

平成 22 年 11 月 24 日
薬事・食品衛生審議会
血液事業部会運営委員会
提出用資料

日本赤十字社

血小板製剤に対する感染性因子低減化（不活化）技術の導入準備について

-① 10 単位血小板製剤の品質に及ぼすリボフラビン法処理の影響-

1. 目的

前回、リボフラビン法で処理した血小板の活性化による品質の低下について報告したが、我が国においては血小板製剤出荷本数の 8 割以上を 10 単位血小板製剤が占めていることから、感染性因子低減化血小板製剤を実用化するためには、低減化処理した 10 単位製剤の品質低下を出来る限り抑制する必要がある。そこで、リボフラビン法処理に最適な 10 単位製剤の条件について確認試験を実施した。

2. 実験方法

製剤容量、血小板濃度、血小板総数を 10 単位製剤の規格(血小板数: 2×10^{11} 個以上、製剤容量: 200 ± 40 mL)の範囲内で様々に変化させた検体(n=15)を調製し、リボフラビン法処理直後から 5 日目まで試験した。ただし、下限容量はリボフラビン法の下限である 170 mL とした。

なお、リボフラビン法処理は、実際の製造を考慮して、採血の翌日(ただし、採血後 22 時間以内)に実施した。

3. 測定項目

pH(22°C)、二酸化炭素分圧(pCO₂)、酸素分圧(pO₂)、グルコース濃度、乳酸濃度、平均血小板容積(MPV)、低張液ショック応答(%HSR)、PAC1 結合率、スワリングスコア

4. 結果及び考察

結果を図 1、図 2 に示す。

処理後 3 日目(採血後 4 日目)までは多くの測定項目で良好な値を示した。それ以降は品質が低下する傾向を示したが、処理後 5 日目(採血後 6 日目)の検体でも、血小板保存の指標とされる pH6.4 より高い pH が保持されていた(図 1)。

一方、低減化した血小板製剤の容量、血小板濃度、血小板総数を指標として品質の変化を比較したところ、血漿量の少ない検体ほど品質が低下する傾向がいくつかの測定項目で認められた(図 2)。この傾向は、血小板濃度や総血小板数では認められなかった。

以上より、リボフラビン法を 10 単位製剤に導入する際は、血漿量を多めに設定することにより品質の低下が抑制され、現状の製剤と同じ有効期間(採血後 4 日間)を十分に確保できるものと考えられた。

