

## バイオワン株式会社回答

4月8日運営委員会・安全技術調査会合同委員会後

### 追加質問事項2(各社共通)

インターセプトブラッドシステム(S-59) バイオワン株式会社

1. EU主要国等、各社の不活化技術を導入しているそれぞれの国における供給の実態。輸血用血液製剤の全供給数(不活化技術を適用している製剤と適用していない製剤の合計)、そのうち不活化技術を適用している製剤の割合は何%か。また、供給はどのように行われているか(供給先、医師の希望により供給できるのか等)。

国	血小板供給数		血漿供給数	
	全数	不活化率	全数	不活化率
ベルギー	70,000	100%* <sup>1</sup>	110,000	
フランス	230,000	約10%[2007年]	245,000	100%* <sup>2</sup>
ドイツ	400,000		1,200,000	
イタリア	120,000		605,000	
スペイン	215,000		275,000	
スウェーデン	35,000		120,000	
ノルウェイ	20,000		30,000	
ロシア	75,000		260,000	

- \* 1: ベルギーは血小板の 100%不活化導入が決定されているが、未政府状態が続いており、大臣就任後 100%実施になる。保険適用についても実施が遅れている。血漿についてはすでに2センターで IBS の日常的使用を開始。
- \* 2: フランスは規制により血漿の 100%不活化を要求されている。IBSによる不活化率は未確認(アルサスなど3か所で MB から IBS に変更)
- \* 3. ドイツではリューベック、フランクフルトで血小板用 IBS の日常的使用開始。
- \* 4. イタリア、スペインでは地域により採用が始まっている。採用の判断は血液センターによる。昨年北イタリアで Chikungunya が発生した際には既に IBS を採用していたため血小板の供給に支障は生じなかった。
- \* 5. ノルウェー、スウェーデンでは血液センターにより採用の判断をしている。不活化の費用は全体治療に必要な保険の範囲内で負担可能。
- \* 6. ロシアは医師、患者の判断により不活化した製剤を血液供給者に要求。

## 供給方法

### 1)ベルギー

その地域の血液センターが提供する血液製剤をそのまま使用。血液センターによって供給する製剤が不活化されているかいないか異なっているが2008年中に100%不活化した血小板が供給される予定。不活化は100%IBSによる。

### 2)フランス

採用する血液センターは100%採用になっているため地域によって不活化されているかされていないか決まる。

### 3)ドイツ

血液製剤はドイツ赤十字(75-80%)、病院/大学(10-15%)、供給民間会社(10%以下)から供給されている。血小板は原則 Buffy Coat 血小板で成分採血血小板は理由をつけて医師の要求がある場合に限られる。ガンマー線照射も骨髄移植患者など特に必要な患者に限って実施している。現在は成分採血の際に IBS を採用しているが(リ्यूベック)今後は Buffy Coat にも IBS の採用を広げている予定です。フランクフルト血液センターで Hemovigilance の体制を整えて実施予定。

2. 各社の不活化技術を適用する前の製剤に白血球除去を行った場合と、不活化技術を適用した製剤に白血球除去を行わなかった場合を比較して、GVHD等の副作用の推移はどのようになっているか。

現在 白血球除去を行わずに不活化処理を実施している国はない。

白血球除去導入実態

ベルギー、フランス、ドイツ、スウェーデン、スペイン、ノルウェイ 100%

イタリア 約70%

ロシア 約 20%

白除と、白除＋不活化の副作用の比較は下記情報がある。

**InterCept による不活化導入前後の副作用の比較(Dr. Osselaer ベルギー)**

血液製剤	対照期間(不活化処理前)		INTERCEPT 不活化処理期間	
	血小板(未処理)	赤血球(未処理)	血小板(不活化)	赤血球(未処理)
調査期間	18ヶ月	18ヶ月	18ヶ月	18ヶ月
輸血数	3529	9551	4051	11493
副作用	<b>1.3%</b>	0.4%	<b>0.9%</b>	0.4%

血小板では、不活化処理前の期間は細菌検査、γ線照射、CMV検査を実施していたが、不活化処理導入後これらの検査、処理は実施していない。

赤血球は不活化処理を行っていないので、両期間とも副作用の発生率に変化はない。

一方、血小板は不活化処理導入後、上記検査、照射を廃止したにもかかわらず、副作用の発生率が減少し統計的に有意差が認められている(p 0.002)

