

別紙2 血小板製剤に対する感染性因子低減化技術の比較

(平成28年8月3日開催 安全技術調査会 資料 再掲 一部改訂)

技術名	ミラソル	インターセプト
項目		
開発メーカー	TerumoBCT 社	Cerus 社
対象製剤	血小板製剤・血漿製剤・全血製剤(開発中:Phase )	血小板製剤・血漿製剤・赤血球製剤(開発中:Phase )
海外における承認取得状況	< CE マーキング> 血小板製剤:2007年、血漿製剤:2008年 < FDA による承認> 2016年米国にて開始予定の臨床試験後	< CE マーキング> 血小板製剤:2002年、血漿製剤:2006年 < FDA による承認 血小板製剤・血漿製剤:2014年
主要臨床試験	<p>試験名 MIRACLE 試験実施国 フランス 目的 CE マーキング取得 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 主要エンドポイント CCI1hr 使用製剤 成分採血 PC、パフィコート由来 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 58人、 被験群 PRT-PC 60人 結果 非劣性は確認できなかった 血小板、赤血球の使用量に有意な群間差を認めなかった PRT 群の CCI は有意に低かったが、輸血効果ありとされるレベルを超えていた</p> <p>試験名 PREPAREs 試験実施国 オランダ、ノルウェー、カナダ 目的 MIRASOL を用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 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 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 100%血漿 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 279人 被験群 PRT-PC 277人 結果 ・ Intention to treat 解析では非劣性は示されたが、Per-protocol 解析では示されなかった ・ PRT 群の CCI は対照群より 50%低かった</p> <p>試験名 MIPLATE Study 試験実施国 アメリカ 目的 FDA 承認取得 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 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血日数 使用製剤 100%血漿 PC (成分採血・全血由来) 被験者数 目標人数 660人 結果 (2017年試験開始)</p>	<p>試験名 euroSPRITE 試験実施国 オランダ、イギリス、フランス、スウェーデン 目的 CE マーキング取得 試験デザイン 二重盲検・ランダム化比較試験 主要エンドポイント CCI1hr・CI 1hr 使用製剤 パフィコート由来 PC 被験者数 対照群 PAS-PC 51人(一部 100%血漿を含む) 被験群 PRT-PC 52人 結果 PC 輸血後の出血性有害事象の発生率について両群で有意差を認めなかった</p> <p>試験名 SPRINT 試験実施国 アメリカ 目的 CE マーキング取得 試験デザイン 二重盲検・ランダム化・並行群間非劣性比較試験 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 成分採血 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 32人 被験群 PRT-PAS-PC 318人 結果 グレード 2 出血発生率について両群で有意差を認めなかった</p> <p>試験名 EFFIPAP 試験実施国 フランス 目的 インターセプトを用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 試験デザイン ランダム化非劣性比較試験 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 PC、成分採血 PC 被験者数 対照群 100%血漿 PC 114人 PAS-PC 120人 被験群 PRT-PAS-PC 126人 結果 ・ PAS-PC 群と PRT-PAS-PC 群で比較した場合、非劣性は示された。 ・ 100%血漿 PC 群と PRT-PAS-PC 群で比較した場合、非劣性は示されなかった</p>
	<p>試験名 IPTAS 試験実施国 イタリア 目的 ミラソルまたはインターセプトを用いて処理した血小板製剤評価のための臨床試験 試験デザイン ランダム化非劣性比較試験 主要エンドポイント WHO グレード 2 以上の出血率 使用製剤 パフィコート由来 PC、成分採血 PC (ミラソル) 被験者数 対照群 PAS-PC 97人 被験群 PRT-PAS-PC 99人 結果* ・ グレード 2 出血発生率について両群で有意差を認めなかった ・ 被験群の CCI は有意に低かった ・ 被験群の PC 輸血量は対照群より 34%高かった ・ 被験群の RBC 輸血量は対照群より 32%高かった</p>	<p>(インターセプト) 被験者数 対照群 PAS-PC 115人 被験群 PRT-PAS-PC 113人 結果* ・ グレード 2 出血発生率について両群で有意差を認めなかった ・ 被験群の CCI は有意に低かった ・ 被験群の PC 輸血量は対照群より 54%高かった ・ 被験群の RBC 輸血量は対照群より 23%高かった</p>
	* : 計画した被検者数(828例)に達する前に資金不足のため試験が中止となったため非劣性に関する評価には至らなかった	

