参考資料7

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Office of the Secretary

Assistant Secretary for Health
Office of Public Health and Science
Washington D.C. 20201

January 28, 2008

Donald Wright, M.D. M.P.H.
Acting Assistant Secretary for Health
200 Independence Avenue, SW
Washington, D.C. 20201

Dear Dr. Wright:

The HHS Advisory Committee on Blood Safety and Availability met in Washington, DC on January 9 and 10, 2008. The Committee heard from a number of authorities regarding current risks of transfusion, available testing strategies and supplier capability for developing new tests. We also heard reports on systems designed to inactivate a wide range of potential blood-borne pathogens including toxicity data, clinical efficacy data from clinical trials and ongoing European experience as well as a summation of a recent Canadian consensus conference of pathogen inactivation. The Committee felt that further development of these systems and a move toward implementation is warranted. The Committee's resolution follows.

"The Advisory Committee on Blood Safety and Availability (ACBSA) finds that accumulating evidence for the efficacy and safety of pathogen reduction warrants a commitment and concerted effort to add this technology as a broadly applicable safeguard which additionally would provide a reasonable protection against potential emerging infectious diseases. This would result in a pro-active, pre-emptive strategy that would broadly render most known agents non-infectious and prevent emerging agents from becoming transfusion risks. To achieve this goal, government, industry, blood organizations and public stakeholders need to work in concert to commit the required financial and technical resources.

In particular, the Committee finds that:

a) Despite the overall safety of the blood supply based on credible scientific assessments, unmet needs exist to further reduce known infectious threats to blood transfusion recipients from infectious agents including bacteria, viruses, parasites, and prions.
b) The well-established strategy of implementing donor screening and testing subsequent to the identification of infectious agents of concern to blood safety has inherent limitations including the possibility for widespread transmission of disease before a new agent is recognized or can be interdicted by specific methods.
c) The cost and complexity of agent-specific screening and testing is itself becoming a barrier to further blood safety innovations. At the same time, business models do not appear to favor continued aggressive investments in blood safety technologies.

d) The anticipated high costs of pathogen reduction technologies would likely be offset through the gradual elimination of some current blood safety interventions that would be rendered redundant.
e) Because the agents of variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD) and other prion diseases cannot be inactivated in blood components, techniques to detect and remove these infectious agents need separate consideration.

Pathogen reduction offers the following potential benefits:

1. reduction of current risks of known infectious agents,
2. protection against the risk of emerging infectious agents including shielding the nation from introduction of biological threats into our blood supply,
3. avoiding obligate blood recipient infectious risk before emerging infectious diseases are detected and new assays are developed,
4. increase the availability of blood supply by avoiding unnecessary loss of blood donors as an undesired outcome attributable to false-positive infectious disease tests and non-specific donor screening strategies,
5. avoidance of the need to develop new screening assays for emerging and/or localized infectious agents, and
6. mitigation of non-viral threats associated with blood transfusion, such as transfusion related acute lung injury (TRALI), bacterial contamination, graft versus host disease (GVHD) and human leukocyte antigen (HLA) alloimmunization.

Based on these findings, the Committee recommends that the Secretary:

a) Adopt as a high priority the urgent development of safe and effective pathogen reduction technologies for all blood transfusion products and implementation as they become available;
b) Provide resources to overcome current barriers to development and validation of pathogen reduction technologies;
c) Ensure adequate safety monitoring of pathogen reduced blood products post- marketing using an active national hemovigilance system, and
d) Ensure that other efforts to improve blood safety and availability are not compromised by these efforts.

I hope that this recommendation provides a clear sense of the Committee's stance on this important subject. The adaptation of pathogen reduction will bolster our nation's blood safety capability. I would be happy to answer any additional questions you may have regarding the recommendations. The Committee stands ready to aid in efforts or act as a forum for further deliberation in order to move forward on pathogen inactivation.

Sincerely,

Arthur W. Bracey, M.D.

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE
ADVISORY COMMITTEE ON BLOOD SAFETY AND AVAILABILITY THIRTY-THIRD MEETING

On January 10th , at the The Westin Washington, D.C. City Center, 1400 M Street, NW, Washington, D.C. 20005,
before Robert A.Shocket, a Notary Public.

COMMITTEE/PANEL:

ARTHUR W. BRACEY, M.D., Chair
RICHARD BENJAMIN, M.B.
ANNE MARIE BENZINGER
JULIE BIRKOFER
JAMES BOWMAN, III, M.D.
JAMES BURDICK, M.D.
WILLIAM DUFFELL, JR. Ph.D.
JAY S. EPSTEIN, M.D.
ANNE MARIE FINLEY
JERRY A. HOLMBERG, Ph.D.
HARVEY KLEIN, M.D.
PETER KOUIDES, M.D.
MATTHEW J. KUEHNERT, M.D.
CDR. MICHAEL LIBBY
ILEANA LOPEZ-PLAZA, M.D.
DAVID MATYAS, J.D.
GLENN RAMSEY, M.D.
S. GERALD SANDLER, M.D.
RUTH SOLOMON, M.D.
LAURA ST. MARTIN, M.D., M.P.H
DARRELL J. TRIULZI, M.D.
JENNIFER J. LUNNEY, M.H.S, DHHS Staff/Facilitator

PRESENTERS:

LAURENCE CORASH, M.D., Cerus Corp.

BRIAN CUSTER, Ph.D. M.P.H.

RAY GOODRICH, M.D. Navigant

MARGARETHE HEIDEN, Ph.D., P. Ehrlich Institute, Germany

HARVEY KLEIN, M.D., NIH

MARC MALTAS, Octapharma

MARIE SCULLY, M.D., University College London Hospitals

JAROSLAV VOSTAL, M.D., Ph.D OBRR, CBER, FDA

PARTICIPANT: JENNIFER J. LUNNEY, M.H.S.

Discussion とまとめ

Dr.Bracey:
委員会としての勧告を皆さんとともに作成したい。委員会として不活化に関してどのような計画を取り始めるかの幅広いコンセプトについての議論が必要である。

DR.Ramsey、Dr.Holmberg:
Radiation 照射をやめることができるかは重要な点だ。

Dr.Holmberg:
コストの問題もある。

Dr.Bracey:
血液の安全性についてのパラダイムシフトの意味、新しい病原体が見つかる毎に検査を増やしていくという戦略からの脱皮。しかしパラダイムシフトの保証はあるのか？

Dr.Epstein:
新技術のいい機会と捉えたい。新興感染症の全てではないが多くのものに対するセーフガードである。NAT がパラダイムシフトであると議論して、ウインドピリオドを短縮した。しかし本当にパラダイムシフトだったのか？よりましな、ネズミ捕りだったのか？新技術についても真のパラダイムシフトであるかどうかは不明であるため、不安がある。新しい病原体のための検査を省略できるといっているが、そのことは本当とは思うが、しかしまた別のことが、、、。

Dr.Klein:
私は違うことを考えている。まだよくわからないこのアプローチをパラダイムシフトと呼ぶならば慎重であるべきだ。新技術は全く異なるアプローチであり、常に「reactive：反作用」であるので、私の本心では、何が起きるのかを待って、それからやったらいい。WNV，通常のインフルエンザなどは血液で感染することははっきりしない。新型インフルのリスクはよくわからない。私は不活化

技術のどの方法も保証しない。

Dr.Triulzi:
安全のコンセプトの積み重ねは上手く行っていると思っている。更なる積み重ねが本当に必要か？

Dr.Klein:
歴史的に正確に言えば血液に何かを加えることは全く初めてのことではない。米国では20年間、アデニンを血液に加えている。しかし感染症にために何かを加えるのは始めてである。

Dr.Bracey:
ACBSA（血液の安全供給に関する諮問委員会）としての意見集約。
スライドなしで詳細不明。

１．　不活化技術を追加することに協力する（約束ではない）
２．　新興感染症に対する予防策としてはリーズナブル
３．　あまりにも感染症に焦点を合わせすぎていないか。他のことにも言及できるのか？

