

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。

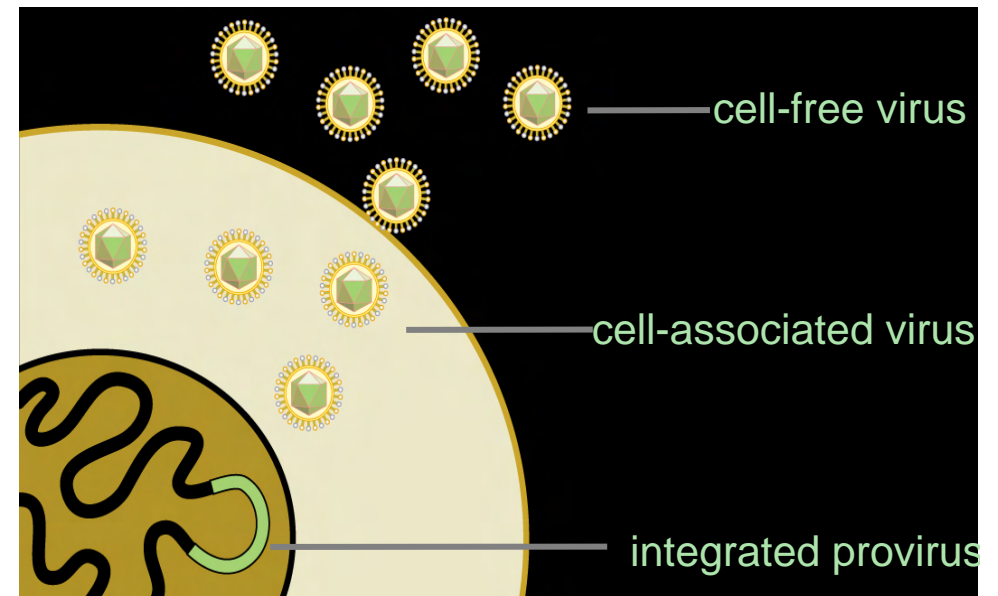
インターセプトブラッドシステム

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

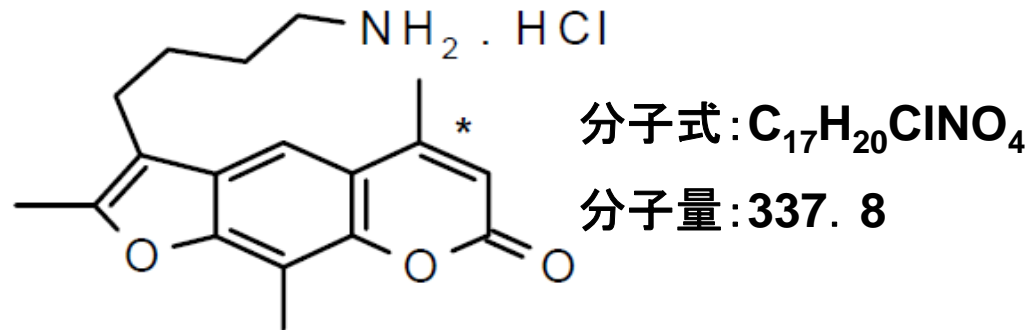
アモトサレンによる不活化の特徴

– 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

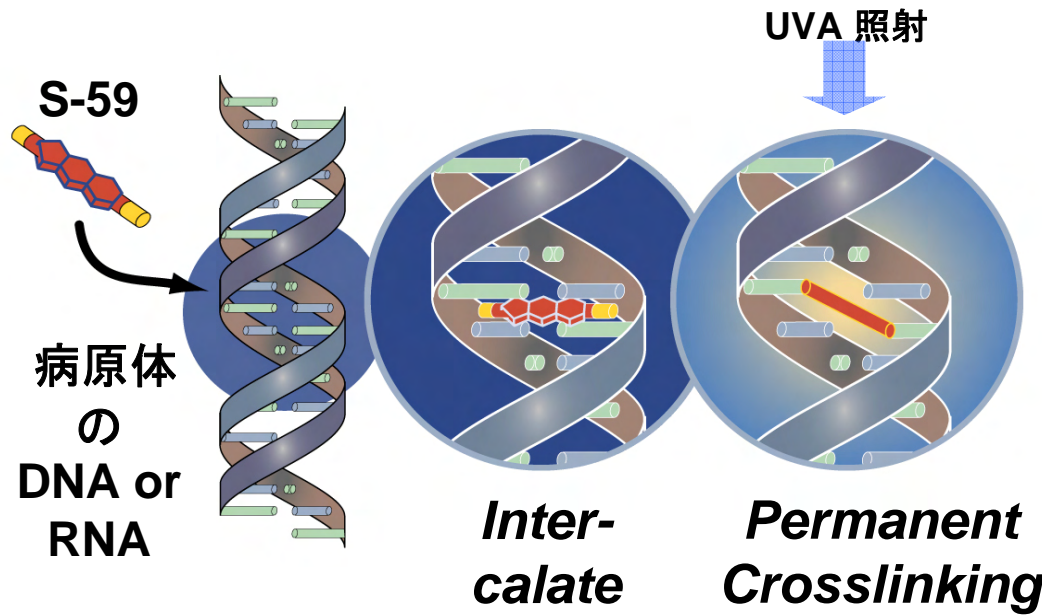


アモトサレン: S-59



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



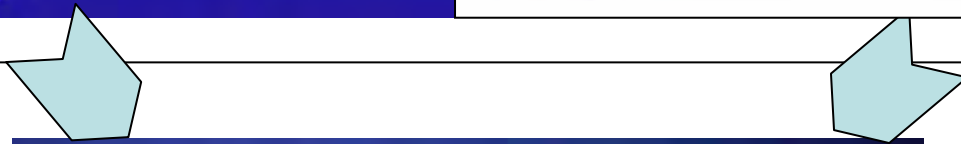
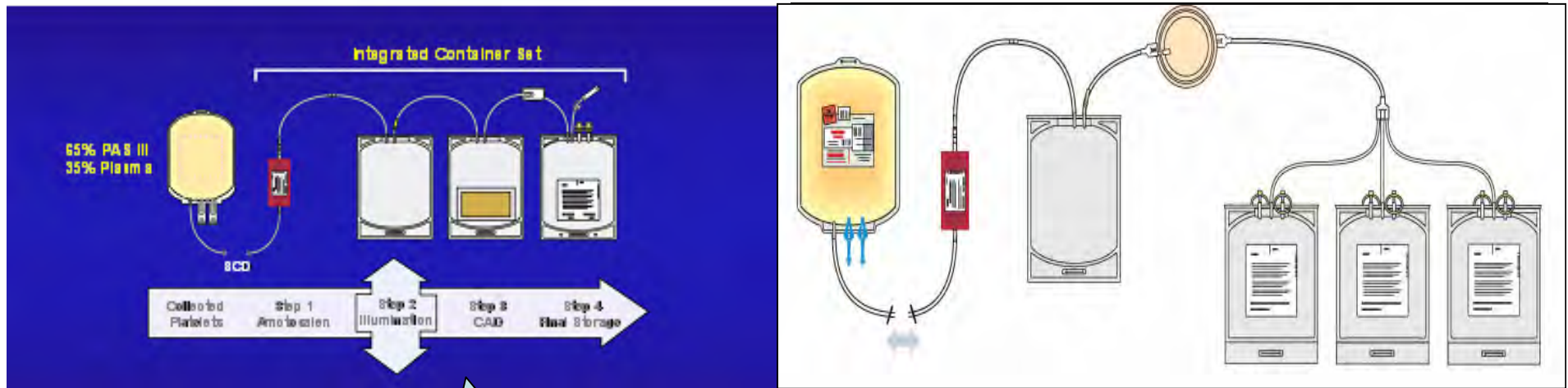
一本鎖
DNA or RNA



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±0.1
Bifidobacterium adolescentis	>6.0±0.4
Propionibacterium acnes	>6.2±0.2
Clostridium perfringens	>6.5±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
Leukocyte inactivation^{1,2}		
Inactivation (LDA analysis)	>5.4 log	>5.0 log
Frequency of DNA modification	~1/83 base pairs*	~1/37,000 bases**
Cell-associated virus inactivation³		
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.

