

血小板製剤に対する感染性因子低減化血小板の臨床試験の概要

臨床試験名	リボフラビン法	アモトサレン法			
	MIRACLE	euro SPRITE	SPRINT	HOVON 82	
試験実施国	フランス	オランダ・英国・フランス・スウェーデン	米国	オランダ	
試験依頼者	Caridian BCT社	Cerus社	Cerus社	Sanquin Blood Bank	
試験デザイン	非盲検、ランダム化、並行群間非劣性比較試験	二重盲検、ランダム化比較試験	二重盲検、ランダム化、非劣性並行群間試験	非盲検、ランダム化、非劣性比較試験	
PC製造方法	成分採血/パフィーコート由来PC	パフィーコート由来PC	成分採血由来PC	パフィーコート由来PC	
主要エンドポイント	CCI1hr	CCI1hr、CI1hr	WHOグレード2出血率	CCI1hr	
副次エンドポイント	CCI24hr、出血、輸血間隔、血小板輸血回数(/患者) 赤血球輸血回数 不応状態の徴候	CCI24hr、CI24hr、止血状態、赤血球輸血単位数、PC輸血不応状態出現率及びPC輸血間隔	WHOグレード3,4出血率、WHOグレード2出血日数、CCI1hr、CCI24hr、血小板輸血間隔、血小板輸血回数、赤血球輸血回数等	CCI24hr、出血、赤血球及びPC輸血の必要量、PC輸血間隔及び輸血副作用	
エンドポイントの判定に使用した基準	WHO出血グレード CTCAE Ver.3	WHO出血グレード	WHO出血グレード	WHO出血グレード CTCAE	
非劣性の確認条件	PRT処理PCのCCI _{1hr} 平均値が未処理PCのCCI _{1hr} 平均値からその20%を減じた値を下回らないこと		グレード2の出血をきたした全患者の割合に関して事前に設定した非劣性限界値を12.5%として検定し、p<0.05であること グレード3又は4の出血をきたした全患者の割合に関して事前に設定した非劣性限界値を7%として検定し、p<0.05であること	PC-PRT-PASⅢ群のCCI _{1hr} 平均値がPC-血漿群のCCI _{1hr} より20%未満である場合	
被験者数 (人)	対照群 PC-血漿: 58(解析対象: 54) 被験群 PRT-PC: 60(解析対象: 56)	PC-PAS: 51 (対照群の一部は100%血漿) PRT-PC: 52	PC-血漿: 解析対象327 PRT-PC: 解析対象318	PC-血漿群 : 99 PC-PASⅢ群: 94 PC-PRT-PASⅢ群: 85	
PC輸血期間	ランダム化時を0日とし、最長28日間	最長56日、これに28日の観察期間を加え、1サイクルとした	28日の輸血期間に、7日間の調査期間を加えた	最長42日間	
PC輸血回数(回)	対象群: 238 PRT処理群: 303	対象群: 286 PRT処理群: 390	対象群: 2041 PRT処理群: 2678	PC-血漿群: 357 PC-PASⅢ群: 381 PC-PRT-PASⅢ群: 391	
PC保存条件	100%血漿	血漿: PAS=35:65 (対照群の一部は100%血漿)	血漿: PAS=35:65 (対照群は100%血漿)	血漿: PAS=35:65 (PC-血漿群を除く)	
平均PC輸血間隔	対象群: 2.30±1.48日 PRT処理群: 2.16±1.69日 (p=0.2903)	対象群: 3.4±1.21日 PRT処理群: 3.0±1.23日	対象群: 2.4日 PRT処理群: 1.9日 (p < 0.001)	PC-血漿群 ¹⁾ : 81±47 PC-PASⅢ群 ¹⁾ : 77±44 PC-PRT-PASⅢ群 ¹⁾ : 61±47	
低減化処理PCのCCI (被検群vs対照群)	CCI 1hr CCI 24hr	11,005vs16,614 7,162vs10,070	13,100±5,400vs14,900±6,200 7,400±5,500vs10,600±7,100	11,100vs16,000 6,700vs10,100	11,400±5,300vs17,100±7,300 7,900±5,300vs12,800±7,800
出血状況の解析	グレード2~4の出血はPRT群で12例(グレード4は2例)、対照群で7例(グレード4は1例)を認めたと、本試験ではデータが不十分であったことから、出血リスクについての結論は示さないこととされた	血小板輸血後の出血性有害事象の発生率は、PRT群、対照群間で有意差を認めなかった	両群間でグレード2の出血比率に有意差を認めなかった。両群間でグレード3,4の出血比率に有意差を認めなかった	PC-PRT-PASⅢ群は他の2群と比較するとき、出血発生件数及びグレード2以上の出血発生件数が有意に高かった(p<0.034)	
結論	CCI1hr、CCI24hrとも非劣性であることは確認できなかった 血小板及び赤血球の使用量に有意な群間差は見られなかった	保存5日以内に輸血した場合、血小板減少症患者における支持療法の効果は、従来の血小板製剤と同等であった	PRT群では対照群と比較して、輸血後の血小板増加数が少なく、輸血間隔が短かったが、グレード2の出血発生率は等しかった	PC-血漿と比較するとき、PC-PRT-PASⅢは輸血効果に関連する全エンドポイントで劣性を示した	
論文	Transfusion 2010; 50: 2362-2375	Blood. 2003;101:2426-2433	Blood. 2004;104:1534-1541	Brit. J. Haemat. 2010;150:209-217	