統一見解の作成についての議論が続く

１．　病原体自体のスクリーニングのコストや複雑さそれ自身が更なる血液の安全性のイノベーションへのバリアとなっている。
２．　照射はやめることができるが白血球除去はやめることはできないのでは？(Dr.Lopez-Plaza)
３．　不活化のコストは最近の安全対策を段階的に止めることで相殺できるだろう。
４．　vCJD他のプリオンには無効であることは言っておかなければならない。
５．　新興感染症、及び又は地域に限局した感染症対策としての不活化技術。
６．　TRALI は不活化技術で減らせるのか？非感染副作用を不活化技術で減らせるのかは不明。GVHD, 細菌感染、alloimmunization、TACO(transfusion association circulatory overload)も同様である。
７．　CMV や免疫不全の患者に対する残存リスクの排除。
８．　血小板に対する不活化技術に対しては認可していないが、過去にはSD処

理の認可をプール血漿に与えている。現在はマーケットから自発的に撤退しているけれども。

９．　委員会はEUと同様の活発な国レベルのヘモビジランス体制を使って、不活化血液製剤の市販後調査の正確な安全性モニターを保証することを推奨する。

１０．委員会としては不活化技術が、有効性と安全性の更なるエビデンスが保証できれば、新興感染症に対してリーズナブルな予防となりうるという見解である。

１１．病原体不活化は以下にあげる利点を持つ。

１）　既知の感染症病原体による感染リスクを減少させる

２）　新興感染症病原体の感染リスクを防御することにより我が国の血液供給が病原体汚染の脅威に曝される事を防ぐ事ができる。

３）　新規の新興感染症が発見され、その病原体を検出する方法が開発される前に血液受血者の感染リスクを低減する事ができる。

４）　検査における疑陽性や非特異的なスクリーニングによる不必要な血液の廃棄を防ぐことができるようになるため、結果として血液供給量が増加する。

５）　新興感染症病原体や風土的感染症病原体のスクリーニング検査法を開発する必要性がなくなる。

６）　輸血におけるウイルス以外の要因による副反応の脅威（TRALI、細菌汚染、GVHD、異型HLAによる免疫反応など）が緩和される。

１２．国のヘモビジランス体制か、市販後調査かの投票を行った。国のヘモビジランス派が多かった。

１３．以上のような所見に基づき当委員会（ACBSA）は大臣に対して以下のような提言を行う。

a)　実現可能な時期になった段階で、すべての輸血用血液製剤に対して安全かつ有効な病原体不活化技術の緊急な開発およびその導入を最優先で行う。

b)　病原体不活化技術の開発およびその検証に必要な資源（財源）を提供する。

c)　積極的なヘモビジランス体制により不活化処理後の製剤について適切な安全性のモニタリングを行なう。

d)　これらの施策により、他の血液安全性向上や供給確保のための努力が損なわれてはならない。

Dr. Harvey Klein (Chief of the Dept. of Transfusion Medicine, Special Assistant to the Director of Science for Clinical Center for NIH)

輸血医療のリスク（危険性）を回避するための手段としては、供血者の選択から実際の感染症検査まで様々なものがある。しかしそれでもなお、West Nile ウイルスの例があるように、これまでに未知であった感染源（ウイルス等）による感染の可能性があることから、輸血による感染症のリスクは未だに残っていることを認識すべきである。

歴史を振り返ると、１９３８年の梅毒検査導入に始まり時を経て１９７０年代初期には HBs 抗原検査が導入され、その後も様々な感染症検査法の導入により輸血用血液の安全性が保たれてきた。しかし、その間にたくさんの新たな感染源が発見されてきたことも事実である。その一方で製薬業界はウイルス不活化という新しい方法で血漿分画製剤の安全性を保証する試みを開始した。それにより１９８７年以来（米国では)、血漿分画製剤による HIV, HBV, HCV の感染事故はおきていない（注：後の Q&A で Dr.Epstein が、凝固因子ではないが１９９４年に HCV 感染が免疫グロブリン製剤で起こったことがあると述べた)。さらには West Nile の流行があったにも関わらず、その感染も報告されていない。

私たちはこのような血漿分画のウイルス不活化法から様々なことを学んだ。第一に血漿分画製剤の有効性が保持されていること、第二にこれまで不活化により毒性が生じるといった報告がないこと、第三に不活化により新たな抗原性が生じることがないことである。（不活化法の導入により、ウイルスの感染力が百万倍から一千万倍低下することが示された。）血液成分における病原体不活化の最終目標は HIV のようなウイルス感染を防ぐ事にある。しかし細菌や寄生虫の感染さらには GVH や TRALI といった免疫学的機序による副反応を防ぐことも重要である。また一方では血漿分画製剤と単一成分製剤（第 VIII, 第 IX 因子等）におけるリスクの違いも考える必要がある。

不活化法には様々なものがあるが、Canadian Consensus Conference (CCC)

においてはどの会社のどの方法を用いるかについては言及されなかった。米国において不活化の導入が遅れている理由にはいくつかが考えられる。まず今日の米国における献血血液の安全性は際立っている。またサーベイランスや感染症スクリーニング検査は新興感染源についても対処できている。たとえば West Nile ウイルスについても研究用ではあるが検査法が確立している。現在の不活化法ですべての感染源を不活化できるわけではないことも理由の一つだろう。例えば非常に小さいウイルス、被膜がないウイルス、胞子、高感染価ウイルス、プリオンなどである。また比較的小さいリスクではあるが残存する化学物質による副反応の可能性があることも不活化導入に躊躇する理由のひとつであろう。そして何と言っても大きな課題は「コスト」である。

２００７年３月２９日、３０日に（トロントで）開かれた CCC (Canadian Consensus Conference)においては、不活化法についてのたくさんのデータが提示されたが、それらに基づく実際の不活化法導入についての最終決定はなされていない。CCC 運営委員会は以下に述べる６つの疑問点を提示した。

1. 現時点でのカナダにおける輸血が原因とされる感染症のリスクは他の非感染性副作用のリスクと比較して許容される程度のものか？

   ――― 過去２０年間における輸血の安全性は非常に向上したこと、また感染症よりも非感染症のリスクが高いことから当委員会としては病原体不活化法の即時導入を提言することはできない。しかし、新興病原体による汚染を防ぐという観点から、安全性が確認されかつ実現が可能な不活化方法が確立された段階でそれを導入するべきであると結論した。また当委員会はこのような不活化法の導入が、非感染性副作用のリスク低減に向けた努力を妨げてはならないことも確認した。

   一方、もし不活化法を導入する場合には、赤血球製剤、血小板製剤、凍結血漿製剤のすべてについて同じ基準（安全性、実現性おいて）が適用されるべきであるとの考えを示した。また、単一の方法ですべての製剤について不活化が可能であることが理想だが、もしひとつの製剤についての不活化法が確立されたなら、他の製剤への効果が確認されない段階であっても導入するほうが良いと考えた。

   血液製剤を使用する患者集団（新生児、妊婦等の高感受性集団）によっ

て安全基準を変える必要があるだろうかという議論があるが、現時点で当委員会としては、**(不活化の有無にかかわらず) すべての患者にすべての製剤を同じ基準で与えるとの考えを示した。**

2. 不活化を行った製剤についての承認前審査においてどの程度の安全性（特に毒性について）および有効性についての基準が満たされる必要があるか？

——— これはあくまでも監督機関の権限であり、世界各国で独自の基準（毒性、変異原性等）が設定されている。当委員会としては各国機関が独自の基準を厳格に採用する事を支持するが、(不活化製剤の) **安全性と有効性については適切に策定され、かつ無作為に抽出された集団による、適正な endpoint を持つ臨床試験を実施するよう強く提言する。また同時に、世界各国の様々な機関によるデータの共有を促進し、統一された（不活化導入に向けた）取り組みを行う事を強く望む。**このようなデータ共有は各国の利益拘束により妨げられることは十分に考えられるが、**一つの国の機関で得られた（不活化製剤の）安全性についてのデータは他の国の機関と共有することは必須である。**