照射工程 光増感剤 照射光	リボフラビン（ビタミン B2） UVB	アモトサレン UVA
作用機作	・紫外線照射による効果 ・UVB+リボフラビンにより発生した、活性酸素（ROS）による作用 ・感染性因子の核酸に対するリボフラビンの結合による複製阻害	・感染性因子の核酸に対するアモトサレンの非可逆的結合による複製阻害
光増感剤による有害事象の有無	・リボフラビンは安全性が高く、新生児、妊婦を含め禁忌となる受血者はいない ・400mg/日、3か月連続で経口投与をした臨床研究報告において、重篤な有害事象を認めなかった（Neurology 50;466:1998）。 （注・ビタミン B2 の欠乏等に対して、1日 2~30mg を 1~3 回に分けて服用する（第 16 改正日本薬局方）とされている ・ミラソル処理に添加されるリボフラビンは約 6.58mg/バッグ）	・アモトサレンによる neoantigenicity（新抗原性）は確認されていない ・アモトサレンに対するアナフィラキシーの可能性はある ・UVA とソラレンの相互作用による紅斑の可能性はある。これを避けるため、新生児には 425nm 未満の紫外線による光線療法は禁忌とされている
献血時間への影響	置換血小板と同じ（調整中）	置換血小板と同じ（調整中）
紫外線処理までの静置時間	2 時間	ユーザーの規定による静置時間後、処理が可能
紫外線処理までの時間	100%血漿時・PAS 置換時とも、採血後 22 時間以内	採血翌日の 24 時まで（最大～36 時間）
低減化処理剤 1 バッグの製造に要する処理時間	10 15 分	UV 照射：約 10 分 アモトサレン吸着除去：PAS 置換時 最短 2-3 時間 100%血漿浮遊時 最短 4 時間
紫外線照射装置の処理本数	1 バッグ/回（容量により、照射時間を調整するため。照射量は一定）	2 バッグ/回（容量によらず、照射時間は一定）
処理工程における血小板損失	殆どない	～8%程度（ジャパンキット使用時）
製品容量の変化	有り（リボフラビン液 35mL 添加による）	有り（アモトサレン溶液 15mL 添加による）
中止可能な製造工程	血小板製剤に対する放射線照射工程	血小板製剤に対する放射線照射工程
中止可能な検査項目	CMV 検査	CMV 検査
日赤の血液事業への適合性 （作業工程・検査項目に対する影響）	・血漿のまま、低減化処理が可能であるため、現有する成分採血装置が使用可能 ・当初、血小板製剤（100%血漿）において、処理可能な容量範囲（170-360mL）が、日赤の 10 単位製剤の容量（160-240mL）をカバーするため、同製剤の低減化処理が直接可能との理由で選択した ・原料を PAS 置換 PC に変更したため、PAS 置換 PC に対する低減化処理容量に、現行の 10 単位製剤の容量が適合するか、また、低減化能等についても再検証が必要 ・低減化工程が簡便かつ短時間で完了	《平成 20 年当時の問題点》 ・インターセプトは、採血時に血漿のおよそ 65%を血小板添加液（PAS）に置換、その後、紫外線照射を行う仕様 ・日赤は、PAS 置換が可能な成分採血装置を保有していなかったため、新たに当該装置の導入が必要であった ・紫外線照射後、残存するアモトサレン等の吸着除去（CAD）工程が必須（4-16 時間）であり、製品供給までに時間がかかるため、実質的に有効期間の短縮となる ・本来、海外の高単位製剤を対象とする仕様であり、日本の血小板製剤の大部分を占める 10 単位製剤を直接製造できなかった 《現況》 ・メーカーによるバリデーションの結果、本来の PAS 置換タイプに加え、100% 血漿のままアモトサレン処理も可能と評価された（紫外線処理後のアモトサレン吸着除去工程は必要） ・10～20 単位製剤の製造も可能な小容量キット（ジャパンキット：仮称（注））も開発中。このキットの吸着除去工程時間は、PAS 置換時で 2 時間（高単位製剤では 3 時間）、100%血漿時で 4 時間～とされる（血漿タンパク質の存在により吸着に時間がかかる）
注意事項	紫外線照射後の製品は、直射日光等への露光を避ける	アモトサレン液が漏出し皮膚に付着した場合は、紫外線による光増感反応が起こりうるため、十分に洗浄除去する INTERCEPT 処理血小板のラベル記載事項（米国における警告事項） 「INTERCEPT 処理をした血小板は、以下の副作用を引き起こす可能性があります：ARDS（急性呼吸促迫症候群）」

（注）ジャパンキット：Cerus 社が独自に開発中の日本仕様の処理キット