

4月8日合同委員会プレゼンテーション資料

Mirasol 病原体不活化技術 薬事・食品衛生審議会 (PAFSC) 委員会へのプレゼンテーション

2008年4月8日・東京

Bill Mercer、副社長兼統括責任者
Gambro BCT APAC

プレゼンテーションの概要

- Mirasol病原体不活化技術（PRT）を支援する企業
- Mirasol PRTシステムー製品概要
- 毒性学的安全性
- 病原体不活化性能
- Mirasol処理血小板の品質と有効性
- 血液センターの業務と物流管理に与える影響
- コストに関する考慮点
- 質疑応答

Gambro BCT

献血事業における成分採血



全血処理



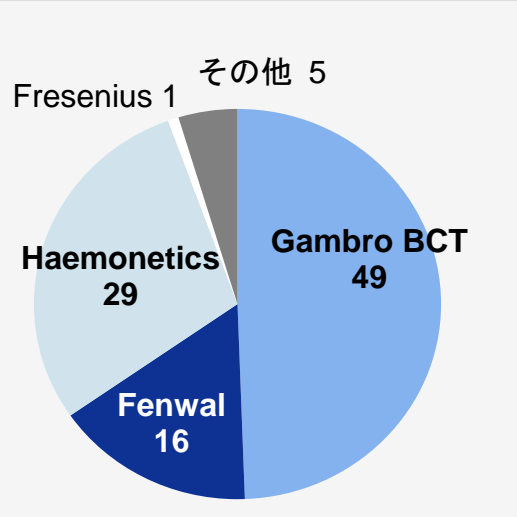
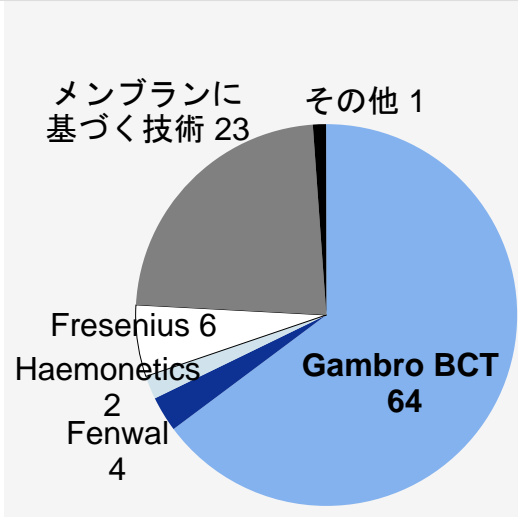
治療分野



病原体不活化技術



Gambro BCTの存在と実績

	献血関連事業	治療関連事業
市場シェア (%)	 <p>Fresenius 1 その他 5 Haemonetics 29 Gambro BCT 49 Fenwal 16</p>	 <p>Membrane-based technology 23 その他 1 Fresenius 6 Haemonetics 2 Fenwal 4 Gambro BCT 64</p>
市場価格	600米国ドル	160米国ドル
成長率 (金額)	6%	4%
重要な市場の傾向	<ul style="list-style-type: none"> • 制約された輸血用血液 • 規制基準の増大 • 品質と安全性に関する要求の増大 	<ul style="list-style-type: none"> • 新たな医学的適用 • 幹細胞研究における活躍の増加

MIRASOL PRTシステム 概要



- 作用機序はリボフラビン（ビタミンB2）
＋紫外線の使用に基づく
- 広範なウイルス、細菌および寄生虫、ならびに
白血球に対する有効性が示されている
- 広範囲な安全性評価によると、残留リボフラビン
およびその光分解生成物の除去は不要である
- 1つの技術を3成分のすべてに適用できる
 - ❖ 血小板－CEマーク取得済み（2007年）
 - ❖ 血漿－CEマーク取得審査中（2008年）
 - ❖ 赤血球（Mirasol処理全血から分離）
－米国で人体実施可能性試験を計画中（2008年）

