

臨床試験(血小板-2)

血小板減少症の患者の試験

試験名	試験デザイン	血小板用量	項目	試験での輸血回数	被験者数 ^a
試験2C	無作為化二重盲検クロスオーバー	治療用量の2倍のアフェレーシス血小板の単回輸血	Template出血時間、CI、CCI、止血、輸血間隔	1 (期間当たり)	32
欧州 第Ⅲ相 試験	無作為化二重盲検	治療用量パフィーコート血小板の最大8週間反復輸血	CI、CCI、止血、血小板数および赤血球の輸血回数、輸血間隔、輸血反応	反復 (1サイクル当たり8週間)	103 (52)
米国 第Ⅲ相 試験	無作為化二重盲検	治療用量アフェレーシス血小板の最大4週間反復輸血	Grade2 WHO出血、Grade3/4 WHO出血、CI、CCI、止血、血小板および赤血球の輸血回数	反復 (1サイクル当たり4週間)	645 (318)
欧州 第ⅢB相 試験	一施設での過去対照一群オープンラベル	治療用量のパフィーコート血小板の最大4週間反復輸血	CI、CCI、止血、血小板数および赤血球の輸血回数、輸血間隔、輸血反応	反復 (4週間)	20 ^b
欧州 第ⅢB相 試験	無作為化二重盲検	治療用量アフェレーシス血小板の最大4週間反復輸血	CI、CCI、止血、血小板数および赤血球の輸血回数、輸血間隔、輸血反応	反復 (4週間)	42 (22)

a: 試験の輸血を1回でも受けた被験者(評価可能症例)の数

b: 同一施設の欧州第Ⅲ相試験で治療した患者19例の過去対処群を使用した。

米国第Ⅲ相試験

止血効果

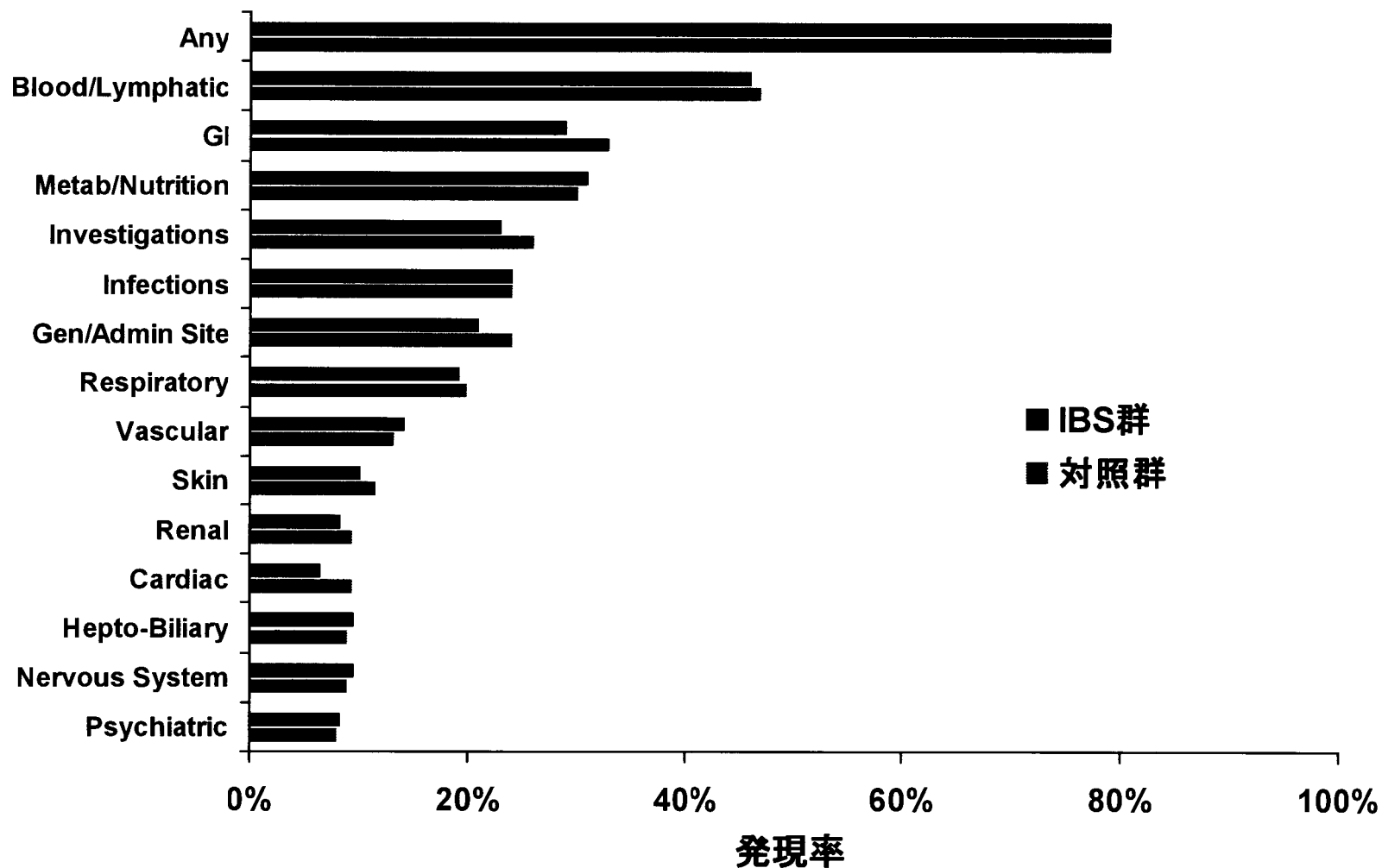
	<u>IBS群 n=318</u>	<u>対照群 n=327</u>	<u>P Value</u>
Grade 2出血患者 (%)	58.5	57.5	0.80
Grade 3 又は4 出血患者 (%)	4.1	6.1	0.24