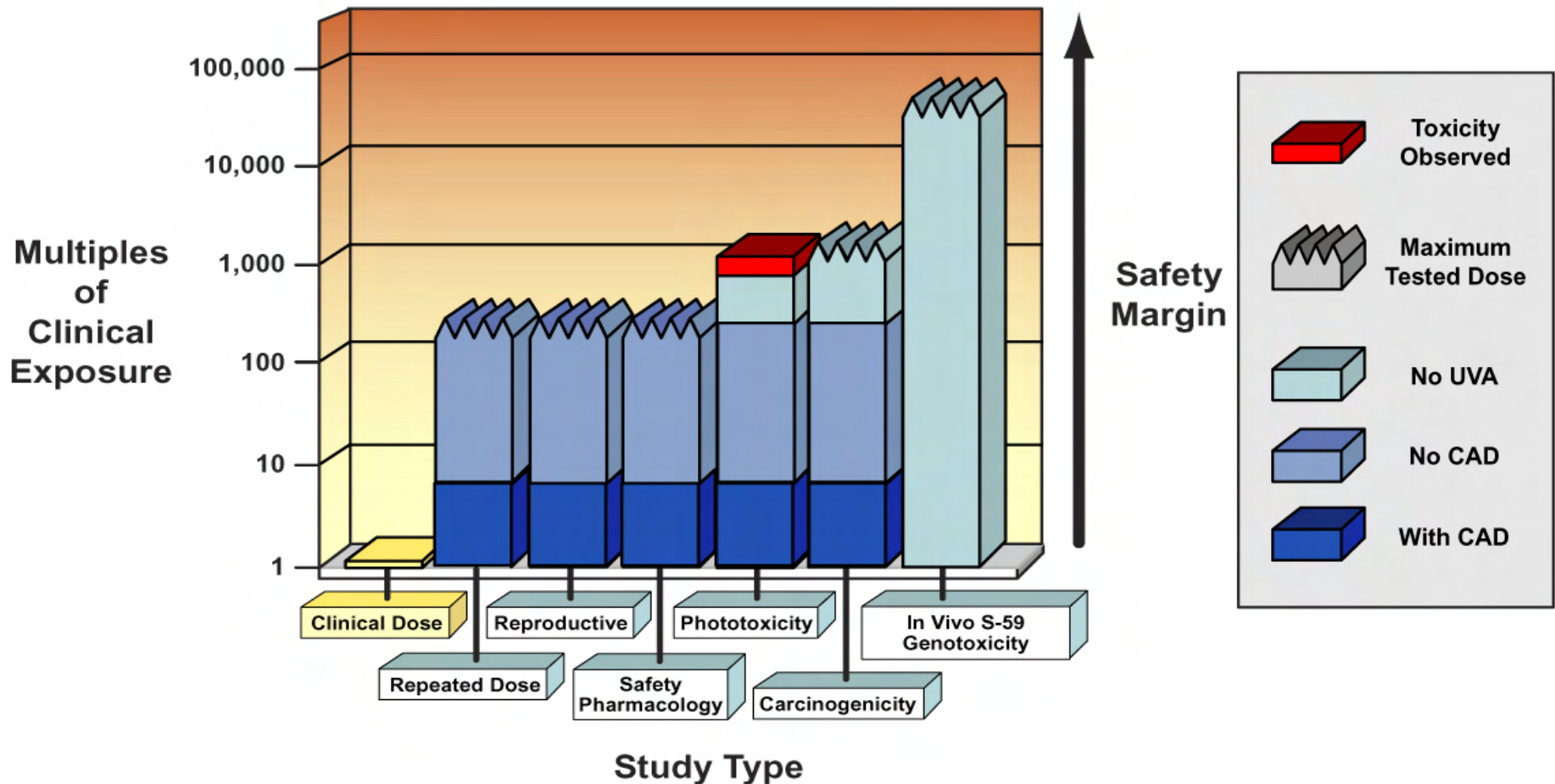
安全性試験 (ICH準拠)

	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 ^a
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

