

Mirasol 処理 FFP は正常な抗凝固能と免疫能を保持している。

表 6. Mirasol 処理 FFP に含まれる抗凝固タンパク質の機能的活性(平均±標準偏差)

パラメータ	対照	処理	回収率 (%)
抗トロンビン III (IU/mL)	1.01 ± 0.07	0.99 ± 0.06	98
プロテイン C (IU/mL)	1.07 ± 0.10	1.04 ± 0.15	98
プロテイン S (IU/mL)	1.04 ± 0.13	1.01 ± 0.12	97

表 7. Mirasol 処理 FFP に含まれる免疫グロブリンの機能的活性(平均±標準偏差)

抗体	処理前	処理後	正常基準範囲
ジフテリア (IU/mL)	0.46 ± 0.35	0.53 ± 0.34	>0.01
破傷風 (IU/mL)	6.4 ± 6.0	4.2 ± 2.6	0.1–13.1
肺炎球菌 (IU/mL)	819 ± 707	587 ± 460	>200

要約

- FFP は多様な重大病理学的反応を引き起こす可能性がある。これを避けるためには、FFP は感染性病原体や白血球汚染物質を含んでいてはならない。
- Mirasol 処理 FFP の規格は、他の病原体不活化血漿成分および未処理 FFP に用いられるものと同等である。
- Mirasol 処理 FFP は欧州の現行のタンパク質品質基準を満たしている。
- Mirasol 処理 FFP は欧州の現行の抗凝固能および免疫能基準を満たしている。

References

1. Crookes RL, Hillier CD. Fresh frozen plasma and related products. In: Hillier CD, Silberstein LE, Ness PM, et al. eds. *Blood Banking and Transfusion Medicine Basic Principles and Practice*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2007:259–269.
2. Cardigan R, Lawrie AS, Mackie IJ, Williamson LM. The quality of fresh-frozen plasma produced from whole blood stored at 4°C overnight. *Transfusion*. 2005;45:1342–1348.
3. Solheim BG, Seghatchian J. Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview. *Transfus Apher Sci*. 2006;35:83–90.
4. Council of Europe. *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components - 13th edition (2007)*. ISBN 978-92-871-6137-6. Available at: http://book.coe.int/EN/ficheouvrage.php?PAGEID=36&lang=EN&produit_aliasid=2151 Accessed November 2007.
5. UK Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services. *Guidelines for the Blood Transfusion Service*. 7th ed. Norwich, England: TSO (The Stationery Office); 2005.
6. EU Directive. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components.
7. Data on File. Navigant Biotechnologies LLC.
8. Heiden M, Seitz R. Quality of therapeutic plasma – requirements for marketing authorization. *Thromb Res*. 2002;107:S47–S51.
9. European Pharmacopoeia 5th Edition. 01/2007:1646 Human Plasma.
10. Buytaert-Hoelen KA, Hendrix BK, Camp D, et al. Protein quality in Mirasol-treated fresh frozen plasma after one year in storage. Presented at the AABB Annual Meeting, Anaheim, USA, 20–23 October, 2007.
11. Ramasamy I, Farrugia A, Tran E, et al. Biological activity of von Willebrand Factor during the manufacture of therapeutic factor VIII concentrates as determined by the collagen binding assay. *Biologicals*. 1998;26:155–166.
12. Larrea L, Calabuig M, Rivera J, et al. Influence of riboflavin photoinactivation treatment on coagulation factors from fresh frozen plasma. Presented at the ISBT XVIIIth Regional Congress Asia, Hanoi, Vietnam, 10–13 November, 2007.
13. Kumar V, Motheral T, Luzniak G, et al. Mirasol™ Pathogen Reduction Technology: Riboflavin-based process retains functional activities of immunoglobulins. *Transfusion*. 2003;43(Suppl.):60A.
14. Fast LD, DiLeone G, Li J, et al. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion*. 2006;46:642–648.