有害事象発現状況(第Ⅲ相試験)

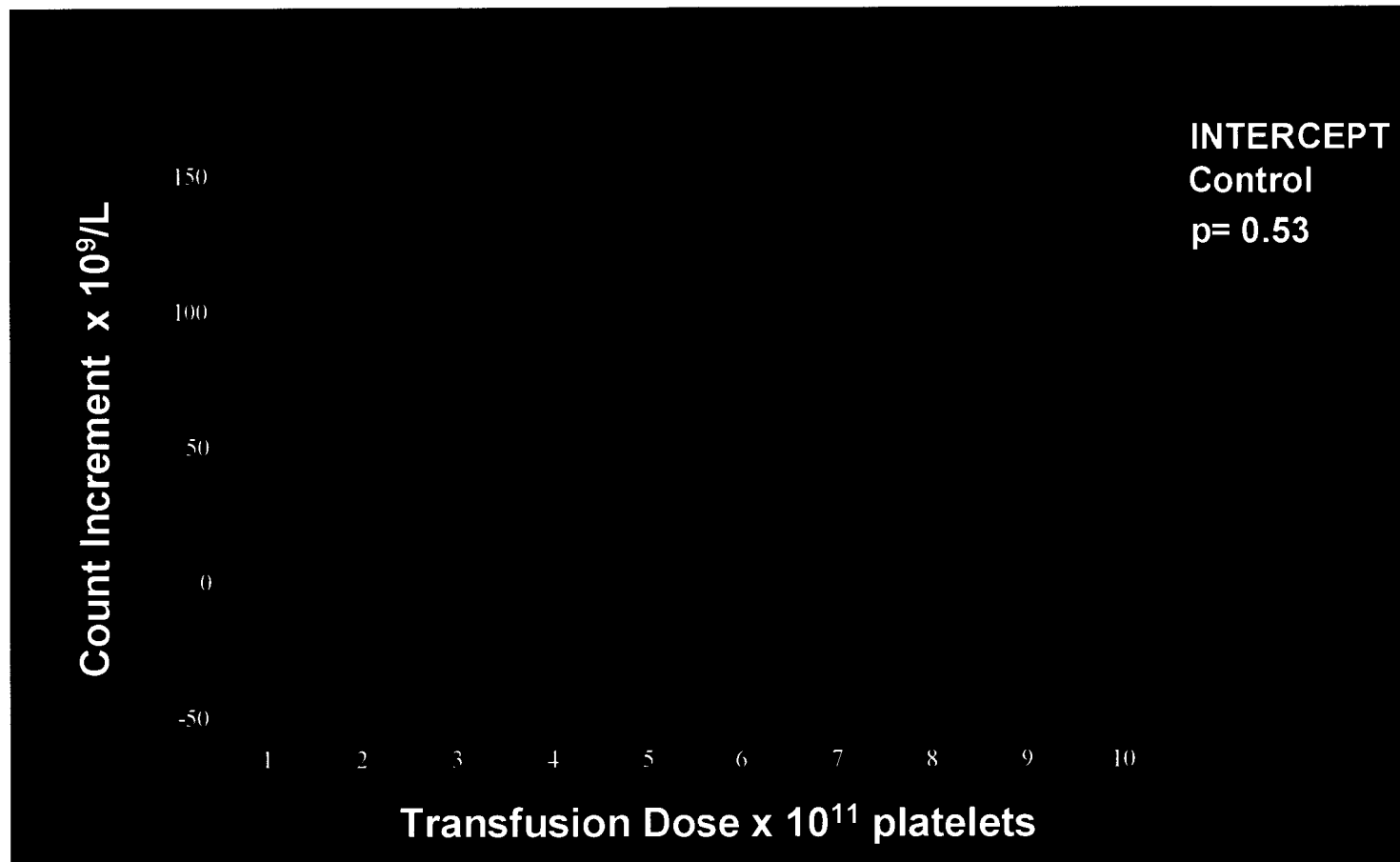
	米国		欧州	
	INTERCE PT (n=318)	対照 (n=327)	INTERC EPT (n=52)	対照 (n=51)
全有害事象 (%)	99.7	98.2	100	100
Grade3/4 (%)	27	25	27	25
死亡例 (%)	4	5	8	8
急性輸血後反応	3*	4	6	6