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

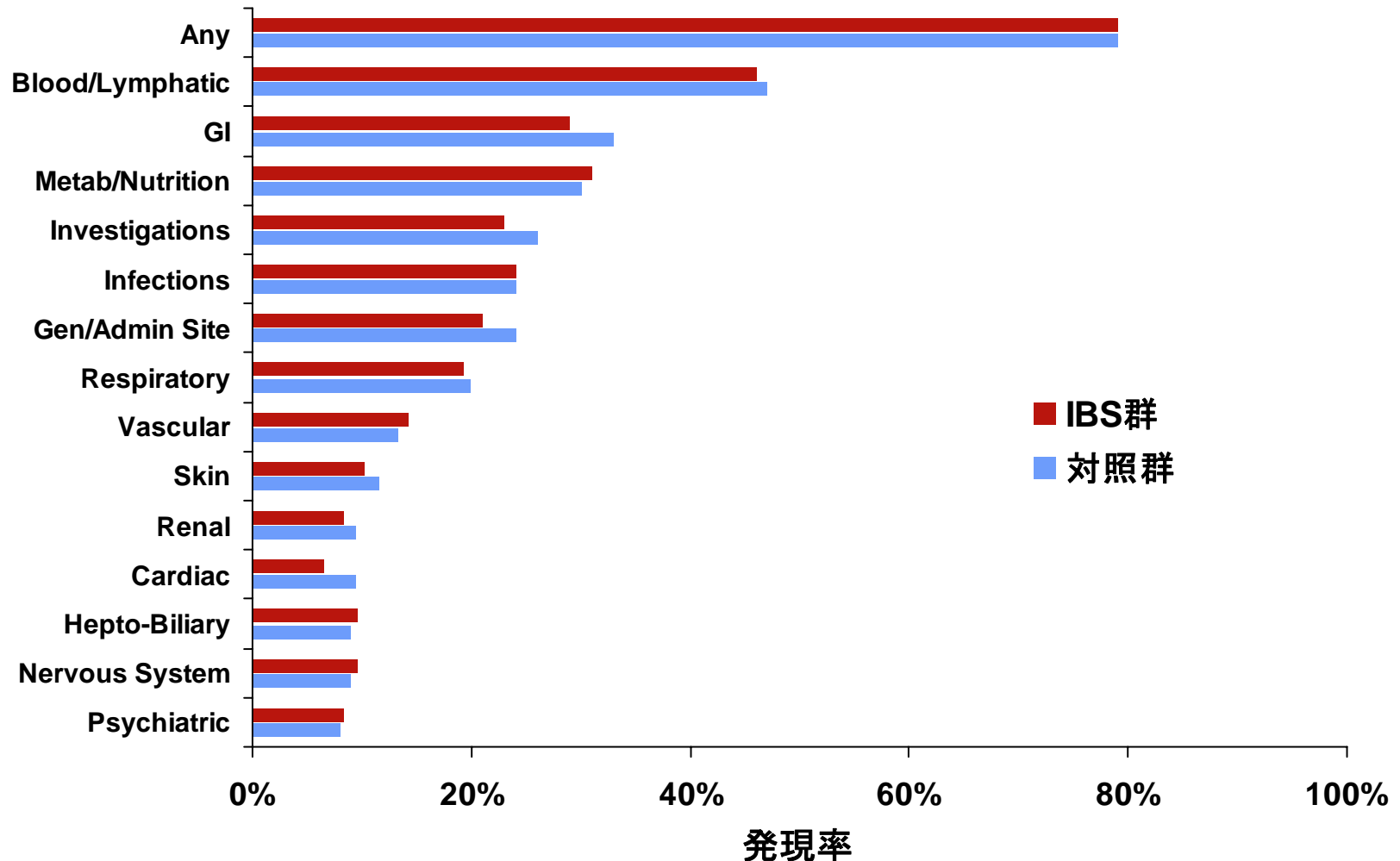
	<u>IBS群 n=318</u>	<u>対照群 n=327</u>	<u>P Value</u>
Grade 2出血患者 (%)	58.5	57.5	0.80
Grade 3 又は4 出血患者 (%)	4.1	6.1	0.24