MIRASOL PRT発売までのスケジュール



血小板

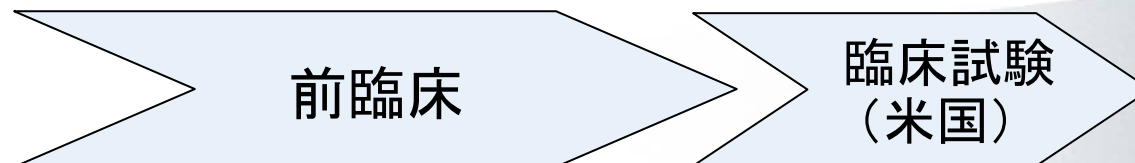
☀️ CEマーク取得
Mirasol血小板
(第一世代)

☀️ CEマーク取得
Mirasol血小板
(第二世代)

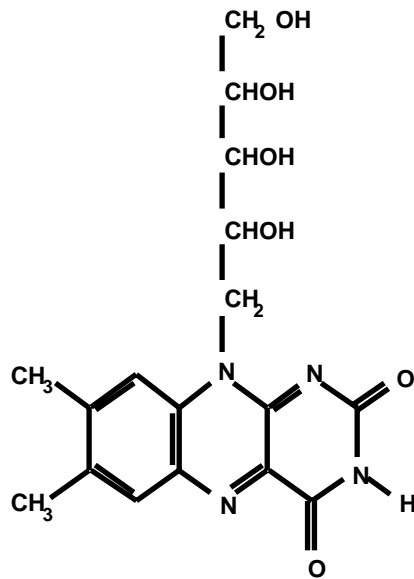
血漿

☀️ CEマーク取得
Mirasol血漿

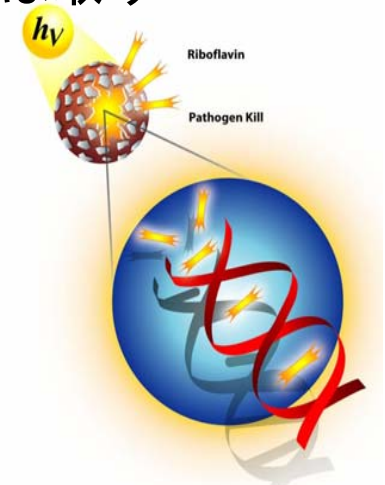
全血



MIRASOL PRTシステムの原理： リボフラビン+紫外線



- リボフラビンは核酸と結合し、光照射により内部構造を変化させる^{1,2,3}
 - 血液に適用すると、このメカニズムにより病原体が複製不能となる
- リボフラビンとその光分解生成物は無毒⁴かつ非変異原性^{4,5}であり、正常な血液中に自然に存在する⁶
 - 輸血用血液に新たな「未知の化合物」は取り込まれない



血液製剤への適用に関する MIRASOL PRTシステムの安全性



In vitro[†]およびIn vivo*毒性試験

✓ 急性毒性*	陰性
✓ 新抗原性*	陰性
✓ エームズ変異原性 [†]	陰性
✓ CHO染色体異常誘発性 [†]	陰性
✓ 細胞毒性 [†]	陰性
✓ 生殖毒性*	陰性
✓ 亜慢性毒性*	陰性
✓ MMN遺伝毒性*	陰性
✓ 血液適合性 [†]	合格
✓ 浸出性および抽出性 [†]	合格

- Mirasolシステムの安全性は以下によって実証済み
 - 広範なin vitroおよびin vivo毒性試験
 - ランダム化多施設共同臨床患者試験（フランス、2005～2007年）
- MIRASOL PRT処理では輸血前のリボフラビンとその光分解生成物の除去が不要である

MIRASOL PRTの有効性



活性病原体負荷の減少	典型的成績	参考文献
ウイルス (エンベロープあり、なし； 細胞内、細胞外)	~3-6 log (99.9-99.9999%)	Ruane et al. 2004, Goodrich et al. 2006, Navigant data on file
細菌 (グラム陽性、陰性)	~2-5 log (99.0-99.999%)	Ruane et al. 2004, Goodrich et al. 2006
寄生虫	> 5.0 (>99.999%)	Cardo et al. 2006, Cardo et al. 2007, Rentas et al. 2006, Tonnetti et al. 2007

