

平成24年3月14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

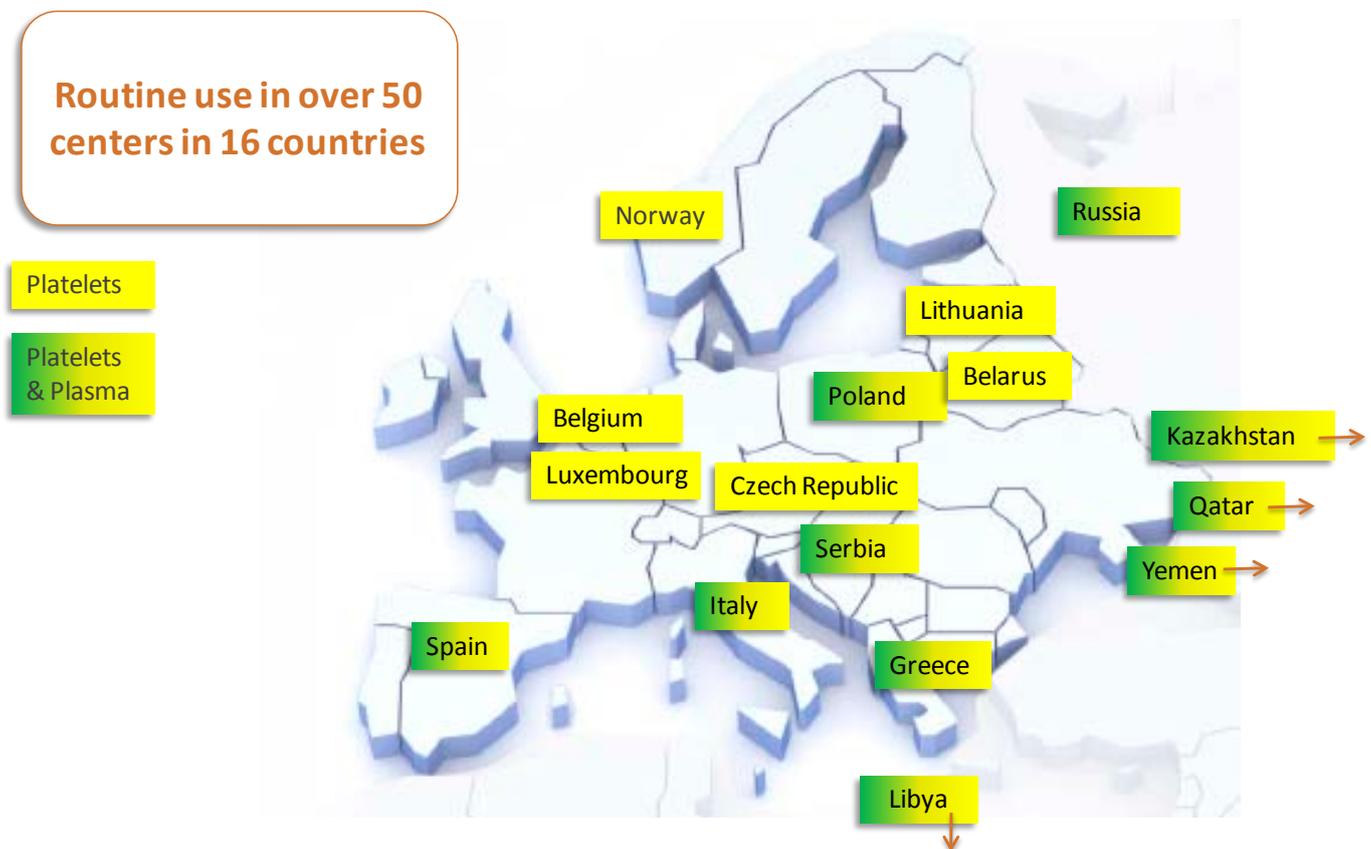
日本赤十字社

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（追加報告）

1. 欧州における導入状況について

①リボフラビン法(Mirasol)

