

参考資料5

シーラス社
提出資料(再配布)

参考資料5(シーラス社)

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 血液システム

平成20年4月8日

桜田 洋、シーラス社 顧問

シーラス社の立場と高度な水準

- ▶ 日本を含めた様々な市場における、3血液成分全てに対する不活化技術の企業化への取り組み
- ▶ 不活化技術開発戦略に対する基準の向上
- ▶ 根拠のある科学に基づく研究開発
 - 特異的な作用機序に基づく確実な不活化
 - ICHのガイドラインに基づく包括的な前臨床安全性試験
 - 主要な適応症に対する大規模な第3相臨床試験
- ▶ 承認取得に向けた法遵守
 - クラスIII 医療機器と医薬品の統合
 - 広範囲の検討の必要性
- ▶ 市販後、血液安全性調査プログラムの実施

インターセプト 法規制に基づく承認状況

- ▶ CE マーク(欧州連合適合性表示) – 血小板と血漿
- ▶ 継続的な各国での承認
 - フランス: 医薬品庁 (AFSSAPS) による血小板と血漿の生物製剤としての承認
 - ドイツ: 血清・ワクチン局 (PEI) による血小板の生物製剤としての承認
 - ベルギー: 血小板への保険薬価保障
- ▶ 米国における承認過程
 - トロントにおける不活化技術コンセンサス会議ならびに血液の安全性と確保に関する諮問委員会 (ACBSA) の不活化技術支持により FDA の状況が変化
 - FDA はアモトサレンの前臨床安全性データを受理
 - FDA は、SPRINT 試験での残りの臨床安全性についての質問に答えるために、ヨーロッパのデータを使うことを認める事に合意

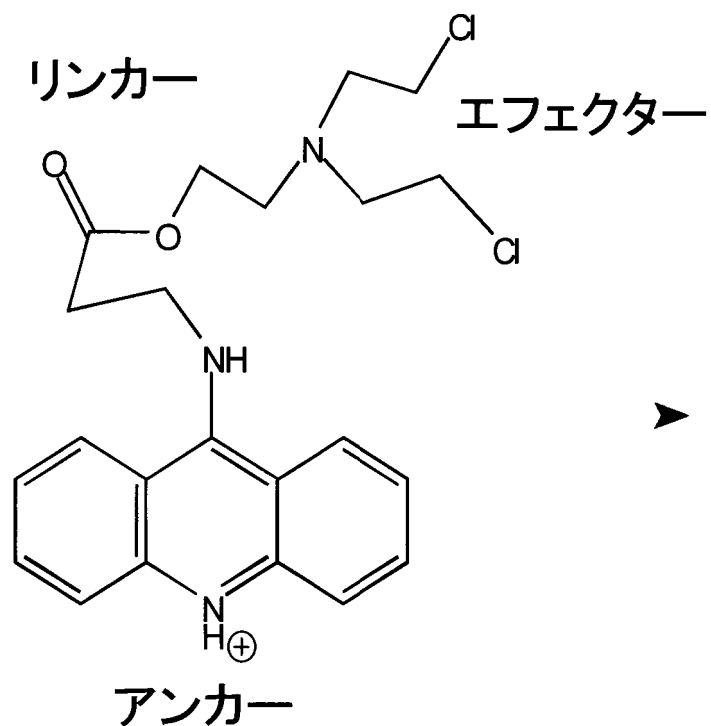
インターセプト ヨーロッパの状況

- ▶ **小児を含む広範囲の患者に対する総合的な血液安全性調査プログラムを実施することで臨床上の安全性を実証:**
 - 今日までHVプログラムで、3万件以上の輸血例を書類として提出
 - 輸血後副作用の低下を示す
 - アモトサレンによる新たな抗原性の証拠は観られなかった
- ▶ **以下の処理を不活化技術が置き換えられる事を示す臨床データを提供:**
 - バクテリア検査(米国血液銀行協会(AABB)の検出基準にもとづく)
 - ガンマー線照射(ドイツ血清・ワクチン局(PEI)による承認)
 - サイトメガロウイルス(CMV)血清診断
- ▶ **血小板添加剤の使用は戦略的な選択**
 - 輸血関連急性肺障害(TRALI)の危険性を適切に抑制
 - 同時に、血漿の回収率を増加
- ▶ **血小板と血漿に対する単一技術**
 - 男性のみの成分採血血漿不活化も可能(TRALIに対する予防策)

