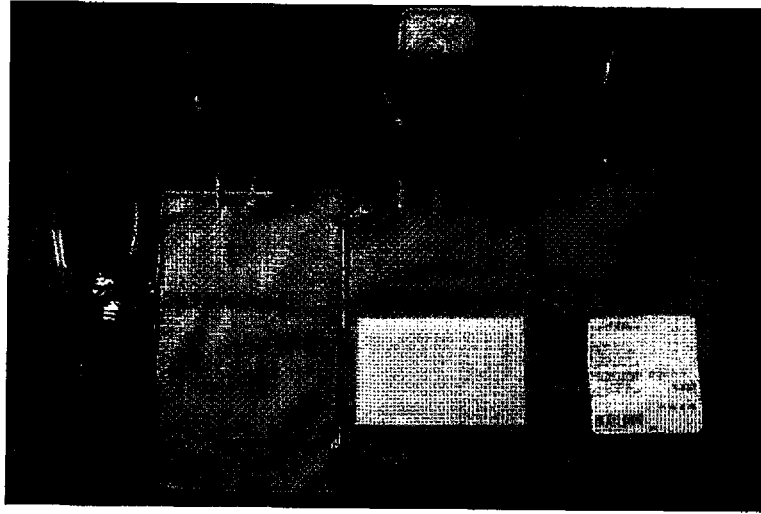


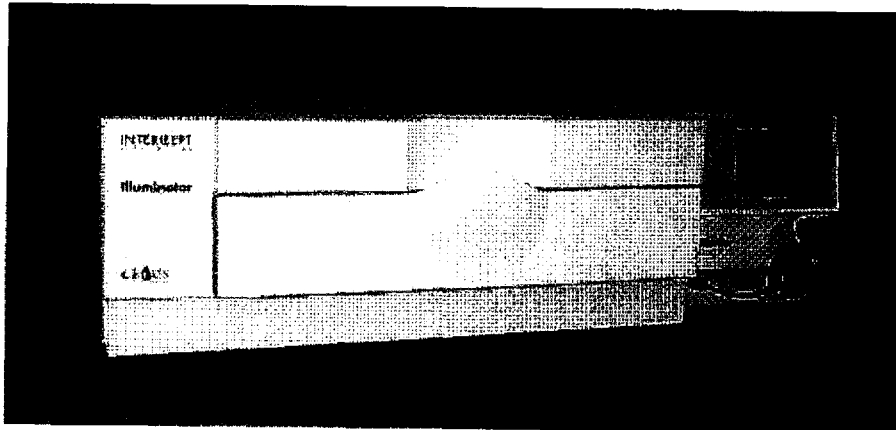
図 1.2 プロセッシングセット (血小板)



【S-59：プロセッシングセット (血小板) に含まれている】

S-59 はソラレン化合物であり，A 紫外線照射により活性化し病原因子の DNA あるいは RNA を架橋することにより病原因子を不活化する．プロセッシングセットには，3mM (1.01g/L) の S-59 溶液が 15mL 又は 17.5mL 充填されている．