また、どのような（不活化製剤の）市販後（副作用）調査が必要であるかについても考えるべきであろう。このような市販後調査の実施が困難であることは認識しているが、行政当局の指導により実行に移されるべきであり、もちろんその際には製剤製造者あるいは血液供給者、またはそれらの両者による協力が必要である。そしてこれらの**市販後調査は、国が実施するヘモビジランスや副作用年次報告との連携により、不活化されていない製剤との比較を含めた副作用発生の検討が行われるべきである。そして当委員会はそのようなヘモビジランスのデータを世界各国で共有することを提唱する。**

3. 監督官庁により承認された病原体不活化技術について、それらを広く適用する際、その導入によりどのような結果（影響）が生じるか？

——— 製剤供給者としては最も適切な不活化法を選ばなければならないだろう。そのためには、このような新技術（不活化法）の導入が血液採取者および製剤製造者、あるいは病院（製剤使用者）にどのような影響を与

えるかについて、また詳細な安全性と有効性について、また対費用効果についてのデータも必要になるだろう。患者—医者間での利害関係者、病院医師、輸血関連部署との協議も必須である。製剤の在庫管理について、**特に不活化を行っていない製剤から不活化製剤への移行時期においては、新しい製剤を導入する前に、血液センター、病院、ヘルスケア提供者、そして患者に対する詳細な説明が必要である。**

現在フランスで行われているように、不活化製剤を全国的ではなくパイロット的にある地域で導入し、その結果から物流、環境問題、労働衛生問題等を検討するといった手段もあるだろう。

不活化処理をした製剤の効能が不活化していない製剤と異なる（劣る）という情報を、医者、ヘルスケア提供者、そして同意書を作成する過程において患者に周知すべきである。

4. もしすべての製剤に対して病原体不活化が行われるとした場合、現在行われている供血者の回避処置基準の見直しは必要だろうか？

——— 当委員会の意見として、**監督官庁はこれまでのすべての供血者スクリーニングに関する質問事項について最初から見直し、それほど重要でない項目、例えば入れ墨や海外渡航歴については除外するか変更を加えたほうが良いのではないかと考える。**では現行の感染症スクリーニング検査についてはどのような基準によりそれらの廃止を考えれば良いのだろうか？例えば、**梅毒の病原体であるトレポネーマのように、輸血によって感染する可能性が低く、かつ不活化に感受性がある病原体に対する検査は廃止の候補となる。また West Nile ウイルスのように感染価が低く、不活化により死滅するもの、あるいはサイトメガロウイルスや HTLV のように不活化に感受性が高く、かつ既に十分な安全性についての考慮がなされている病原体に対する検査、さらには細菌検査のように特異性や感度が低い検査も廃止することが出来るかもしれない。そしてスクリーニング検査ではないが、ガンマ線照射についても、核酸を標的とした病原体不活化法が導入された際にはおそらく廃止されるだろう。**

各製剤について不活化処理製剤、非処理製剤の両者同時在庫の必要性があるかという点について、**当委員会の見解はあくまで不活化処理製剤の一斉導入**であることからその必要性はないと考える。

5. 病原体不活化の対費用効果はどのように判定されるのか？

――― 当委員会としては、**不活化導入に要する経費が現在まだ不明であること、またその効果についても数値で表す事ができないことから、単に経済分析のみで不活化導入の対費用効果を議論するものではないと考える。**

病原体不活化の導入と、これまでの血液安全事業あるいはヘルスケア事業との兼ね合いについてはどうだろう？当委員会の見解では**不活化導入によって得られる効果がそれにかかる費用を上回る利益をもたらすかどうかの判断はあくまで個々の実情によると考える。**おそらくフランスのようにHIV の流行が官僚の逮捕にもつながった国では病原体不活化に多くの経費をかけるだろう。政策決定者は機会費用（opportunity cost）についてしっかりとした説明をするべきである。もし不活化に経費を使わなければそれを何に使うのか？もし年間数十億ドルを防衛費用を使わなければ不活化導入に使えるのか？

これまでの政策決定に用いた理由はこれからの新しい高価な技術導入には当てはめられない。**ある国が他の国よりもより病原体の不活化を非常に重要かつ費用をかける必要性があると考えることは十分にあり得ることである。**

6. 最後の質問として、これまでの５つの質問以外に、何時から如何にして不活化導入を行うかにあたり、どのような情報、検討事項、および研究関連の疑問についての回答が必要だろうか？

――― 当委員会の見解としては、すべての製剤に対する不活化導入のための技術開発には、金銭面を含め政府による強固なサポートが必要であると考える。また**病原体不活化法のような新しい技術の効果を判定するには大規模な無作為抽出集団を用い、かつ適切に設計された方法による臨床治験、および承認後追跡調査（市販後調査）が必須であると考える。**

病原体不活化の導入が健康医療制度にとって予期しない結果をもたらすことが考えられる。**例えばもし不活化導入により新しい病原体スクリーニング検査を用いないことになった場合、診断用の新規スクリーニング検査法の開発は行われなくなるだろう。またプリオン病の問題がある。現在の不活化法ではなくプリオンや他の不活化抵抗性の病原体に効果を持つ新規**

の不活化法が研究される必要がある。

最後に、この委員会（ACBSA：Advisory Committee on Blood Safety and Availability）の皆さんに対して強く勧めたいこととしてパラダイムの変換を挙げたい。つまりサーベイランス、病原体の特定や検査といった（これまでに見つかってきた病原体に対応する）「反応パラダイム」から、病原体不活化といった（未来の新興病原体にも対応できるだろう）「予期パラダイム」への変換である。

Our first speaker today is **Dr. Klein, Harvey Klein.** Dr. Klein is the Chief of the Department of Transfusion Medicine and he's the Special Assistant to the Director of Science for Clinical Center for NIH. He's a graduate of Harvard and Johns Hopkins and he is Adjunct Professor of Medicine at Johns Hopkins. He's coauthored more than 200 publications and is the co-editor of Mollison's Transfusion Medicine. He has done a tremendous amount of work in the field recognized by various awards. He will present to us today on the review of the Canadian Consensus Conference on Pathogen Inactivation.

DR. KLEIN: Thank you very much, Mr. Chairman. In the interest of full disclosure, I would like to disclose first that I'm not a Canadian. That's a politically neutral statement. And my second disclosure is that I've worked for 35 years with Dr. Harvey Alter, who presented yesterday, so if my opinions and biases seem similar to his, they're probably not random. Thank you.

All right. Well, as we heard yesterday, there are a variety of ways that we avoid risk in transfusion medicine, all the way from the donor history and examination to testing, which is the bulwark to limiting exposures by using the appropriate indications for transfusion. We haven't talked much about that but it is a very important one. And yet despite these various ways of limiting the risk, the infectious risk of transfusion, we saw just several years ago as you heard yesterday the introduction of a new agent into the United States, an epidemic which resulted in morbidity and mortality, as the result of West Nile virus and certainly we could expect that this would happen and will happen again because of the way that we deal with infectious agents today. Now, this is the paradigm that you heard about yesterday, and I put this on a scale of when tests appeared to safeguard the U.S. blood supply. You can see that syphilis went back to 1938. Then there was a large interval until around the early seventies when hepatitis B surface antigen came into use and since then we have added numerous tests to safeguard the

