

who also does transfusion. Marco Sivilotti is an intensivist who also has credentials in toxicology, and, finally, Fiona Smail is a microbiologist. So, it was an interesting group of individuals with differing expertise and differing perspectives.

Now, getting to the questions, the first question was whether the current risk of transfusion-transmitted diseases in Canada is acceptable in relation to the other risks of transfusion. And the panel heard a lot of testimony and clearly recognized the dramatic advances in transfusion safety over the last two decades. And these are similar to data that you saw yesterday. These happen to be the Canadian data but I would suggest to you that the difference between 1 in 7 million and maybe 1 in 3 million in the United States for HIV is really not an important difference. By and large the agents that we're so concerned about have a very low risk in Canada as in the U.S. The risk of bacterial contamination was considered. And again, you saw these data yesterday, prior to the implementation of bacterial testing and subsequent to the implementation of bacterial testing. These might not be the exact data you heard yesterday because this was in March of last year, and we've had subsequent data but this is ballpark. This is the ballpark risk for bacterial contamination. And, finally, the Committee heard that the hemovigilance data around the world suggests that the aggregate infectious risks are far, far smaller than the current noninfectious risks of transfusion, that is, the risk of acute hemolysis, delayed hemolysis and TRALI. And so the Committee felt that based on those data alone we could not recommend introduction of pathogen inactivation with its attendant unknown risks. However, active surveillance can't account for the risk of an emerging transfusion-transmitted pathogen, and emerging agents, as I have shown you, have been detected in blood at an increasing rate since the HIV epidemic and are certain to continue to do so. Any virologist or microbiologist will tell you that. The reactive strategy of surveillance and then identification and then test development not only permits an agent to get into the blood supply but frequently by secondary spread, as was the case with HIV, to spread widely and, like HIV, before the disease is ever

recognized. Now, in addition to the morbidity and mortality of these new agents that are introduced into the blood supply, every time this happens, it undermines the public confidence in the blood supply. And so the consensus panel recognized that really such a risk requires a proactive approach in accordance with the precautionary principle as contrasted with a reactive approach. Part A of this question of how safe is the blood and whether pathogen inactivation ought to be introduced was, if so, if it was a good thing to do, under what new circumstances should pathogen inactivation be implemented? The panel felt that given the recognition of transfusion-transmitted agents that are entering the blood supply, that pathogen inactivation should be implemented as soon as a feasible and safe method to inactivate a broad spectrum of infectious agents is available. The panel acknowledged that noninfectious hazards of transfusion can entail serious safety issues, which deserves specific attention, and emphasized that introducing pathogen inactivation technology should not preclude efforts to reduce the noninfectious risks. And this was, I put together some data that Sunny Dzik presented at that particular conference looking at some of these methods of reducing the risk of transfusion that don't deal with infectious risks. And if you actually look at the costs of doing this, the incremental cost, for example, of putting in a barcode is 10 to \$20 per unit. These are Dr. Dzik's data. Of getting a unified online database so that each hospital could call another hospital or use the Internet to find out whether a patient had had transfusion reactions or hemolysis in the past, that's being done in Canada, in Quebec, that would cost 3 to \$6 a unit, and excluding donors by testing, for example, with HLA testing for antibodies would cost 1 to \$2 a unit. So, you could introduce all three of these for 14 to \$28 a unit. It's not an enormous cost and really shouldn't stop the introduction of some other technology for infectious agents. The cost per event avoided is probably about a million and a half dollars by Dr. Dzik's estimates but again that's for all three of these. The B part to this question is if you introduce pathogen inactivation should the criteria be the same for red cells, for platelets and for fresh frozen plasma or should you have different criteria, and the panel felt that the same criteria of safety, feasibility and efficacy should be applied to

