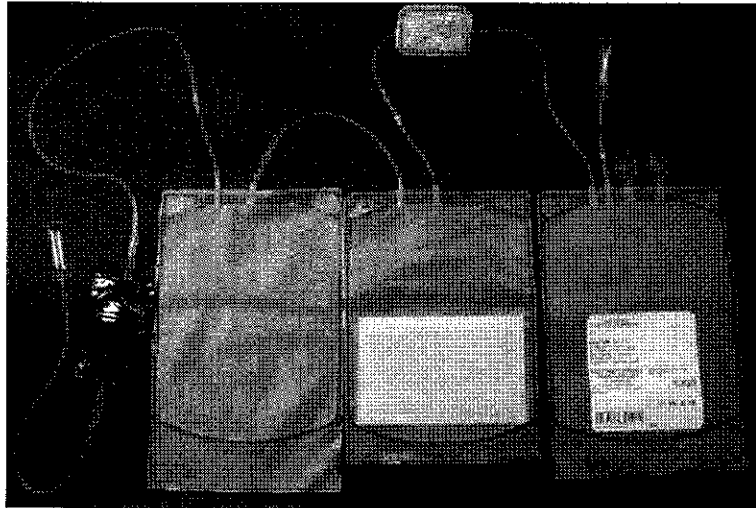


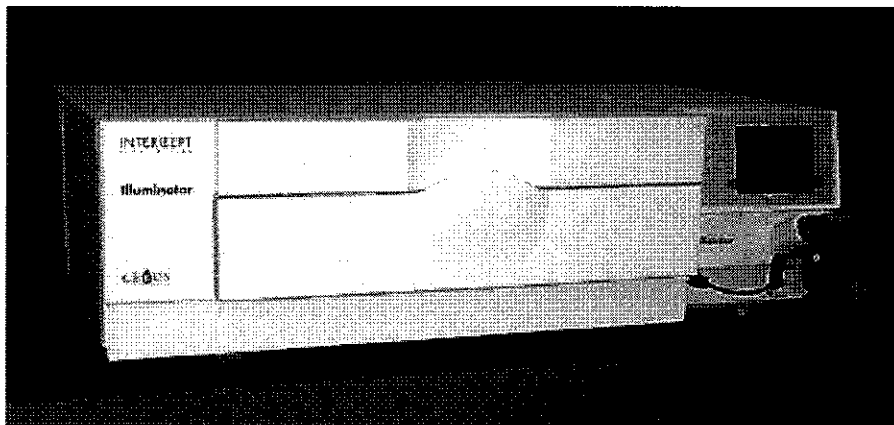
図 1.2 プロセッシングセット (血小板)



【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．

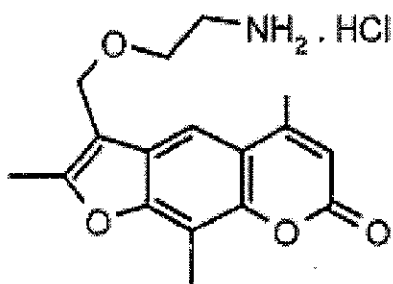
図 1.3.イルミネーター



## 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

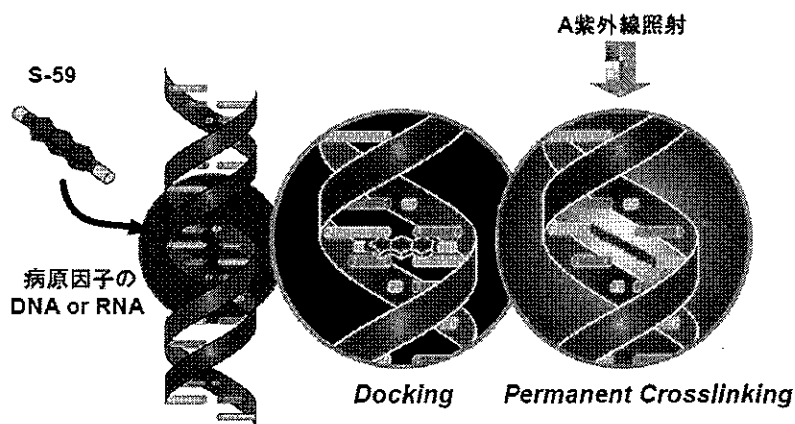


S-59 の構造式

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)

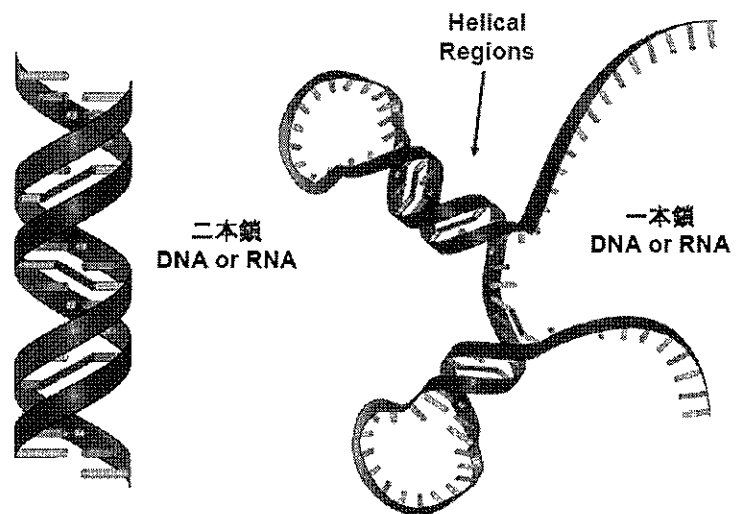


ソラレン分子は 2 箇所の反応性部位を有するので, 病原因子の遺伝子との架橋を形成することができる. ソラレンにより修飾された病原因子の遺伝子は, もはや複製することができない. 対照的に血小板はそれ以上分化することがない細胞であり, その機能を発揮するために核酸の複製を必要としない. したがって血小板機能は A 紫外線を用いるソラレン