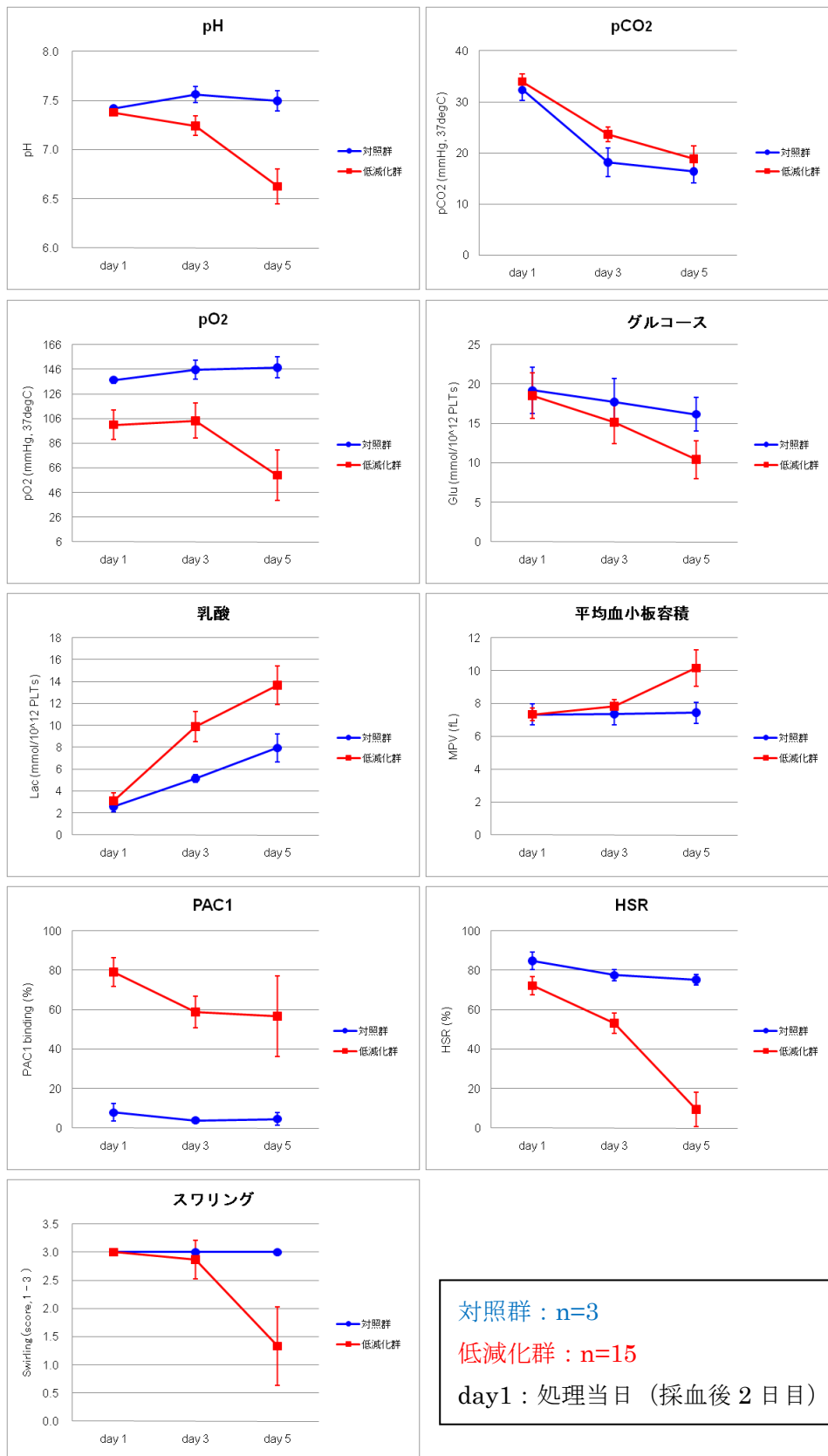
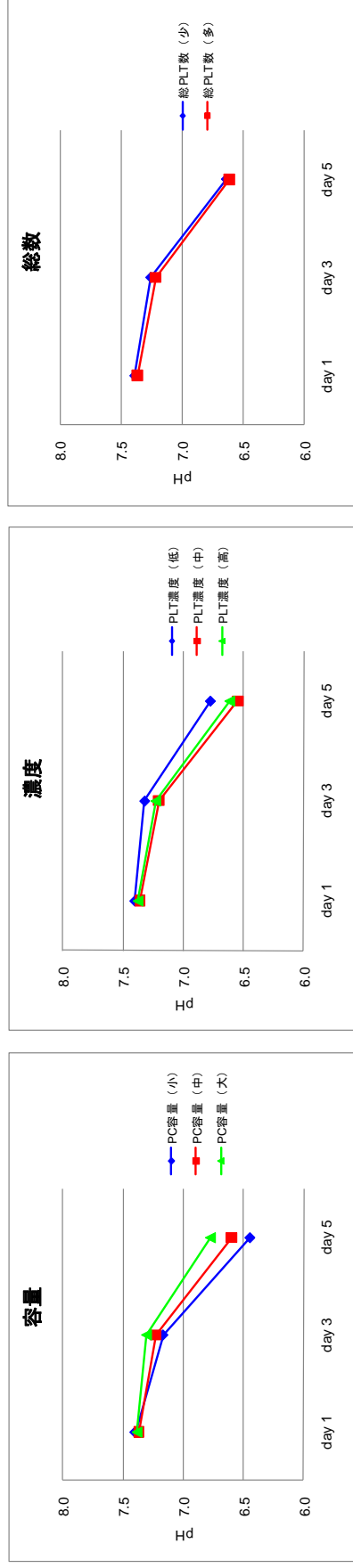


図 1 低減化処理後の血小板の品質

①pH



②平均血小板容積 (MPV)

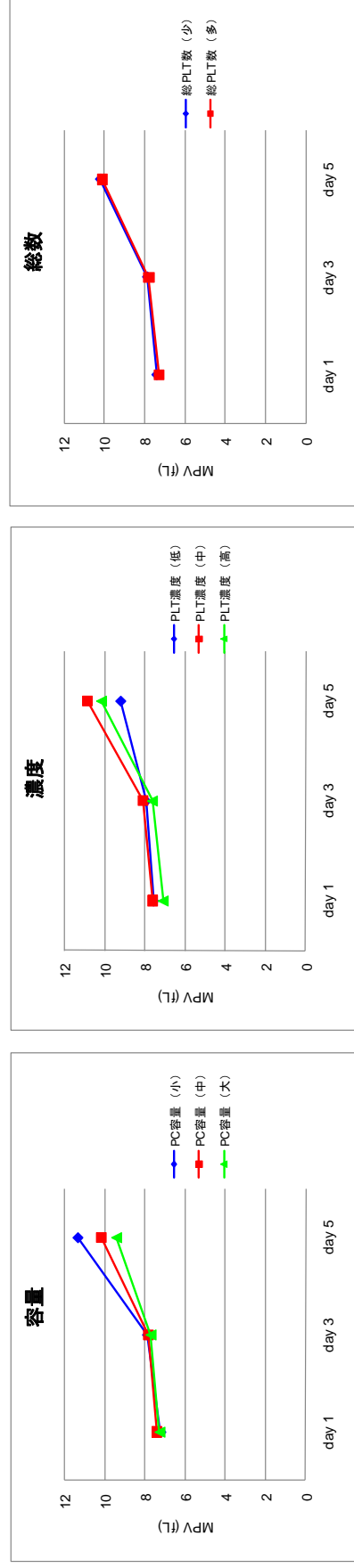


図2 低減化処理後の血小板の品質に及ぼす製剤容量、血小板濃度、血小板容積、血小板濃度、血小板総数により 2-3 群に分けてプロット)

-② リボフラビン法処理後の白血球の増殖-

1. 目的

前回、リボフラビン法処理後の白血球の増殖について、PHA 及び抗 CD 抗体を用いて検討した結果を報告したところ、MLR(混合リンパ球培養反応)法でも検討すべきとの意見をがあった。そこで、PHA 及び抗 CD 抗体に加え MLR によりリボフラビン法処理後の白血球の増殖について検討した。