第 8 章

臨床経験と将来における製品開発

MIRASOL®

病原体不活化技術

初期の臨床業務

初期の臨床研究は、処理済み血液製剤に関する体外のパラメータと体内におけるリカバリーならびに生存の相互関係を確立することを目的として設計されたものである。P-セレクチン発現量など、体内における血小板性能の測定値、循環における回復や生存など、体外の特徴を変更させるため、光エネルギーの放射ならびに添加剤の効果について測定を行った。処理プロセスは、この研究結果に基づいて決定されたものである。

第2回の臨床試験は、初回の研究によって確定したMirasol処理の最善のパラメータを採用することにより、血小板の回復と生存を調査することを目的として設計された。体外における測定値にはいくらかの変更が加えられたものの、この臨床試験の結果、Mirasol処理済みの血小板は临床上において、標準濃厚血小板製剤と同様の特徴を持つことが結論づけられた。治験責任医師はこれらの2回にわたる研究に基づき、Mirasol処理済みの血小板は、患者を対象としてさらに研究を行うのが正当であると考え、十分にだけの実行可能性と機能性を維持していると結論づけた。Mirasol PRTシステムに関する臨床研究のうち、すでに完了したもの、ならびに現行の研究の結果を表1にまとめた。

表1. Mirasol PRTシステムに関する初期ならびに現行の臨床研究

プロトコル	被験者	被験者	場所	報告
CTS-0001/BCT02-09PET 血小板の自己回復と活着に関する評価 リボフラビン・ベースの光不活性化処理を実施	予備調査 体外における血小板パラメータと体内における血小板の回復ならびに生存率の相互関係を比較するため、血小板をTrima®アフェレーシス装置で収集し、リボフラビンを補充した光不活性化システムで加工した。その後、これに活性化抑制物質を加えたものと加えないものに分け、加工を行わない血小板とともにそれぞれ5日間保存した。	被験者 11名 サンプル 18	南アフリカ (2002年) ヨハネスブルグ	CTF-0002ならびに発行物1
CTS-0011 放射性標識血小板の回復と生存に対するMirasol処理の効果	設計検証研究 気温22°Cで5日間保存した後、放射性標識管理し、Mirasol処理を行った血小板の回復と生存を評価するため、無作為化クロスオーバー単盲検を実施した。	参加者 29名 評価実施 24名	アメリカ合衆国 (2003–2004年) 1) ニューハンプシャー州、レバノン	CFR-0003ならびに発行物2

			2) バージニア州、ノーフォーク	
CTS-0028 Mirasol処理を行った血小板輸血製剤の安全性と性能に関する評価 血小板減少性疾患の患者に関する研究	MIRACLEに関する臨床研究 多施設共同無作為オープン結果遮蔽試験の臨床設定において、Mirasol PRTシステムが安全に作動し、適切な血小板の動作を維持するか否かに関して判断するための対照研究を実施した。	CEマーケ ティング 向け：† 被験者 54名 参加者総 数： 被験者 118名 (Mirasol 部門に60 名、コント ロール部 門に58名)	フランス (2005-2007 年) 1) ストラス ブール 2) ブザンソ ン 3) ボルドー 4) グルノー ブル 5) リヨン 6) ナント	2007年9月10日 登録終了 データは2008 中に発表の予 定

MIRACLE (MIRAsol臨床評価) :

血小板減少症患者を対象とした臨床研究

MIRACLE (Mirasol®病原体不活性化技術による処理済み血小板輸血製剤の安全性、ならびに性能についての評価：血小板減少性疾患患者を対象とする) は現在、その最終段階にある。この多施設共同無作為オープン結果遮蔽試験の臨床設定の対照研究では、血小板輸血を必要とする二つの血小板減少症患者のグループの比較を行っている。

この研究の目的は、臨床設定においてMirasol処理済み血小板が安全に作用し、十分な動作を維持するか否かを判断することである。血小板輸血を必要とする血小板減少症患者を調査対象とし、輸血から1時間後に測定した補正血小板増加数(CCI1_{時間})と、反応として発現した重篤有害事象 (SAEs) を比較することによって、これに関する評価を実施した。なお、輸血については処理済み (検査コンポーネント) ならびに未処理 (参考コンポーネント) の濃厚血小板製剤を比較の対象とした。輸血から4週間後までの期間、輸血関連の感染、輸血の回数や輸血の間隔などのほか、血小板輸血に関連した有害事象 (AEs) によって輸血が中止されたケースを監視し、比較することによって、Mirasol処理の動作、安全性、耐性に関するさらなる評価を行った。Gambro BCT, Inc.は、CEマークの取得申請に際して本研究の中間結果を報告している。†完全なデータセットは、2008年中に発表する予定である。