blood supply and despite this there are numerous agents either here or on the horizon for which we could make an argument for test. Now, Dr. Steve Wagner pointed out to me yesterday that if I were actually to use cost instead of test, the curve would be a great deal steeper. Now, on the other side, the pharmaceutical industry for plasma fractions has a different strategy, that is, using methods to inactivate agents in the plasma fractions. And using that particular strategy, looking at pooled plasma fractions, there hasn't been a transmission that I know of, of HIV, HBV or HCV since 1987, and in fact when the West Nile epidemic came to the United States, there were no transmissions that we know of, of West Nile virus. So, we learned a number of lessons I think from viral inactivation of plasma fractions, first that the efficacy of the plasma fractions have been very well-maintained; second, that we haven't seen toxicity now for many years; third, that immunogenicity is an issue but it's seldom encountered; and that viral safety could be achieved with methods that kill somewhere between six and seven logs. The goal of pathogen inactivation in blood components initially was to eliminate the transmission of viruses, particularly following the AIDS epidemic, but there are secondary drivers such as bacteria and parasites, as we heard yesterday, and there's also added value perhaps in eliminating the risk of graft-versus-host disease and possibly even TRALI, depending upon what technology is used. There are additional considerations for single components compared to fractions. There's a higher viral concentration in a single component that's infected than the large pool, perhaps. There are more proteins to consider in fresh frozen plasma than saying just Factor 8 or Factor 9. There's a limited ability to purify. Cells are more fragile in general than proteins, and bags for inactivation are not tanks. Now, there are a variety of methods that you're going to hear about later today and I want to emphasize that in the Canadian Consensus Conference we did not consider any particular company's technology. What's the reason for slow acceptance of inactivation in the United States? There are probably several. As you heard yesterday, the safety of the volunteer blood supply is terrific in the U.S. today. There isn't any inactivation method for all components. Our surveillance and screening tests have really dealt very well with emerging

pathogens. We got a test for West Nile virus, as you heard, in a year, bearing in mind that there was already an existing test for West Nile virus when it was introduced into the United States, although it was a research test. Current technologies don't inactivate all agents, for example, small, nonencapsulated viruses, spores, high-titer viruses, prions, so there isn't any technology on the horizon that does it all. There's a potential risk, as we heard, from residual chemical agents, and I think we're convinced that that's relatively small. And then the big issue, of course, has been cost. So, last March 29th and 30th, the Canadian governments, Canada, Hema-Quebec, put together a consensus development conference using the NIH consensus guideline. And we can put together a consensus development conference when there's a lot of data available but not enough data to make an absolute decision based on the data, so you ask for consensus. For example, you wouldn't need a consensus conference to use insulin for type one diabetes but if you wanted to talk about beta cell transplant, you probably need a consensus conference. So, the topic was identified and background materials were supplied. A steering committee crafted six questions, which I will show you, identified speakers to provide background and appointed the consensus panel, of which I was the Chair. The speakers much like yesterday and today outline the issues and that took a day in Canada. The panel then deliberated late into the night and produced a draft statement answering the six questions. That statement was then presented to the public on the following day and comments were gathered from the audience and comments were solicited from those who weren't present. Over the next month or so the panel revised and refined the consensus statement which has now been published. And this is the consensus panel. I was the chairman, as I said. Dr. Anderson is a hematologist, who deals with hemophilia and other hematologic disorders. Marie-Josee Bernard is a lawyer by training but an ethicist and a medical ethicist by practice.Dr. Richard Cable, another American, has a long history of running regional blood centers, so he's a transfusion consultant. Bill Carey is a patient who received multiple transfusions over many years for chronic anemia. Jeff Hotch is an economist who looked at cost-benefit issues; Nancy Robitaille, a pediatric hematologist

who also does transfusion. Marco Sivilotti is an intensivist who also has credentials in toxicology, and, finally, Fiona Smaill 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 inactive 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 beshared 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 thesereactions 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 andthen 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。最初のもの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ェ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ッ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ない状態で決定をおこなうためのも

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、しっかりとした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ェ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歩一歩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したが、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 人のドナーが見つかっています。

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 例亡くなられました。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 年以来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が、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ェ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が、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すが、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 伝播の可能性があることを記載するように指示している。ヨー

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フ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る。

Our next speaker is **Dr. Margarethe Heiden.** Dr. Heiden joins us from the Paul-Ehrlich Institute in Germany. She specializes in hemostaseology, blood components and stem cells. She's the head of the section of transfusion medicine. Her main responsibilities include marketing, authorization of blood components, including red cells, leukocytes, platelets and she also is a member of the Task Force for Blood Safety at the Institute and a member of the National Advisory Committee. Welcome.

DR. HEIDEN: Thank you. Thank you very much for the kind introduction. Thank you for the invitation. And first of all I have to say that I cannot say anything about the European experience, and that's why I am speaking about the German experience, and the second thing is I got the impression from this day and especially yesterday, that much information was already said but and hopefully I at least will add something new ideas, I hope. Okay. European legislation regulating blood components, we three main directives, which involve the regulation of blood components, blood collection, the first one, and its technical directives giving standards of quality and safety for collection, testing, processing, storage, distribution of blood components, and the point is that details going over these standards have to be regulated by any country depending on its technical feasibility, also its epidemiological situation and also economic situation. The other two directives, giving standards for screening tests, IVD directive and the medical device directive, giving standards for apheresis and blood bag systems, and son on, these directives regulate the marketing, the coming into the European market for these medical devices in IVD but the use of these depends again on each country in Europe. Okay. Our national legislation for blood components Germany, first of all, is to say that blood components are considered strict according to our definition in our drug law and the blood establishments need a manufacturing license given by the regional authorities together with the Paul Ehrlich Institute, the competent authority for marketing authorization of the blood components and the German Transfusion Act regulates collecting, details in collection testing, also donor protection details and use of blood components. We have different parties cooperating in

Germany for blood safety. I think it's similar like here in the United States and in other countries. We have the competent authority for marketing authorization of blood components for hemovigilance and IVD vigilance. We have the national authorities which are doing GMP inspections and also surveillance. We have German Medical Association, which puts national guidelines together with our institute. We have the Robert Koch Institute that's responsible for donor epidemiology. And we have also the National Advisory Committee Blood, perhaps similar to this Advisory Committee, and in this Committee all the parties, the cooperating parties are involved. That means doctors of different types, hematologists, pediatrics, and so on. Patient organizations, the Robert Koch Institute, the Paul Ehrlich Institute, scientific societies, representatives and also representatives from patient organizations. It is to note that the representatives from the Robert Koch Institute or from our institute are not allowed to vote when recommendations are prepared. Okay. How are these cooperating parties involved in decision-making for the blood safety? We know they have three main strategies for decision-making. It's something a little bit mixed up but mainly for historic reasons it's development, decision-making in Germany.

Okay. We have one, the first strategy, we have blood components are suspected to cause concern. The source of concern may be scientific literature, discussion in different societies, and of course striking hemovigilance reports. Our drug law gives us a definition, what is concern? There is a provision. Which is very important, I think. "Drugs cause concern, if according to the state of scientific knowledge there is reason for the suspicion that their use according to their determination leads to harmful effects, which exceed a degree which would be tolerable according to the current state of knowledge of the medical sciences." And, I think that this implies immediate and annual and continuous reevaluation of the drugs, of the safety of any given drug. Okay. Then evaluation of all the data, the Paul-Ehrlich Institute has to substantiate the concern and to start a graduated pharmacovigilance plan. If the concern is already substantiated, then we start from step two of this pharmacovigilance plan. That means we announce a measure. And, it starts with a written hearing and depending on the impact on availability of blood,

on the economic pressure and so on, a public hearing will follow to discuss all the details of the impact of the measure. And, then the step three, official order by the competent authority, in case of blood components and blood derivatives and so on; it's the Paul Ehrlich Institute. And example of these orders is introduction of screening, NAT screening for HCV, HIV-1, for anti-HBc antibodies, donor deferrals or travel deferrals because of variant CJD, travel deferrals for SARS, West Nile virus and chikungunya. If there yet some doubts we start with a step one of the pharmacovigilance plan. That means we start with an exchange of information with the blood banks and even during step one and also during step two, the main questions which have to be addressed to the blood banks, questions, for example, is it technically possible, will the measure have an influence on the availability of blood components, what impact will it have on the cost of the blood components, and if it's also in our interest to know if we have one or more supplies of a certain technique or a certain test. Okay. Then after all, even after the official order, any blood bank has the ability to make an appeal. The second main strategy for decision-making is used when we don't have substantiated any concern or if you have a new kind of testing or manufacturing which promises a higher safety or higher overall blood component quality but the hard, severe scientific evidence is missing. In this case the matter will be discussed with all parties, by the national advisory board, and depending on the outcome of the discussion a recommendation may be given. This recommendation has not set a certain concise deadline like an order by the Paul Ehrlich Institute but it will say that in the near future the blood establishment may follow the recommendation. Example for this is, have been leukocyte depletion, sterile docking procedure and especially a good example is this introduction of predonation sampling and we just at the end of last year we collected the data from two years after introduction of the predonation sampling of the bacteria, quality control testing, and we saw that indeed we got a significant decrease of contamination in red blood cell concentrates. There was no significant difference in the contamination rates for platelet concentrates

and there's also no significant different between pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates. The results will be published soon.