2. 実験方法

PHA、抗 CD 抗体及び同種白血球により刺激した白血球の増殖を、ブロモデオキシウリジン(BrdU)の取り込みで評価した。

3. 結果及び考察

結果を図 3-1~3 に示す。

いずれの系においても、リボフラビン法で処理(Mirasol 処理)した検体の BrdU の取り込みは、コントロールの X 線照射と同等以上に抑制されており、増殖能も同様に消失しているものと推察された。

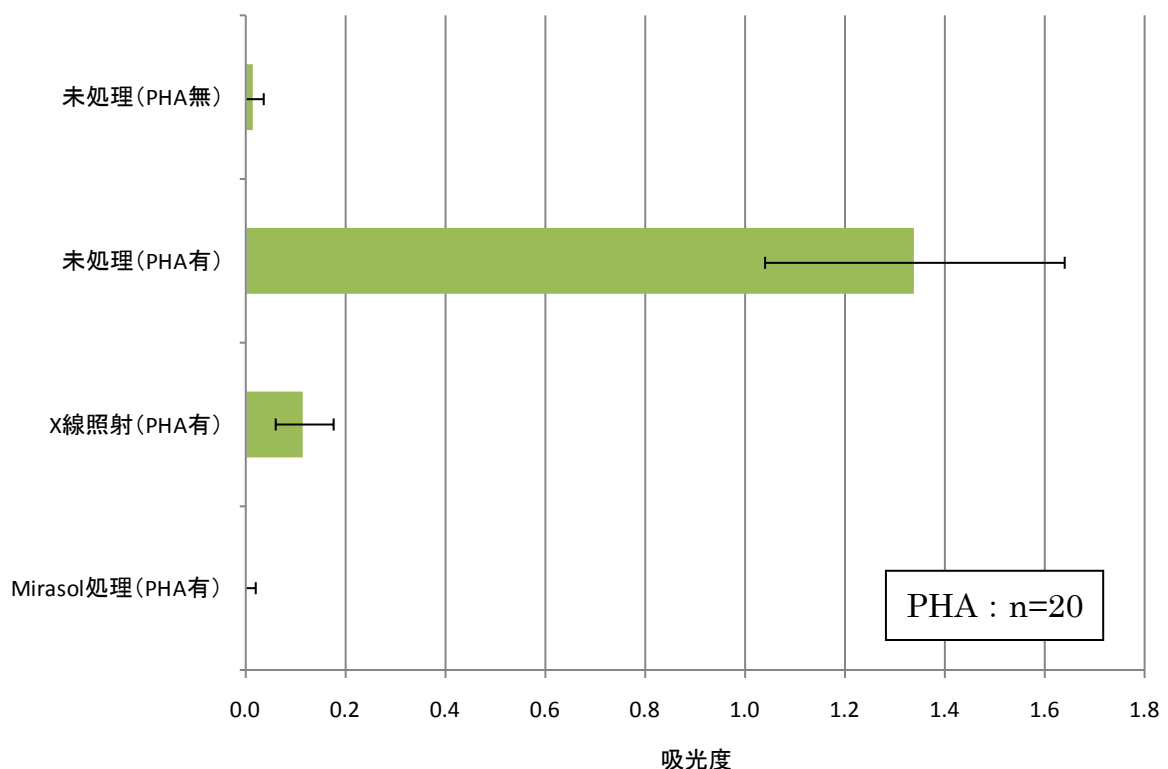


図 3-1 PHA 刺激による白血球の増殖

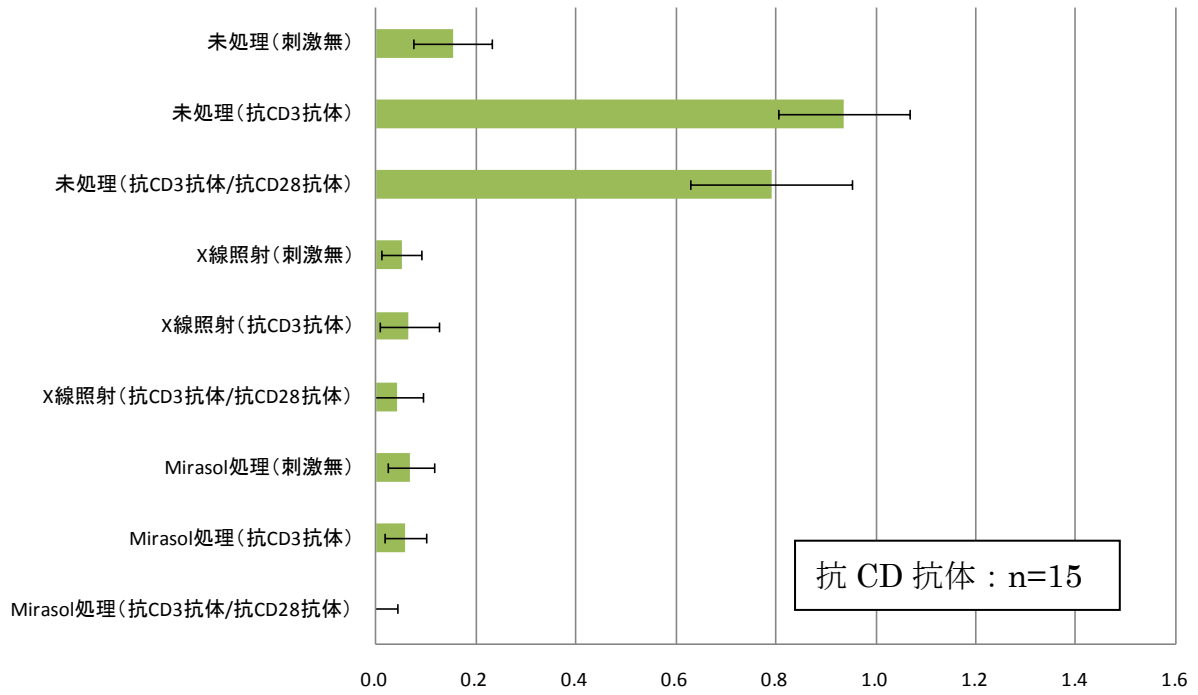


図 3-2 抗 CD 抗体刺激による白血球の増殖 吸光度

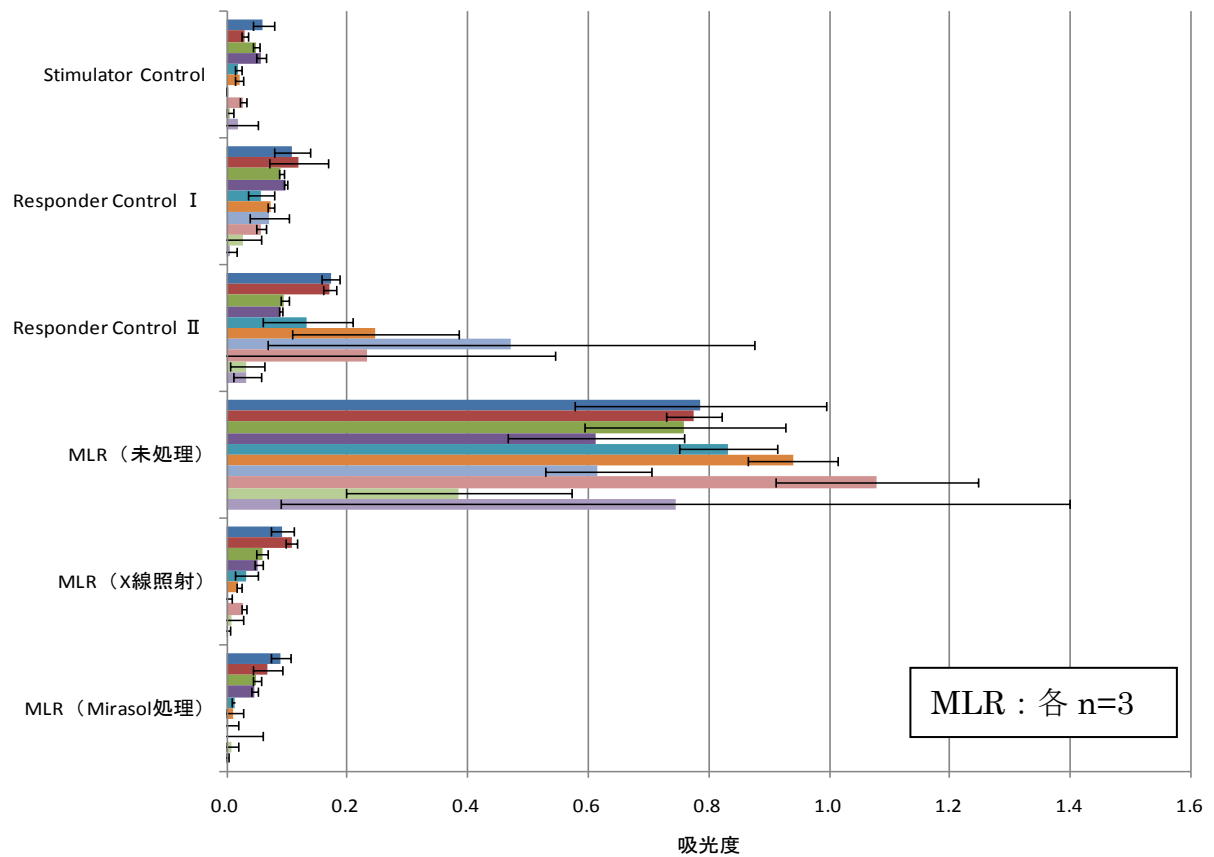


図 3-3 同種白血球刺激による白血球の増殖 (MLR)