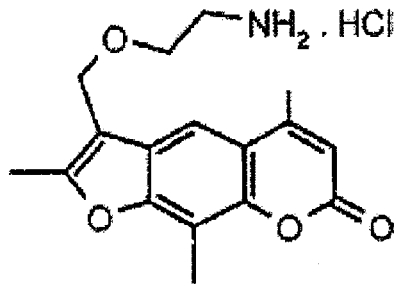
図 1.3.イルミネーター



## 2. S-59の作用機序

本システムにおいて病原因子の不活化にはソラレン化合物の S-59 を用いる。

図 2.1 アモトサレン (S-59) の構造式

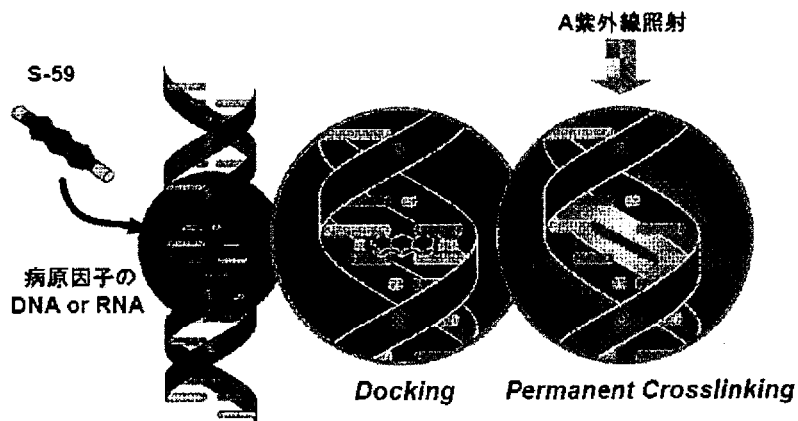


S-59 の構造式

分子式：C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub> 分子量：337.8

ソラレン化合物は核酸を標的とする化合物の代表である(Cimino ら, 1985). ソラレン分子は光源のない状況において, 感染性の病原体及び白血球の DNA 及び RNA のらせん部分に可逆的に入り込む (インターカレート). インターカレートしたソラレン分子は, A 紫外線照射により活性化を受けるとピリミジン塩基と反応し永久的に共有結合を形成する。

図 2.2.の作用機序 (その 1)

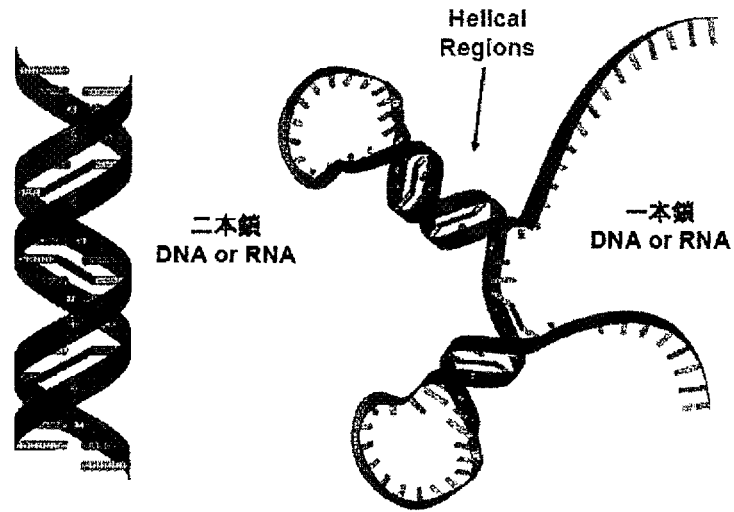


ソラレン分子は 2 箇所の反応性部位を有するので, 病原因子の遺伝子との架橋を形成することができる。ソラレンにより修飾された病原因子の遺伝子は, もはや複製することができない。対照的に血小板はそれ以上分化することがない細胞であり, その機能を発揮するために核酸の複製を必要としない。したがって血小板機能は A 紫外線を用いるソラレン

化合物の活性化により影響されないと考えられる。

図 2.3 S-59 の作用機序 (その 2)

二本鎖にも一本鎖にも結合する



### 3. S-59 による病原因子の不活化能力

現在までに S-59 と A 紫外線を用いたて実施された血小板濃厚液中の病原因子の不活化能力を以下に示す。

表 3.1 S-59 の病原因子不活化能 (1)

病原体	血小板	血漿
	対数減少値 (95%CI)	対数減少値 (95%CI)
エンペローブウイルス		
HIV-1 (cell-free)	>6.2	>5.9
HIV-1 (cell-associated)	>6.1	>6.4
HIV-1 (臨床分離株, Z84 株)	>3.4	
HIV-2 (臨床分離株, CBL20 株)	>2.5	
DHBV (HBV モデル)	>6.2	>5.1
HBV (MS-2)	>5.5	>4.5
BVDV (HCV モデル, NADL 株)	>6.0	>6.0
HCV (Hutchinson 株)	>4.5	>4.5
HTLV-I	4.2	
HTLV-II	4.6	
CMV (cell-associated, AD169 株)	>5.9	
WNV (3356 株)	>5.5	
SARS-HCoV (Urbani 株)	>5.8	
Vaccinia virus (IHD-W 株)	>4.7	
ノン・エンペローブウイルス		
Human adenovirus 5	>5.2	
Parvovirus B19	3.5 - >5.0	
Bluetongue Virus (serotype 11, Station 株)	5.6 - 5.9	
Feline conjunctivitis Virus (FC 株)	1.7 - 2.4	
Simian adenovirus 15 (AP4398 株)	0.7 - 2.3	
PPV (NADL-2 株)	0	