The third strategy for decision-making is a new kind of testing or manufacturing is available; however, according to the current assessment of safety and quality of blood components in our country there's no need to give order to a general use. That means you can only give order to a general use of a new method when you have a concern. It's according to our Act. But, in this case we have a large advantage, then we can, then nevertheless single blood establishments can apply for this new or for a changed marketing authorization in order to introduce the new innovative technique into their product program. And, I think it's a great advantage for us in Germany, because we have the possibility to stepwise introduce these new techniques and we have at the same time we have different methods on the market, and we can even compare the postmarketing surveillance data from the different, not quality but the difference techniques during our hemovigilance. An example for this is screening for HBV by NAT, it's not so exciting, but SD-inactivation of pooled plasma, MB light treatment of single donor plasma, and Amotosalen light treatment of platelet concentrates.

Okay. The next slide, why we use the strategy number three for pathogen inactivation? In Germany we have around, about 6 million blood components instituted per year, more than 4 million red blood cell concentrates and about 400,000 platelet concentrates per year, 50 percent, 50 percent from pooled and from apheresis platelets. And the residual risk rate of undetected donor infections calculated, adjusted incidence, window period model -- that means it's based on the donor incidence of the given infection or infectious disease or infected particle and depends also on the window period. And this again depends on the sensitivity of the assay. And you'll see it's based on data from donor epidemiology from 2000 to 2002. And, unfortunately this method cannot calculate the testing for hepatitis -- antibodies -- but therefore the value for HBV, 1 to 620,000, I think is much better now in Germany. Okay. Next situation from our hemovigilance, for the three main viruses, transfusion-transmitted, viral infections assessed as probable. On this one, shown on the slide, we see that until '98, had a lot of

HCV transmissions despite anti-HCV testing and especially the 11 in 1998, there was a case of a combined test period with a noncompliance of performance of Lobeck (phonetic) procedure and though we had only in this year, nine contaminated patients, from one donor, here, the three cases until 1980 from HIV transmissions, had been two of them window period transmissions and one of them single test failure from antibody testing. With introducing HCV, NAT, we had only one case in 2004. After introduction of HIV NAT, we had one case, unfortunately, last year. The decision-making for the detection limit for the HCV and HIV, one NAT was made based on scientific literature, on experimental data, and on the evaluation of the cases from the hemovigilance and as was seen yesterday HIV as well as HCV have a high multiplication rate after infection and you have a steep increase of virus titer. And, so, a decision was made based firstly on this knowledge of the steep increase of the virus titer and then also of the feasibility for the introduction of the method into blood bank routine and it's been done by medical testing though we have a limit for HIV of 5,000, no, 10,000 international units per MIL and for HCV 5,000 international units per mil plasma of one donor. And, we introduced in 2006 anti-HBc testing and there we see antibody testing after a long, long story of discussion and this long story of discussion depended on initially a very bad specificity of the anti-HBc antibody tests and also on the hope that the HBV NAT will overcome the problem but it didn't and so we introduced anti-HBc antibody testing. And I think it was very useful because cases slowed down rapidly and in this period nine frequent donors had been discovered which had been proven to be infectious by single HBV NAT.

Okay. This is the valuation. Pathogen inactivation of blood components is not required as a nationwide measure with respect to risk of HIV, HCV, and HBV transmission. It may be required in altered epidemiological situations as shown yesterday but up to now in Germany we don't have really problems with all the other bacteria or viruses, and we have only one transmission of malaria since 1994. And again, however, establishments can apply for a marketing authorization of pathogen inactivated blood components. And, they did it already and they have already their marketing authorization.

Another problem is bacterial contamination. These are data from our hemovigilance report. We have, in sum, 61 cases in this decade assessed as probable. These are only severe cases, severe septic cases, and in this decade we have nine deaths and in the last years six by platelet concentrates so we can say, according to one of the first slides, we have one patient died on average per year or per 400,000 platelet concentrates administered. And we think that action here is required but what kind of action is required? We've seen that pathogen inactivation at least as seen from the experimental data may not be as safe as expected and screening for bacteria may not detect critical components. The question is, do we have further solutions? That is a picture of experiments made by Thomas Hunter (phonetic) from our institute and it clearly showed that the Amotosalen light treatment of platelet concentrates do not inactivate spores, and it's known from experiments that also some Pseudomonas strains not so efficiently inactivated. And I think here the French hemovigilance data may give an answer, if pathogen inactivation has really survived the right way to avoid severe septic infusion reactions.

The screening for bacterial contamination the right way, it is presented, the sum of six recent studies on screening of bacterial contamination by a culture method, BacT/ALERT, used since 1998 as a standardized quality control testing, and, but we have prepared with issuing as negative to date because it's hardly impossible for drug release and blood components are considered as such. Okay. A summary of these studies is that two million platelet concentrates have been tested and shortly there is one interesting, two interesting results. First of all, the platelet concentrates, which at a later time revealed to be positive and had been issued negative to date, nearly, the main part of the patients did not show symptoms but only three of them, there were 200 initially positive later on issued negative -- later on positive -- 276 didn't show symptoms and 3 of them did. And the most striking is that in spite of testing we have 6 fatal outcomes, 28 false-negative results. That means fatal cases are not avoided by screening. Okay. Further solutions to avoid transfusion-transmitted bacteremia, we've seen that platelet concentrates causing severe sepsis with fatal outcome had been

stored for more than four days. And by chance, if importance of the storage been shown in the study by Eder, one donor give a platelet concentrate by apheresis and two platelet concentrates were prepared from it. The one given on day three of storage with set direction to be handled and the second one given on day five of storage and the patient died. That means now we are thinking, is it wise to reduce storage time to four days? Together with, combined with the concise instructions to the transfusing personnel, how to handle septic reactions, efficiency, of course, had to be field tested and logistic problems had to be expected but perhaps also there will be an overall in quality because of shorter storage times.

Back to the strategy number three, how we are performing licensing of pathogen reduced blood components? We do it like we are doing licensing for any other component or any other biological, like for plasma derivatives and other drugs. In effect they have to show state-of-the-art pharmaceutical quality by experimental data of the applicant and sometimes which new methods produce also our own data. The safety has to be shown by experimental preclinical data and all these experiments and variation of experiments have to follow ICH guidelines, all guidelines for the validation of virus infection from the European Medicines Agency, and clinical data have to follow good clinical practice. And, efficacy, the clinical data should prove noninferiority but to tell you the truth, one cannot expect that you don't have any data of diminishing, or diminishing of the efficacy of a treated component. It's been often true for the plasma derivatives but it has to stay in a range which doesn't do harm to the patients.