将来における臨床研究

Mirasol処理済みの不活性化病原体と白血球。

Mirasol処理は、病原体と白血球細胞（白血球）を不活性化する。Mirasol処理済みの血液製剤においては、血小板の機能性ならびに代謝活性、白血球活性の実質的な不活性化（単核細胞の増殖の抑制、サイトカイン生成の抑制、および抗原提示細胞としての活動の抑制）が維持される。体外検査、臨床前研究、ならびに患者を対象とした検査データによって、これらの効果が確認されている。これらのデータが示唆するのは、Mirasol処理を行った血液製剤は臨床上において、患者に対して適切、かつ有益な結果をもたらすと解釈し得る性能特性を示していることである。こうした結果は、臨床設定においては定量化することが難しい病原体の不活性化（病気感染ならびに感染性合併症の削減に対する潜在性など）がもたらす全般的な効果に加えて、さらに有益なものになるといえるだろう。また、これらの潜在的利点の正当性を確認するためには、具体的な結果判定法と対象患者数を定めたうえで、臨床設定においてMirasol処理済み血液製剤の性能を評価する必要があるだろう。このため、複数の研究設計を行い、患者グループを設定し、詳細な調査を実施することとする。

Mirasol 処理を行った血液製剤は臨床上において、病原体除去における利益のみならず、患者に適切、かつ有益な結果をもたらすと解釈し得る性能特性を示している。

臨床設定 におけるさらなる研究には、以下を含める可能性がある

1. 白血球の不活性化による潜在的利点についての評価
 - a) 標準濃厚血小板製剤と比べた場合の抗HLA 抗体の生成ならびに血小板不応の抑制
 - b) 発熱性非溶血輸血反応（FNHTR）など、その他の輸血に関連のある疾病率、ならびに死亡率の低減、輸血後のTRIM感染性合併症の抑制
2. アレルギー反応ならびに輸血関連急性肺障害（TRALI）に関する評価
3. 血小板代謝作用、ミトコンドリア活性の維持、血小板の機能性に関してのさらなる研究には、以下を含むものとする：
 - a) 活動性の出血を起こす血小板減少症の患者、もしくは血小板病症の患者における出血リスクの軽減、ならびに赤血球またはその他の血液製剤輸血の必要性の削減。

b) 大量の失血があり、血小板の使用によって血液の凝固が増進し、血小板の活性化により失血が減少するとみられ、血液製剤の輸血が必要とみられる外科的処理中の患者に関する研究。また、当該の患者の手術後の合併症に関する研究。

Mirasol PRTシステム: 現在ならびに将来のアプリケーション

アフエレーシス処理と血漿中にある血小板に関するバフィーコート処理を目的とした初期のMirasol PRT システムは、現在はヨーロッパの大半の国、ならびに中東、アフリカで利用可能となっている[‡]。システムの拡充が進行中であり、利用が可能になれば、この技術を用いることによって処理可能な血液製剤の種類が大幅に増加することになる。

新たなアプリケーションによって、以下の処理が可能となる：

- 血小板添加剤溶液（PAS）における保存が可能な血漿の濃縮された（高濃度）濃厚血小板製剤：血小板の第二世代アプリケーション
- アフエレーシスによって採取した血漿、または全血に由来する血漿

血小板添加剤に含まれる血小板

Mirasol PRTシステムへのアップグレードによって、血漿に含まれる血小板製剤と、処理後にPASに保存される高濃度血小板ユニットの双方を処理できる設備が提供されることになる。ヨーロッパとアメリカにおいて現在、市販されているPASのうち複数のタイプに関する体外研究を通じた評価が実施されている。製品が発売されれば、PASに保存される製剤のうち認証を受けたもののいずれについても、このシステムを利用することが可能になる。

血漿

既存のMirasolシステムをさらに拡充することによって、血漿ユニットを凍結保存向けに処理することも可能になる。予備データによれば、Mirasol処理を施した血漿製剤は、タンパク質の品質ならびに抗凝固剤、免疫グロブリン機能活性に関するヨーロッパの現行基準を満たすものである（第6章参照）。

全血

現在、実施している研究は、全血の処理におけるMirasolシステムの効果を調査するためのものである。この研究には、Mirasol処理を行った全血から分離されるすべての製剤の品質、ならびに有効性の評価が含まれている。

新たなアプリケーションによって、血小板製剤をPAS、血漿、ならびに全血製剤において保

存するための処理が可能になるだろう。

要旨

- Mirasol処理を行った血液製剤は、临床上において、病原体除去における利益のみならず、患者に適切かつ有益な結果をもたらすと解釈し得る性能特性を示している。
- 新たなアプリケーションによって、PAS、血漿、ならびに全血製剤における保存に向けた血小板製剤の処理を可能にするだろう

‡初期の血小板 Mirasol PRT システムは CE マークを取得済みであり、利用可能なものである。CE マークを承認している国々では、最終血液製剤についてその他の国家認証を取得する必要がない