all blood components. It recognized that a single method to inactivate pathogens in all components would be ideal; however, the absence of an integrated system shouldn't imply that pathogen inactivation of any one component should be delayed until a method is proven satisfactory for all components. In other words, don't let the excellent be the enemy of the good. Should different criteria be used for certain patient populations? And this has been a hot issue. And the panel felt that there should be universal applications to these products. Traditionally premature infants, children, pregnant women have been considered vulnerable populations; however, these patients may also be at particular risk for the infectious agents and they might arguably derive special benefit from pathogen inactivated components. There are few data available on which to individualize the risk-benefit assessment for these so-called special vulnerable populations. So, that if new information became available that identified groups of patient who shouldn't receive pathogen inactivated products, then one would deal with that but at the present the panel felt that treatment should be universal, all blood components for all patients.

The second question was, what would be the minimally acceptable safety and efficacy criteria for the preapproval assessment for pathogen inactivated products and specifically what criteria should govern acceptable toxicology standards and how should they be assessed? And as we heard yesterday, this is really the purview of the regulatory agencies, and we know that around the world different regulatory agencies have established their own standard approaches. Each agency has specific protocols and criteria. They look at things such as genotoxicity and mutagenicity and other things that we heard about yesterday. And the panel certainly endorsed rigorous application of these standards but strongly recommended that we use well-designed, randomized clinical trials with relevant endpoints for safety and efficacy. They also encouraged harmonization of approaches in sharing of data among the various regulatory agencies around the world, recognizing that sometimes this isn't easy because of proprietary restraints but if there are data in one country on safety, they really ought to be shared with the

regulatory agency in another country. And that's a public health issue. Question arose as to what type of postmarketing surveillance should be required, if any, with the implementation of pathogen reduction. And the panel recognizes the difficulty in carrying out postmarketing surveillance but felt that specific studies should be mandated by the regulatory authorities and they ought to be supported either by the manufacturers or the blood suppliers or both and that postmarketing surveillance for adverse reactions to these products should be linked to the national hemovigilance systems and annual reports on adverse reactions to specific products ought not only to be performed but also analyzed and comparisons of these reactions ought to be made to historical rates of adverse reactions with non-PI products as is done with hemovigilance in some countries around the world. And the panel recommended sharing of those hemovigilance data across national jurisdictions. And this is just to point out why it's so important, the panel saw data like this, to do postmarketing surveillance. If you had an adverse event of 1 in 33, you would only need a study of 100 patients but if you had an adverse event rate of 1 in 3,000, which is not a rare event, you need a phase three study of 10,000 people and no one is going to do those studies. So, we really do need postmarketing surveillance to pick up what might even be fairly common adverse events. And that's just a statistical fact. There's nothing particularly deep about that.

Question number three was, for pathogen inactivation technologies that have been approved by the regulatory authorities, what implications should be considered prior to adopting them widely? And there are a number of implications for blood services as well as for others as well as probably unintended consequences. So, the suppliers would have to select the most appropriate technology among those available. There are certainly logistical issues. The process would require a detailed review of safety and efficacy data, along with a determination of how adopting a new technology would impact the processes of the blood collectors and processors as well as the hospitals and then cost-effectiveness data would need to be conducted. And we'll talk a little bit more about that and we're going to have a presentation

about that later on. Consultation with patient-physician stakeholders, hospital physicians and transfusion groups is mandatory. Inventory management, particularly at the time that you cross over from noninactivated to inactivated components needs to be addressed, a detailed educational program, for blood centers, hospitals, healthcare providers and patients prior to introducing new products. And as is currently being done in France -- it probably shouldn't be introduced nationwide -- there ought to be pilot projects and France is going site by site, before, to look at things like logistics, environmental and occupational health issues. And should the PI component differ in function -- maybe the platelets aren't quite as good -- from non-PI products, that information has to be disseminated to physicians, to healthcare providers and to patients through an informed consent process. Now, this is really the responsibility in Canada of the supplier, the manufacturer and the provincial departments of health.