*: P=0.05

米国第Ⅲ相試験における安全性 Grade 3/4 の有害事象発現状況



欧州第Ⅲ相試験 輸血 1 時間後の血小板増加数



Blood 2003;101:2426

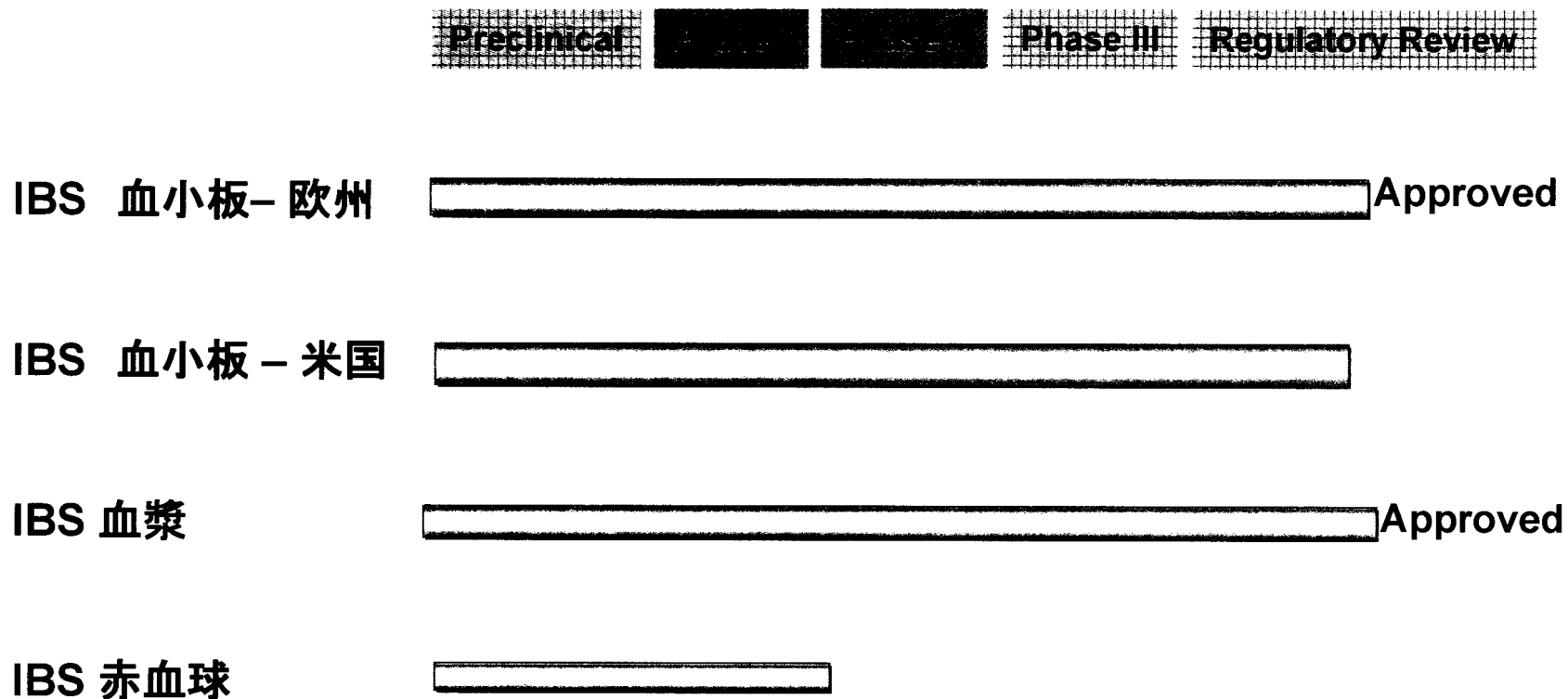
臨床試験(血漿)

