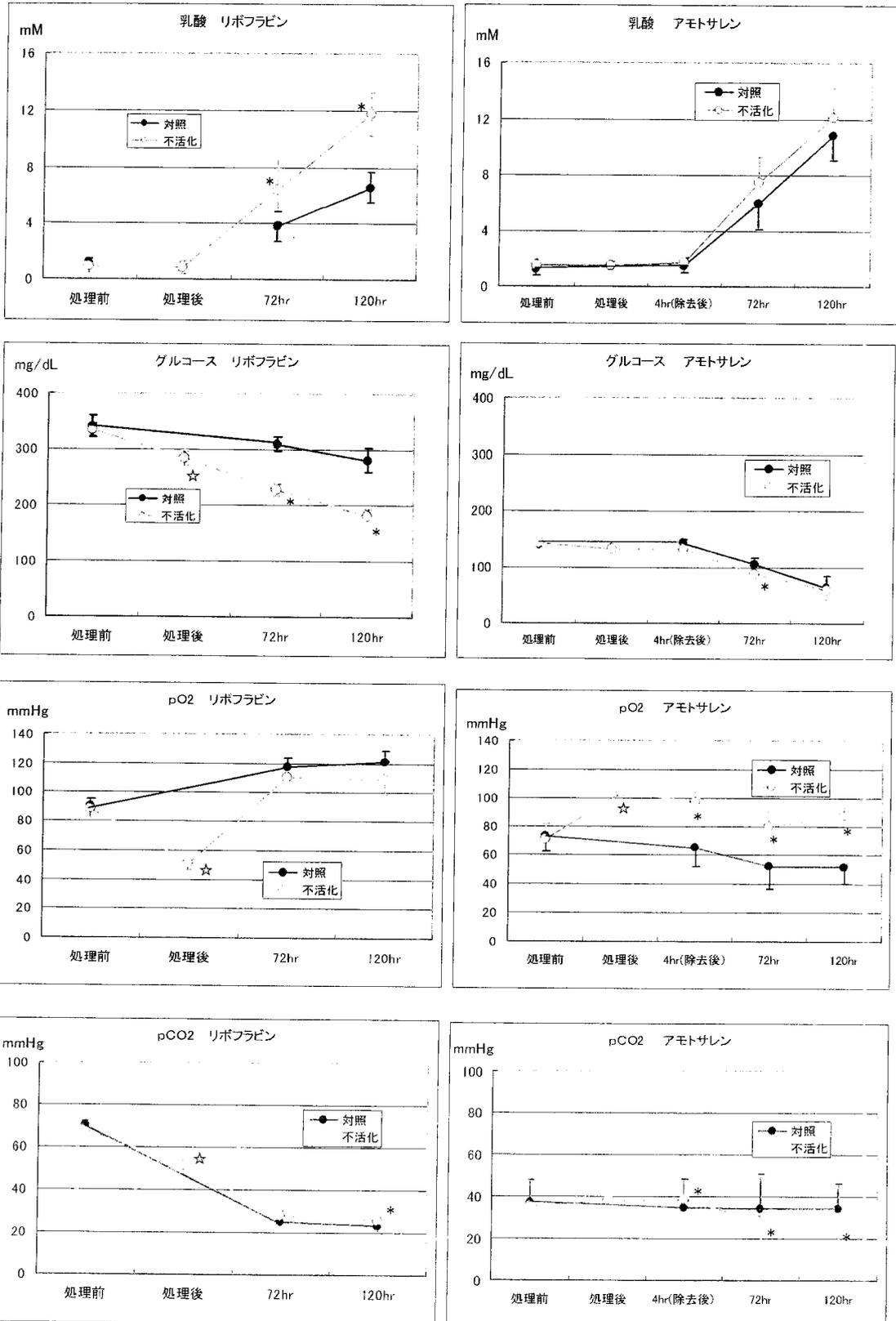
(1) 血漿製剤



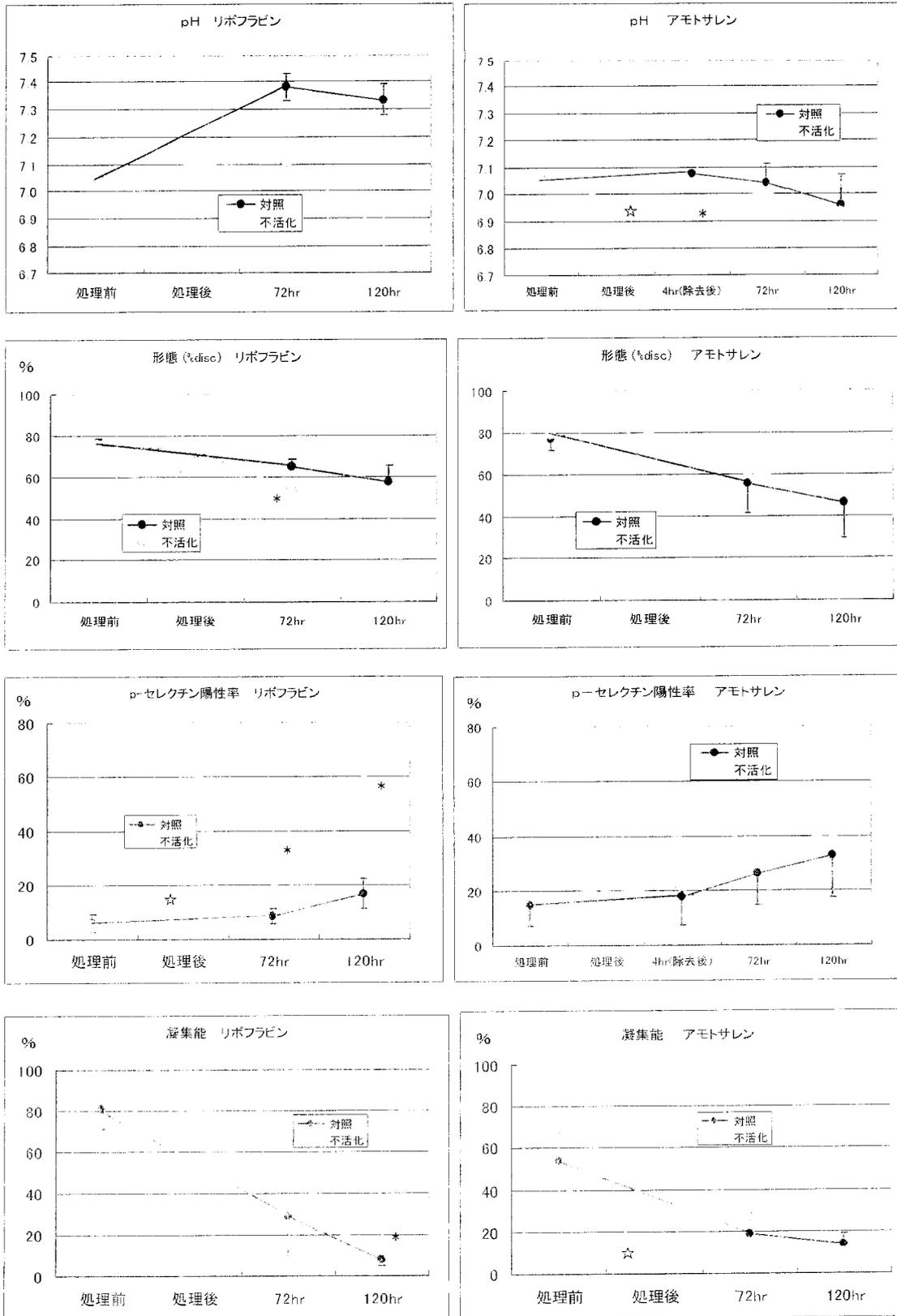
いずれの方法においても血液成分の品質の低下が認められる。

- 1) 不活化処理工程により血漿量は約10%低下する。凝固因子活性については最も不安定な第8因子、フィブリンゲンでは60-70%まで活性が低下する。
- 2) 唯一臨床使用されているメチレンブルー処理製剤は、未処理製剤と比較して、使用量に変化が無いという報告がある。
- 3) 大量出血時の希釈性凝固障害時には、不活化処理血漿の使用量が増加する可能性が示唆された。