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)
<b>エンベロープウイルス</b>		
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	
<b>ノン・エンベロープウイルス</b>		
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。

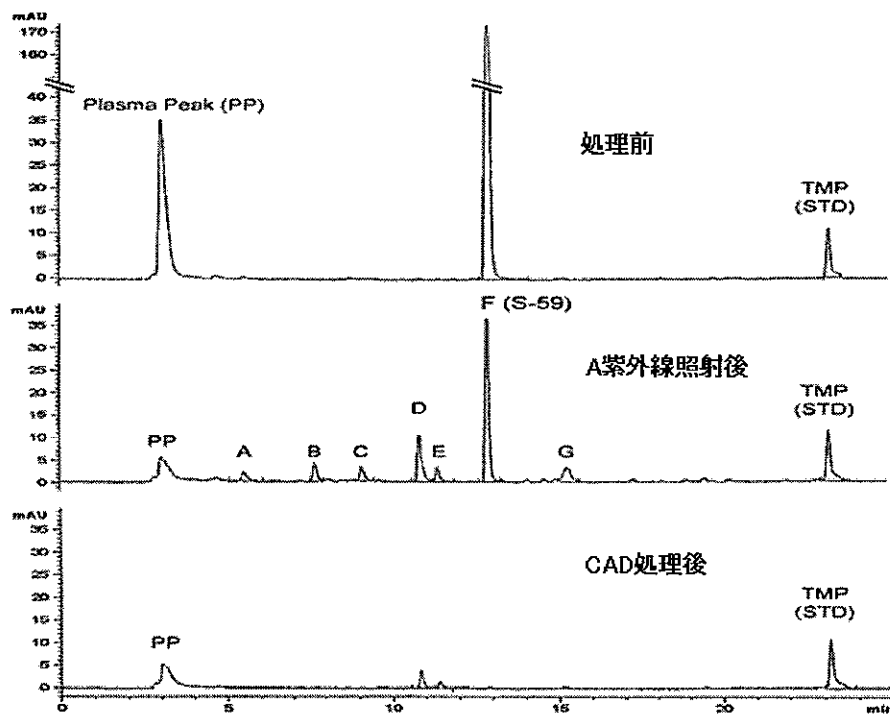
表 3.3 S-59 の病原因子不活化能 (3)

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  $0.31\ \mu\text{M}$  ( $25.1\ \mu\text{g}/\text{body}$ )、最高血中濃度の平均値は  $1113\text{pg}/\text{mL}$ 、半減期の平均値は  $428.1\text{min}$ 、AUC の平均値は  $15.1\text{ng}/\text{L}\cdot\text{min}$  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 ABB 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 J/cm<sup>2</sup> 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	代謝活性化系非存在下において, 7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度で陽性であった. 代謝活性化系存在下において, 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化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	代謝活性化系非存在下における最大無作用量の平均値は, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった. 代謝活性化系存在下における最大無作用量の平均値は, 24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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	代謝活性化系非存在下及び代謝活性化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	代謝活性化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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった. 代謝活性化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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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.

## 8. 臨床試験

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 イクル当 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 イクル当 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。

# 参考資料2

バイオロン株式会社

2008年4月1日

Mont Godinne BTC: platelet utilization during 3 years prior to  
and 3 years after INTERCEPT

**JC Osselaer, C Doyen: BTC Mont Godinne**

<u>Parameter</u>	<u>Prior Period</u>	<u>INTERCEPT</u>
<b>All Patients* (n)</b>	<b>690</b>	<b>756</b>
Platelet Transfusions (n)	6829	7538
Mean days of support	13.6	13.1
Transfusions/patient	9.9	10.0
<b>Hematology** Patients (n)</b>	<b>286</b>	<b>359</b>
Platelet Transfusions (n)	5846	6718
Mean days of support	29.3	25.5
Transfusions/patient	20.4	18.7

•\*Includes hematology, oncology, surgery and general medical patients

•\*\* Hematology patients only



# 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

	Control period	INTERCEPT period
Apheresis instrument	5 Amicus 3 Spectra	6 Amicus
Apheresis procedures	2,576	2,997
Mean yield	$6.56 \times 10^{11}$	$6.67 \times 10^{11}$
Expiration rate	9.1%*	7.2%* 1.5%†

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

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

BioOne Corporation

# All Patients

## 18 months before and after implementation of INTERCEPT Platelets

<b>Period</b>	<b>Control</b>	<b>INTERCEPT</b>	<b>Δ</b>
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