白血球の不活化	典型的成績	参考文献
白血球不活化	> 6.0 (>99.9999%)	Fast et al. 2006a (in-vitro)
サイトカインの産生と発現	予 防	Fast et al. 2006a (in-vitro)
移植片対宿主病	予 防	Fast et al. 2006b (動物モデル)
同種免疫と移植片拒絶	予 防	Asano et al. 2007 (動物実験)

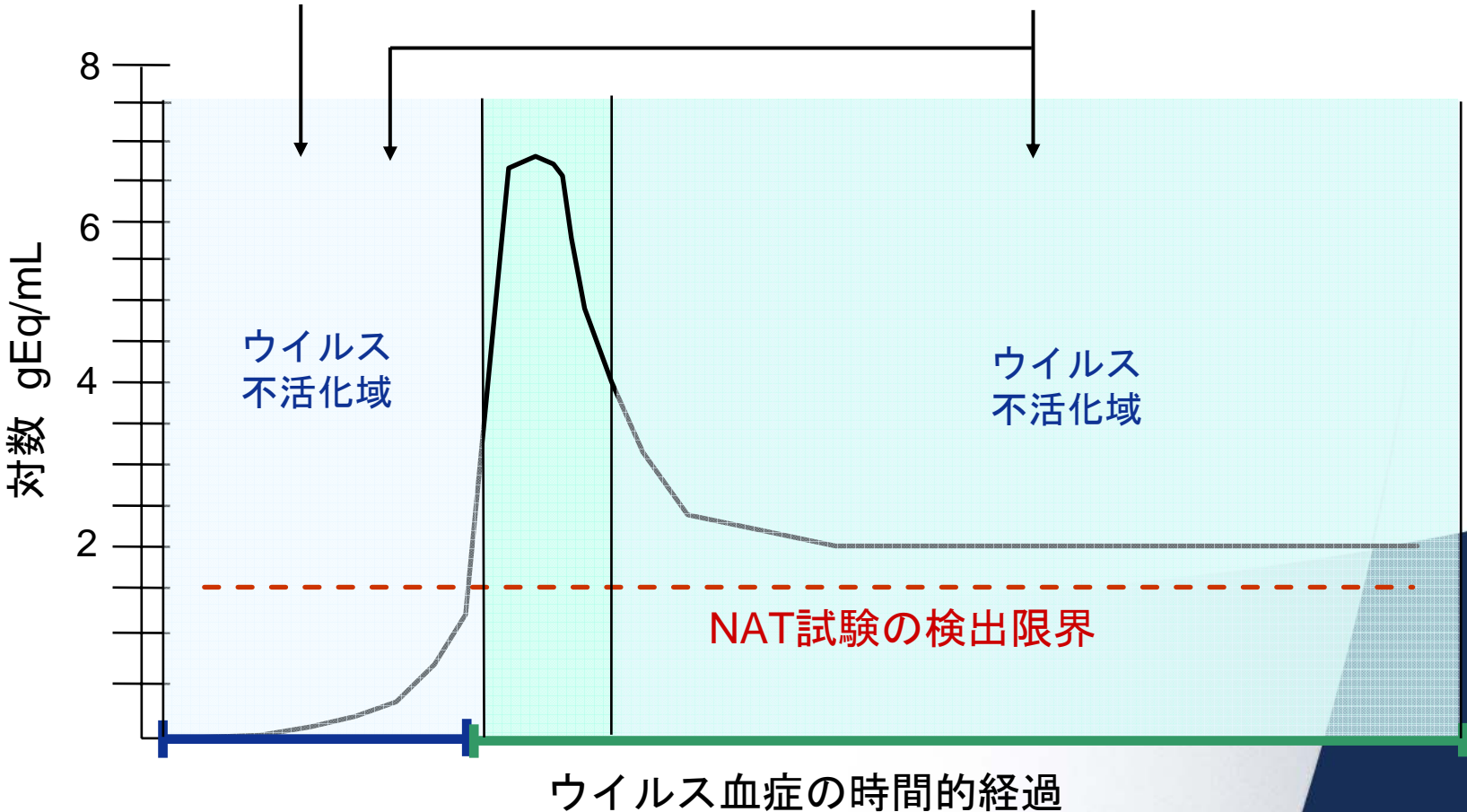
ウイルス減少の有効性 (TCID₅₀)