Question number four is if pathogen inactivation were to be implemented for all components, what criteria would allow changes in donor deferral testing, specifically relaxation of current donor deferral exclusion policies? And the panel felt that the regulatory agencies should start from zero and review all of the donor screening questions and eliminate or modify those that are thought to be of marginal value, such as tattooing and certain travel deferrals that we heard about yesterday. What criteria would allow the cessation of currently undertaken screening tests? Well, screening tests for agents that are not readily transmissible by transfusion but could be inactivated, for example, as we heard yesterday, *T. pallidum*, the agent that causes syphilis. Screening tests for agents of low infectious titer and high log kill by PI, for example, West Nile virus, screening tests for agents that are sensitive to PI and for which there are redundant safety measures such as cytomegalovirus, HTLV and anti-core screening tests for agents that are exquisitely sensitive to PI and for which current tests have poor specificity and sensitivity, such as our current tests for bacteria. And although it's not a screening test, gamma irradiation of cellular blood components would probably be eliminated if nucleic acid-targeted pathogen inactivation

technology were introduced. What criteria would allow a decision not to implement a new screening test? Well, a candidate agent would be shown to be adequately inactivated by the PI technology to do a new method. We would not have to test for that unless there was an unusually high titer. Then the question arose, well, should there be multiple inventories for each component, inactivated and nonactivated, and, if so, how should you decide who gets what? And the panel recommended universal implementation. They recommended strongly against multiple inventories.

Question number five is, how should the costs and benefits of pathogen inactivation be assessed? And we heard a great deal about this before the panel's deliberations and actually Dr. Brian Custer, who will be speaking later today, was one of the presenters at the meeting. And the panel felt that implementation of pathogen inactivation should not be based solely on the results of an economic analysis because the costs are currently not really known and the benefits are difficult to quantify. And we can go into that in detail if you would like. I'm sure Dr. Custer will. Costs and benefits should be assessed using a societal perspective, examining both direct and indirect costs in accordance with published recommendations. Methods and models should be transparent with assumptions highlighted and they should be tested on their effect on the results. And the uncertainty about these analyses should be considered not only for the incremental cost-effectiveness ratio but also for the total impact on the budget. And how should these be aligned with other blood safety interventions or other healthcare interventions? And the panel felt that a judgment about whether the extra benefits outweigh the extra cost is really context-specific. Perhaps in France where after the HIV epidemic there were actual criminal proceedings putting people in jail and threatening some of the ministers such the Minister of Health, maybe they would pay more for pathogen inactivation, I don't know, but in any case one needs to look at the context. It's probably inappropriate to assign a single number like \$50,000 for a light-year as the cutoff threshold for cost-effectiveness. Again, it has to be context-specific. Decision-makers should clearly state their reasoning for the decisions with

emphasis on the budget impact, the extra cost for improved patient outcome and something called opportunity costs. Opportunity costs, let's say, what would you do with that money if you didn't use it for pathogen inactivation? And, frankly, the panel thought this was a little slippery, for example, if we didn't spend a billion dollars a year in something, perhaps for Department of Defense, we could introduce pathogen inactivation. It doesn't work that way, really, we all know that, but you have to look at opportunity costs at anyway. Reasoning used for past decisions may not be applicable for current or future decisions for new expensive technology and, finally, decisions about scarce resources must be consistent with the values of the decision-makers and their patients. So, one country might decide that this is incredibly important and is willing to pay a great deal more than another country might.

The final question is the question, the panel felt, what other information, considerations and research-related questions would need to be answered in order to decide whether or when a particular pathogen inactivation technology should be implemented? And the panel recommended that consideration be given to robust governmental support for a large-scale investment in developing an integrated technology for all blood components. The panel felt that mathematical modelling could be used to develop credible scenarios for the unknown pathogen risks and these models could be used in an economic analysis of candidate technologies to support the decisions about investment or to determine the research agenda. The panel felt that large adequately-powered randomized clinical trials should be performed to evaluate and confirm the effectiveness of any new technology and, as we said, post-licensure studies really need to be done.