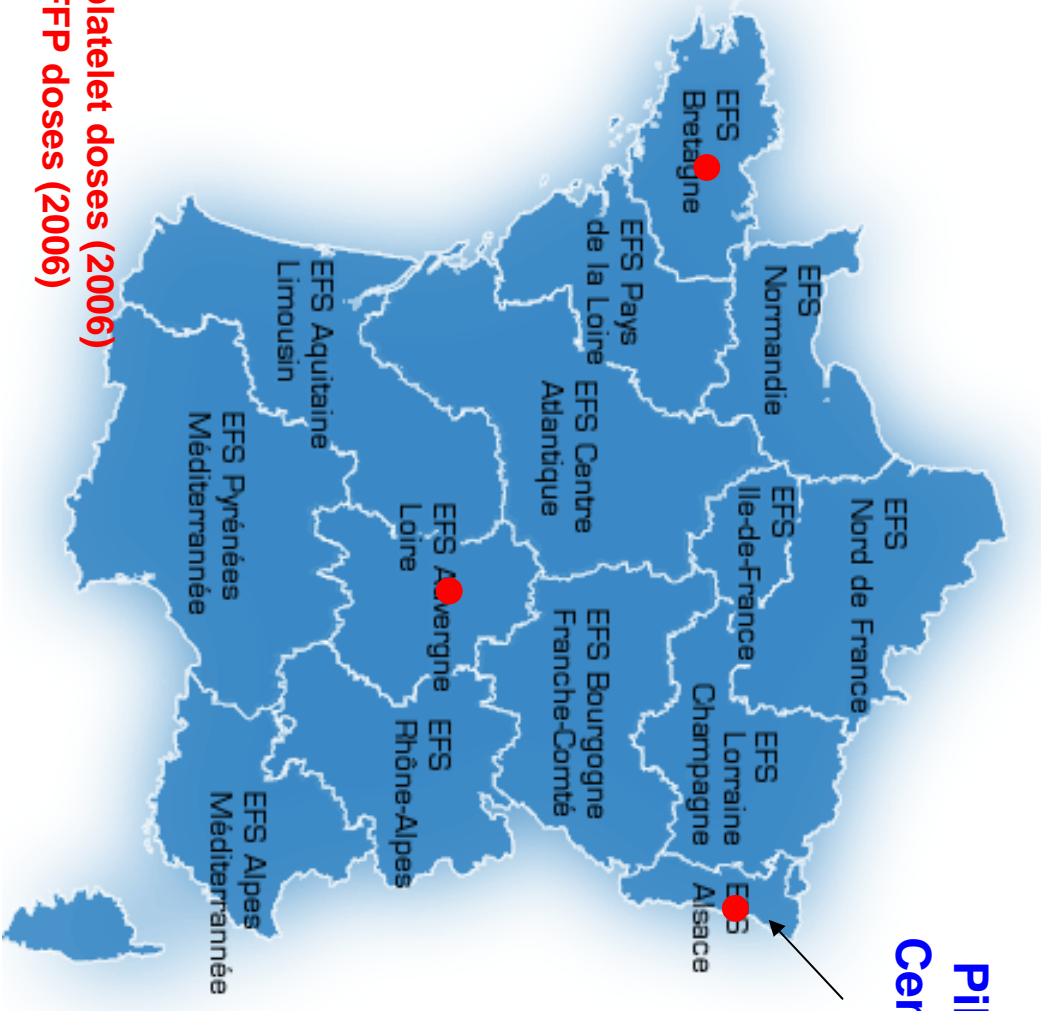
## Acute transfusion reactions

- 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.

# Clinical experience with INTERCEPT platelets and plasma in France

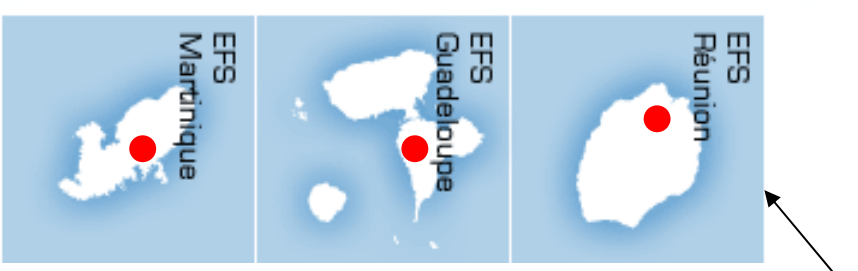


- 232,000 platelet doses (2006)
- 292,000 FFP doses (2006)

HV Intercept G Andreu

2008 02 29 Frankfurt

Pilot Center → 100% Intercept platelets



Epidemics of :  
Chikungunya  
Dengue fever  
Chagas disease



# Demography of patients receiving platelet concentrates (PC) at EFS-Alsace

	<b>PC</b> (100% plasma) 1/1/2003 – 1/2/2004 99.6 %	<b>PC</b> (35% plasma+65% T-Sol) 1/9/2005 – 1/6/2006 95 %	<b>PC INTERCEPT</b> (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99 %
<b>Patients (n)</b>	<b>2,050</b>	<b>1,678</b>	<b>2,069</b>
<b>Age (yrs) (median)</b>	<b>61</b>	<b>62</b>	<b>63</b>
<b>(mini)</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&lt;1</b>
<b>(maxi)</b>	<b>94</b>	<b>98</b>	<b>96</b>
<b>Sex</b>			
<b>male</b>	<b>1,178 (58%)</b>	<b>1,035 (62%)</b>	<b>1,260 (61%)</b>
<b>female</b>	<b>872 (42%)</b>	<b>643 (38%)</b>	<b>809 (39%)</b>
<b>Onco-hematology</b>	<b>56 %</b>	<b>51 %</b>	<b>58 %</b>
<b>Cardiovascular surgery</b>	<b>7 %</b>	<b>6 %</b>	<b>6 %</b>
<b>General medicine and surgery</b>	<b>37 %</b>	<b>43 %</b>	<b>36 %</b>