Okay. And then if you see some problems with the -- not problems but some things with the product with your license, then it's a normal procedure to license under conditions, for instance, to introduce specific impetus controls or quality controls for release to introduce into package inserts with specific safety information and, of course, postmarketing surveillance really done with a yearly safety update and, of course, immediate suspicious case reporting. One of the examples of the older product is the SD-treated pooled plasma. We clearly have a lot of advantages of this product. It's relatively homogeneous because of the pooling. It's particle-free because of sterile

filtration of the final product and therefore hardly allergic, we do not see allergic side effects and clinicians take it very voluntary and we like to take it we didn't show any case of TRALI or any antibody dilution by pooling and we have an official batch release. That means we know all of the quantity of this product. In the disadvantages up here, we have no pathogen inactivation capacity against non-enveloped viruses, that means not, Parvovirus B19, HIV are not inactivated but there are measures in case to overcome this disadvantage, like they have a procedure, immanent inactivation of important plasma proteins like Alpha-2-Antiplasmin and Protein S, and we may have variant CJD spreading by pooling. Okay. Then we get the order to introduce special text in the package insert, with regard to Alpha-2-Antiplasmin deficiency in the product, and we gave hints to the side effect of the risk of B19 and HIV transmission, and as it in European line, European distributed product. It has to follow the European pharmacologic properties and therefore because of the disadvantages into the pharmaco-properties it has to be introduced in the necessity of Parvovirus by B19 testing with a limit of ten to the three, international units per mil for the plasma pool and it has to be introduced, a batch release test for anti-HAV antibodies with a limit more than one international unit and the batch release test for Protein S and all the proteins here is yet in this discussion; that means it will come but limit is yet in discussion. Another example is Methylene Blue/light treated, fresh frozen plasma, single donor plasma. Again in the package insert we have some things, again precautions for use, a hint to perhaps impaired styptic capacity of the component, hint to maybe allergic reactions against Methylene Blue and its photoderivatives and the possible transmission of HIV and Parvovirus B19.
There are indications on the pharmacologic properties of, especially of the diminished fibrin polymerization capacity of Methylene Blue/light treated plasma and however that it is say this diminishing of the fibrin polymerization capacity to a large, large extent depends on how the plasma is handled, how the manufacturing is done.
And, these are more of the data from other countries, from Spain, especially, which claim this worse quality but we didn't see it at all in the product we

give the license for. And there are indications for preclinical safety data that Methylene Blue, photoderivatives have concentrations much lower than doses which gave toxicological effects in preclinical studies. And, one of the safety measures is to introduce an HBV test for, to have a really safe product. And regulates time and measuring of concentration was introduced for the quality control of Methylene Blue for the manufacturer. And, it's the same procedure was performed for Amotosalen light treated platelet concentrates and again in the package insert you have contraindications for known hypersensitivity against Amotosalen-HCI or psoralens. The main point is that newborns with hyperbilirubinemia which had to be treated with light of a wavelength less than 425 nanometers shouldn't be treated with, transfused with this, Amotosalen light treated platelets. As a side effect, again anaphylatoxic reactions are listed here in the text. And up to now, immunologic reactions by neoantigen formation are at the moment not known. As side effects also the possible transmission of nonenveloped viruses and the possible transmission of spore hormones is introduced in the text and the further point with side effect is that pyrogen load is not abolished by pathogen inactivation because the treatment doesn't remove pyrogen from the component. And, again, the pharmacological and toxicological properties of Amotosalen are listed in the package leaflet and again it's listed that there are no signs of phototoxicity, at least with the concentration which is in the component. Safety aspects, again, we have testing despite pathogen inactivation to reduce bioburden, and as a specific quality control it was introduced, the measurement as a quality control procedure for Amotosalen content. That means, to summarize, why we introduce pathogen reduced blood components despite an extremely low risk of transfusion-transmitted viral diseases, and it's clear that it adds to the already high safety achieved by pathogen testing. For instance, in cases of errors or test failures, we had sometimes already noticed, and it's important for people to prepare in case of new-emerging diseases without a test available and especially now and we are prepared in case of a pandemic without the chance of testing for new or for the pandemic pathogen. Yeah. And, I like this, that's why I have to show it again, different strategies we

have to supply the different wants. Thank you very much for your attention.

Dr. J. Vostal (FDA-CBER. Chief of Laboratory and Cellular Hematology in the division of hematology, the Office of Blood Research and Review)

輸血製剤に不活化技術を導入したことによって得られる利益（ベネフィット）と、それにより起こりうる損失（リスク）とのバランスを考慮しなくてはならない。ここで言うリスクとは、不活化による輸血製剤へのダメージ、不活化製剤の受血者への有害事象、製造者への毒性（これらの人々は高濃度に化学物質と接触する可能性がある。）、また環境への毒性（仮にこれらの薬剤が変異原性または発がん性を持つ可能性があった場合、その廃棄物が問題となる。）などである。不活化によりどのようなベネフィットがあるか、その対象は何か、そしてウイルス、細菌、寄生虫、そして特に新興あるいは未知の病原体に対する不活化の効果について述べてみよう。

まずベネフィットがなにかを考えるために先に Dr.Dodd によって提示されたデータのおさらいをしなくてはならない。これは現在の輸血製剤における細菌汚染のリスクを示しており、米国赤十字社と Dr.Eder によって論文にされている、多くの製剤について試験を行った素晴らしいスタディである。細菌同定試験を行っていない製剤の汚染率は 1/5000 で、敗血症の発生率は 1/75000 である。試験で陰性だった製剤も同様に致死率は 1/500000 である。このデータを集めたところで米国赤十字は採血と試験の手法を見直し、試験をより最適化できると考えた。そのため、**初流血除去とバクテリア同定試験のサンプリングする検体血液量を増やすことにより、敗血症発生率を 70-75% 減少させることができる。これにより 1/300000 にすることが可能である。つまり今の輸血製剤の安全性レベルは検査と予防で保たれている。そしてこの検査という方法はきわめて良好なリスク対ベネフィット比を示している。製剤から抽出したサンプルで行われるこのテストは製剤にダメージを与えないし、製剤に何も加えないから患者への毒性も発生しない。更にこの方法は製剤供給の安定化に寄与にする。**つまり検査にお

けるリスク対ベネフィット比は非常に低く、そのバランスから検査のベネフィットは、それに伴ういかなるリスクよりも有意にまさっているのである。
そこでこのような解析を薬剤のまたは光化学不活化法に当てはめて考えてみるとベネフィットは現在のウイルス(1/150000)とバクテリア敗血症(1/75000)の減少ということになる。輸血による感染症のリスクが他の有害事象へシフトしないようにこのバランスシーソーはだいたい 1/75000 あたりとするべきである。そしてこれが無理な注文であることは次のスライドに示されるように**1/75000 のリスクを排除することを確認するために必要なスタディのサイズである。つまり 95%信頼度を得るためには 200000 人の受血者が必要となる。だからどのスポンサーも会社もこのサイズの研究を前向きに完遂することはあり得ない。**現実的には 100 人の患者のスタディを見ることは可能であろう。これまでのストラテジーはいくつかの有害事象における効果をみることや、何も副作用を起こさないことを示すスタディを行うものであり、それを証明することは可能だが、これだけの母集団のサイズは実際には市販後調査で可能となる。

ではわれわれは一体、不活化技術導入に対し何を危惧しているのか。
不活化製剤は種々の年齢や健康状態の異なる広い範囲の患者に静脈投与される、薬品と生物製剤の混合というこれまでにない混合物の作成である。**つまり危惧されていることは不活化に用いる薬剤が核酸と結合することであり、それは高頻度に変異原性と発がん性を示し、発がん性のリスクがあるかどうかを確認するために長期間の市販後調査を必要とする。更にもうひとつの危惧は細胞や輸血製剤そのものまでも傷害することが出来る光エネルギーの応用であり、さらにその薬剤はいったん活性化したらたんぱく質や脂質、細胞や臓器へ非特異的に結合する可能性である。**そしてこれらの化学物質によって引き起こされる傷害または傷害の可能性は体中に広がり、現在の同定ストラテジーでは検出が困難なのである。つまりこれまでの古典的な FDA を通過するための現在の製剤承認のためのストラテジーと同時に in vitro の実験による phase Ⅰを行い、これらのスタディで細胞生化学や細胞形態学に対する全体的な傷害を確認する。更にはその Phase Ⅰに加えて毒性の評価のために動物実験が行われることになるが、不活