Introduction of PI technologies may have unanticipated consequences to the healthcare system. For example, if we use pathogen inactivation and weren't using new screening tests, perhaps screening tests for diagnostic purposes wouldn't be developed because there wouldn't be as much money, as big a market if there were no screening market. Don't know.

Next to last would be prion diseases, which we heard about yesterday. They're not really addressed by the current PI technologies, so new technologies need to be investigated to address these and other resistant agents, as we mentioned earlier, and research should address the relative risks and benefits of pooled components versus single donor components.

And, finally, we're here to talk about the United States but really research initiatives should be directed toward a technology suitable for implementing in developing countries, where the risks are so much higher and the likelihood of using a screening technology with multiple tests is really not practical and even if you could do that, the risks of the blood there would be so great that you would not have any supply left if you eliminated all the positive units. This was the steering committee that planned the meeting and, finally, there are several publications out. You have one of those. You have the Transfusion publication which gives a full, detailed report of this conference. And if you want even more detail there are proceedings in the conference which have recently been published in Transfusion Medicine reviews. And, finally, I would like to encourage the Committee, since I'm not a voting member, to consider the importance of changing the paradigm from the reactive paradigm of surveillance, identification and testing to a new paradigm, a prospective paradigm of pathogen inactivation. Thank you very much.

Margarethe Heiden

ポール・エールリッヒ研究所、輸血医療部 部長、赤血球、白血球、血小板など血液製剤の市販承認を行っている。専門は止血血清学、血液製剤、幹細胞。ポール・エールリッヒ研究所の血液安全性に関するタスクフォースのメンバーで国家諮問委員会のメンバーでもある。

ご紹介ありがとうございます。またこの会にお招きいただきありがとうございます。先ずはじめに、私はヨーロッパ全体での経験については何も言えませんので、ドイツでの経験について話をします。昨日と今日、特に昨日のこの会で既に多くの情報が発表されていますが、私はできればこの機会にさらに新しい考え方を付け加えられればと思います。

ヨーロッパの血液製剤に関する法規制は3つあります。最初のもは品質の基準および血液の採取、試験、製造工程、保存、小分けの安全性を規定する技術的な法令です。重要な点はこれらの基準に連なる細かい点は、実際に行える技術、疫学上の事情、経済事情など、それぞれの国の事情にあわせて規制されているということです。

その他の2つはスクリーニングテストや体外診断薬の基準を規定する法令とアフエレーシスと血液バッグシステムなどの基準を規定する医療機器の法令です。これらの法令はマーケティングを規制するもので、体外診断に用いる医療機器のヨーロッパ市場への流通を規制するものです。しかしそれらの運用はこれまたそれぞれの国に委ねられています。

ドイツの血液製剤に対する国の法規制はドイツ薬事法の記載に沿って厳密であるといえます。血液事業立ち上げには血液製剤の市販許可の権限をもつポールエルリッヒ研究所、血液採取をコントロールする **German Transfusion Act** とともに地方当局が与える製造ライセンスが必要となります。

ドイツには血液安全性に対して異なる組織が協力しています。これはアメリカや他の国々と類似したものです。ドイツではヘモビジランスや体外診断薬に対するビジランスを担い血液製剤の市販許可を与える当局があります。またGMP 査察やサーベイランスを行っている国家機関もあります。ポールエルリッヒ研究所とともにガイドラインを制定するドイツ医学会もあります。