# Platelet concentrates (PC) transfused \* at EFS-Alsace

	<b>PC</b> (100% plasma) 1/1/2003 – 1/2/2004 99.6 %	<b>PC</b> (35% plasma+65% T-Sol) 1/9/2005 – 1/6/2006 95 %	<b>PC INTERCEPT</b> (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99%
<b>Patients (n)</b>	<b>2,050</b>	<b>1,678</b>	<b>2,069</b>
<b>PC transfused (n)</b>	<b>10,629</b>	<b>9,151</b>	<b>13,241**</b>
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 x10<sup>11</sup> / 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% B1 PC ; 34% B2 PC ; 20 % : 3-5 PC ; 23 % : 6-50 PC



## 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 <b>INTERCEPT</b> (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99 %
<b>Patients (n)</b>	<b>59</b>	<b>33</b>	<b>36</b>
<b>Adverse reactions (n)</b>	<b>67</b> (11 RBC Imm)	<b>41</b> (16 RBC Imm)	<b>37*</b> (19 RBC Imm)
<b>Adverse reactions/1000 PC (n)</b>	<b>5.3</b>	<b>2.7</b>	<b>1.4</b>
<b>Patients with reactions</b>	<b>2.9 %</b>	<b>2 %</b>	<b>1.7 %</b>

**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 %**





## Red blood cell concentrates (RBCC) transfused to patients receiving PC at EFS-Alsace

	<b>PC</b> (100% plasma) 1/1/2003 – 1/2/2004 99.6 %	<b>PC</b> (35% plasma+65% T-Sol) 1/9/2005 – 1/6/2006 95 %	<b>PC INTERCEPT</b> (35% plasma+65% Intersol) 1/9/2006 – 1/8/2007 99%
<b>Patients 1 PC + 1 RBCC (n)</b>	<b>1,715 (83.7%)</b>	<b>1,395 (83.1%)</b>	<b>1,763 (85.2%)</b>
<b>RBCC (n)</b>	<b>24,691</b>	<b>17,873</b>	<b>23,886</b>
Mean / patient	14.4	12.8	13.5
Minimum	1	1	1
Maximum	128	155	307
<b>PC transfused (n)</b>	<b>9,953</b>	<b>8,553</b>	<b>12,626</b>
Mean / patient	5.8	6.1	7.2
Minimum	1	1	1
Maximum	104	114	289

# EFS-La Réunion : acute reactions following transfusions of **INTERCEPT** treated APC

(M F Angelini-Tibert and P. Rasongles)

Patient Group	Period	<b>INTERCEPT</b>	
		<b>APC transfused</b>	<b>Reactions per 1000 APC</b>
<b>All Patients</b>	<b>1/2005-12/2005</b>	<b>1194</b>	<b>92.0</b>
<b>Pediatric</b>	<b>1/2005-12/2005</b>	<b>366</b>	<b>218.0</b>
<b>All Patients</b>	<b>3/2006-3/2007</b>	<b>1948</b>	<b>9.8</b>
<b>Adults</b>	<b>3/2006-3/2007</b>	<b>1370</b>	<b>4.4</b>
<b>Pediatric</b>	<b>3/2006-3/2007</b>	<b>489</b>	<b>26.6</b>
<b>Infants</b>	<b>3/2006-3/2007</b>	<b>89</b>	<b>0</b>

