

# 参考資料6

バイオワン株式会社  
提出資料(再配布)

4月8日合同委員会プレゼンテーション資料

# インターセプトブラッドシステム

## Intercept Blood System

(アモトサレンによる病原体不活化システム)

2008年4月8日

バイオワン株式会社

下坂皓洋

# Baxter (Fenwal)-Cerus-バイオワン

ソラレン化合物の開発はCerusが行いその後の医療用機器としての開発、前臨床、および臨床開発はBaxterが行った。Baxterはこの開発に500億円以上投資している。しかしBaxterの事業方針の変更に伴い開発、商業化の権利をCerusに返還した。その後血液関連部門はFenwalとしてBaxterから分離した。Cerusはアジアを除く国々で活動している。

バイオワンはBaxter-Cerusからアジアでの独占的製造販売権を導入している。現在はCerus-Fenwalと協力してアジアでの普及を図っている。

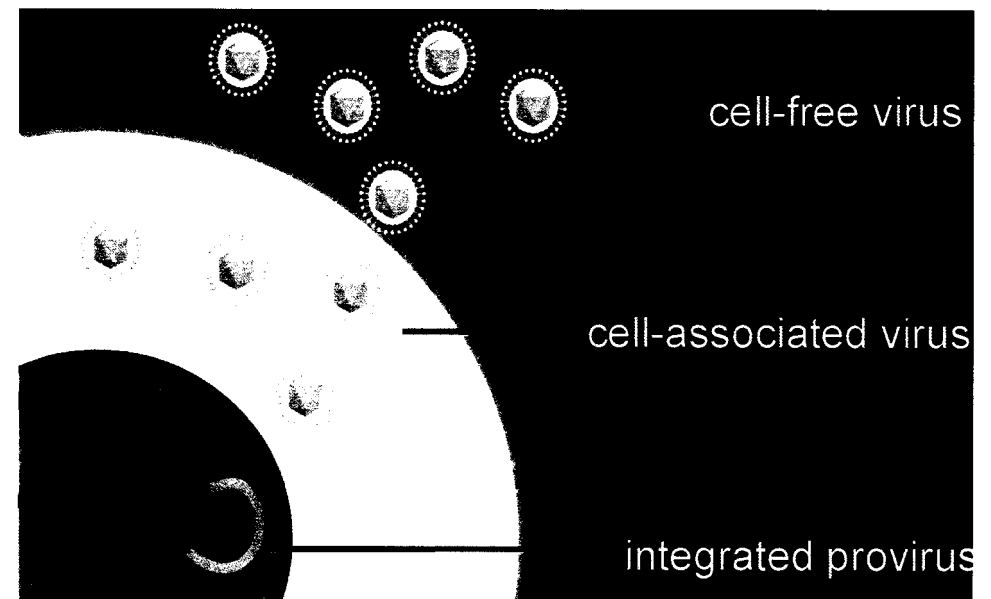
# インターセプトブラッドシステム

1. インターセプトブラッドシステム(IBS)の原理
2. IBSの不活化能力
3. IBSの臨床試験及びPMS
4. 世界各国における導入状況

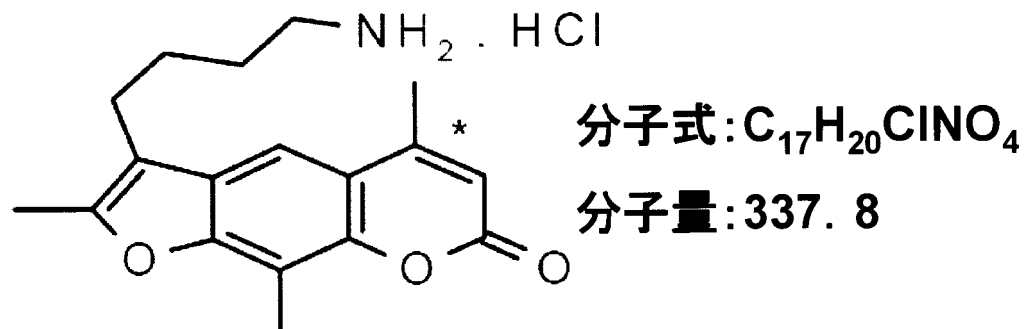
# アモトサレンによる不活化の特徴

## – アモトサレン+ UVA

- Cell-Free virusのみならず、Cell-associate virus、integrated provirusも不活化可能である
- 細菌、原虫、白血球も不活化可能である
- 高い不活化能力を有する
- 血小板、血漿への影響が少ない
- 安全性が高い