ロベルト＝コッホ研究所はドナーの疫学を担当しています。そして血液に関する国家諮問委員会があり、この中にある分科会が関与しています。すなわち

いろいろな専門ドクター、血液学者、小児科医、患者協会、ロベルト＝コッホ研究所、ポールエルリッヒ研究所、学会などの代表者が関与しているわけです。また大事な点はロベルト＝コッホ研究所もしくはポールエルリッヒ研究所の代表者は提案書作製時には評決に参加できないということです。では、これらの分科会がどのように血液安全性の意志決定に関与しているかご説明します。意志決定には3つの大きな方法があります。それは少し複雑ですが、多くはドイツにおける意志決定がおこなわれてきた歴史的な理由によるものです。

まず第1の方法は血液製剤は問題を起こさないか疑いをかけることです。問題の原因は科学的に検証され、異なる学会で討議され、厳密なヘモビジランス報告がなされます。ドイツの薬事法は問題が何か明確にしてくれます。規定があります。これは重要だと思います。「薬剤は問題をおこす。たとえ科学的な知識による公式なものであっても、医学の新しい知識によると、許容範囲をこえた投与は有害な効果をひきおこすこともあるのです。」それで、このようなことは安全性の観点から、薬剤の迅速で、毎年継続的な再評価につながるわけです。それから、すべてのデータの評価です。ポールエルリッヒ研究所は問題点を実証しなければなりませんし、段階的なファーマコビジランス計画を開始しなければなりません。もし問題点がすでに実証されている場合には、ファーマコビジランス計画のステップ2からスタートさせます。すなわち基準を公表し、文書での聴聞からスタートさせます。これは血液使用状況への影響や経済事情などにもよりますが、公的な聴聞は基準や影響の細部に至るまで討論が続けられます。それからステップ3では血液製剤の場合、ポールエルリッヒ研究所など当局による公式の命令です。一例として、HCV、HIV-1のNATスクリーニングやHBc抗体検査、異型CJDやSARSウイルス、West Nileウイルス、チクングニアなどのスクリーニングの導入や旅行者の献血延期です。そしてなお疑問点が残る場合にはファーマコビジランス計画のステップ1をスタートさせます。すなわち血液バンクと情報の交換をステップ1およびステップ2から開始し、血液バンクに解決されなければならない大きな問題点、たとえばそれが技術面からの可能性があるのか、血液製剤の使用状況への影響評価や血液製剤の価格への影響、さらには1つ以上の供給者が同じ技術やテストをおこなっているかなどにつき情報交換を行います。それから最後に、公式な命令後でさえ血液バンクは直訴することができます。

2番目の方法はどの問題点も実証されていない状態で決定をおこなうためのもの

のです。すなわちより高い安全性やより高い血液製剤の品質が担保されていることが期待できるものの、しっかりと科学的証拠が得られていない新しい試験法や製造法がある場合のことです。このような場合、問題点は国が選定した有識者による多くの分科会で討議されます。そして議論の結論に従った提案がなされます。この提案にはポールエルリッヒ研究所によって出される命令のような一定の締め切りはもうけられていません。すなわち、近い将来血液製剤企業がこのリコメンデーションに従うだろうというものです。これに関する例として白血球除去や無菌的接続法また初流血除去などが挙げられる。昨年末に2年間行った初流血除去の結果をまとめました。その結果、濃厚赤血球において有意な細菌汚染の減少が見られました。しかし、濃厚血小板においては細菌汚染の有意な変化はみられず、プールされたものとアフエレーシスを行った血小板においても差は見られませんでした。結果は論文報告の予定です。

第3の意志決定作業の方法は、新しい試験法や製造法の適用についてのことです。わが国の血液製剤の安全性および品質に関する最新の査定によれば、一般的な使用を規制する必要はありません。つまりなんらかの疑義がある場合にのみ使用を規制するというものです。これはわれわれの日常活動に左右されます。しかし、この場合とても大きな利点があります。にもかかわらず、新しい革新的な技術を生産プログラムに導入するために、単独の血液製剤企業にもかかわらず、新しくまたは変更の販売承認の手続きがなされます。