病原体	使用モデル	減少対数値	タイプ
HIV、活性	細胞内ヒトHIV	5.9	エンベロープあり
HIV、潜在	細胞結合ヒトHIV	4.5	エンベロープあり
C型肝炎ウイルス 西ナイルウイルス	西ナイルウイルス	5.2	エンベロープあり
	シンドビスウイルス	3.2	エンベロープあり
B型肝炎ウイルス	ヒトHBV	(現在進行中)	エンベロープあり
	オーエスキー病ウイルス	2.5–3.0	エンベロープあり
狂犬病ウイルス	水疱性口内炎ウイルス	> 6.3	エンベロープあり
インフルエンザウイルス トリインフルエンザウイルス	A型インフルエンザウイルス	> 5.3	エンベロープあり
サイトメガロウイルス	ヒトCMV	(現在進行中)	エンベロープあり
	ウシ伝染性鼻気管炎ウイルス	3.0–3.4	エンベロープあり
ヒトB-19ウイルス	ブタパルボウイルス	> 5.0	エンベロープなし
A型肝炎ウイルス	ヒトHAV	2.0	エンベロープなし
	ウシ腸内ウイルス	3.0	エンベロープなし

試験および非試験ウイルスの 感染性伝播に対する付加的防御

試験ウイルスの潜伏期間
伝染に対する防御

非試験ウイルスの伝染に対する防御
(ピークウイルス血症期外)



細菌減少の有効性 (TCID₅₀)

病原体	使用モデル	減少対数値	タイプ
S. aureus	ATCC 25923	3.6	グラム陽性
S. aureus	ATCC 700787	4.8	グラム陽性
S. epidermidis	ATCC 12228	4.2	グラム陽性
B. cereus	ATCC 7064	1.9	グラム陽性
B. cereus	NI-0001	2.7	グラム陽性
S. mitis	ATCC 6249	3.7	グラム陽性
P. aeruginosa	ATCC 43088	> 4.5	グラム陰性
P. aeruginosa	ATCC 27853	> 4.7	グラム陰性
E. coli	ATCC 25922	> 4.4	グラム陰性
S. marcescens	ATCC 43862	4.0	グラム陰性

上記の菌はサーベイランス研究で報告のあった敗血症事象の86%以上を占める

- ▶ Mirasollは、汚染ユニットの輸血を防ぐために現在実施されている細菌スクリーニング法よりも効果的である (50%に対して90%超) ¹⁷

寄生虫減少の有効性 (TCID₅₀)

疾患	病原体	減少対数値	試験物質
リーシュマニア症	<i>Leishmaniasis donovani infantum</i>	>5.0	血小板、血漿
マラリア	<i>Plasmodium falciparum</i>	>3.0	赤血球
シャーガス病	<i>Trypanosoma cruzi</i>	>6.0	血小板、血漿
バベシア症	<i>Babesia microti</i>	>5.0	血小板、血漿
ツツガムシ病	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	>6.0	血小板、血漿、赤血球

