

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℃)

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-セレクトチン(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

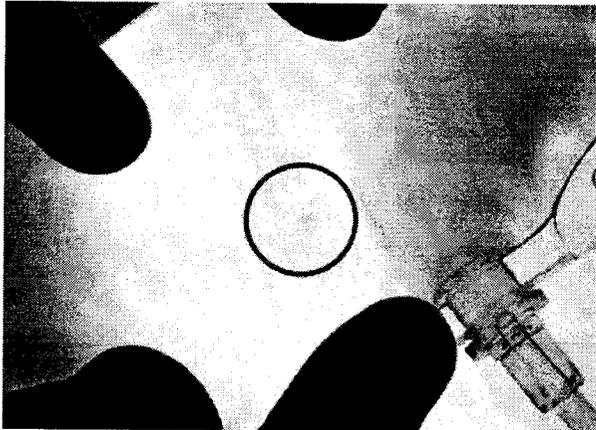
未照射:採血当日に低減化処理(2005年データ)

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



13

19

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-セレクトチン(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

14

20

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			×	-	-	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⁾ 。	
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。(PDI) 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)	
フランス	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・神経系に直接使用する製品。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。」 ⁸⁾	○ (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 Dengue 熱対策として導入。	
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 ^{10), 17)} 。	
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。	
イタリア			不要	-	-	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。	
スペイン			不要	-	19%	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、ヘモビザン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 ¹⁶⁾ 。	
ポルトガル			不要	-	-	11 センターでルーチン使用。約 6,000 例 (2009)	
ポーランド			不要	-	-	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⁾ 。	
						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 ¹⁶⁾ 。 *直道の集計では欧州 7 カ国で 246 回輸血。(メーカーより聴き取り)	
						ワルシャワの血液センターでルーチンで使用。これまで 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。	
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⁾ 。	
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、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)}

低減化 検討 項目	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	・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。	・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。 ・イスラにおいて、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 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	リボフラビン及びブ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	・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。	・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	・リボフラビン処理済み血小板及びブ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)	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 (表 14-2 参照)

17

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ブルミクロムを対象	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
	TA1537 株	他の菌株			
Ames 試験	TA1537 株	他の菌株	陽性	陰性	陽性(S9mix+) ^{*1}
			陰性	陰性	陰性
マウスリンフォーマ TK 試験	S9mix(+)	S9mix(-)	65 µg/mL で陰性 >7.5 µg/mL で陽性	陰性	
	S9mix(+)	S9mix(-)	NOEL ^{*2} : 2 µg/mL NOEL: 24 µg/mL		
染色体異常試験				陰性	
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): 最大無作用量一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
	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。	高濃縮採血し、血小板用添加液 (PAS) を添加 (置換採血)
	ドナーへの影響	現状どおり	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。
	同時に採血される原料血容量	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
	更新等が必要な採血装置の台数	0/1,860	献血者一人当たり 100-150mL 増加
製剤部門	機器等の整備	現状どおり	100-150mL 増加
	低減化処理後の追加作業	無し	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) ※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):9-16 ²¹⁾
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フラビンに分解されるため、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²³⁾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有する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²⁵⁾。

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。

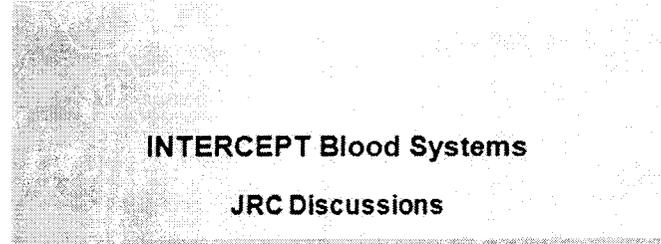
提案された調製法は以下のとおり(次ページ参照)。

- 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(2.8~3.0×10¹¹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)	2.3~3.0×10 ¹¹ 個	240~280mL(PASを含む)