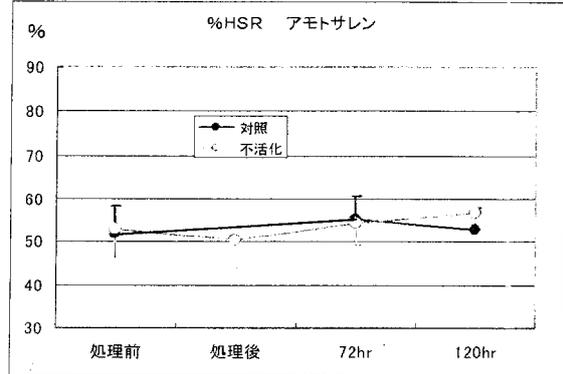
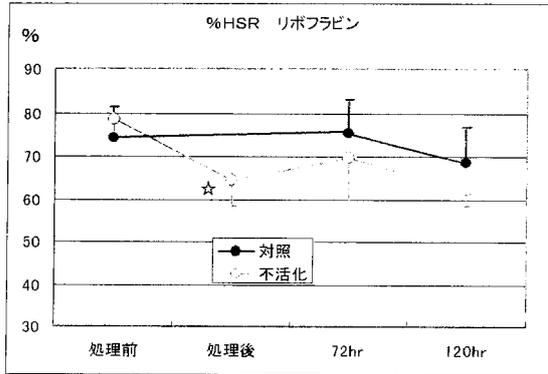
(2) 血小板製剤



続き

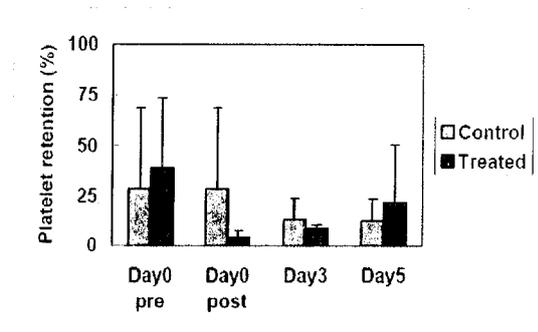
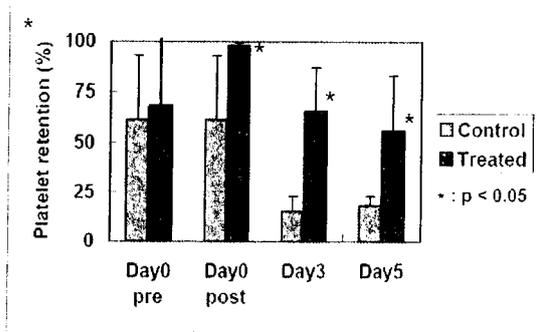


続き



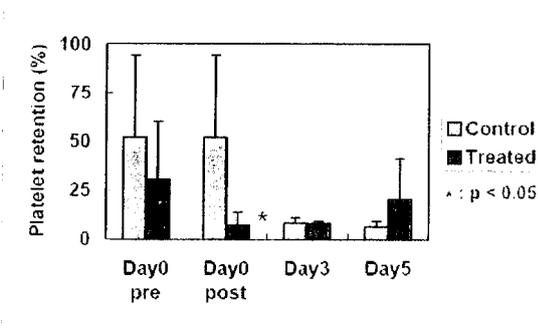
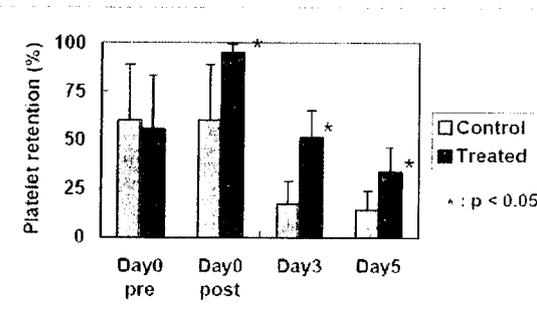
リボフラビン (VB2) 低ざり速度