すべての病原体が検出限界にまで不活化される。

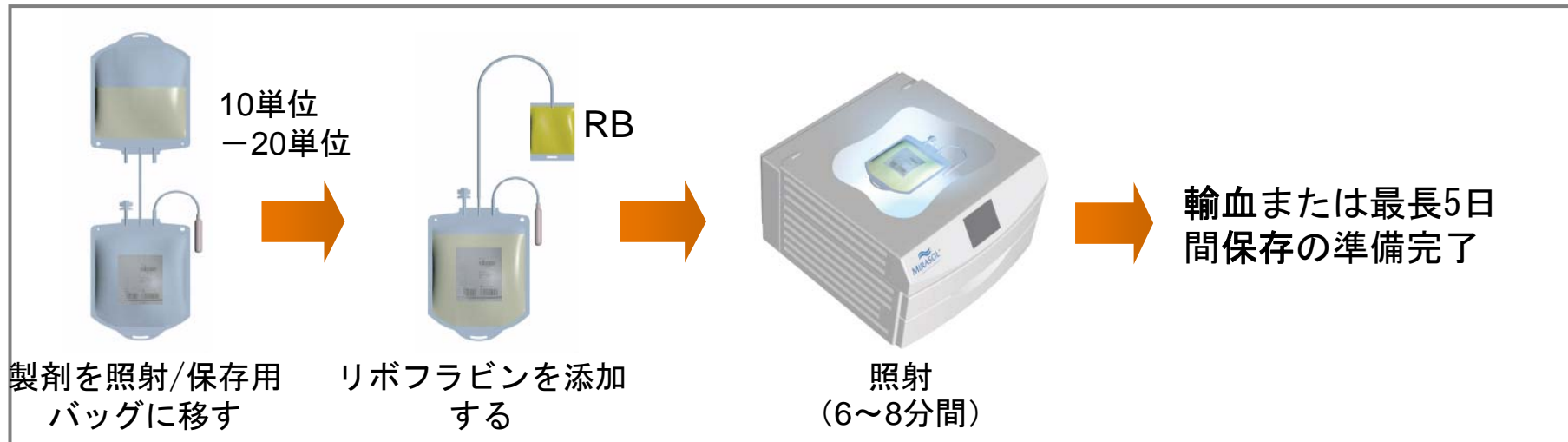
MIRASOL処理血小板製剤の臨床的有効性



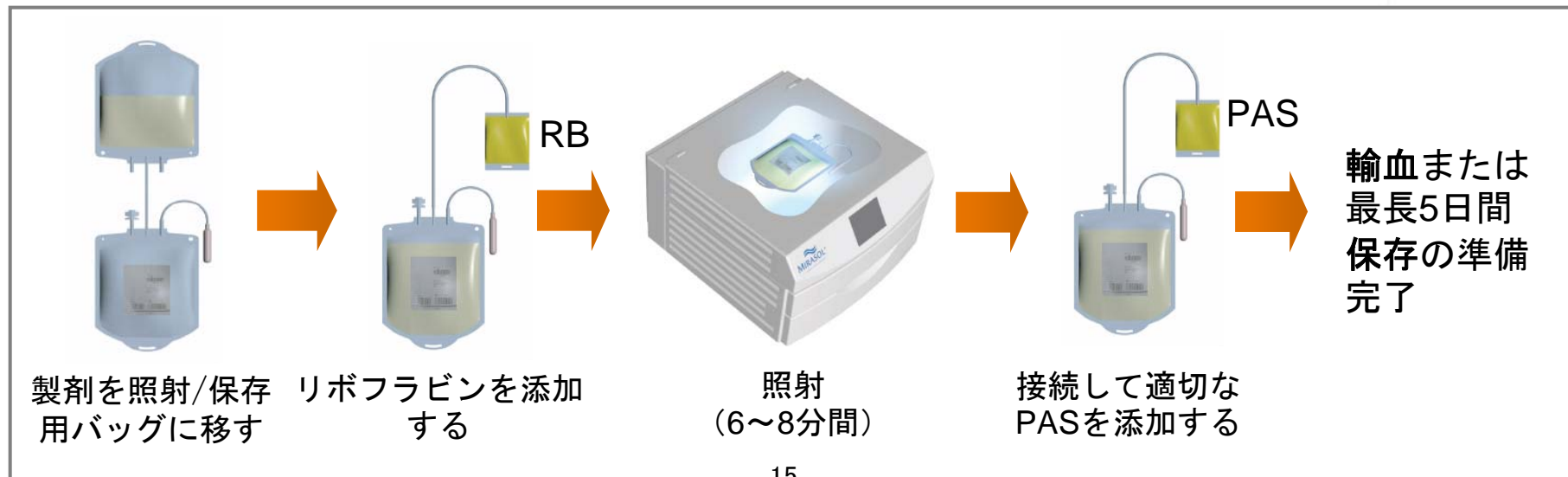
- Mirasol処理血小板の安全性と有効性を評価するための、約100例の患者を対象としたランダム化対照臨床試験が欧州で完了した（2005～2007年）
 - －有害事象と血小板の有効性の臨床的測定値を査定（出血事象、数の増加、輸血の間隔など）
 - －データは2008年5月の公表後に入手可能となる
- 中間分析での好ましい結果が、このシステムに対するCEマーク申請の根拠となった
 - －デバイス関連の重大有害事象は認められなかった
 - －データはMirasol処理血小板の臨床的有効性を裏付けている
- このシステムは現在、欧州・中東・アフリカの7か国で継続的に使用されている