赤血球(RBC)に対するインターセプト・システム

- ▶ 輸血用赤血球の体外病原体不活化用具
- ▶ 構成要素
 - 装置
 - 試薬と希釈剤
 - 使い捨てのプラスチック容器
- ▶ このシステムは、核酸を標的とするアルキル化剤S-303とグルタチオン(GSH)を利用している

S-303 とGSH: 作用機序



- ▶ S-303はウイルス、バクテリア、寄生虫そして血球に迅速に拡散する

- アンカー部位がDNAとRNAに挿入される
- エフェクター部位がDNAと結合しDNA複製を阻害する
- リンカー部位は加水分解を受けることでS-300を半減期25分で生成する

- ▶ GSH (γ-グルタミル・システイニル・グリシン) は自然界に存在するトリペプチド

- ・ 細胞、ウイルスあるいはバクテリアには取り込まれない
- ・ 細胞外の作用(例えばS-303の赤血球表面における反応)を和らげる

確実な病原体不活化の効果

病原微生物	不活化率(log)
黄色ブドウ球菌	$\geq 6.9 \pm 0.4$
表皮ブドウ球菌	$\geq 7.0 \pm 0.1$
エルシニア・エンテロコリチカ	4.1 ± 0.8
セラチア・マルセセンス	4.0 ± 0.4
大腸菌	6.1 ± 0.7
HIV	$> 6.4 \pm 0.3$
ウシのウイルス性下痢ウイルス (C型肝炎ウイルスのモデル)	$> 4.4 \pm 0.2$
水疱性口内炎ウイルス	4.2 ± 0.1
アデノウイルス 5型	$\geq 8.0 \pm 0.3$

0.2 mM S-303, 20 mM GSH/2 b.e. NaOH を含む Nutricel 合成溶液での測定

インターセプトRBCの安全性と有効性

- ▶ インターセプトRBCの安全性はすでに実証されている
 - 単回投与と多回投与(39週まで)による静脈毒性
 - 発がん性
 - 遺伝毒性
 - 安全性薬理試験
 - 生殖毒性
 - 操作安全性
- ▶ インターセプトRBCの有効性はすでに実証されている
 - 4件の赤血球回収率スタディーの結果、24時間回収率> 75%を得た(n=128)
 - 救急輸血の患者でS-303の赤血球は、コントロールの赤血球に劣らない(n=148)
 - 慢性的輸血患者に対するS-303のデータは限定的(n=26)

免疫原性への懸念に対応したインターセプトRBCの工程改良

- ▶ 慢性的に赤血球の輸血を必要とする二人の患者で免疫学的交差反応が検出されたことでインターセプトRBCの臨床試験は中断した
 - 抗体(IgG) 形成が観察されたのは一人の患者のみ
 - 抗体はS-303分子のアクリジン環に対するもので新規抗原に対する抗体ではない
 - この抗体形成の臨床上の重要性はない

- ▶ プロセスの改良が実施されたことで、抗体産生の原因となるS-303の赤血球膜表面への結合が低下した
 - 血清を用いた試験により改良プロセスを用いたインターセプトRBCでは免疫交差反応は検出されていない

インターセプトRBC 進展

- ▶ RBCプロジェクトは開発段階ながら、企業化にむけて大きく前進している:
 - 回収率と寿命の試験を2008年末に計画
 - 免疫的交差反応が存在しない事を確認するための追加の血清スタディーが進行中(n=3000)
 - 最終的な機器設計の取り組みと中心的な臨床試験の開発が進められている

インターセプトRBC結語

- ▶ シーラス社は3種類の血液成分すべてに対して不活化のプログラムに取り組み承認あるいは臨床試験を実施している唯一の企業である
 - インターセプトは現在、血小板と血漿に関して欧州で承認され上市された唯一の技術である
 - シーラス社は高い優先度で赤血球の不活化技術に取り組んでいる
 - 日本においてシーラス社は、直接的な関与、現地の製造メーカーとの提携、そして勿論日本赤十字社との緊密な協力関係のバランスを考えて進める

インターセプトRBC結語

▶ トロントPI(不活化)コンセンサス会議(2007年3月)

「不活化は、広い範囲の感染因子を不活化できる安全な方式が使えるようになったときに、実施されるべきである」

▶ 血液の安全性と確保に関する諮問委員会(ACBSA)の保健福祉省(HHS)に対する勧告(2008年1月)

「全血液製剤に対して安全で効果的な病原菌を低下させる技術の早急な開発を高い優先度で取り組み、それらが使えるようになり次第実施する」