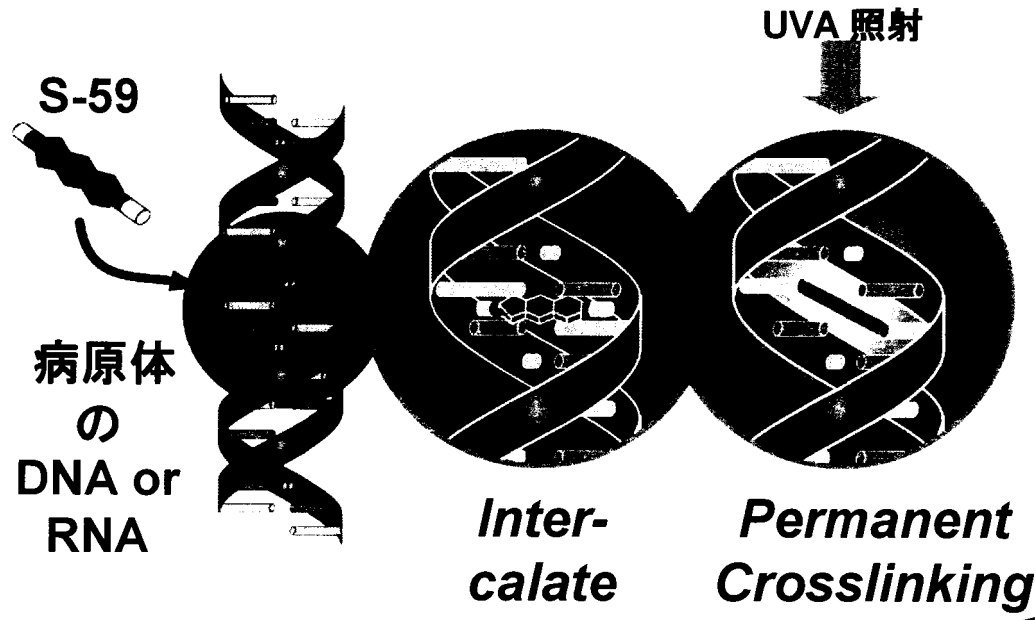


# アモトサレン: S-59



1. ソラレン化合物は核酸を標的とする化合物の代表であり、食品中にも含まれている。  
-レモン、セロリ、イチジク、ミツ葉、パセリ等々
2. ソラレン化合物は乾癬治療用の経口医薬品としても承認されている。  
-オクソラレン錠: メトキサレン(通称8-MOP)
3. IBSに使用するソラレン化合物のスクリーニングにおいて以下の基準が用いられた。
  - ✓ 8-MOPより変異原性が低いこと。
  - ✓ ウイルスの不活化能力が高いこと。
  - ✓ *In vitro*の血小板機能への影響が低いこと。