## Alsace (フランス)

### Adverse transfusion reactions during platelet concentrates (PC) transfused at EFS-Alsace

	(1) PC (100% plasma) 1/1/2003 – 1/2/2004 99.6 %	(2) PC (35% plasma+65% T-Sol) 1/9/2005 – 1/6/2006 95 %	(3) PC <b>INTERCEPT</b> (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99 %
<b>Patients (n)</b>	59	33	36
<b>Adverse reactions (n)</b>	67 (11 RBC Imm)	41 (16 RBC Imm)	37* (19 RBC Imm)
<b>Adverse reactions/1000 PC (n)</b>	5.3	2.7	1.4
<b>Patients with reactions</b>	2.9 %	2 %	1.7 %

Period 3 : \*Fever/chills : 8 ; allergy : 3 ; TRALI : 1 ; RBC immunisations : 19

Period 1 : 1 death volume overload (2 RBCC + 2 BCPC)

All 3 periods : No bacterial sepsis

All 3 periods : 145 adverse reactions : **SEVERITY** grade 1 = 61 %; grade 2 = 33 % (46 RBC immunisations)

BioOne Corporation  
**IMPUTABILITY** grade 2, 3, 4 = 87 %; grade 3 and 4 = 70 %



## La Reunion (フランス)

### EFS-La Réunion : Adverse reactions with INTERCEPT treated Apheresis PC -1

(M F Angelini-Tibert and P. Rasongles)

year	2005	2006/3 - 2007/3
nb of patients	NA	427
nb of apheresis PC	1194	1948
nb of adverse reactions	109	19
Adverse reactions / 1000 APC	91,3	9,8



3. EU主要国における不活化技術導入後不要になった技術(白除、NAT等)

国	不要になった技術
ベルギー	細菌検査、 $\gamma$ 線照射、CMV検査、導入予定の個別NATの導入中止
フランス	$\gamma$ 線照射、導入予定の個別NATの導入中止
ドイツ	$\gamma$ 線照射
イタリア	
スペイン	
スウェーデン	
ノルウェイ	
ロシア	

東欧のIBS導入センターでは導入予定の白除の導入中止を検討しているが、まだ決定していない。

#### 4. EU主要国における不活化技術を適用している製剤の市販後調査の実態(調査数)

##### 1) 血小板

##### ヘモビジランス① (2003年10月～2005年12月)

ベルギー、イタリア、スペイン、ノルウェイ

輸血数 5106PC、患者数 651人、1人当たりの輸血数:1～156回 平均 7.8±16.2回

97.3%の血小板製剤はγ線照射なし

輸血関連の有害事象(可能性がある、おそらく関連、関連ある)

グレード1:41輸血、グレード2以上:1輸血 (全有害事象 42例、0.8%)

感染、TRALI及び死亡はない。

##### ヘモビジランス② (2005年5月～2007年1月)

ベルギー、フランス、スペイン

輸血数 7437PC、患者数 1400人、1人当たりの輸血数:1～129回 平均 5.3±10.8回

98.9%の血小板製剤はγ線照射なし

輸血関連の有害事象(可能性がある、おそらく関連、関連ある)

グレード1:55輸血、グレード2以上:0 (全有害事象 55例、0.7%)

感染、TRALI及び死亡はない。

##### ヘモビジランス③ フランス(Ile de La Reunion)

Ile de La Reunionでは2005年から2006年にかけてチキングニャが大流行し島内採血を禁止した。急遽、本国で導入されているIBS不活化技術を導入後、島内採血を再開し血小板を確保した。

輸血数 1948PC、有害事象 0.98%

チキングニャ感染例はない

##### ヘモビジランス④ フランス(Alsace) (2006年9月～2007年8月)

輸血数 13241PC、患者数 2069人、1人当たりの輸血数:1～289回 平均 6.4回

有害事象 37輸血(0.14%)

TRALI 1例、感染、死亡は報告されていない。TRALIは出産経験が3回ある女性の成分献血による。

##### ヘモビジランス⑤

輸血数 4000PC 2008年6月 International society of blood transfusion で発表予定

##### ヘモビジランス⑥ ドイツ

輸血数 5000PC 2008年より開始

## 2) 血漿

### ヘモビジランス①

輸血数 3000PC 2008年6月 International society of blood transfusion で発表予定

なおバイオワンとシーラスでは Hemovigilance に当たる市販後調査を継続して実施する予定です。アジアにおいても欧州と同じ基準により実施しますが日本は日本赤十字社のご判断によると思います。