フェーズ	項目	被験者数
I	安全性、S-59薬物動態	10
II	ファクターVIIの動態	27
II	プロテインCの動態	17
II	プロテインSの動態	16
III	血液凝固障害患者 パイロット試験	13
III A	先天性欠乏症患者	34
III B	後天的血液凝固障害患者	121
III C	血栓性血小板減少性紫斑病	35

IBS処理FFP:疾患別被験者数及び輸血数

試験	被験者数	輸血数
先天性疾患	34	421
後天性疾患	60	752
血漿交換	17	3185

IBSの開発状況



IBSはクラス3の医療機器として承認されている

INTERCEPT platelets : European experience

- >120,000 doses transfused in clinical use
- 56 centers 16 countries
 - Austria, Belgium, Denmark, France,
 - Germany, Holland, Italy, Norway,
 - Portugal, Scotland, Spain, Sweden,
 - Switzerland, UK, Samara, Russia

The INTERCEPT Blood System in routine use in blood centers across Europe



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



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 INTERCEPT (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99 %
Patients (n)	59	33	36
Adverse reactions (n)	67 (11 RBC Imm)	41 (16 RBC Imm)	37* (19 RBC Imm)
Adverse reactions/1000 PC (n)	5.3	2.7	1.4
Patients with reactions	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)

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

Acute transfusion reactions

- Each transfusion was assessed for acute transfusion reactions in both the control (C-PLT and C-RBC) and INTERCEPT components (I-PLT)

Component	Control period		INTERCEPT period	
	C-PLT	C-RBC	I-PLT	C-RBC
Months	18	18	18	18
Transfusions	3,529	9,551	4,051	11,493
Reactions	1.3%*	0.4%	0.9%*	0.4%

*p=0.002.

Platelet concentrates (PC) transfused* at EFS-Alsace

	PC (100% plasma) 1/1/2003 – 1/2/2004 99.6 %	PC (35% plasma+65% T-Sol) 1/9/2005 – 1/6/2006 95 %	PC INTERCEPT (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99%
Patients (n)	2,050	1,678	2,069
PC transfused (n)	10,629	9,151	13,241**
Mean / patient	5.2	5.5	6.4
Median / patient	2.0	2.0	2.0
Minimum	1	1	1
Maximum	104	114	289
Platelets x10¹¹ / patient			
Mean	26.9	24.2	27.0
Median	10.4	8.9	8.4
Minimum	0.2	0.2	0.5
Maximum	450	445	1,149

* Ratio LR-BCPC/LR-APC : 62/38 - ** 21% : 1 PC ; 34 % : 2 PC ; 20 % : 3-5 PC ; 23 % : 6-50 PC

All Patients(Belgium)

18 months before and after implementation of INTERCEPT Platelets

Period	Control	INTERCEPT	Δ
Platelet transfusions	3,528	3,932	+11%
Patients receiving platelets	352	400	+14%
Platelet transfusions/patient	10.0	9.8	-2%
RBC transfusions	9,506	11,471	+21%
Patients receiving RBC	1703	2031	+19%
RBC transfusions/patient	5.6	5.6	0

Osselaer JC. Presented at ISBT, Athens, Greece, 2005.