そしてドイツではこのことはたいへん利点となりました。なぜなら私たちはこれらの新しい技術を一步一步導入することが可能となり、同時に市場に異なる方法を導入できました。私たちはヘモビジランスをおこなって、異なる技術の相違点を市販後調査の結果から比較することができました。この一例として、あまり効果的ではありませんでしたが NAT による HBV スクリーニング、そしてプール血漿の SD-不活化、シングルドナー血漿の MB ライト処理、濃厚血小板の Amotosalen 光処理などがあります。

次のスライドは、病原体不活化に第3の方法をなぜ用いたかを示しています。ドイツは年間 6,000,000 件の血液製剤、4,000,000 件以上の赤血球濃厚液、約 400,000 件の濃厚血小板が検査されています。そして、検出できないドナー感染の残存リスクレートをウインドウ期モデルとして算出されます。すなわち、おこった感染数、感染症例数、感染粒子数より算出されますし、ウインドウ期の時期に左右されます。またこのことは、アッセイ法の感度に左右されます。2000

ー2002年のドナー疫学調査の結果です。この方法は肝炎ウイルス抗体テストの結果を算出したものではありませんが、HBV汚染が62万分の1という結果になっています。これは現在ではもっと良いデータになっています。

次にわれわれのヘモビジランスからの立場から3種の輸血感染ウイルスについて見てみます。1998年までドイツではHCV抗体テストがあるにもかかわらず、多くのHCV感染がありました。特に1998年には11例のHCV感染があり、この年にはLobeckの手順に従わない試験が行われていた例がありました。そしてこの年だけでしたが、一人のドナーから9人の感染がありました。HIV感染は1980年までに3例ありました（訳注：原文の間違い）。2人がウインドウ期の感染で、一人は抗体テストの不具合によるものです。

NATの導入により、HCV感染は2004年にただ1例、HIV感染は残念ながら昨年1例ありました。HCV、HIVの検出限界の判定は科学文献や実験データ、ヘモビジランスによる症例の検討に基づきます。昨日発表がありましたように、HCVと同じくHIVは感染後高い増幅スピードを示します。それにより劇的なウイルスタイターの増加を認めます。そのため判定はまずウイルスタイターの劇的な増加がみられるという知識に基づきなされます。それから、血液バンクのルーチンワークにその方法の導入が可能であるかという認識によってなされます。HIVの5000いや10,000 IU/MLの限界、HCVの5000 IU/MLの限界がありますが、判定は医学試験によりなされています。それで、私たちは2006年にHBc抗体テストを導入しました。長い議論がそれまでなされたのは、当初はHBc抗体検査の特異性が悪かったためです。HBV NATがこの問題を解決してくれると期待したのですが、ダメでした。そこでHBc抗体テストを導入しました。すると感染例がすぐに減少し、この方法が有効であると思われました。現時点でシングルHBV NATで感染が証明された9人のドナーが見つっています。

ドイツでは血液製剤の病原体不活化はHIV、HCV、HBV感染リスクに関して国レベルの対策としては必要とされていません。それは昨日示されたように、流行疫学が変化する状況では必要とされるかもしれません。しかし、ドイツではこれまで、特殊な細菌やウイルスの問題がないのです。1994年マラリア感染が1例あるだけです。しかし企業は病原体が不活化された血液製剤の市販承認を申請することができ、すでにその承認を受けています。

もう一つの問題点は細菌汚染です。ヘモビジランスレポートからのデータが

あります。この10年間で計61例が疑い例として挙げられました。これらは重篤な例だけですが、そのなかで敗血症で9例亡くなりました。昨年は濃厚血小板で感染が6例ありました。1年もしくは400,000件の濃厚血小板使用につき平均1例死亡ということになります。このような汚染に対して何らかの対策が必要となりますが、どのような対策でしょうか。少なくとも昨年行われた実験の結果から、病原体不活化は期待したほどには安全でなく、また細菌のスクリーニングは重要な部分を検知できないかもしれません。さらなる解決法があるのでしょうか。ポール・エールリッヒ研究所のトーマス・ハンターの実験では、濃厚血小板の Amotosalen 光処理が明らかに芽胞を不活化しないことを示していますし、いくつかの緑膿菌種ではそれほど効果的に不活化されません。それで私どもはフランスのヘモビジランスのデータが、病原体不活化が重篤な敗血症をおこす注入反応をさけるための正しい方法としてうまく残りうるか、一つの答えを与えてくれると思います。