# EF-S-La Réunion : Adverse reactions with INTERCEPT treated Apheresis PC

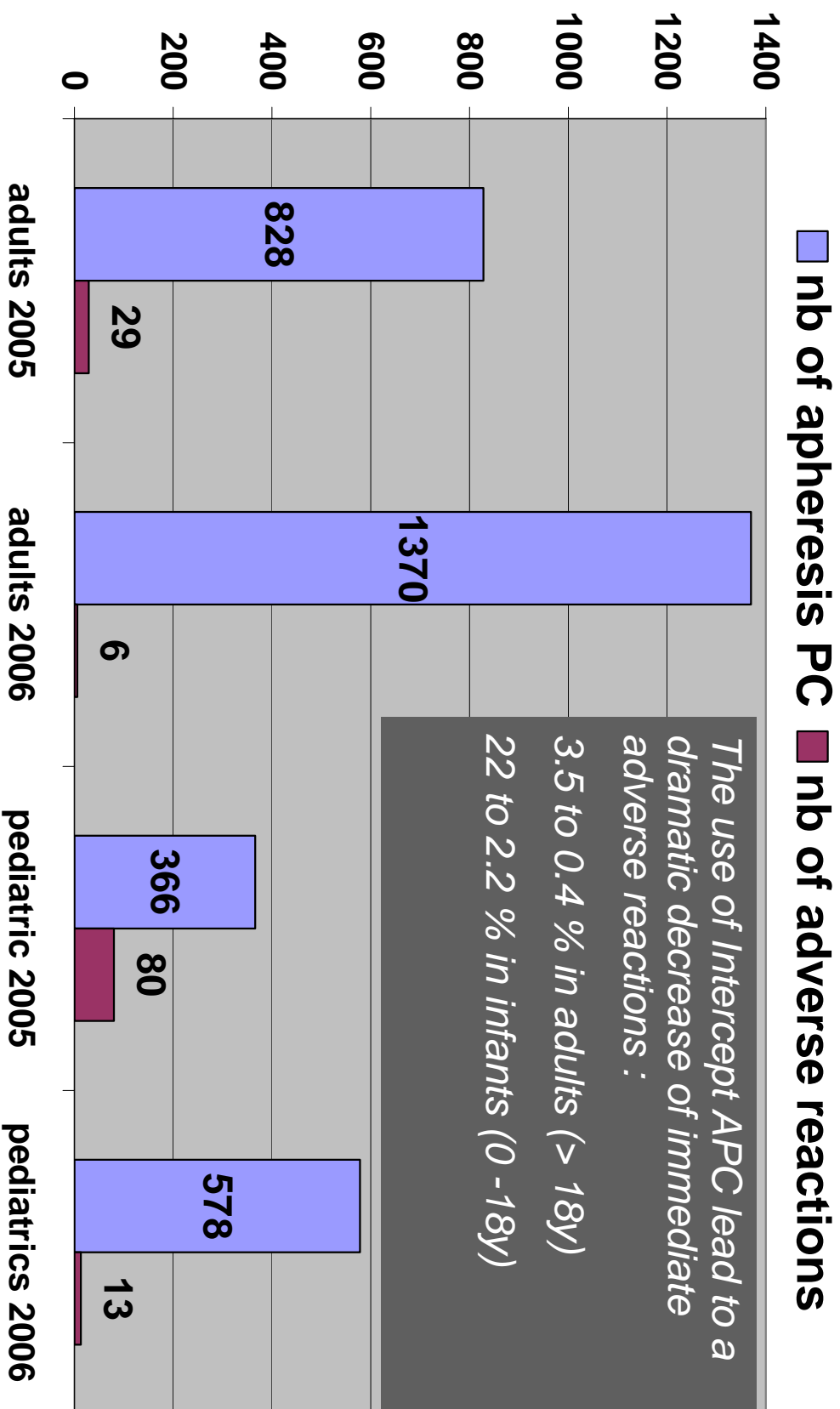
-1

(M F Angelini-Tibert and P. Rasongles)

<b>year</b>	<b>2005</b>	<b>2006/3 - 2007/3</b>
<b>nb of patients</b>	<b>NA</b>	<b>427</b>
<b>nb of apheresis PC</b>	<b>1194</b>	<b>1948</b>
<b>nb of adverse reactions</b>	<b>109</b>	<b>19</b>
<b>Adverse reactions / 1000 APC</b>	<b>91,3</b>	<b>9,8</b>

# EFS-La Réunion : Adverse reactions with Intercept treated Apheresis PC -2

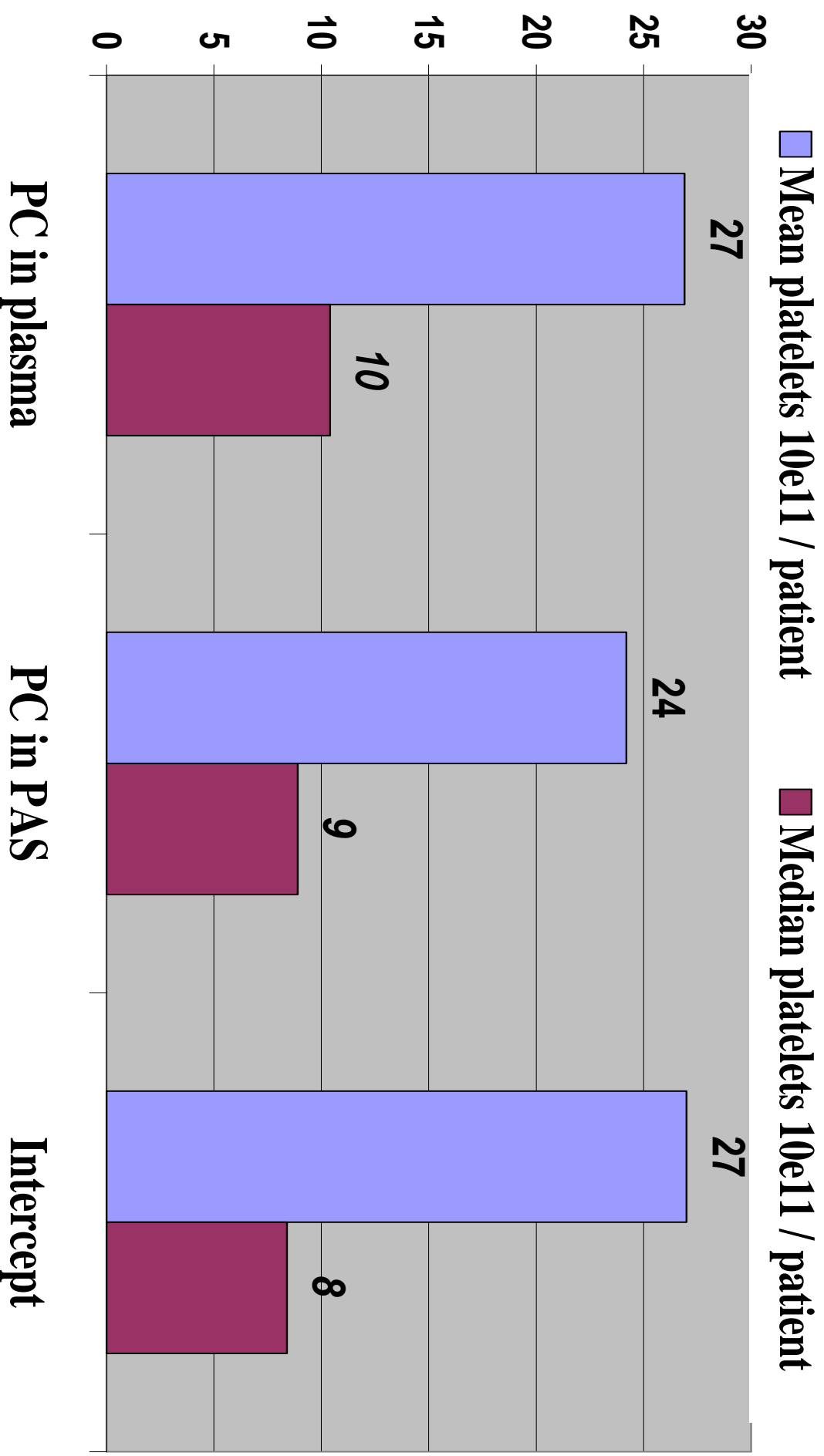
(M F Angelini-Tibert and P. Rasongles)