不活化レベルは培養細胞または動物モデルの感染性試験を用いて測定し、「対数減少値」で表した。「>」は処理後の被験試料中に生存病原因子が検出されなかったことにもとづき、不活化が検出限界未満であることを示す。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス DHBV：アヒル B 型肝炎ウイルス HBV：B 型肝炎ウイルス  
 BVDV：牛ウイルス性下痢ウイルス HCV：C 型肝炎ウイルス HTLV：ヒト T 細胞好性ウイルス  
 CMV：サイトメガロウイルス WNV：ウエストナイルウイルス SARS-HCoV：SARS ヒトコロナウイルス  
 PPV：パラボックスウイルス

表 3.2 S-59 の病原因子不活性化能 (2)

病原体	血小板	血漿
	対数減少値	対数減少値
好気性菌		
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>6.6	5.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.6	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	>6.8	
<i>Listeria monocytogenes</i>	>6.3	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	>6.3	
<i>Bacillus cereus (vegetative)</i>	>5.5	
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	>6.4	
<i>Serratia marcescens</i>	>6.7	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>5.6	5.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	5.9	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.5	
<i>Salmonella choleraesuis</i>	>6.2	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	>5.9	
嫌気性菌		
グラム陽性菌		
<i>Lactobacillus sp. (99A6489)</i>	>6.4	
<i>Bifidobacterium adolescentis (00A3154)</i>	>6.0	
<i>Propionibacterium acnes (00A6608)</i>	>6.5	
<i>Clostridium perfringens (ATCC 43150)</i>	>6.5	
スピロヘータ		
<i>Treponema pallidum</i>	≥6.8 ≥7.0	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	>6.9	

不活化レベルは培養細胞または動物モデルの感染性試験を用いて測定し、「対数減少値」で表した。“>”は処理後の被験試料中に生存病原因子が検出されなかったことにもとづき、不活化が検出限界未満であることを示す。

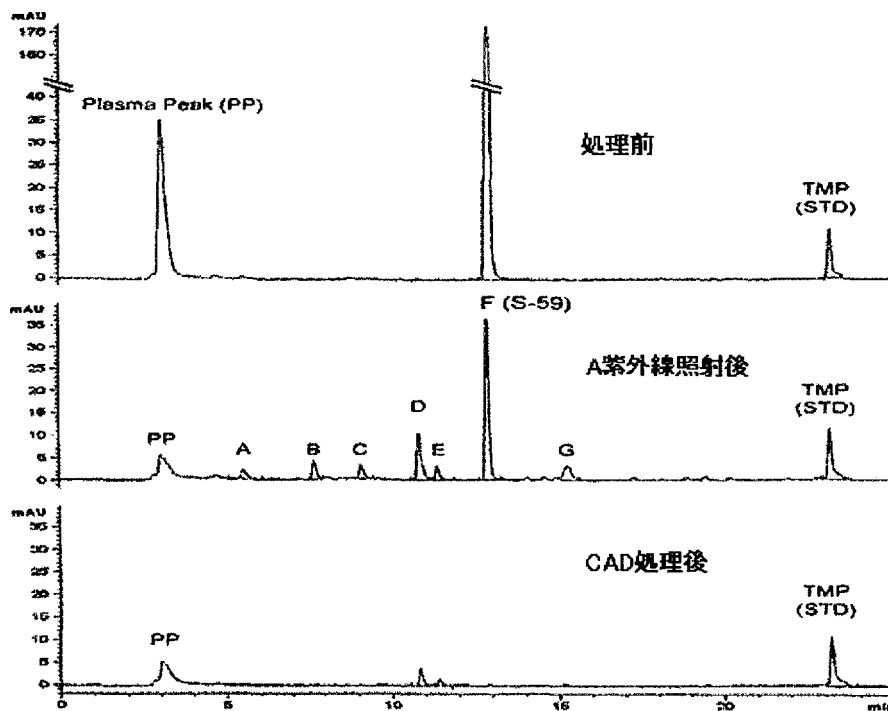
表 3.3 S-59 の病原因子不活性化能 (3)