細菌汚染のスクリーニングは、1998年以來用いられている培養検出法である BacT/ALERT 法により行った6つのスタディーのまとめとして、薬剤の一種と考えられる血液製剤に関しては、このスクリーニングにより陰性と判定することほとんど不可能と考えられ、否定的な結果です。これらのスタディーでは、1,200,000件の濃厚血小板がテストされ、いくつかの興味のある結果が得られました。まず、濃厚血小板は当初陰性であったものが、後ほど陽性となりました。多くの受血者は症状を示しませんでした。3例に症状が見られました。当初陽性だったもので、あとで陰性になったものが200件あり、276例は症状を示さず、3例が示しました。最も驚いたことには、スクリーニングテストを行ったにも関わらず、6例が致死的で、28例が偽陰性でした。すなわちスクリーニングでは、致命的なケースは避けられないということです。

さらに輸血を介した細菌汚染をさける方法ですが、重篤な敗血症をおこす濃厚血小板は4日以上保存されていました。保存の問題点が Eder のスタディーで示されました。一人のドナーからのアフレーシスにより濃厚血小板2バックが作製されました。一つは保存3日目に輸血され、もう一つは保存5日目に輸血されその患者は死亡しました。すなわち、保存期間を4日に短縮することが現段階では賢い方法だと考えています。輸血担当者への簡潔な指示とともに、どのように敗血症反応に対処するか、もちろん効率についても、フィールド調査を行う必要がある。保存期間短縮のために製剤の流通が滞ることが予想され、

さらに品質全般についての問題も起きるかもしれない。

戦略3に話をもどしますが、どうやって病原体不活化を行った血液製剤の製造承認を行うかということです。私たちは、他の製剤、血漿由来製剤等の生物製剤の承認と同じように承認を行っています。実際に企業は先端技術を駆使した薬物の品質を申請者の実験データから示さねばなりません。また時々、どのような新しい方法でデータをとったかを示さねばなりません。安全性は実験的な前臨床試験のデータにより示され、ICH ガイドライン（ヨーロッパ医学会から出されたウイルス感染のバリデーションのガイドライン）に実験の内容や種類は従わなければなりません。そして、臨床データは GCP(Good Clinical Practice)に従わなければなりません。製剤の効果、臨床データが劣っていないことを証明しなければなりません、本当のところ、不活化処理された製剤の力価が減少しているデータがないとは言い切れません。しばしば血漿分画製剤においてはありうることで、患者に害を与えない範囲での減少でなければなりません。

もし認可した製剤になんらかの問題等が見つかった場合には、その認可にある種の条件を加える事がある。例えば製品に安全情報に関する添付文書を加えること、毎年更新する市販後調査結果を示すこと、そしてもちろん副作用の疑義がある場合には即時報告することなどの条件である。

古い製剤の例としてSD処理プール血漿分画製剤がある。この製剤は1) 比較的均一な製剤であること、2) 最終製品は無菌濾過されるためにアレルギー反応を誘発するような粒子（分子）が除去されることから副作用発症の報告がなく、臨床医が進んで使用していること、3) TRALI 発症の報告がなく4) 血漿プール過程での抗体希釈が認められないことから我々が公式に一括認可しており、従ってこの製剤の出荷量は把握されている。一方、この不活化処理法の難点として、パルボ B19 ウイルスのような被膜を持たないウイルスや HIV (訳注：原文の間違い) を不活化できないことが挙げられるが、それらを克服する方法は存在している。しかし SD による不活化処理によって α -2-Antiplasmin や Protein S などの血漿中の重要な蛋白質の機能が低下する、あるいは複数の血漿をプールすることによって変異型 CJD の拡散を引き起こす可能性がある。そこで我々はヨーロッパで販売される製品の添付文書に、製剤中の α -2-Antiplasmin の活性が減弱している可能性があること、さらにはパルボ B19 ウイルスや HIV 伝播の可能性のあることを記載するように指示している。ヨ一