アジアの状況

◆ 中国

審査中：年内販売開始予定

◆ 韓国

KRCからの申し入れに基づき共同研究準備中

審査中：年内販売開始予定

◆ シンガポール

承認済

Validation中

◆ タイ

販売済

◆ ベトナム

販売済

◆ マレーシア

販売済

まとめ

- 欧州で承認されており、欧州各国における導入が進んでいる。
- Cell-free ウイルスのみならず、cell integrated, provirusにも効果がある。
- 細菌検査が不要になる。
- CMV等のウイルスのテストが不要になる。
- 新興病原に対するスクリーニング検査の導入が不要になる可能性がある。
- 欧州では白血球不活化のための放射線照射を中止している。
- 輸血後の急性反応が少なくなる。
- 製剤の出荷までの時間は細菌検査と比べて早い。
- IBS処理済の血小板濃厚液は、欧州では7日間の保存期間が承認されている。
- 血漿の65%を血小板保存液で置換するため、置換された血漿の新たな利用方法が考えられる。

インターセプトブラッドシステムの概要

バイオワン株式会社

2008年4月1日

インターセプトブラッドシステム (IBS) はソラレン化合物の1種であるアモトサレン (S-59) を用いて血小板又は血漿中の病原体を不活化するシステムである。

1. 本システムの構成

血小板用の本システムは、プレパレーションセット、プロセッシングセット (血小板), 及びイルミネーターより構成されている。

図 1.1 プレパレーションセット

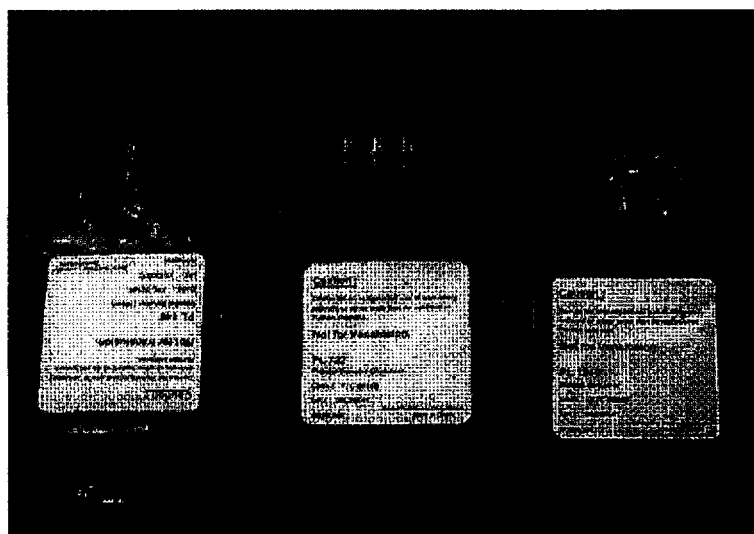


表 1.1 インターソルの組成

- 1) : 日本薬局方収載品
- 2) : CPD, MAP, 電解質輸液等の成分として既許可. EP 収載品.

成 分	体内に入る量	処方量
塩化ナトリウム 1)	814 mg	4.52 g
酢酸ナトリウム・三水和物 1)	796 mg	4.42 g
無水クエン酸ナトリウム・二水和物 1)	572 mg	3.18 g
無水リン酸水素ナトリウム 1)	549 mg	3.05 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物 2)	189 mg	1.05 g
注射用水 1)	180 ml	1000 ml
pH	7.2	

【インターソル：プレパレーションセットに含まれている】

インターソルは本システムで効率的に不活化処理を行うために開発された緩衝液である。不活化処理を行う際に本緩衝液を用いて 35%血漿/65%インターソルに調整するため、血小板保存に使用されている血漿の量を減らすことができる。