1): 時間表示。日数に換算すると右の通り
 PC-血漿 : 3.4±2.0
 PC-PASⅢ : 3.2±1.8
 PC-PRT-PASⅢ : 2.5±2.0

【略号】

PC 血小板製剤
 PRT-PC 感染性因子低減化処理済血小板製剤
 PAS 血小板用添加液
 CI 血小板増加数 (Count increment)
 CCI 補正血小板増加数 (Corrected count increment)
 CTCAE 有害事象共通用語基準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Transfusion : Early View 2010 Nov.

Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets

BACKGROUND: A recent independently funded randomized controlled trial (RCT; Br J Haematol 2010; 150: 209 - 17) questioned prevailing opinion concerning the hemostatic capacity of pathogen-reduced platelets (PLTs). Meta-analysis was used to calculate the effect of pathogen reduction (PR) of PLTs on hemostatic efficacy and capacity based on all available data and to investigate possible reasons for the variation in reported findings.

RESULTS: Studies were statistically homogeneous in all analyses. Pathogen-reduced PLTs were associated with a significant ($p < 0.05$) reduction in 1- and 24-hour posttransfusion corrected count increments (summary mean difference, 3260; 95% confidence interval [CI], 2450-4791; and summary mean difference, 3315; 95% CI, 2027-4603) as well as a significant increase in all and in clinically significant bleeding complications (summary odds ratio [OR], 1.58; 95% CI, 1.11-2.26; and summary OR, 1.54; 95% CI, 1.11-2.13). The frequency of severe bleeding complications did not differ.

CONCLUSION: The results of the recent RCT are not inconsistent with those of the earlier studies. Introduction of PR technologies in their current stage of development would result in an increase in mild and moderate (albeit not severe) bleeding complications, which the transfusion-medicine community must explicitly tolerate to reap the benefits from PR.

感染性因子低減化血小板製剤の止血効果と能力に関する無作為化比較臨床試験のメタアナリシス (仮訳)

背景 : 最近の独自の資金による無作為化対照臨床試験 (RCT : Br J Haematol 2010; 150:209-17) は、感染性因子低減化血小板 (PLTs) の止血能力に関して広く受け入れられている意見に疑問を呈した。利用可能なすべてのデータに基づき、感染性因子低減化 (PR) が及ぼす血小板 (PLTs) の止血効果と能力への影響を評価し、論文間で結果が変動する要因について検討するため、メタアナリシスにより分析した。

結果 : 各報告の結果はすべての分析で統計的に一様であった。感染性因子低減化 PLTs の輸血後 1 及び 24 時間の補正血小板増加数は有意 ($p < 0.05$) な減少 (summary mean difference, 3260; 95% confidence interval [CI], 2450-4791; and summary mean difference, 3315; 95% CI, 2027-4603) を示したのと同様に、全ての及び臨床的に意味のある (軽~中等度) 出血性合併症も有意に増加 (summary odds ratio [OR], 1.58; 95% CI, 1.11-2.26; and summary OR, 1.54; 95% CI, 1.11-2.13) した。重篤な出血性合併症の頻度に差は認められなかった。

結論 : 最近の RCT の結果は、以前の研究のものと矛盾していない。現在発展段階にある PR 技術の導入は、軽度および中等度 (重篤ではないが) の出血性合併症の増加をもたらすため、輸血医療コミュニティは PR からの恩恵を享受するためには、このことを容認しなければならない。