アモトサレン (S59) 低ざり速度



リボフラビン (VB2) 高ざり速度

アモトサレン (S59) 高ざり速度



- 1) 処理後の血小板の回収率はアモトサレンが約90%、リボフラビンが97%であり、これを見込んだ採血が必要となる。
- 2) 処理後5日間の血小板機能の内、pH及び凝集能について対照と比較したところ、アモトサレンではpHに差はないが凝集能の低下がみられ、リボフラビンではpHは低下したが凝集能に差はみられなかった。
- 3) リボフラビン処理では対照に比してグルコースの低下、乳酸の増加、p-セレクチンの増加が認められた。置換保存液の有無が大きな要因と考えられる。
- 4) アモトサレンの臨床治験では、予防的投与で使用量に変化はないとの報告もあるが、血小板回収率の低下、輸血間隔の短縮、輸血総量の増加したとの報告もある。リボフラビンについても有意差は無いものの同様の結果であったと報告されている。

3)実作業への影響(製造体制)

不活化法別の処理条件

	メチレンブルー	リボフラビン	アモトサレン
1回の照射の 処理本数	4本	1本	2本
血小板製剤 の容量規格	—	170～360mL 10単位以上	255～325mL 15～20単位
血漿製剤 の容量規格	200～315mL	170～360mL	400～650mL

参考：日赤の輸血用血液製剤の規格容量

製剤の種類	規格		供給比率 (%)
血小板製剤	5単位	100mL	2.5
	10単位	200mL	82.0
	15～20単位	250mL	15.4
血漿製剤	200mL 献血	120mL	8.7
	400mL 献血	240mL	71.9
	成分献血	450mL	19.3

注意：血小板製剤に対する不活化技術は、現行のリボフラビン処理法を除き、何れの方法も血漿除去が可能な採血装置であることが必須

(1) 血漿製剤の製造体制

製造所		メチレンブルー (4本同時照射)	リボフラビン (1本照射)	アモトサレン (2本同時照射)
		処理能力	7本/時間/台	13本/時間/台
A (500本/ 日)	照射装置	9台	9台	6台
	作業人数	6人	6人	6人
	作業室面積	80m ²	70m ²	70m ²
	作業時間	7時間	8時間	7時間
B (1,000本 /日)	照射装置	18台	18台	12台
	作業人数	10人	10人	10人
	作業室面積	120 m ²	120 m ²	120 m ²
	処理時間	7時間	8時間	7時間

(2) 血小板製剤の製造体制

製造所	処理能力	リボフラビン (1本照射)	アモトサレン (2本同時照射)
		7本/時間/台	20本/時間/台
A (130本/日)	照射装置	3台	2台
	作業人数	2人	2人
	作業室面積	21 m ²	14 m ²
	出庫時間	採血翌日の11時	採血翌日の11時
B (250本/日)	照射装置	4台	4台
	作業人数	3人	4人
	作業室面積	28 m ²	28 m ²
	出庫時間	2本用の場合、採血翌日の11時	採血翌日の18時

不活化工程が複雑化し、また、欧米仕様の容量規格のため、対象規格製剤に制限がある。

- 1) 血漿製剤についてはメチレンブルー、リボフラビンは400mL由来に対応可能、成分由来には、メチレンブルー、アモトサレンが対応可能である。
- 2) 血漿製剤の処理は本邦の製剤基準（採血から凍結まで6時間あるいは8時間）内で不活化処理することは困難であり、一度凍結したものを再融解して処理することになる。したがって、製剤基準を見直して欧米同様に翌日分離の血漿も製造が可能とすることが望まれる。
- 3) 血小板製剤についてリボフラビンは10単位以上であれば従来の採血方法で可能であるが、アモトサレンは15～20単位のみが使用可能である。
15～20単位の血小板製剤の供給比率は約15%程度であり、医療側の需要にも合致しておらず、採血面においても15単位以上採取可能な献血者で全てを確保することは不可能である。
- 4) 血小板製剤でアモトサレン、紫外線Cは血漿置換可能な限られた方法での採血が必要。（現状では1社が可能、他の1社が今後変更可能、残りの1社は未開発）
- 5) メチレンブルー血漿、アモトサレン血漿・血小板では薬剤除去工程が加わる。特にアモトサレン血小板は最低4時間の除去工程が必要で、ほとんどの血小板製剤は翌日午後の出庫（現在は午前中から出庫可能）となる。リボフラビン、紫外線Cでは薬剤の除去は不要である。