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)	<table border="0"> <tr><td>対照群</td><td>PC-血漿: 58(解析対象: 54)</td></tr> <tr><td>被験群</td><td>PRT-PC: 60(解析対象: 56)</td></tr> </table>	対照群	PC-血漿: 58(解析対象: 54)	被験群	PRT-PC: 60(解析対象: 56)	<table border="0"> <tr><td>対照群</td><td>PC-PAS: 51 (対照群の一部は100%血漿)</td></tr> <tr><td>被験群</td><td>PRT-PC: 52</td></tr> </table>	対照群	PC-PAS: 51 (対照群の一部は100%血漿)	被験群	PRT-PC: 52	<table border="0"> <tr><td>対照群</td><td>PC-血漿: 解析対象327</td></tr> <tr><td>被験群</td><td>PRT-PC: 解析対象318</td></tr> </table>	対照群	PC-血漿: 解析対象327	被験群	PRT-PC: 解析対象318	<table border="0"> <tr><td>対照群</td><td>PC-血漿群 : 99</td></tr> <tr><td>被験群</td><td>PC-PASⅢ群: 94 PC-PRT-PASⅢ群: 85</td></tr> </table>	対照群	PC-血漿群 : 99	被験群	PC-PASⅢ群: 94 PC-PRT-PASⅢ群: 85
対照群	PC-血漿: 58(解析対象: 54)																			
被験群	PRT-PC: 60(解析対象: 56)																			
対照群	PC-PAS: 51 (対照群の一部は100%血漿)																			
被験群	PRT-PC: 52																			
対照群	PC-血漿: 解析対象327																			
被験群	PRT-PC: 解析対象318																			
対照群	PC-血漿群 : 99																			
被験群	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	CCI 1hr CCI 24hr	CCI 1hr CCI 24hr	CCI 1hr CCI 24hr																
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)

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			
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
条件		血漿	PAS
対照	両法による低減化処理 PC共PAS保存		
PRT-PC			
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
年齢	61.2±17.0	60.0±17.8	42.4±24.8 ³⁾			21-62y
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

感染性因子低減化技術導入に係る費用対効果分析の報告(概要)