# Clinical experience of Intercept at EFS Alsace-1

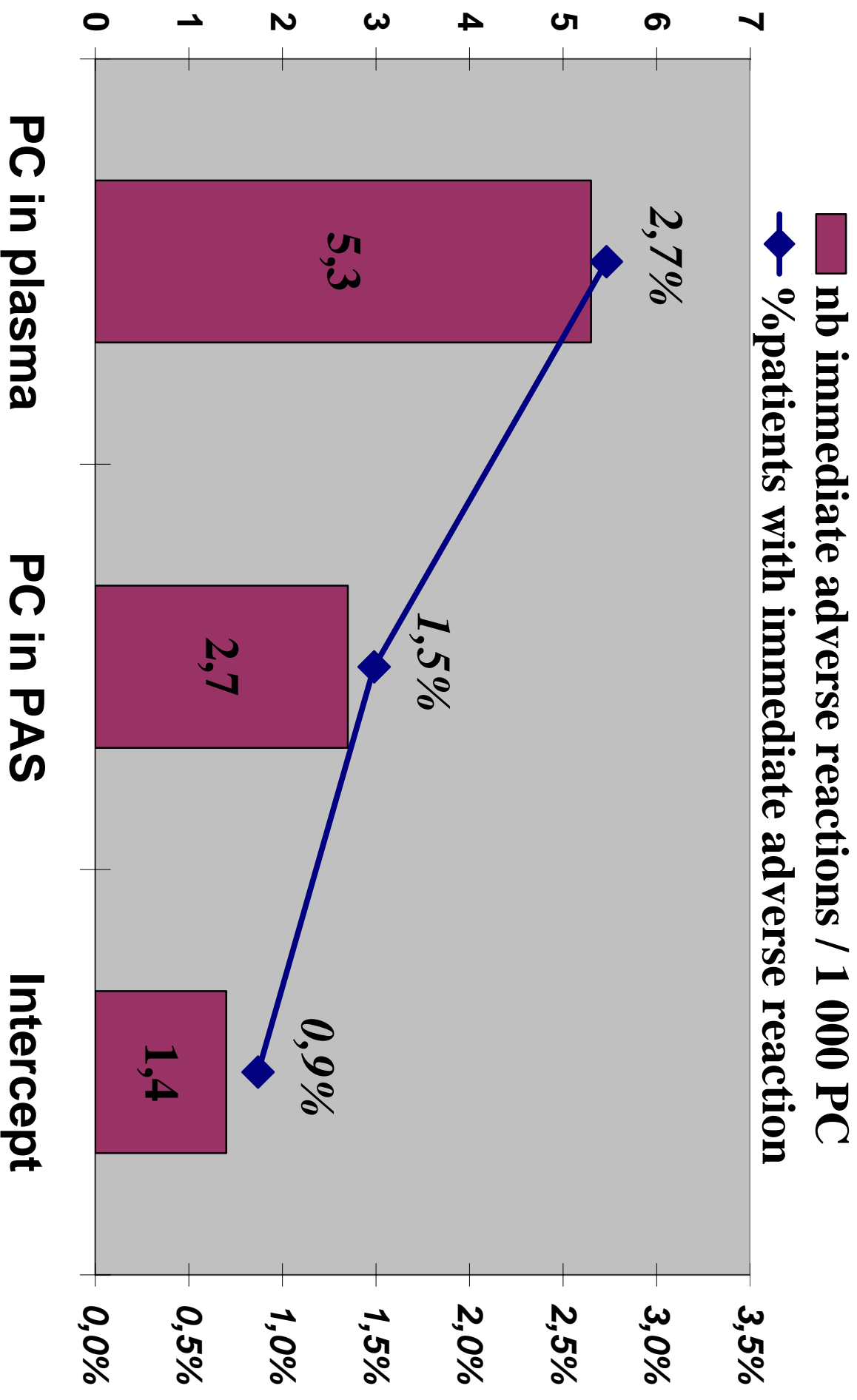
Intercept implementation	PC in plasma	PC in PAS	Intercept
date	2003 /1 to 2004 /1	2005 /9 to 2006 /6	2006 /9 to 2007 /8
nb of months	13	10	12
nb of patients	2 050	1 678	2 069
median age	61	62	63
Male / female	58 / 42	62 / 38	61 / 39
onco-hematology	56%	51%	58%
cardio vascular surgery	7%	6%	6%
other	37%	43%	36%
nb of PC delivered (APC/RPC=40/60)	10 629	9 151	13 241
Mean PC / patient	5,2	5,5	6,4
Median PC / patient	2,0	2,0	2,0
Mean platelets 10 <sup>11</sup> / patient	26,9	24,2	27,0
Median platelets 10 <sup>11</sup> / patient	10,4	8,9	8,4
Mean RCC / patient	14,4	12,8	13,5