血小板製剤への感染性因子低減化技術の適用に関する試験計画

試験名(国名)	IPTASP (イタリア)	PREPARES (オランダ)	PRESS (デンマーク)
低減化技術名	リボフラビン法 アモトサレン法	リボフラビン法	リボフラビン法
試験デザイン	ランダム化 単純盲検 非劣性試験	ランダム化 単純盲検 非劣性試験	ランダム化、 クロスオーバー試験
試験目的	リボフラビン・アモトサ レン両法で処理したPC の品質比較試験	リボフラビン法処理PC が非劣性であることの 確認	リボフラビン法処理PC の保存期間延長時の 安全性、効果確認
実施期間	2010年11月開始 2012年終了予定	2010年11月開始 2014年終了予定	2010年9月開始 2011年終了予定
被験者数	各210	309	40
対照	各210	309	40
PRT-PC	各210	309	40
PC保存	両法による低減化処理 PC共PAS保存	血漿	PAS
対照		血漿	PAS
条件	両法による低減化処理 PC共PAS保存	血漿	PAS
PRT-PC		血漿	PAS
エンドポイント又は評価 項目	Primary: >WHOグレード 2の出血発生率 Secondary: 有害事象、 CCI、HLA抗体等	Primary: >WHOグレード 2の出血合併症(5日保 存内) Secondary: >WHOグレード2の出血 発生率、CCI1・24hr、輸 血間隔等(7日保存内)	・トロンボエラストグラ フィーのパラメーター変 化・CCI・輸血間隔・ SAEの発生率・出血率 及び分類 PART I : 2- 3日保存、PART II : 7日 保存

血小板製剤への感染性因子低減化技術の適用に関する市販後調査及び観察研究の報告

試験名(国名)	イタリア・スペイン・ベルギー・ノルウェー・ドイツ	スペイン・ベルギー・フランス	フランス(レユニオン島)	ベルギー	フランス(アルザス)	ノルウェー
低減化技術名	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法	アモトサレン法
試験デザイン	単一コホート研究(ヘモビジランス)	ヘモビジランス	後向き観察試験	後向き観察試験	後向き観察試験	前向き観察試験
試験目的	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの安全性確認	アモトサレン法で処理したPCの有効性確認	PAS保存アモトサレン法処理PCの有効性確認	10名の化学療法中の急性白血病患者における血小板輸血の治療効果確認
実施期間	2003.10-2005.12	2005.5-2007.1	2006.3-2007.3	対照: 2001.1-2003.9 PRT-PC: 2003.1-2006.10	I期: 2003.1-2004.2 II期: 2005.9-2006.6 III期: 2006.9-2007.8	
被験者数	対照 PRT-PC			629 721	I期: 2,050 II期: 1,678 III期: 2,069	10
性別(M/F)	651 385/262 ¹⁾	1,400 858/542	427 262/165	M:F ≒ 62:38 (%)	I期: M 59%, 3-97y II期: M 60%, <1-99y III期: M 62%, <1-106y	4/6 21-62y
年齢	61.2±17.0	60.0±17.8	42.4±24.8 ³⁾			
PC保存条件	対照 PRT-PC			100% plasma PAS ²⁾	I期: 100% plasma II期: PAS ²⁾ III期: PRT処理PAS ²⁾	PAS ²⁾ PAS
エンドポイント						CCI _{1hr, 24hr} WHO 出血グレード TEGパラメーター
低減化処理PCのCCI PRT処理群 vs PRT未処理群						CCI _{1hr} 5,300±2,700 vs 9,200±4,100 CCI _{24hr} 1,800±4,400 vs 5,800±4,600 (PRT未処理PC: 25Gy γ線照射)
結論	PRT処理PC、5,106回の輸血のうち、99.2%にPCに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、7,437回の輸血のうち、99.3%にPCに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、1,950回の輸血のうち、99.5%にPCに起因する副作用を認めなかった	PRT処理PC、1,950回の輸血のうち、99.3%にPCに起因する副作用を認めなかった	PAS保存したPRT処理PCの有効性に特段の問題はない。有害事象の発生率低下を認めた	PRT未処理PCと比較するとき、PRT処理PCでは血小板数、品質の低下がみられ、CCI _{1hr} では有意な差を認めた
論文	Transfusion 2008;48:1061-1071	Vox Sanguinis 2008;94:315-323	Transfusion 2009;49:1083-1091	Transfusion 2009;49:1412-1422	Transfusion 2010 first online publication	Transfusion 2010;50:766-775

1): 性別未登録者を含む

2): 40%前後のplasmaを含む

3): 小児51名、幼児(<1y)41名を含む。全員を対象とした年齢範囲は1-87歳

4) 各期の輸血回数: I期-10,629回、II期-9,151回、III期-13,241回