有害事象発現状況(第Ⅲ相試験)

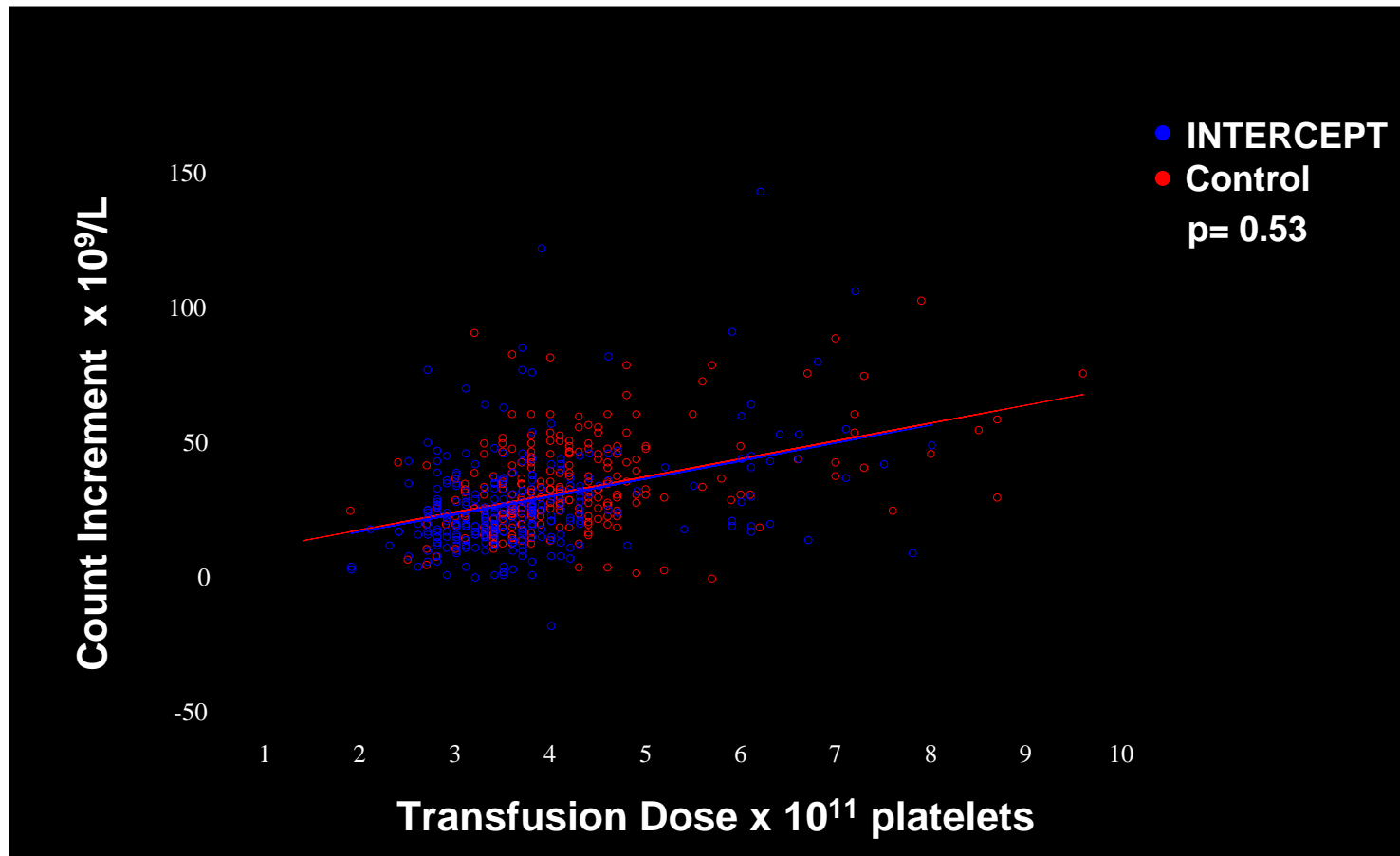
	米国		欧州	
	INTERCE PT (n=318)	対照 (n=327)	INTERC EPT (n=52)	対照 (n=51)
全有害事象 (%)	99.7	98.2	100	100
Grade3/4 (%)	27	25	27	25
死亡例 (%)	4	5	8	8
急性輸血後反応	3*	4	6	6