# Clinical experience of Intercept at EFS Alsace-2



# Clinical experience of Intercept at EFS

Alison G



2月27日部会使用資料に対する追記部分

諸外国における感染因子不活化技術(S/D処理、メチレンブルー・リボフラビン・アモトサレン)の製造承認及び導入の状況

血漿の不活化については、欧州においてメチレンブルーを中心として、導入が進んでいる国もあるが、全ての血漿製剤に不活化を実施しているのは、ごく一部の国である。またこれらの国においては、有償採血であることや、輸血用血漿製剤の使用量が我が国と比較して、1/3～2/3と少ないなど、実施しやすい状況がある。一方、血小板の不活化については、感染症が蔓延している地域における導入や国によっては一部試行的に導入しているところもあるが、様々な技術が開発されているところであり、一つの技術を全国的に導入すると決定している国は今のところないと聞いている。また、多くの感染症が蔓延している国においては、NATなど高額な検査を実施できない場合もあり、広範な病原体に対して有効な不活化技術のみ導入しようとする場合もある。

	資料の種類	製造承認の有無	導入状況	備考
米国	2008.2.27 部会内容	不活化技術に対する承認はない	導入を検討中	様々な血液銀行による有償採血であるので、採血量の増加にも対応が可能。血漿に対する不活化技術の導入の動向はない。 新興・輸入感染症と血小板製剤に多発する細菌感染の対策として、血小板の不活化の導入を検討中。不活化血小板の承認申請審査中。 千人当りの血漿使用量は日本の3分の2程度。
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:申請審査中。	
フランス	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、60%がプールの後にS/D処理、40%がメチレンブルーにより不活化処理をされている。 血小板に対する不活化については、インド洋、カリブ諸島、南米の3つの海外圏や本国の5センターでアモトサレンやリボフラビンによる処理を導入している。	フランス血液機構は、献血により採血している。 熱帯地域の海外圏における感染症発生のリスクがあり、その影響で本国においても、血漿や血小板の不活化対策に取組む必要性が高い。 千人当りの血漿使用量は日本の3分の1程度。
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:4地域で導入済。3地域で評価中。 * 血漿:1血液センターで導入済。	EFS La Reunion, EFS Alsace, EFS La Martinique, EFS Guadeloupe, EFS Auvergne-Loire, EFS Bretagne, EFS Alpes Mediteranee
ドイツ	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	血漿に対しては、本年1月からメチレンブルーによる不活化製剤を供給。 血小板の不活化については、未導入。	ドイツ赤十字が輸血の8割を実施。 血小板の不活化として、ドイツ赤十字はアモトサレンの使用はしておらず、薬剤を用いない不活化技術(LUC)を開発中。アモトサレンを評価する計画もある。 ドイツの血漿は、有償採血のため、採血量の増加にも対応が可能。 千人当たりの血漿使用量は日本とほぼ同じ。
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:1血液センターで導入済。10地域で評価中。 * 血漿:3血液センターで評価中。	Luebeck, Mannheim, Berlin, Leipzig, Goettingen, Frankfurt, Homburg-Saar, Haema AG, Essen, Cologne, Ulm
イギリス	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	血漿については、小児を対象に、メチレンブルーによる不活化製剤を供給。 血小板に対する導入は行っていない。	英国の国営血液サービスは、米国で有償で採血された血漿を輸入している。 感染症のリスクを考慮して、1996年以降に誕生した子供の輸血に使用する際には、メチレンブルーによる不活化を実施している。 千人当りの血漿使用量は日本の2分の1程度。
	アモトサレン 最新状況		評価中	
ベルギー	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	2004年にメチレンブルーによる血漿の不活化を導入	アモトサレン及びリボフラビンによる血小板の評価試験中 アモトサレン承認申請中
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:3血液センター導入済。ベルギー赤十字で評価中。 * 血漿:2血液センターで導入済。1血液センターで評価中。	Mont Godinne, Charleroi, ABL, Gent, St Jan Brugge, Erasme, Hustin, Liege 血小板100%全国導入決定。
ルクセンブルグ	2008.2.27部会 資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	メチレンブルーによる血漿の不活化を導入	
カナダ	2008.2.27部会 資料記述	不活化技術に対する承認はない	未導入	メチレンブルー不活化血漿の導入を検討中
	アモトサレン 最新状況	血小板:承認	評価中	
スイス	2008.2.27 部会資料記述	不活化技術に対する承認はない	今年から、25%の血漿に対してSD処理をして供給 血小板については未導入	アモトサレンによる血小板不活化承認申請中
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:1血液センターで評価中。	Basel
オランダ	2008.2.27部会 資料記述	不活化技術に対する承認はない	未導入	
	アモトサレン 最新状況	CEの承認でオーケー。	* 血小板:Sanquinで評価中。	Rotterdam, Nijmegen
ノルウェー	2008.2.27部会 資料記述	アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センター・院内血液銀行でのみ導入	
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:3血液センターで導入済。 * 血漿:2血液センターで評価中。	Bergen, Trondheim, Bodo
スペイン	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:3地域で導入済。4地域で評価中。	Las Palmas, Tenerife, Madrid RC, Valladolid, Barcelona, Cantabria
イタリア	2008.2.27 部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化 アモトサレンによる血小板の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:5血液センターで導入済。2血液センターで評価中。	Palermo, Torino, Napoli, Pescara, Bari, Milan HSR, Crotone
ギリシャ	2008.2.27部会 資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	
ロシア	2008.2.27部会 資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部の血液センターでのみ導入	モスクワ市内の血液センターで導入
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:3地域で導入済。	Samara, St Petersburg, Moscow
マレーシア	2008.2.27部会 資料記述	アモトサレンによる血小板の不活化	一部センターで小児対象に導入	
	アモトサレン 最新状況		* 血小板:一部センターで導入済。	