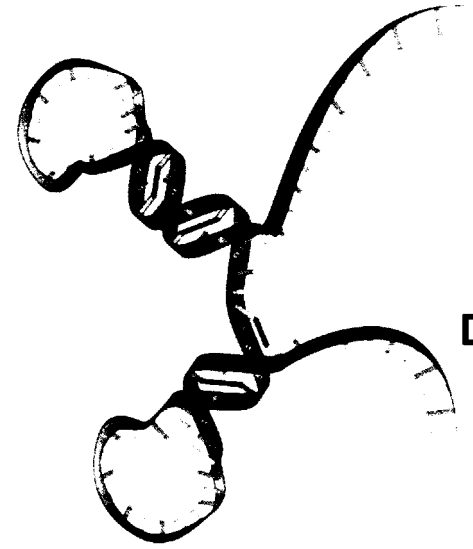
# IBSの原理



二本鎖  
DNA or RNA



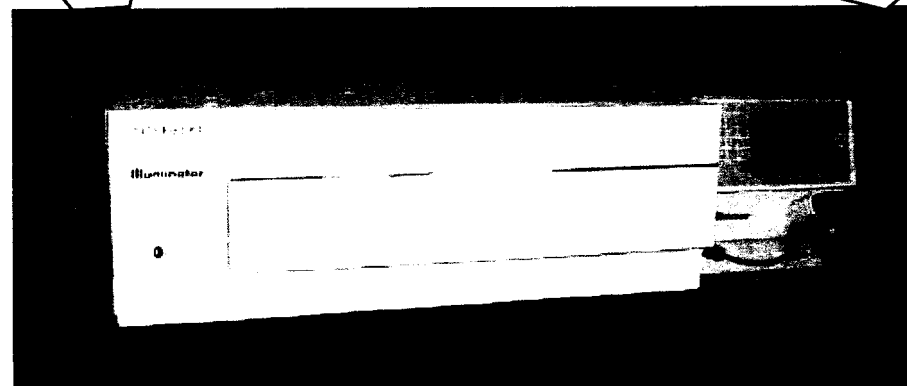
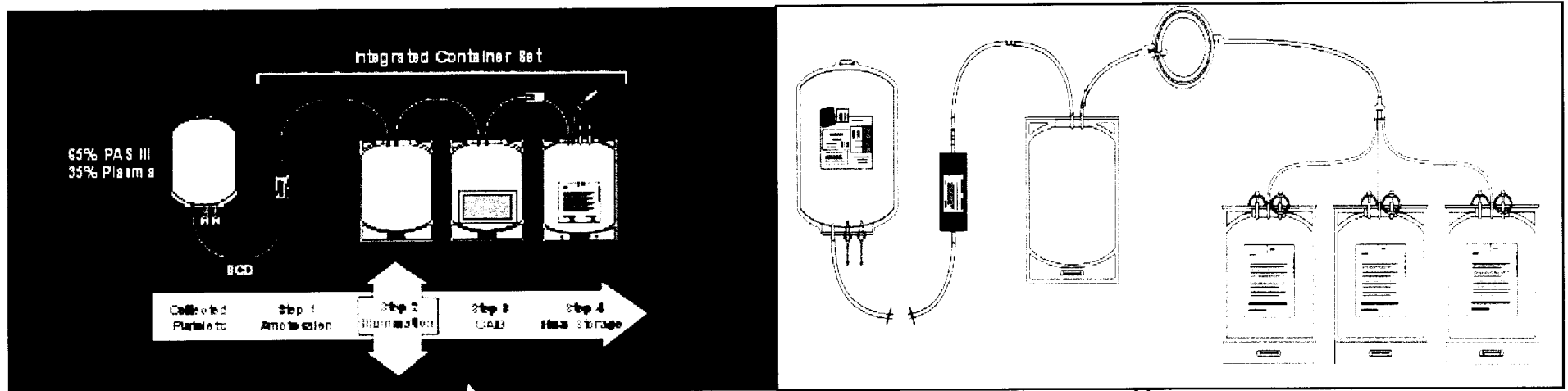
一本鎖  
DNA or RNA



# システム

## 血小板

## 血漿



UVA照射装置は共通



# 病原に対する不活化能力 -エンベロープウイルス-

ウイルス (envelope)	Log reduction (1mlあたり)	
	血小板*	血漿
HIV Cell-free	>6.2±0.1	>6.8
HIV Cell-associated	>6.1±0.3	>6.7
Clinical HIV-1	>3.4±0.4	
Clinical HIV-2	>2.5±0.3	
HBV	>5.5	>4.5
HCV	>4.5	>4.5
HTLV-I	4.2±0.1	>4.5
HTLV-II	4.6±0.1	>5.7
CMV	>5.9±0.3	
WNV	>5.5±0.4	>6.8
SARS-HCoV	>5.8	>5.5

\*Lin L et al :Transfusion 45:580-590,2005

# 病原に対する不活化能力 -ノンエンベロープウイルス-

ウイルス (non-envelope)	Log reduction (1mlあたり)	
	血小板*	血漿
Human adenovirus 5	>5.7	≥6.9
Parvovirus B19	3.5 to >5.5	1.8
Bluetongue virus	5.6 to 5.9	5.1