*: 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

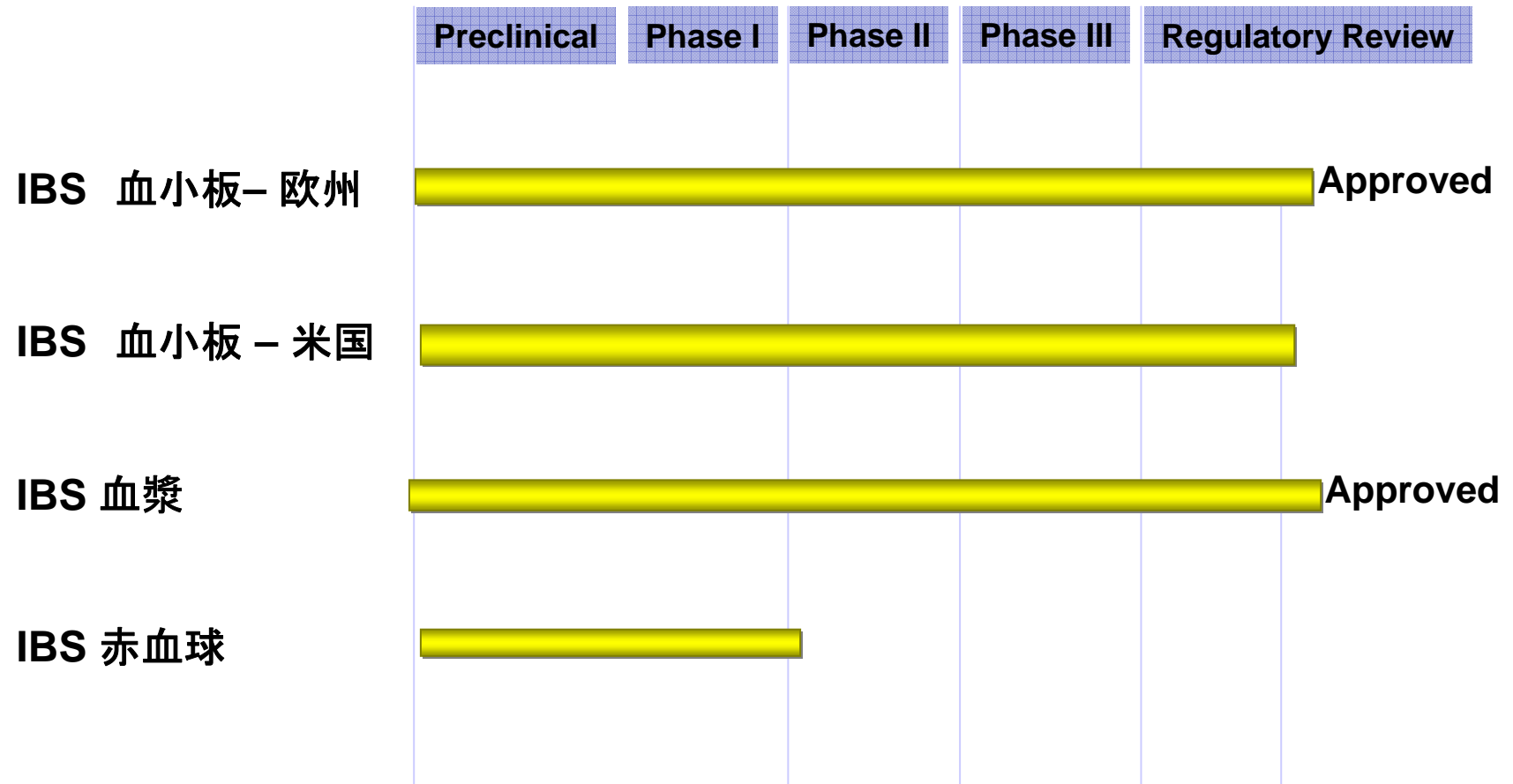
臨床試験(血漿)

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。