原虫	対数減少値
<i>Trypanosoma cruzi</i>	>5.3
<i>Plasmodium falciparum</i>	>7.0

#### 4. 残留 S-59

不活化処理の A 紫外線照射の際に S-59 は光分解される。照射後、濃縮血小板は重量百分率で S-59 の約 53% の遊離光分解生成物、26% の共有結合した光分解生成物、及び 21% の残留 S-59 を含む。これらの遊離（非結合の）光分解生成物は非常に類似しているが、HPLC で 6 種類に分離できる。

図 4.1 不活化処理に伴う S-59 の変化



照射後、300mL の濃縮血小板は、約 3.1mg の残留 S-59、8.1mg の遊離光分解生成物及び 4.0mg の結合光分解生成物を含む。

臨床での使用前に、残留 S-59 及び遊離光分解生成物は化合物除去装置 (CAD) の処理により低下させる。CAD での処理後、残留 S-59 の量は約 74~84 分の 1 に低下し、主要な光分解生成物の残留量は約 3 分の 1 に低下する。CAD 処理後、300mL の人血小板濃厚液には、約 50 $\mu$ g の残留 S-59、2.7mg の遊離光分解生成物、4mg (2mg は血漿の高分子に結合、2mg は血小板に結合) の共有結合した光分解生成物が含まれる。従って、体重 60kg の人では残留 S-59 とその光分解生成物の臨床暴露量は、単位体重あたり S-59 が約 1 $\mu$ g/kg、遊離光分解生成物が約 45 $\mu$ g/kg、結合光分解生成物が約 70 $\mu$ g/kg になると考えられる。

## 5. S-59 の体内動態及び代謝

S-59 のヒトにおける体内動態は Phase IB において、自己血小板濃厚液を IBS 処理し被験者に戻す検討が行なわれた。残留 S-59 の平均濃度は  $0.31\mu\text{M}$  ( $25.1\mu\text{g/body}$ )、最高血中濃度の平均値は  $1113\text{pg/mL}$ 、半減期の平均値は  $428.1\text{min}$ 、AUC の平均値は  $15.1\text{ng/L}\cdot\text{min}$  であった。

非臨床試験において尿中および糞中排泄物を HPLC で検討した結果、糞中では多くのマイナーピークが検出され非常に高度代謝されていることがうかがえた。また尿サンプルにおいて S-59 の代謝を検討しているが、グルクロン酸抱合および硫酸抱合は関与していない。

(8-MOP はグルクロン酸抱合および硫酸抱合の関連あり)。非臨床試験 (ラット及びイヌ) における検討では、投与後 28 日目までに約 65% が糞中、約 10% が尿中に排泄された。

非臨床試験における検討ではラット及びイヌにおいて、投与後 48 時間目までに投与された残留 S-59 (CAD 処理済) の 57%、35% が排泄された。また、投与後 28 日目までに、それぞれ 86-87%、70-84% が排出された。一方、ラットにおいて、体内に残留した S-59 は投与後 28 日目で 6% であった。

## 6. 血小板の機能

In vitro の試験では S-59 による不活化処理群と対象群で差がみられているがどちらも AABB の基準の範囲内であり、かつ in vivo のウサギの耳出血時間モデルでは両処理群で差が認められず、血小板止血機能に有害な影響を与えないことが判明している。

また米国の Phase III による出血の防止を End Point とした臨床試験で IBS 処理群と対象群で差がないことを実証している。

市販後の追跡調査でも IBS 処理によって血小板の登用量が増えている情報はない。

不活化処理により血小板の回収率は 7-8 % 低下するが活性面での低下は市販後の調査結果では問題になっていない。

### 1) in vitro における血小板機能

表 6.1 アフェレーシス血小板の in vitro 血小板機能：

検査項目	保存 5 日目 平均±標準偏差	
	CAD 非処理群	CAD 処理群
	(N = 6)	(N = 6)
血小板数 ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	1521±250	1452±234
pH	6.93±0.09	6.92±0.06
形態 (0~400)	279±20*	290±20*
低張性ショック反応, HSR (%)	45±5	45±3
ATP (nmol/血小板 $10^8$ 個)	0.7±0.1	0.7±0.2
P セレクチン (発現率%)	51±3*	58±5*
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	27.0±3.3*	23.7±3.5*
pO <sub>2</sub> (mmHg)	73.4±22.8*	84.8±22.5*
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	5.6±0.7*	4.8±0.5*
乳酸 (mM)	9.9±2.2*	8.5±1.6*
グルコース (mM)	1.6±1.3*	2.1±1.1*