Growing Adoption of Mirasol in Europe & Middle-East



(TerumoBCT 社提供資料)

現在、欧州を中心に 16 カ国でリボフラビン法処理血小板がルーチンで使用されており、そのうち 10 カ国では血漿も処理されている。なお、ベルギー（アモトサレン法が導入されていない北部地方）では、低減化処理キットの仕様変更のため、現在医療機関への供給は一時中断しているが、本年夏以降に再開される予定である。

このうちの数カ国での低減化処理血小板製剤の市販後調査が実施中であるが(次ページ)、現

時点において低減化処理に起因する重篤な副作用等の報告は受けていない。

Table 6. Clinical evaluations [50, 88–91]

| Site | Number of transfusions | 24-hour CCI | Adverse events | Neoantigen formation |
|---------------------------------|------------------------|-------------|----------------------------|----------------------|
| MIRACLE trial – reference group | 160 | 9,886 | 3 (severe*) | ND |
| MIRACLE trial – Mirasol group | 175 | 6,676 | 2 (severe*) | none |
| Serbia | 87 | 5,166 | none | none |
| Poland | 4,328 | ND | 12 (grade 1 [#]) | none |
| Spain | 44 | 6,351 | none | ND |
| Mirasol evaluation program | 368 | ND | none | ND |

*The following categories of adverse event severity were used: *Mild*: Awareness of a sign or symptom that does not interfere with the patients usual activity or is transient, resolves without treatment and with no sequelae. *Moderate*: Interferes with the patient’s usual activity and/or requires symptomatic treatment. *Severe*: Symptom(s) causing severe discomfort and significant impact of the patients usual activity and requires treatment.

[#]Severity of reactions followed the classification suggested by the International Hemovigilance Network. *Grade 1*: The recipient required no more than discontinuation of transfusion and symptomatic management. No long-term morbidity. *Grade 2*: The recipient requires in-patient hospitalization or prolongation of hospitalization due to hypotension, or hypotension led directly to long-term morbidity.

Transfus Med Hemother 2011;38:8–18

②アモトサレン法 (Intercept)

INTERCEPT Routine Centers per Country

| | Country | # of Routine Centers | INTERCEPT Platelets | INTERCEPT Plasma | INTERCEPT Platelets and Plasma |
|----|----------------|----------------------|---------------------|------------------|--------------------------------|
| 1 | Austria | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 2 | Belgium | 5 | 5 | 4 | 4 |
| 3 | France DOM/TOM | 4 | 4 | 1 | 1 |
| | France | 10 | 1 | 10 | 1 |
| 4 | Germany | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 5 | Greece | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 6 | Italy | 14 | 14 | 7 | 7 |
| 7 | Kazakhstan | 11 | 9 | 9 | 7 |
| 8 | Kuwait | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 9 | Norway | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 10 | Portugal | 2 | 2 | 0 | 0 |
| 11 | Russia | 18 | 12 | 12 | 6 |
| 12 | Slovenia | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 13 | Spain | 12 | 12 | 2 | 2 |
| 14 | Sweden | 7 | 7 | 0 | 0 |
| 15 | Switzerland | 13 | 13 | 0 | 0 |
| | Total | 103 | 85 | 46 | 28 |

(Cerus 社提供資料)

15カ国でアモトサレン法がルーチンで使用されており、そのうち14カ国では血小板も処理されている。これらの国のうち、スイスは2011年11月に全ての血液センターでアモトサレン法で処理した血小板製剤の製造を開始した。また、フランス本土では血小板は1センターのみで変化はないが、メチレンブルー処理血漿についてヘモビジランスの結果、アレルギー反応が多いとの理由でフランス保健製品衛生安全庁(AFSSAPS)が本年度中の使用中止を勧告したため、血漿にアモトサレン法を導入するセンターが増加した。一方、ドイツではアモトサレン法処理血小板製剤が早い段階で承認されているが、現時点で血小板製剤にルーチンで使用しているセンターは無い。