化に使用される薬剤についてもこれらの試験が、行われ、in vitro study を通過し、そのスタディの結果、安全性が確認されたと聞いている。その相対的な安全性プロフィールを持っているので、製剤の体内でのカイネティックスを確認するためにラベルした薬剤を健常人ボランティアへ投与するといったスタディを含む、Phase II の臨床試験へと進めた。これらのスタディでは健常人ボランティアにおいて循環能力を失い、回復が遅れていることを示す結果がいくつか得られている。これにより実際更に機能面での効果に損失があるかどうかははっきりしなかった。

Phase II の次のステップはある特定の患者群に対して効果、輸血頻度、有害事象や毒性をみるための Phase III の臨床治験である。もし PhaseIII にクリアして承認が得られると市場に出ることになり、極めて稀なものも含めて有害事象のフォローアップを行うための Phase IV が必要になる。

ここで私はアフェレーシス血小板に対するシーラス C-59 について話をしたいと思う。何故ならこの製品が開発過程において最も進んでおり、彼らの Phase III の臨床治験の結果からは学ぶことがあるからである。シーラスによってなされたこのスタディは SPRINT と呼ばれており、その内容について情報を得ている。それは無作為化比較、二重盲試験の非劣性を証明するための Phase III スタディである。このスタディの目的は従来の血小板と不活化した血小板の止血効果における安全性を比較することである。スタディのエンドポイントは WHO の Grade 2 以上の出血を呈する患者の割合である。提示するのはこのレポートから直接引用した表である。この表にはエンドポイントである Grade 2 またはそれ以上の出血を伴った血小板の割合が示されている。これはかなり大きなスタディで不活化血小板 318 人、コントロール血小板 327 人である。いずれの Grade2 の出血イベントを見ても両群ともに出血をきたした患者の比率は同じである。この視点から言うと、このスタディは成功している。さらに彼らは出血部位別のデータも示している。ここで指摘したいことは血小板数や血小板機能に依存することが知られている粘膜下出血のイベントである。これには統計学的有意差はないが、**不活化処理をした血小板で皮下出血が多い傾向にある。**もうひとつ指摘したいことは

やはり統計学的有意差はないものの、呼吸器系の出血が若干多い傾向にあることである。これは少し遅れて症状が出るので留意すべき点である。同じ論文の中の表 6 ではスタディ期間内に使用した血小板と赤血球の量が示されている。血小板の総使用量はコントロール 2041 本に対して不活化群で 2678 本であり、4 人の造血器悪性疾患患者に対する支持療法では 30%も多く必要としていた。これをみれば、その数字がどこから来たかがわかるだろう。患者あたりの平均輸血使用量はコントロール群 6.2 本に対し、不活化血では 8.4 本と多いことがわかる。輸血の平均間隔をみてもコントロール群で 2.4 日に対して処理群では 1.9 日と短い。また同様にこれらの患者が使用した血小板の量も不活化処理した血小板の方が多く使用され、コントロール群で少ない。患者の使用した輸血量を見てわかるように、不活化処理は、患者の血小板の使用量を増加させており、実際にコントロール群に比べて患者に投与された血小板数が少ないということが問題の一部であろう。血小板製剤の基準値である製剤中の血小板数が 3.0×10^{11} 以下だった比率は不活化処理群で 20%に対してコントロール群で 12%であった。指摘すべきもうひとつの点はこのトライアルにおける赤血球の使用である。統計学的有意差はないものの**不活化処理血小板で支持療法が行われている群で、より多く赤血球が使用されている傾向にある。**両群において半単位ほどの差がある。そしてこの論文の表 7 では筆者らは血小板輸血後の反応についてまとめている。ここに示されているように両群において開始時の血小板数は同等である。**そして 1 時間後の数字を見てみるとコントロール群でおよそ 5 万に対して 3.7 万と有意に低いことがわかる。**血小板増加量を見てみるとコントロール群では 3.4 万に対して不活化群で 2.1 万であり有意に減少していることがわかる。同じことが 24 時間後（CCI_{24}）でも言える。**血小板数でも血小板増加量でももちろん CCI でも同じ結果、傾向である。**この結果に基づき、血小板数が処理によって少なくなった血小板製剤によって患者は治療を受けているということがわかった。論文中の表 8 では血小板輸血の不応性について述べているが、スタディの中で 2 つのエピソード（連続的に輸血を行っても CCI1h が 5000 以下であった症例）が明らかにされている。さらにすべての血小板不応についての比較することが出来るが、コン

トロール群で7%だったのに対して処理群では21.4%であった。**不活化処理を行った製剤を投与された群で有意に多くの血小板不応が発生していることが明らかであった。**この観察で興味深いことは、免疫学的な不応については両群で差がないことである。つまり全体的な血小板不応は免疫学的な機序ではなく、多分、細胞のダメージに起因しているものだからであろう。そしてこのスライドではSPRINTスタディにおける止血効果の結果についてまとめている。トライアル自体はGrade 2以上の出血をきたした患者の比率のエンドポイントに合っている。しかし、**血小板効果、たとえば、血小板の使用量が30%多くなること、輸血間隔が短くなること、輸血後の血小板回復の反応が落ちること、血小板不応の発生率が高いこと、赤血球の使用量が増加することといった点では、このトライアルはうまくいっていない。**

以上の結果からある副作用の存在が浮かび上がる。たとえば、輸血の使用量が増加すれば輸血後感染症の遭遇する機会が増加するし、特に赤血球の使用量が増加すれば、赤血球にはこの技術は応用されていないのだから尚更である。血小板において30%使用量が増加し、赤血球の使用量も増加することになれば血液供給にマイナスの影響を与えるかもしれない。このトライアルはいくつかの論文に掲載されている。ひとつは血小板の効果を、二つ目は**トライアルにおけるこの製剤の安全性を、Dr Synderらによる SPRINT Trialにおける有害事象は2005年のTransfusionに掲載されている。**ここでもう一度、この論文の中にいくつかの表について着目したいと思う。最も強調したいのは表5である。ここでは両群において有意な有害事象についてまとめられている。**ここには両群において有意差のある11ケースまたは11タイプの有害事象について見ることができる。いずれの症状についても不活化群で有意に多く発生している。さらに点状出血、便潜血陽性、皮膚炎、発疹、胸膜炎、筋肉痙攣、肺炎、粘膜下出血と急性呼吸障害において不活化群で増加している。そしてこれ以外の有害事象についても臨床上 意義のある重篤なGrade3から4以上の有害事象として低カルシウム血症、意識消失、肺炎、急性呼吸障害の4つが挙がっている。**興味深いことにコントロール群ではこれらの有害事象はひとつもみられていないのである。**たと**

えば、ARDS について言えば、不活化群 318 人のうち 5 人発症したのに対してコントロール群ではひとりも発症していない。意識消失についても同様で、不活化群で 6 人発症したのに対してコントロール群ではひとりもいない。低カルシウム血症については不活化群で 20 名に対してコントロール群で 6 人である。この文献の中でスポンサー達は ARDS とされた患者の数名について ARDS と診断されたことが問題であると主張していて、この結果を持ち帰り、専門家による再解析を行っている。そして彼らは呼吸器イベントの数を見直したが最終的に再解析を行った結果、ARDS は依然として不活化群で 12 名、コントロール群で 5 名存在しており、はじめにあった統計学的有意差はなくなったものの ARDS や急性呼吸障害といった問題は解決しなかった。

SPRINT スタディの有害事象データのまとめをする。両群間において 9 つのタイプの有害事象で統計学的な有意差を認めた。いずれも不活化群で有意に不利な結果であった。これらのうち 4 つの有害事象は臨床学的に Grade3 または 4 であり、障害臓器は呼吸器、循環器、皮膚、副甲状腺－腎臓（低カルシウム血症）である。**不活化処理を行った血小板に相関する可能性のあるリスクを考えると不活化血を受ける患者の 60 人に 1 人に Grade3 から 4 の有害事象が発生することになる。**ここでベネフィット（利益）とリスク（損失）のバランスを考えてみよう。トライアルから得られたリスクは 1/60 であり、減らそうとしているリスクは 1/150,000 または 1/75,000 である。こういったタイプの解析に基づいて考えると、このタイプのリスクが現在のウイルスや細菌によるリスクを相殺するために処理製剤を広く使用することを正当化することは難しい。不活化の重要なコンセンプトのひとつに未知または新興感染症病原体の予防能力またはその可能性がある。もしもその病原体が世界中に蔓延して高い致死率をもたらすのであれば、不活化のベネフィットはそのリスクを凌駕するかもしれない。新興または現在活動性のある感染症に対して非常に弱い集団であれば、不活化のベネフィットはその集団にとってリスクを上回るかもしれない。