\* : 有意差あり (Student の paired t 検定,  $p \leq 0.05$ )

### 2) in vivo における止血効果

ニュージーランド白ウサギを  $\gamma$  線へ暴露し、続いて抗ウサギ血小板ヒツジ血清を注入し、重度の血小板減少症を誘発した。10 対の対照と不活化処理濃厚血小板 (S-59  $150 \mu\text{M} + 3 \text{ J/cm}^2$  A 紫外線, CAD 処理 6 時間) を評価した。ヒト血小板 (各ウサギに  $2.5 \times 10^{10}$  個) の血小板減少症ウサギへの輸血により、血小板数が対照群で  $6.1 \pm 2.0 \times 10^3/\mu\text{L}$  から  $109 \pm 38 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、不活化処理群で  $6.4 \pm 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$  から  $111 \pm 34 \times 10^3/\mu\text{L}$  へと増加した。血小



板減少症ウサギの輸血前の毛細血管出血時間は>900秒であった。ヒト血小板の輸血後、この出血時間は対照群で $274 \pm 226$ 秒、不活化処理群で $259 \pm 112$ 秒に短縮した。この2群間に統計的な有意差は認められなかった。血小板数の増加は出血時間の短縮と相関した。これらの結果は *in vivo* の動物モデルにおいて不活化処理血小板の *in vivo* での止血機能が維持されていることを支持するものである。

7. 毒性試験

- 1) 毒性試験は ICH の医薬品のガイドラインに従い実施した。被験試料は S-59 単独のみならず、S-59 で不活化処理された血小板（CAD 処理、非処理）で実施されている。

表 7.1 毒性試験

試験項目	S-59 混合液 (A 紫外線照射)		S-59 単独
	CAD 処理	CAD 非処理	
単回投与毒性試験	実施	実施	実施
≤1ヶ月毒性試験		実施	実施
3ヶ月毒性試験	実施	実施	
がん原性試験	実施	実施	実施
遺伝毒性試験		実施	実施
生殖毒性試験	実施	実施	
安全性薬理試験	実施		
局所毒性試験		実施	

2) 反復投与毒性試験

表 7.2 反復投与毒性試験の概要

試験方法	被験物質	試験結果	実施施設	資料番号
ラット 7日間連日静脈 内投与	S-59	7日間連日投与の無毒性量は、75mg/kg/day と考えられた。	Bio Research*1	(BioResearch 53777)
ラット 14日間連日静脈 内投与	S-59	S-59, 75mg/kg/day を14日間連日投与した結果、全身的な毒性は観察されなかった。	Bio Research*1	(BioResearch 54433)
ラット 28日間連日静脈 内投与	S-59	S-59, 18.8, 37.5, 75 mg/kg/day を28日間連日投与した結果、全身的な毒性は観察されなかった。	Bio Research*1	BioResearch 53779
イヌ 7日間連日静脈 内投与	S-59	S-59, 5, 15, 30mg/kg/day を7日間連日投与した結果、毒性は観察されなかった。	Bio Research*1	(BioResearch 53778)
イヌ 28日間連日静脈 内投与	S-59	S-59, 6.25, 12.5, 25 mg/kg/day を28日間連日投与した結果、全身的な毒性は観察されなかった。	Bio Research*1	BioResearch 53780
ラット 7日間連日静脈 内投与 CAD 非処理	S-59 混合 液	7日間連日投与の無毒性量は、25mL/kgday と考えられた。	Bio Research*1	(BioResearch 53777)
ラット 14日間連日静脈 内投与 CAD 非処理	S-59 混合 液	14日間連日投与の無毒性量は、25mL/kgday と考えられた。	Bio Research*1	(BioResearch 54433)
ラット 14又は28日間 連日静脈内投与	S-59 混合 液	14又は28日間連日投与の無毒性量は、25mL/kgday と考えられた。	Bio Research*1	BioResearch 53779