論文タイトル	Economics of pathogen inactivation technology for platelet concentrates in Japan	Cost-effectiveness of pathogen inactivation for platelet transfusion in the Netherlands	Assessment of the economic value of the INTERCEPT blood system in Belgium	The cost-effectiveness of pathogen reduction technology as assessed using a multiple risk reduction model
	Int.J.Haemat. 2004;80:317-324	Transfusion Medicine 2005;15:379-387	Transfusion Medicine 2006;16:17-30	Transfusion 2010;50:2461-2473
目的	・日本赤十字社がアモトサレン法を導入する場合を想定し、net cost、CEを試算する。	・アモトサレン法によるプール血小板製剤の感染性因子低減化を想定し、決定木分析によりCEを評価する。	・アモトサレン法導入を想定した場合のICERを、新興感染症のリスクも含め評価する。	新規の医療経済分析ソフトにより、カナダでリポプラビン法により感染性因子低減化処理を施した場合の全血製剤(PRT-WB)及び血小板製剤(PRT-PC)の費用対効果(CE)を現在のスクリーニング法のCEと比較検討する。
方法	・アモトサレン法導入と併せて、削減可能な試験費用等を相殺する条件で、低減化血小板製剤(PRT-PC 15単位)の製造に係る費用増額を算出した。機会費用は含まない。 ・放射線照射・細菌検査(注:現状、未実施)等の中止によるPRT-PC(15単位)製造経費削減額16,908円に対し、低減化処理キット等の増額分が20,806円、差引き3,898円/bagが正味の経費増額になると仮定。	・CEは獲得生存年(LYG)当りのnet cost(net cost/LYG)で示し、直接及び間接費用と便益を含むベースライン分析及びモンテカルロシミュレーションを用いた感度分析により評価した。割引率は年4%とした。 ・低減化処理経費を116ユーロ、製造工程中のPC損失分を15%と仮定する。この損失分を製造コストに上乗せし、低減化処理費用を合算する。 ・グローニンゲン大学病院における受血者のPC輸血量の7割を占める3患者群(心臓病・血液疾患・小児がん)を薬剤経済モデルとして選択した。 ・評価モデルは、低減化処理により感染性因子が100%低減化されること、重篤な副作用がないことを前提とした。	・血小板輸血を受ける機会が高い血液疾患、BMTを受けた乳がん患者、冠動脈バイパス術を受けた患者群を評価対象とした。 ・3通りのシナリオを設定し、導入効果をICERにより評価した。 ・シナリオ1:検査内容等は現状通り。アモトサレン法によりHIV・HBV・HCV及び細菌感染のリスクが排除される。新興感染症は考慮しない。 ・シナリオ2:BacT/Alertによる細菌試験を中止、PC有効期間を7日まで延長、期限切れ率を1/2、成分採血ドナーのALT検査、成分採血PCの放射線照射を中止。 ・シナリオ3:シナリオ2に加え、成分採血PCについて、NAT(HCV・HIV)、梅毒検査を中止。 ・輸血による新興感染症の感染リスクも考慮する。	・全血製剤、血小板製剤を低減化処理したと想定した場合のCEを評価する。 ・分析対象として2007年を選択、同年のデータに基づき作業を行う。 ・検査方法は現状通りとし、低減化導入を想定。 ・レシピエントは、全年齢群、低年齢群(0-39歳)、高年齢群(40歳以上)の3群に分け、評価を行う。 ・全年齢群を対象とする感度分析(トルネードチャート、モンテカルロ分析)を行う。
結果	・仮定した条件により、およそ70万本のPRT-PC製造に係る費用増額は、およそ27.3億円となる。 ・アモトサレン法導入によるQALYについて各年齢、疾患別に算出した。ALLの10歳児にPRT-PCを輸血した場合の9,900万円/QALYをベースラインとし、更に新興ウイルスに感染するケース(感染確率1/10,000)を想定すると、3,500万円/QALYとなる。 ・アモトサレン法導入により費用対効果の改善が見られる。	・PRT-PCの製造コストは成人用で574ユーロ、小児用で401ユーロとなった。なお、一部のケースではγ線照射費用30ユーロの節減が可能である。 ・ベースライン分析による各群のnet cost/LYGは、心臓病-47.4万ユーロ、血液疾患-67.8万ユーロ、小児がん-26.1万ユーロであり、3群の加重平均値は55.4万ユーロ(≒6,094万円)であった。 ・輸血用血液の安全性対策は、相対的に高額なnet cost/LYGであり、国際的にも許容されている。今回の分析結果も輸血医療においては許容範囲内と考えられる。 ・感度分析から当該モデルは、回避されたウイルス感染及び想定した間接費用の正確な金額を除外することの影響は小さく、感染症リスクとそれに伴う致死率、低減化及びLYGの割引により想定される過剰輸血の影響は大きいことが示された。	・シナリオ1(輸血による新興感染症感染リスクは無い)のCEは19.5万-346万ユーロ(≒3.8億円)。 ・感染リスクが1/10万回輸血になると、CEは16.5万-336万ユーロ、1/1000回輸血では22.3万ユーロ(≒2,450万円)に改善される。感染リスクは1/100回輸血では、全患者群においてアモトサレン導入グループのCEが優位(少額)となった。 ・ICERは新興感染症の感染リスク、適応、患者年齢にsensitiveである。 ・現在法に対し、アモトサレン法導入グループが優位となる輸血感染回数は、シナリオ1・2・3で、各々1/1074・1/1697・1/1791回輸血であった。	・現行の感染症スクリーニング検査費用は44ドル/ドナーである。 ・低減化推定処理費用は100ドル/回。 ・PRT導入により、感染リスクは、細菌では現状の1/50(1/235~250万回輸血)、HBVは1/10(1/153万回輸血)に減少すると推定された。 ・PRT-WBにおけるICERは、127.6万ドル/QALY(≒1.02億円)となった。この金額は低年齢群では平均より少なく、高年齢群では多くなった。 ・PRT-PCにおけるICERは、142.3万ドル/QALY(≒1.14億円)となった。質調整平均獲得余命は11分/患者であった。 ・感度分析の結果、PRT-WBでは細菌感染が、PRT-PCでは輸血による年間死亡者数が最も影響が大きい要素であることが示された。
結論	・新規技術等の導入に際し、一般的に許容されるCEは米国では10万ドル(800万円)/QALYである。これに従えば近年の輸血用血液の安全対策は何も実施できない。低減化技術の導入に際しては、同領域の施策と比較することが妥当である。これには、30万ドル(≒2,400万円)/QALYのS/D血漿、850万ドル(≒6.8億円)/QALYのHCV NAT(フランス)が相当する。 ・アモトサレン法導入は、血小板製剤の安全性の改善に寄与するとともに、既存の製造工程の簡略化や新たな検査法の導入コスト等が節減可能になる。	・今回の薬剤経済モデルから導かれたCEは、輸血医療の分野において国際的にも許容される範囲にあると考えられる。 ・別グループの報告では、アモトサレン法はノンエンベロープウイルスに対しては効果的ではないこと、また、アモトサレンの安全性が実験的には確認されたものの、アモトサレン法処理PCの安全性は不確実なレベルにあることから、予期しない副作用により期待した便益が損なわれる可能性が否定できない。	・CEの評価結果からアモトサレン法の実施は妥当である。将来の新興感染症発生時の潜在的リスクも考慮するとき、同法はより有力な戦略といえる。	・PRT-PCは、採血/製造方法によってCEが異なってくる(QALY:成分採血+buffycoatPC>成分採血+plasma richPC)。 ・本研究結果から、患者の年齢及び身体状況がPRTのCEに対して重要な決定要因であることが示された。 ・PRTは有害事象のリスク減少という点で不確実な点は残る。 ・輸血用血液の安全性向上への取組みという点で、CE分析を通じてPRTに係る政策決定の情報を得ることができる。

【略号】CEA (Cost-Effectiveness Analysis)

費用対効果分析。異なる臨床効果の治療法を比較する場合に、発生する費用にアウトカム(QOL、余命)を加えて評価する分析法

ICER (Increment Cost Effectiveness Ratio: 増分費用(対)効果比)

新規医療技術等(B)の導入に際し、現在の技術(A)からの増額分を右式により算出する。一般的に、この値が一定の値より小さければ導入は効率的と評価できる。

$$ICER = \frac{\text{費用B} - \text{費用A(増分費用)}}{\text{効果B} - \text{効果A(増分効果)}}$$

QALY (Quality Adjusted Life Years: 質調整生存年)

新規医療技術の導入、医療行為、予防活動等について経済的評価を行う際、健康上の利益を数値化するために使用される方法。単に生存期間の延長を論じるのではなく、生活の質(QOL)を表す効用値としてスコア化し、これに生存年数を掛け合わせ、総合的に評価する。スコアは完全な健康を1、死亡を0とし、種々の健康状態をその間の値として計測する。