\*Lin L et al :Transfusion 45:580-590,2005

# 病原に対する不活化能力 —好気性菌—

Gram-positive (aerobic)	Log reduction (1mlあたり)	
	血小板*	血漿
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 6.6±0.1	>7.3
<i>Staphylococcus aureus</i>	6.6±0.1	
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	> 6.8±0.1	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	> 6.3±0.1	
<i>Bacillus Cereus</i>	> 5.5±0.2	
Gram-negative (aerobic)	血小板*	血漿
<i>Eschericia coli</i>	> 6.4±0.1	
<i>Serratia marcescens</i>	> 6.7±0.1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 5.6±0.2	≥7.4
<i>Enterobacter cloacae</i>	5.9±0.1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.5±0.1	
<i>Salmonella choleraesuis</i>	> 6.2±0.1	
<i>Yersinia enterocoliticus</i>	> 5.9±0.2	>7.3

# 病原に対する不活化能力 — 嫌気性菌 —

	Log reduction (1mlあたり)
	血小板
Lactobacillus sp.	$>6.4 \pm 0.1$
Bifidobacterium adolescentis	$>6.0 \pm 0.4$
Propionibacterium acnes	$>6.2 \pm 0.2$
Clostridium perfringens	$>6.5 \pm 0.1$

Lin L et al :Transfusion 44:1496-1504,2004

# 病原に対する不活化能力 —その他—

	Log reduction (1mlあたり)	
	血小板	血漿
Borrelia burgdorferi (ライム病)	>6.9±0.1 *	>10.6
Treponema pallidum	6.8±0.2 to 7.0±0.2*	>5.9
Trypanosoma cruzi (シャーガス病)	>5.3±0.3 **	>5.0
Plasmodium falciparum (マラリア)	>7.0±0.1 #	≥6.9
Babesia microti		>5.3
白血球 T-Cell	>5.4±0.3	

\*Lin L et al :Transfusion 44:1496-1504,2004

\*\*Castro E et al: 47th ASH annual meeting,2005

#Dupuis K et al: 8th Regional European Congress of ISBT,2003

## INTERCEPT Blood System versus gamma irradiation: Extent of nucleic acid modification

	INTERCEPT Blood System	2,500 cGy gamma irradiation
<b>Leukocyte inactivation<sup>1,2</sup></b>		
Inactivation (LDA analysis)	>5.4 log	>5.0 log
Frequency of DNA modification	~1/83 base pairs*	~1/37,000 bases**
<b>Cell-associated virus inactivation<sup>3</sup></b>		
CMV	>5.9 log PFU/ml	Not effective
HIV-1	>6.1 log PFU/ml	Not effective

- The INTERCEPT Blood System modifies nucleic acids more extensively than gamma irradiation
- The INTERCEPT Blood System provides effective inactivation of both leukocytes and leukocyte-associated viruses

\*Stops transcription and replication. \*\*Stops replication. 1. Grass J, et al. *Blood*. 1998;91:2180–8.  
2. Grass J, et al. *Blood*. 1999;93:3140–7. 3. Approved product claims under CE mark.