CAD 非処理				
ラット 13 週間連日静脈 内投与 CAD 処理/非処 理	S-59 混 合 液	被験物質に関連する臨床 的毒性、死亡及び組織の顕 微鏡的所見は認められな かった。	ClinicalTrials Bioresearch*2	CTBR55260
イヌ 7 日間連日静脈 内投与 CAD 非処理	S-59 混 合 液	イヌに CAD 非処理の S-59 混合液 5mL/kg, 25mL/kg を 7 日間連日投与した結 果, 25mL/kg(残留 S-59 0.25mg/kg)の用量では毒 性は観察されなかった。	Bio Research*1	(BioResearch 53778)
イヌ 14 又は 28 日間 連日静脈内投与 CAD 非処理	S-59 混 合 液	CAD 非処理の S-59 混合液 5mL/kg, 25mL/kg を 14 または 28 日間連日投与 した結果, 25mL/kg で毒 性は観察されなかった。	Bio Research*1	BioResearch 53780
イヌ 13 週間間欠静脈 内投与 CAD 非処理 (3 doses/週)	S-59 混 合 液	CAD 非処理の S-59 混合液 25mL/kg を 13 週間 (3 doses/週)投与した結果, 毒 性は観察されなかった。	ClinicalTrials Bioresearch*2	CTBR56418
イヌ 13 週間静脈内間 欠投与 CAD 非処理 (1 dose/週)	不 活 化 処 理 済 血 小 板	CAD 非処理の血小板濃厚 液 25mL/kg を 13 週間(1 dose/週)投与した結果, 毒 性は観察されなかった。	ClinicalTrials Bioresearch*2	CTBR56535
カニクイザル 14 日間間欠静脈 内投与*1 CAD 非処理 (6 dose/14days)	不 活 化 処 理 済 ヒト血 小板	CAD 非処理の血小板濃厚 液 25mL/kg を 14 日間間 欠投与した結果, 毒性は観 察されなかった。	BioResearch*1	(Bio Research 54359)

( ) : 添付資料なし。リクエストに応じて追加。

\*1 : Bio Research Laboratories Ltd.

87 Senneville Road, Senneville Quebec H9X 3R3, Canada

\*2 : Clinical Trials Bioresearch Ltd.

87 Senneville Road, Senneville Quebec H9X 3R3, Canada

\*6 : Battelle

505 King Ave Columbus, OH 43201-2693, U.S.A.

### 3) がん原性試験

表 7.3 がん原性試験の概要

試験方法	被験物質	試験結果	実施施設	資料番号
p53 遺伝子ヘテロ 接合型トランスジ ェニックマウス 26 週間間欠静脈内 投与 CAD 処理/非処理	S-59  S-59 混 合 液,	被験物質によるがん原 性は認められなかった。 ポジティブコントロ ール群(p-クレシジン)に おいては, 膀胱の移行上皮 の過形成, 移行上皮/扁平 上皮癌を誘発した。	Covance*3	Covance 6918-102