ロッパの薬効基準に従うために、パルボ B19 ウイルスへの対策としてプール血漿では 10^3 (訳注：原文の間違い、正しくは 10^4) IU/mL の感度を持つ B19 試験を導入しなければならない。またバッチリリース試験として、1.0IU 以上の感度を有する抗 HAV 抗体試験を導入しなければならない。現在 Protein S やここで述べた全ての血漿タンパクに関するやがて導入されるだろうバッチリリース試験について、各試験の基準値については現在検討中である。

他の製剤の例としてメチレンブルー／光処理の新鮮凍結血漿 (単独ドナー由来) がある。ここでも我々は添付文書にいくつかの注意事項を加えた。つまり、止血に必要な成分の機能が損なわれている可能性、メチレンブルーやその光処理によって生じた物質に対するアレルギー反応惹起の可能性、さらには HIV やパルボ B19 ウイルス伝播の可能性についての記述である。製剤薬効の指標として、特にメチレンブルー光処理血漿におけるフィブリンポリマー形成能の減弱が挙げられる。しかし、その原因の多くはどのように原料血漿が取り扱われ、どのようにして製剤が製造されたかに依存していると言われている。その例として、我が国以外、特にスペインからは、我々が認可した製剤では全く経験していないようなメチレンブルー／光処理による品質劣化のクレームが出されていることが挙げられる。

前臨床段階での安全性試験データはメチレンブルーやその光反応分解物の濃度が、毒性を持たないほどに低いものであることを示している。また、製剤の安全性を高めるために HBV 検出試験も導入されている。さらに製剤製造者はメチレンブルー／光処理法の品質管理のために、メチレンブルーの濃度や光照射時間についての規定を定めている。以上のような方策はアモトサレン／光処理血小板濃縮製剤についても取られている。ここでも禁忌としてアモトサレンやソラーレンに対しての過敏性が知られていることをパッケージ内の添付文書に記載した。重要な点は、425nm 以下の波長を持つ光で治療しなければならない高ビリルビン血症の新生児にアモトサレン／光処理をした血小板を輸血すべきでないということである。また副反応としてアナフィラキシー反応も添付文書に記載されている。しかし今までのところ、この処理によりネオアンチゲンが形成され免疫反応起きたという報告は知られていない。また副作用としてエンベロープを持たないウイルスや芽胞菌の伝搬の可能性も記載されている。さらに、この不活化処理では製剤からパイロジェンを取り除くことはできないことも記載されている。アモトサレンの薬学的及び毒学的性質についても添付文書

に記載されている。また、不活化処理をした製剤中に残存する濃度では光毒性がないことも記載されている。また、安全性の面からは病原体の不活化にも関わらず病原体の負荷（量）を減らすテストを行ない、特殊な品質管理の方法としてアモトサレンの量の測定を導入した。

以上をまとめると、輸血を介したウイルス感染のリスクが大幅に減少した成分製剤にもかかわらず、なぜ不活化を導入するかといえば、病原体検出試験によって成し遂げられたすでに高い安全性に、さらに安全性を追加するためであることは明らかである。例えば、我々が既に時々経験している病原体検出試験の誤りや失敗に備えるため、現在のところ試験法がない新しい新興感染症に備えるため、又はパンデミック病原体に対して検査する機会がないような流行が生じた場合などに備えるために不活化が有効であると考えられる。