血小板用MIRASOL PRT処理

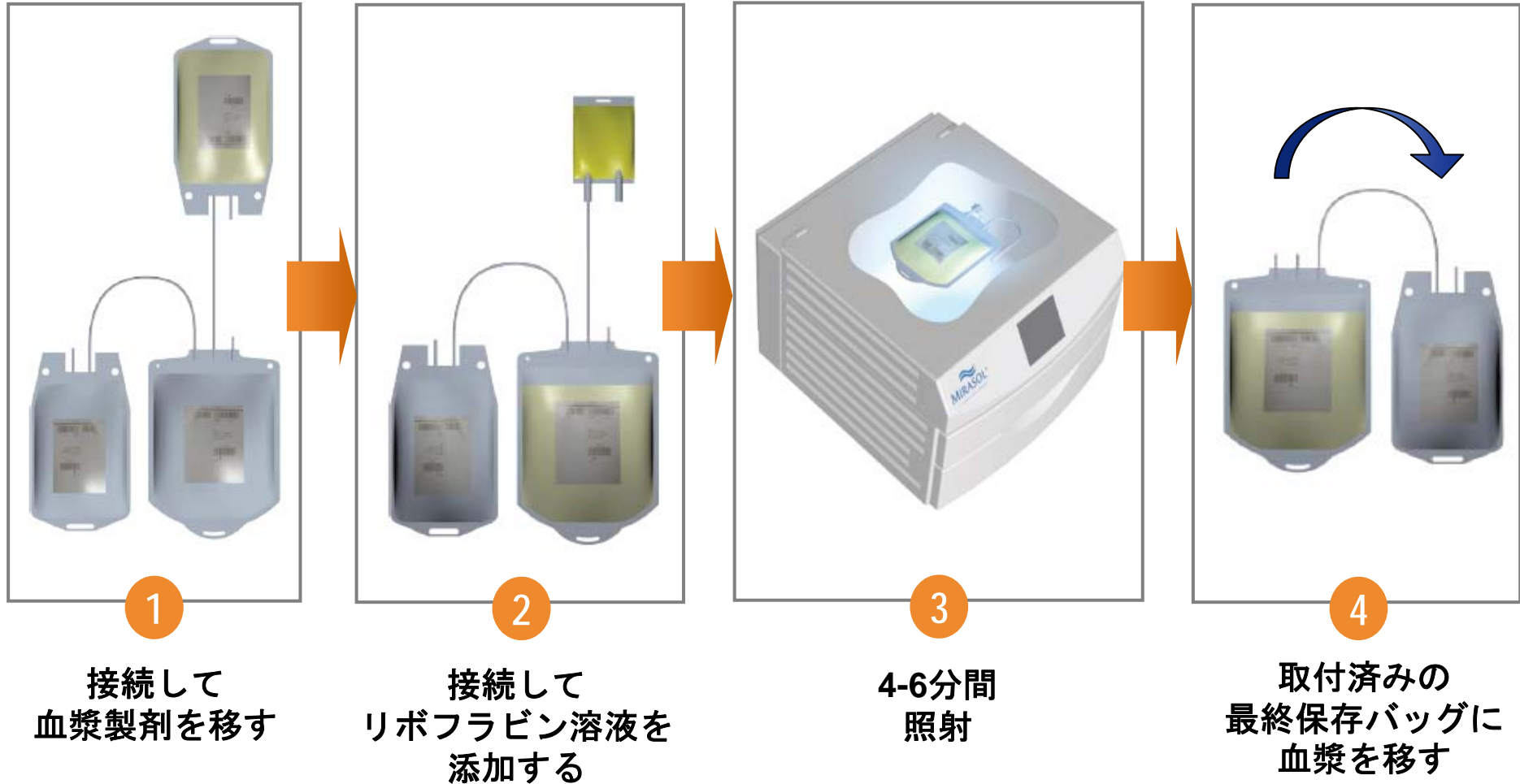
標準的血小板プロトコル—Mirasol第一世代



血漿除去血小板（PPC）プロトコル—Mirasol第二世代



血漿用MIRASOL PRT処理



血液センターの業務と物流管理に 与える影響（血小板処理）

影響する領域	Mirasolの影響
血小板生成法	<ul style="list-style-type: none"> • 多様なアフェレーシスシステムに適合 • 保存媒質として血漿またはPASの利用が可能
血小板収量	血小板の処理損失は2%未満
労 力	手作業の時間は合計5分未満
スタッフの訓練	処理が容易であるため最小限で足りると予想される
製剤出荷	最小限の遅延：全処理時間は15分未満
ワークフロー	処理後の追加作業がないため影響は最小限 (化合物除去作業なし)
必要スペース	年間25,000～35,000ユニット*の生産で約3 m ² (前処理室と2台の照明器の場所を含む)

*1日8時間シフト、労働能率80%、
操業260～360日と仮定

コストに関する考慮点

追加コスト

- 装置とディスプレイ
ザブル製品のコスト
- 追加労働
(Mirasolによる増大はほとんどないと予想される)

病院側には追加コストの影響はないと予想される

コスト節減の可能性

- 以下の回避/排除による直接的節減：
 - 細菌スクリーニング
 - ガンマ線照射
- 血小板の有効期限の延長
- 以下の低減/回避による間接的節減：
 - 感染性疾患の伝播
 - 細菌による敗血症の発生
 - 白血球による非感染性輸血合併症

References

1. Kuratomi & Kobayashi, *Biochim Biophys Acta* 1977;476:207-217
2. Speck et al., *Pediatr Res* 1975;9:150-153
3. Korycka-Dahl & Richardson, *Biochim Biophys Acta* 1980;610:229-230
4. Piper J et al., *Int J Toxicology* 2001;20:404
5. Kale et al., *Mutat. Res.* 1992;298:17-23
6. Hardwick et al., *Photochem Photobiol* 2004;80:609-615
7. Ruane, et al., *Transfusion* 2004; 44: 877-885.
8. Goodrich, et al., Chapter 5: *In Flavins: Photochemistry and Photobiology*, The Royal Society of Chemistry, 2006, 83-113.
9. Cardo, et al., *Vox Sanguinis* 2006;90: 85-91.
10. Cardo, et al., *Transfusion and Apheresis Science* 2007;37: 131-137.
11. Rentas, et al., *Transfusion* 2007;47: 240-247.
12. Tonnetti, et al., *Transfusion* 2007;47: (3S): 133A.
13. Fast, et al., *Transfusion* 2006;46: 642-648.
14. Fast, et al., *Transfusion* 2006; 46:1553-1560.
15. Asano, et al., *Transplantation* 2007; 84: 1174-1182.
16. Goodrich et al., A Laboratory Comparison of Mirasol Pathogen Reduction Technology Treatment and Culture of Platelet Products for Addressing Bacterial Contamination Concerns, *Transfusion (submitted)*

質疑応答