\*3 : Covance

9200 Leesburg Pike Vienna, VA 22182-1699, U.S.A.

## 4) 遺伝毒性試験

表 7.4 遺伝毒性試験の概要

試験方法	被験物質	試験結果	実施施設	資料番号
エームス試験 (TA98, TA100, TA1535 , TA1537, WP2 uvrA WP2)	S-59	代謝活性化系の存在に関わらず, TA1537 株で陽性を示した. その他の株では陰性であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	(MA 59-006) (MA 59-012) MA 59-016
エームス試験 (TA98, TA100, TA1535 , TA1537, WP2 uvrA WP2) CAD 非処理	不活化処理 済 ヒト血 小板	代謝活性化系の存在に関わらず, 全てのテスターで陰性であった	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-009 MA 59-011
エームス試験 (TA98, TA100, TA1535 , TA1537, WP2 uvrA WP2) CAD 非処理	複数回の 不活化処理 済 ヒト血 小板	代謝活性化系非存在下の TA1537 株で陽性を示した. その他の株では陰性であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-014 MA 59-016
マウスリンフォーマ TK 試験	S-59	代謝活性系非存在下において, 7.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で陽性であった. 代謝活性系存在下において, 65 $\mu\text{g/mL}$ の濃度で陰性であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	(MA 59-005)
マウスリンフォーマ TK 試験 CAD 非処理	不活化処理 済 ヒト血 小板	代謝活性系非存在下及び代謝活性系存在下においても陰性であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-008
染色体異常試験 (CHO 細胞)	S-59	代謝活性系非存在下における最大無作用量の平均値は, 2 $\mu\text{g/mL}$ であった. 代謝活性系存在下における最大無作用量の平均値は, 24 $\mu\text{g/mL}$ であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	(MA 59-007) MA 59-015
染色体異常試験 (CHO 細胞) CAD 非処理	不活化処理 済 ヒト血 小板	代謝活性系非存在下及び代謝活性系存在下においても陰性であった.	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-010
染色体異常試験 (CHO 細胞) CAD 非処理	複数回の 不活化処理 済 ヒト血 小板	代謝活性系非存在下における最大無作用量の平均値は, 残留 S-59 濃度 3 $\mu\text{g/mL}$ であった. 代謝活性系存在下における最大無作用量の平均値は, 残留 S-59 濃度 13 $\mu\text{g/mL}$ であ	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-015

試験方法	被験物質	試験結果	実施施設	資料番号
UDS 試験	S-59	34mg/kg(最高投与量)において陰性であった。	Microbiological Associates, Inc.*4	(MA 59-002)
UDS 試験 CAD 非処理	不活化処理済ヒト血小板	残留 S-59 濃度 200 μg/kg, 光反応生成物濃度 800 μg/kg (最高投与量)において陰性であった。	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-004
マウス小核試験	S-59	66mg/kg(最高投与量)において陰性であった。	Microbiological Associates, Inc.*4	(MA 59-001) (MA 59-013)
マウス小核試験 CAD 非処理	不活化処理済ヒト血小板	残留 S-59 濃度 200 μg/kg, 光反応生成物濃度 800 μg/kg (最高投与量)において陰性であった。	Microbiological Associates, Inc.*4	MA 59-003

( ) : 添付資料なし。リクエストに応じて追加。

#### 5) 生殖毒性試験

表 7.5 生殖毒性試験の概要

試験方法	被験物質	試験結果	実施施設	資料番号
ラット 静脈内投与(雄性) CAD 処理/非処理	S-59 混合液	交配 28 日前より 25mL/kg を投与した。胎児に対する影響は観察されなかった。	Argus Research Labs*5	Argus 2319-009
ラット 静脈内投与(雌性) CAD 処理/非処理	S-59 混合液	交配 15 日前より 25mL/kg を投与した。胎児に対する影響は観察されなかった。	Argus Research Labs*5	Argus 2319-004 Argus 2319-012
ラット 静脈内投与(母体毒性と発生毒性) CAD 処理/非処理	S-59 混合液	交配後 6~17 日後に 25mL/kg を連日投与した。母体毒性及び発生毒性は観察されなかった。	Argus Research Labs*5	Argus 2319-003 Argus 2319-013
ウサギ 静脈内投与(母体毒性と発生毒性) CAD 処理	S-59 混合液	交配後 6~19 日後に 25mL/kg を連日投与した。母体毒性及び発生毒性は観察されなかった。	Argus Research Labs*5	Argus 2319-002
ラット 静脈内投与(周産期, 産後の発育異常) CAD 処理	S-59 混合液	交配後 7 から授乳期までに 25mL/kg を連日投与した。F <sub>0</sub> 及び F <sub>1</sub> に対する毒性は観察されなかった。	Argus Research Labs*5	Argus 2319-007

\*5 : Argus Research Laboratories, Inc.