2月27日部会使用資料に対する追記部分

諸外国における感染因子不活化技術(S/D処理、メチレンブルー・リボフラビン・アモトサレン)の製造承認及び導入の状況

血漿の不活化については、欧州においてメチレンブルーを中心として、導入が進んでいる国もあるが、全ての血漿製剤に不活化を実施しているのは、ごく一部の国である。またこれらの国においては、有償採血であることや、輸血用血漿製剤の使用量が我が国と比較して、1/3~2/3と少ないなど、実施しやすい状況がある。一方、血小板の不活化については、感染症が蔓延している地域における導入や国によっては一部試行的に導入しているところもあるが、様々な技術が開発されているところであり、一つの技術を全国的に導入すると決定している国は今のところないと聞いている。また、多くの感染症が蔓延している国においては、NATなど高額な検査を実施できない場合もあり、広範な病原体に対して有効な不活化技術のみ導入しようとする場合もある。

	資料の種類	製造承認の有無	導入状況	備考
シンガポール	2008.2.27部会資料記述	メチレンブルーによる血漿の不活化	一部でのみ導入	アモトサレン評価試験中
	アモトサレン最新状況		*血小板:評価中	
韓国	2008.2.27部会資料記述	不活化技術に対する承認はない	未導入	
	アモトサレン最新状況		*血小板:申請中	
中国				
	アモトサレン最新状況		*血小板:申請中	
オーストリア				
	アモトサレン最新状況		*血小板:1血液センターで臨床中。	St Anna, Vienna,
スウェーデン				
	アモトサレン最新状況		*血小板:2血液センターで導入済。	Uppsala, Boden
アイルランド				
	アモトサレン最新状況		*血小板:1血液センターで評価中。	Dublin
スロベニア				
	アモトサレン最新状況		*血小板:導入決定。	Ljubljana
チェコ				
	アモトサレン最新状況		*血小板:選択的導入。	Ostrava
クエート				
	アモトサレン最新状況		*血小板:100%導入済。	

1. 感染因子不活化効果

2月27日使用資料に対する追記部分

1) 論文報告(各開発メーカー資料)による評価の概要

不活化技術 感染因子		メチレンブルー	リボフラボン	アモトサレン	アモトサレン最新報告
		血漿	血小板	血小板	血小板
ウイルス	HIV	>5.5	>4.4	>6.0	>6.0
	HBV	>4.9	—	>5.5	>5.5
	HCV	>6.2(BVDV)	—	>4.5	>4.5
	HPV B9	>4.0	—	—	—
	WNV	>6.5	>5.1	—	>5.5
	SARS	—	—	—	>5.8
	HAV	0	—	—	—
細菌	S.epidermidis	—	>4.1	>6.6	>6.6
	S.aureus	—	>3.5	>6.5	>6.6
	MRSA	—	>4.9	—	—
	Y. Enterocolitica	—	—	>5.9	>5.9
原虫	T.Pallidum	—	—	>6.8	>6.8
	Leishjmania	—	>5.0	>5.2	>5.2
	P.falciparum	—	—	>7.0	>7.0
	T.cruzi	—	—	>5.3	>5.3

— : データなし