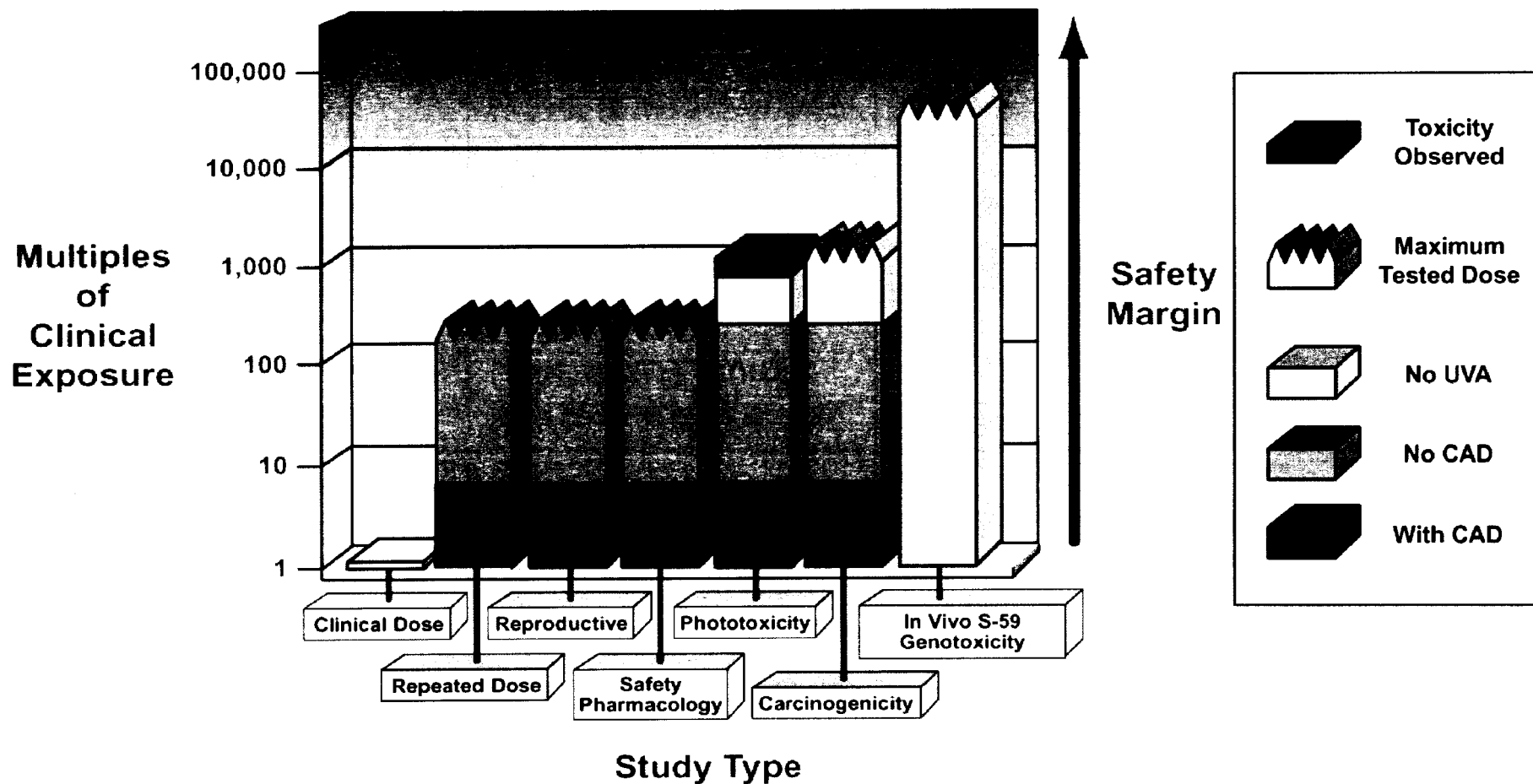
## 安全性試験(ICH準拠)

	血小板	血漿
安全性薬理試験	○	○
急性毒性試験	○	○
反復投与毒性試験: 1ヶ月	○	○
反復投与毒性試験: 3-9ヶ月	○	○
生殖発生毒性試験(雌雄)	○	○
遺伝毒性試験	○	○
がん原性試験	○	○
光毒性試験	○	○
胎児毒性試験	○	○
ADME	○	○
作業者の安全性	○	○

安全性試験結果はFDA(US)、TUV(EU)、AFSSAPS(FR)、PEI(GEM)より安全性が確認されている。rved.

# S-59の安全性

## 100倍以上の安全領域(対臨床)





# 臨床試験(血小板-1)

## 健常者の試験

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 <sup>a</sup>
試験1A	無作為化単盲検 クロスオーバー	放射能標識同種血小板 (CAD未処理)10ml	回復と 生存	1  (期間当たり)	24
試験1B	無作為化単盲検 クロスオーバー	治療用量の同種血小板	S-59の 薬物動態	1  (期間当たり)	10
試験2A	試験1Aの 一群過去対象群	放射能標識同種血小板 10ml	回復と 生存	1	16
試験2B	試験1A・1Bの 一群過去対象群	γ線照射した放射能標 識同種血小板10ml	回復と 生存	1	15

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