Ex) 1QALY=完全な健康状態で生存する1年

LYG (Life Years Gained: 獲得生存年)

ICERの単位。Net cost /LYG とは、一年の余命を延長させるのに必要な費用をいう。

円換算レート: 1ドル=80円、1ユーロ=110円とした。また、カナダドル=USドルとした。

わが国における感染性因子低減化技術により生じる便益について（要約）

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 環境社会医歯学系専攻
医療政策学講座 政策科学分野
河原 和夫

方法

輸血用血液製剤に感染性因子低減化工程を加えた時にいかなる費用便益を生じるかについて、感染性因子低減化技術が確立している血小板製剤を含むすべての輸血用血液製剤による感染を想定した。

経済計算は、疾病や障害を有する者の生存期間を無価値的に捉えたり結果が感覚としてわかりにくい QALY(Quality Adjusted Life Year)ではなく、具体的な金額により便益を算定した。

保管検体で陽性が確認された過去約 10 年間の感染性因子の件数から 1 年当たりの予想される感染事例を算定し、感染が成立した場合の予後の推移等をもとに「直接医療費」「休業損失」および「早世による遺失利益」を求めることにより便益を算定した。HBV、HCV、HIV、細菌感染、ヒトパルボウイルス B19、HEV が対象感染性因子である。

結果

平均的勤労者（平均年齢 41.1 歳、年収 294.5 千円）をモデルとすると感染性因子低減化技術の導入により削減できる年間の「直接医療費」は 24,298,785 円、「休業損失」は 420,150 円となった。加えて「早世による遺失利益」は 1,083,669 円となり、合計 25,852,698 円が便益となる。

考察

わが国では HBV 感染者が多いが、これは「直接医療費」と「休業損失」の大半が HBV を原因としていることにも表れている。成人の HBV 感染の場合、慢性化しにくいことから 1 年目の医療費等の出費が増大するが、以後ほとんど影響を及ぼさない。HCV については、慢性化する割合が高いものの、HBV に比べると絶対数が少ないことにより、同様に経済的影響は少ないものとなった。HIV についても同様である。他の感染性因子による感染が考えられる事例についても数が少なく慢性化しないものが多いことから便益は小額になったものと考えられる。

まとめ

本稿では新興・再興感染症の流行の問題を考慮していない。いかなる感染症まで対象を広げて経済計算を行うべきか、そして血液の検査や製造工程にどの程度の経済資源を投入すべきかについても議論が必要であろう。

Current FDA Considerations on Pathogen Reduction

Jaro Vostal, MD, PhD

Jay Epstein, MD

Center for Biologics Evaluation and Research
U.S. Food and Drug Administration (FDA)

September 2010

Merits of the Current Approach of Donor Screening and Testing

Advantages

- No toxicity issues for recipients of products
- Detection is specific for particular agents
- New methods can be developed for novel and emerging pathogens

Disadvantages

- For certain pathogens detection is not 100% successful
 - Bacteria
 - Protozoa
 - Viral (window period)
- Development of detection methods for novel and emerging pathogens would be delayed due to lack of knowledge about the pathogen
- Additional tests for emerging pathogens increase cost

Merits of Pathogen Reduction Technology as an Alternative to Donor Screening and Testing

Advantages

- Shown effective against many organisms including some emerging pathogens
- May prevent GVHD and other wbc related adverse events

Disadvantages

- May not be effective against all organisms
- May not be 100% effective even against sensitive pathogens
- Current technologies are not applicable to all types of transfusion products
- May have toxicity due to residual compounds
- May damage the transfusion product
- May lead to alloimmunization by neoantigens
- May cause unexpected adverse events

Recommendation of the HHS Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) Regarding Pathogen Reduction

- At a meeting in January 2008 the ACBSA recommended that the Department should:
 - “Adopt as a high priority the urgent development of safe and effective pathogen reduction technologies for all blood transfusion products and implementation as they become available”
- FDA fully supports the ACBSA recommendation through its evaluation of Pathogen Reduction Technologies

Benefits of Pathogen Reduced Products Should Outweigh the Risks

Tolerable Risk

Toxicity, adverse events
should be much less
than the expected benefits
<< 1/86,000

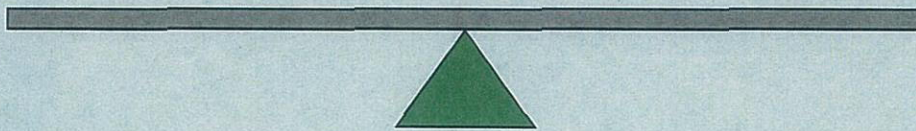
Benefit =

Reduction of Current risks:

▪HTLV	1/ 2,993,000
▪HIV	1/ 2,135,000
▪HCV	1/ 1,930,000
▪WNV	1/ 350,000
▪HBV	1/ 277,000
▪Sepsis	1/ 86,000 ¹

Reduction of future risks:

▪Emerging pathogens	1/?????
---------------------	---------



1) Eder, A. F. et al. Transfusion 2009, 49:1554-1563

Determination of the Risks Associated with Pathogen Reduced Components

- Pre-clinical evaluation
- Clinical trials in healthy volunteers
- Pivotal evaluation of efficacy and safety through clinical trials in transfused patients
 - Prospective, randomized, blinded clinical trials of PR treated vs. conventional transfusion products
 - Platelets
 - Red cells
 - Plasma

Phase III Clinical Trials of Pathogen Reduced Red Cell Products

Cerus S303 and Vitex pen 110

- Patients developed antibodies to treated red cells
- Both sponsors voluntarily halted their trials

Benjamin, R.J., ISBT Science Series (2006) 1, 222-226

Clinical Endpoints that Reflect Efficacy and Safety of a Platelet Transfusion Product

- Efficacy
 - Transfusion response (corrected count increment, (CCI)
 - Transfusion frequency
 - Bleeding Frequency (Grades 2-4)
- Safety
 - Adverse events
 - Alloimmunization

Clinical Trials of PR Platelets in Thrombocytopenic Patients

- Prospective studies
 - Sprint and Eurosprite trials (Cerus)
 - Hovon 86 (Dutch Blood Service)
 - Mirasol trial (Caridian)
- Surveillance studies on routine use of PR platelets
 - France and Belgium

Pathogen Reduced Platelets Have Lower Corrected Count Increments (CCI)

Clinical Trial	Patients in study	% of plasma stored platelets CCI at 1 hr	P value
SPRINT ^{1, a}	645	-31%	< 0.001
HOVON ^{1, b}	184	-31%	<0.0001
MIRASOL ^{2, c}	118	-31%	<0.0001

1 = UVA/psoralen

2 = UVB/riboflavin

a = McCullough, J et al Blood. 2004 Sep 1;104(5):1534-41.

b = Kerkhoffs JL et al. Br J Haematol. 2010 Jul;150(2):209-17

c = Goodrich et al. Transfusion, May 2010

Hemostatic Efficacy for UV A/psoralen (Intercept) Treated Platelets

SPRINT study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
Proportion of pts with Grade 2 bleeding	58.5%	57.5%	NS for inferiority
Days of Grade 2 bleeding	2.5	3.2	0.023
% patients with Grade 2-4 bleeding	34	43	0.02

HOVON study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
% of patients with Grade 1-3 bleeding	19	32	0.034

Hemostatic Efficacy for UVB/riboflavin (Mirasol) Treated Platelets

MIRASOL study	Control platelets	Pathogen reduced platelets	p
% of patients with Grade 2-4 bleeding	15	30	NS

Adverse Events Reported in the SPRINT Study

- 898 adverse event types were reported by blinded observers
- 11 adverse event types were different with statistical significance....all went against the treatment arm
- 4 of the 11 were clinically significant Grade 3 and 4 events:
 - Hypocalcemia, Syncope, Pneumonitis, Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Snyder E et al. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1864-75

ARDS Rates in the Treatment vs. Control Arms of the SPRINT Study

Snyder E et al. Transfusion. 2005 Dec;45(12):1864-75

Prospective and blinded evaluations during the clinical trial

	Intersol (PR) platelets	Control platelets	p value
Patients (N)	318	327	
ARDS	5	0	0.03

Retrospective review of medical charts by a blinded expert panel

	Intersol (PR) platelets	Control Platelets	p value
Patients (N)	78	70	
Total Acute Lung Injury (ALI)	19 (6.0%)	16 (4.9 %)	0.60
ARDS	12 (3.8%)	5 (1.5%)	0.09
ALI, non-ARDS	7 (2.2%)	11 (3.4%)	0.48

Can adverse event signals captured in a prospective, randomized, controlled and blinded study be evaluated through a passive adverse reporting study?

- France and Belgium have been using pathogen reduced platelets for several years
- Adverse events on transfused patients are reported through a passive hemovigilance reporting system
- Frequency of reporting of adverse events is much lower than what was reported in SPRINT trial
- There is no active control group to identify events specifically related to PR platelets

Comparison of Adverse Event Reporting in the SPRINT Trial vs. European Hemovigilance Studies

	SPRINT Phase 3 US study		Osselar et al. Transfusion 2008 Cerus plts 2005-2007 Hemovigilance		Osselar et al. Vox Sang 2008 Cerus plts 2003-2005 Hemovigilance	
	Per transfusion	Per patient	Per transfusion	Per patient	Per transfusion	Per patient
N	2678	318	5106	651	7437	1400
% stem cell transplant patients		78		7.2		8.6
% of pts with any reaction		99.7	1.1	6.4	0.9	3.2
% of plt related reactions	3.0	26.0	0.8	4.9	0.7	2.8
% of plt with serious reactions		27.0	0.1	0.15	0	0

Summary and Conclusion

- Pathogen Reduction of labile blood products could improve blood product safety, especially for platelets, but should not add greater risks
 - Clinical trials with Pathogen Reduced red cells have demonstrated antibody generation
 - Clinical trials with Pathogen Reduced platelets have demonstrated decreased efficacy and associated adverse events including acute lung injury in the SPRINT trial.
 - These reports raise concern that the benefits of current pathogen reduction technologies may not outweigh the risks
- Further clinical trials of current technologies are needed to resolve FDA's concerns over decreased efficacy and increased adverse events seen with Pathogen Reduced platelets