905 Sheehy Drive, Building A Horsham, PA 19044-1297, U.S.A.

表 8.1 不活化処理血小板の臨床試験の要約

試験名	試験デザイン	血小板投与方法・量	評価項目	輸血試験回数	被験者数 <sup>a</sup>
健常人試験					
I A 試験	ランダム化 単純盲検 クロスオーバー	放射能標識自己 血小板 (CAD 非 処理) 10ml	回復と寿命	1 (1 期間当 たり)	24
I B 試験	ランダム化 単純盲検 クロスオーバー	自己血小板 治療用量	S-59 の薬物動態	1 (1 期間当 たり)	10
II A 試験	シングルアーム I A 過去対照群	放射能標識自己 血小板 10ml	回復と寿命	1	16
II B 試験	シングルアーム I A・II A 過去対照群	放射能標識自己 血小板 $\gamma$ 線照射 10ml	回復と寿命	1	15
血小板減少症患者の試験					
II C 試験 出血時間と 血小板数増加量	ランダム化 二重盲検 クロスオーバー	アフエレーシス 血小板 2 倍治療 用量 単回輸血	Template 出血時間, CI, CCI, 止血能, 輸 血間隔	1 (1 期間当 たり)	32
欧州第 III 相試験 パフィーコート 血小板	ランダム化 二重盲検 並列群	パフィーコート 血小板 治療用 量 反復輸血 8 週間まで	CI, CCI, 止血能, 血 小板数輸血回数, 赤血 球輸血回数, 輸血間 隔, 輸血反応	反復 (1 サ イクル あたり 8 週 間)	103
米国第 III 相試験 アフエレーシス 血小板	ランダム化 二重盲検 並列群	アフエレーシス 血小板 治療用 量 反復輸血 4 週間まで	Grade2 WHO 出血, Grade3/4 WHO 出 血, CI, CCI, 止血 能, 血小板輸血回数, 赤血球輸血回数, 輸血 反応	反復 (1 サ イクル あたり 4 週 間)	645
欧州第 III B 相試験 パフィーコート 血小板; 一体型セット	過去対照群 シングルアーム 一施設でのオー プンラベル	パフィーコート 血小板 治療用 量 反復輸血 4 週間まで	CI, CCI, 止血能, 血 小板数及び赤血球の 輸血回数, 輸血間隔, 輸血反応	反復 (4 週 間以上)	20 <sup>b</sup>
欧州第 III B 相試験 アフエレーシス 血小板; 一体型セット	ランダム化 二重盲検 並列群	アフエレーシス 血小板 治療用 量 反復輸血 4 週間まで	CI, CCI, 止血能, 血 小板輸血回数, 赤血 球輸血回数, 輸血間 隔, 輸血反応	反復 (4 週 間以上)	42

a 試験輸血を 1 回以上受けた被験者 (評価可能例) の数

b 同施設にて行われた欧州第 III 相試験の 19 例を過去対照群として利用した。

これら実施した 9 件の臨床試験いずれにおいても、血小板濃厚液を不活化処理することによって、その機能及び安全性において未処理血小板に劣る結果は得られていない。また、現在実施中の大規模ヘモビジランススタディー、小児を対象にした試験においても未処理の血小板濃厚液に有効性、安全性で劣る結果は認められていない。

# Residual Risk of Bacterial Sepsis

## After Bacterial Culture of Apheresis Platelets:

### American Red Cross

*Eder et al, 2007 (in press)*

- 20 septic reactions (3 fatal)
- 1,004,000 tested products

~1:59,000

### Canada

*Ramírez-Arcos et al, 2007 (in press)*

- 2 septic reactions (1 fatal)
- 82,004 tested products

~1:41,000

### Holland

*deKorte et al, Transfusion 2006*

- 2 septic reactions
- 113,092 tested products

~1:56,500

### Germany

*Schmidt et al, Vox Sanguinis 2007*

- 2 septic reactions (1 fatal)
- 11,037 products tested

~1:11,000

# Impact of INTERCEPT on production

	<b>Control period</b>	
Apheresis instrument	5 Amicus 3 Spectra	
Apheresis procedures	2,576	
Mean yield	$6.56 \times 10^{11}$	
Expiration rate	9.1%*	

\*5-day shelf-life. †7-day shelf-life.

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



# All Patients

18 months before and after implementation of INTERCEPT Platelets

Period	Control		$\Delta$
Platelet transfusions	3,528		+11%
Patients receiving platelets	352		+14%
Platelet transfusions/patient	10.0		-2%
RBC transfusions	9,506		+21%
Patients receiving RBC	1703		+19%
RBC transfusions/patient	5.6		0

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