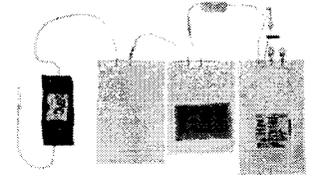


November 12, 2009

Lily Lin, PhD
Cerus Corporation



INTERCEPT Processing Set for 10-Unit PC



	Amolosalen pouch	Illumination container	CAD container	Storage container	Volume loss
15-Unit PC 255-325 mL	15 mL 3 mM	3 Jcan® 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1.5L PL2410	5% (24 mL)
10-Unit PC 200 mL	15 mL 2 mM	2 Jcan® 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	12% (24 mL)
10-Unit PC 255 mL 100 mL plasma + 155 mL PAS	15 mL 3 mM	3 Jcan® 1L PL2410	CAD 1L PL2410	1L PL2410	<10% (24 mL)

*Pre-treatment: 2.5-3.0×10¹¹ platelets in 255-325 mL 32-47% plasma
*Post-treatment: > 2.0×10¹¹ platelets in 250 ± 45 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も長時間に渡らない(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)、膺帯クリップ、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)、結石破砕機器、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」²⁹⁾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) Rasongles 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) Rebulli 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 amicosalen 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 et 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

平成21年度第4回血液事業部会運営委員会(平成22年3月2日開催)における血液製剤に対する感染性因子低減化(不活化)技術に関する審議結果概要(暫定版)

冒頭、委員長より、

- ・ 前回(平成21年12月10日開催)の運営委員会において、非臨床試験により一定程度の不活化効果が期待できることが示されたものの、血小板の機能への影響等の懸念があることから、海外での臨床試験や市販後調査に関する情報を十分収集し、精査した上で、安全性及び日本の血液事業への適合性等の観点から第一選択とされたリポフラビン法第一世代について、臨床試験の実施に向け準備を進めていただくことが妥当であるとの結論が得られた、
- ・ また、同委員会で、動物試験実施の可能性等について宿題が出され、更には、同年12月24日に開催された血液事業部会において、複数の意見が出され、改めて血液事業部会に対し報告することとなっている、

との説明があり、事務局より海外調査の結果報告、日赤より宿題への回答及び資料改訂版の説明があった後、委員より以下のような意見が出された。

- ・ 部会において、評価するためのデータが十分示されていないとの指摘が出された。今回の資料は丁寧に調べられており、整理ができた。
- ・ 前回の運営委員会では、安全性の観点、日本の血液事業へドラスティックな変化を及ぼさないという観点から、リポフラビン法を第一選択とすることが支持されたが、リポフラビン法を用いた時の血小板の活性化等の影響について慎重に検討して頂きたい。
- ・ 他の不活化法との比較も有用であるので、海外での臨床試験の結果等を含め、しっかりと調べて頂きたい。
- ・ 他国が行っているように、費用対効果を評価すべきではないか。
- ・ 薬価にはねかえるのは大きな問題。
- ・ 一部の国で地域限定で使われているが、100%使われている国はない。
- ・ 臨床での有効性、安全性を評価するのに十分なデータが揃っていない印象。
- ・ 出血事例などネガティブな報告があり、それをひっくり返すだけのデータは得られていない。
- ・ イギリスは技術の評価することを得意とする国。その国が導入すべきではないとの結論を出したことは、重く見るべき。
- ・ 各国とも導入には慎重ではあるが、臨床試験など評価は実施している。日本も評価を進めるべき。

委員長により、以下の通り、取りまとめられた。

- ・ 今回の海外調査により、イギリスで現時点では本技術を導入しない決定がなされたこと、ドイツでは本技術は現在使用されていないこと、オランダでのアモトサレン法の臨床試験結果の論文が現在投稿中であること、スペイン、イタリア、ポーランド等でのリボフラビン法の使用状況等が新たに報告された。
- ・ 今後、臨床試験の実施に向け、残された *in vitro* での課題への対応と、海外での臨床試験や市販後調査の情報収集を行っていただきたい。
- ・ 特に、リボフラビン法の海外情報については、フランスでの臨床試験の結果、イタリア等での市販後調査の結果に加え、臨床試験がドイツ、オランダ、スイスで開始される予定とのことであるので、これらの情報をしっかり集めていただきたい。その他、リボフラビン法だけに限らず、新たな技術も含め、幅広く情報を集めていただきたい。
- ・ 今後、新しい知見等が得られた場合は、改めてご報告いただきたい。
- ・ 本日示された内容で、改めて血液事業部会に報告いただきたい。