なお、上記表には記載されていないが、本年2月1日にイスラエルがアモトサレン法処理血小板と血漿を承認したとのプレスリリースが発出されている。

2. 実施中の主な臨床試験について

Ongoing Clinical Studies (2010 to 2013)

| Trial Name & Location | Product | Target no. of patients | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 |
|--|---------------|------------------------|------|------|------|------|------|
| "PREPARES" Trial – Sanquin, The Netherlands (5 sites + 1 site in Norway, + 4 sites in Canada, 2012)* | PLT in plasma | 618 | | | | | |
| IPTAS Trial, Italy (6 sites, Government sponsored)* | PLT in PAS | 828 | | | | | |

(TerumoBCT 社提供資料)

①PREPARES

オランダのサンキン財団を主体としてオランダ、ノルウェー、カナダで実施されている、全血採血由来のリボフラビン処理血小板製剤と通常血小板製剤のランダム試験(患者登録終了予定: 2013年末)

②IPTAS

イタリア政府が実施している、添加液(PAS)で置換してリボフラビン法またはアモトサレン法で処理した血小板製剤と、通常血小板製剤との比較試験(同:2014年末)

PREPARES はメーカー主導ではなく症例数が多いこと、また、IPTAS は同じプロトコルで、リボフラビン法及びアモトサレン法で処理した血小板の臨床試験が実施されることから、これらの試験の動向を注目しているところである。

3. 日本赤十字社における検討状況等について

①リボフラビン法 (Mirasol)

- CaridianBCT 社がテルモ社に買収され TerumoBCT 社となったことにより、テルモ社の有する安全性部門や研究開発部門の協力を得ることができるようになった。現在、今後の承認申請に必要となる AFSSAPS に提出された安全性に関するデータの整理を依頼している。
- 日本赤十字社において、製剤としての規格や品質について決定するための試験を実施しているが、平成 22 年 3 月の本委員会に報告した凝集塊の発生という問題については、未だ解決できていない。日本赤十字社の検討ではかなりの確率で凝集塊が発生するのに対し、他の国では類似した凝集塊の発生はないとの報告を受けている。現在、TerumoBCT 社と密接に連絡を取りながら、解決策を探っているところである。
- 新興再興感染症対策としてウエストナイルウイルス (WNV) の低減化について検討したところ、日本赤十字社のデータと TerumoBCT 社のデータに乖離があることが明らかとなった。乖離の原因を特定するため、種々の WNV 株について低減化率を測定した結果、細菌と同様、使用した株により低減化率に差が生じることが明らかとなり、ヒトから分離された Uganda1937 株に対しては、十分な低減化効果があることが再確認された。

Study Summaries

| | US Center for Disease Control | L.A.B.S. at Bonfils | Colorado State University |
|-------------------------|---|---|--------------------------------|
| Viral Strain | NY-99 Flamingo | Uganda 1937 ATCC# VR-1510 | NY-99 (4122) |
| Test System | 96-well plate TCID₅₀/mL | 24-well plate TCID₅₀/mL | 6-well plate PFU/mL |
| Reporter Cells | Vero | Vero | Vero |
| Reduction Levels | 3.0-4.0 Logs | ≥ 5.1 Logs | 1.5 Logs |

(TerumoBCT 社提供資料)

②アモトサレン法 (Intercept)

- BioOne 社が精算されたため、現在、Cerus 社と直接情報交換を行っている。
- アモトサレン法の処理キットには、日本における需要の 8 割以上を占める 10 単位製剤の規格に合うものがなく、また、アモトサレンの吸着除去処理に長時間を要することなどから、現状の処理キットを日本に導入することは困難であるが、10 単位製剤に最適化した処理キットの開発について検討したいとの話があった。

4. 今後の予定