‡アメリカでの販売は行われていない。

References

1. Goodrich RP, Li J, Pieters H, et al. Correlation of in vitro platelet quality measurements with in vivo platelet viability in human subjects. *Vox Sang.* 2006;90:279-285.
2. AuBuchon JP, Herschel L, Roger J, et al. Efficacy of apheresis platelets treated with riboflavin and ultraviolet light for pathogen reduction. *Transfusion.* 2005;45:1335-1341.
3. Li J, Lockerbie O, de Korte D, et al. Evaluation of platelet mitochondria integrity after treatment with Mirasol pathogen reduction technology. *Transfusion.* 2005;45:920-926.
4. Fast LD, DiLeone G, Li J, Goodrich RP. Functional inactivation of white blood cells by Mirasol treatment. *Transfusion.* 2006;46:642-648.

† The Mirasol PRT System for Platelets is not available for sale in the United States.

第 9 章

血液の安全性維持にかかるコスト

MIRASOL®

病原体不活化技術

血液の安全性維持にかかるコスト

輸血によって、多数の患者の命が救われ、寿命が延長される。輸血という行為そのものが患者の健康に悪影響を与えないことを確実なものにするためには、血液供給の安全性を保証することが不可欠である。供給される血液の中からは間違いなく、病原体やドナーの白血球が発見されており、病気感染や副作用のケースに関する数多くの報告がなされている。これまでも、血液供給の安全性を向上させるための多数の措置が導入されてきた。これらは確実に血液の安全性を高めてきたものの、一方でコストを大幅に増大させ、プロセスを煩雑化させたのである。

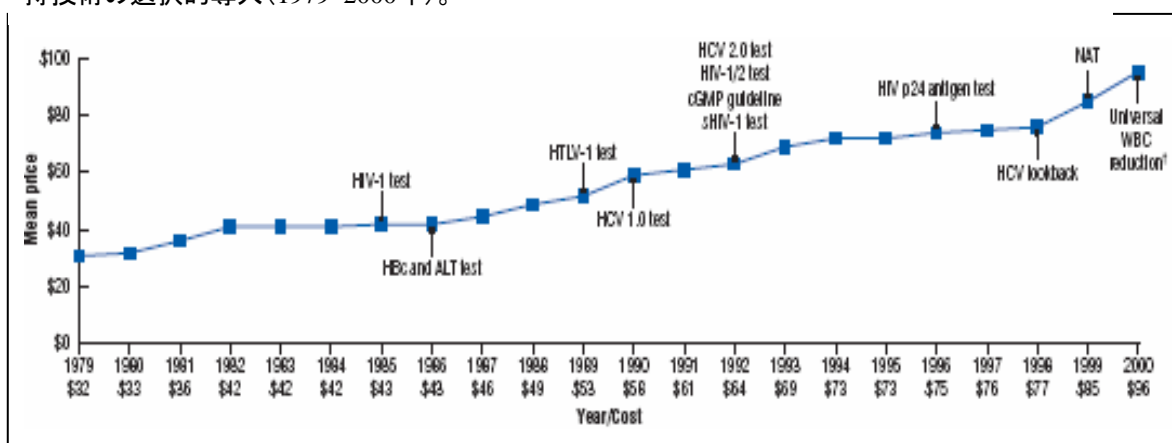
血液安全性の維持にかかる最終コスト

血液安全性の維持にかかるコスト—ならびに輸血を行う病院において血液1ユニットあたりにかかるコスト—は、ここ数十年で大幅に増加している。これは、主として新たな血液安全性メカニズムの導入によって増幅されたものである（図1を参照）。

新技術の導入によって発生したコストの評価は、クオリティオブライフを調整した生存年数（QALY：完全に健康な年を1.0 QALYとし、一輸血関連感染などで一健康を損なった年の数値を低く評価する）の評価で判断される場合が多い。共通のユニットに関して達成された平均的な健康への利点を明確にすることによって、新技術を直接に、また客観的に評価し、比較することができる。

なお、行われた比較が有効なものであり、また典型例を示すものであることを確認することが不可欠である。たとえば：

図1. ABC加盟センターの病院向け輸血用血液1ユニットあたりの販売価格と、血液安全性維持技術の選択的導入(1979–2000年)。



†2000年12月以降、75あるABCの加盟センターのうち12施設では、白血球不活性化製剤のみが配布されている。平均価格は、これらのセンターが白血球不活性化赤血球の料金として徴収している金額から算出した。