しかし、未知の感染症を見越して今から広く一般に不活化製剤を使用することは現在のリスク対ベネフィット比の議論から見て正当化することはできない。

今、多くのスタディがそうであるようにSPRINT studyも答えよりも疑問を多く提起することとなった。そのいくつかは私がここに整理した。たとえば、そのひとつ、なぜARDSの有害事象はPhase IやPhase IIの段階で出てこなかったのだろうか。これに対する答えはわからない。しかし、初期のスタディとSPRINTのPhase III臨床試験とでは異なる点がいくつかある。たとえば、Phase II臨床試験のサイズは小さい。20から24人のボランティアに対して、投与した製剤の量もわずかである。ボランティアは当然健常人であり、ARDSは特定の臨床状態の場合にのみ起こるのかもしれない。最後に動物を使った毒性試験も健康な動物においてのみ行われるのであって、特定の臨床状態を反映しないという同様の問題点を持っている。これらの観察から起きてくる別の質問としては、血液疾患患者に不活化血小板を使用した場合に多くARDSが発症したことに対する説明可能な妥当な機序は何かということである。それはおそらく活性化された血小板と肺に存在する好中球によるARDS発症機序である。この機序についてはDr.Kueblerによって報告されており、その論文で彼は炎症性肺疾患におけるセレクチンと血小板の役割に注目している。この論文の中でどのように血小板が好中球を引き寄せて血管内皮細胞に繋ぎ止めているのか、また特に活性化した血小板はP-セレクチンを放出し、肺の中の好中球をトラップすることで炎症性様の反応を引き起こし、急性呼吸器障害やARDSのような臨床的な病態へと誘導するとされている。不活化処理された血小板が実際そのように働き、活性化した血小板の代わりをして好中球の蓄積と似たような状況へ誘導するのか興味深い。次の質問は不活化血小板が肺の炎症性疾患に関与するかどうかを評価するための動物モデルがあるかということであるが、そのような動物モデルは存在する。これらの動物モデルのひとつでは酸誘導性の急性肺傷害を引き起こし、この傷害は血小板を除くことによって阻止することができる。従ってこのような実験を計画することは可能であろう。つまり血小板を不活化血小板に置き換えた場合、肺において不活化血小板が好中球凝集を助けて蓄積させることができるかどうかを調べれば良い。ではこれらの知見により我々は不活化をどのように前進させることが出来るだろうか？その議論のためにいくつかの可能な選択肢ある。まず、はじめに

臨床試験を繰り返し、有害事象についてよりよい焦点を持てるかどうか、特にオリジナルのスタディで我々が見つけたことについて確認する。スタディは前方視的、無作為比較によるブラインド試験でなくてはならない。それから・・血小板の数を合わせることがひとつの条件である。有害事象、特に肺炎、ARDS、意識消失、低カルシウム血症といったGrade3や4のものをモニターしなくてはならない。そしてスタディのサイズは比較可能なもので、これらの有害事象を見落とさないようにしなくてはならない。

考慮の必要があるかもしれない別の選択肢は既存の臨床データの利用である。欧州からバイオビジランスネットワークまで利用可能なデータがあると言われている。そこでこれらのデータを利用するためには呼吸器系への有害事象を積極的に拾い上げるための適切な感受性を持つ必要があり、受動的なサーベイランスでは不十分であろう。こういった特殊な製剤における有害事象にすぐに気付くためには、スタディ（臨床試験で）は普通の血小板のコントロールを置く必要がある。そして最後に更なる選択肢として安全性のデータを把握するためのヨーロッパの既存の輸血データを使ったサーベイランスを作ることが挙げられる。それは今回我々が臨床試験の中で見た有害事象に関して重要な意味を持つだろう。

そこで血液製剤の不活化に対する現段階の我々の評価における考え方をまとめる。まずはじめに輸血後感染症のリスクを同定することであり、既に述べたように敗血症や感染症発生率を追跡することでこれは可能である。次に臨床試験による製剤の安全性と効果の評価を行うことと、有害事象発生率を定量的に収集して輸血感染症の発生率とを比較することである。その比較が好ましいものであれば不活化血小板を使用することを承認することができる。しかし、その処置と血小板に対する傷害に関する問題があれば、たとえば、予防的介入の代わりに治療的な介入とするなど、製剤の使用に制限を設けなくてはならないかもしれない。
最後にリスク対ベネフィット比が満足の行かないものであるとしたら、輸血後感染症のリスクが増大した場合や伝染病が蔓延した場合といった状況の時のみ不活化製剤の承認を考えるべきである。以上が不活化に関する我々の考えである。
有難うございました。

Dr. J. Vostal (FDA-CBER. Chief of Laboratory and Cellular Hematology in the division of hematology, the Office of Blood Research and Review)

So, this has to balance out against the risks that could come as a result of application of these processes to transfusion products, and these risks could include damage to the transfusion products, adverse events to the recipients of such products, also toxicity to processing personnel, because those people actually could come into contact with very high concentrations of the chemicals, and also the toxicity to the environment because if those chemicals are mutagenic or potentially carcinogenic there may be an issue about their disposal.

And, here you can see that the benefits are, the target for pathogen reduction is, the reduction of viruses, bacteria, and parasites, and especially the potential reduction of

emerging and unknown pathogens.

So, to think about what the benefits are, I have to review the data that was presented earlier by Dr. Dodd, and this is for the current risk from bacteria in transfusion products and this is very nicely documented in this paper published by the American Red Cross and Dr. Eder, and this is a very exciting study because it has such a large number of products tested, and it pretty much single handedly defines the contamination rate of untested products to be about 1 in 5,000 and also defines the septic transfusion rate at 1 in 75,000. So, this is for products that were actually tested and determined to be negative. And for fatalities the risk is 1 in 500,000.

Now, after a collection of this data, the American Red Cross reviewed their collection and testing procedures and found places to optimize it even more, and they think that by applying their diversion strategies and increasing the sampling volume for bacterial testing, they can reduce their septic rate by 70 percent, 75 percent, which could bring it down to 16 one in the 1 to 300,000 range.

So, the current level of transfusion product safety is achieved by testing and prevention. And testing has a very good risk-to-benefit ratio. It's performed on a sample of the product, testing does not damage the transfusion products, it does not present a toxicity risk to the patient because nothing is added to the transfusion product, and overall testing has made the blood supply very safe. So, the risk-benefit analysis is very favorable, and if you look at our little teeter-totter, the benefits significantly outweighs any type of risk that may be associated with testing.

Now, if you try to apply this type of an analysis to chemical or photochemical pathogen reduction, we put on this side benefits, and we have the target, and the target would be a reduction of the current viral risk, which is 1 to 150,000 and a reduction of bacterial septic risk, which is at 1 to 75,000. So, in order not to shift the risk from transfusion transmitted disease to some other adverse event, this side of the teeter-totter should be somewhere around also 1 to 75,000.

And, this is a relatively tall order because this next slide shows you the size of a study that will be required to assure that you're eliminating a risk of 1 to 75,000. And the size of that study to achieve 95 percent upper confidence limit would be over 200,000 patients. So, it's not likely that any sponsor or company will be able to achieve a

study of this size up front. So, more likely you're going to be able to see studies in the hundreds patient range. And, so, the strategy has been to conduct studies that will look at efficacy in some adverse events and hope that if the study does not demonstrate any adverse events, then it could be approved and sizes of this type of a population could be achieved by doing a postmarket study. So, what are our concerns about novel pathogen reduction methods? The pathogen reduction process creates a novel mixture of chemicals and biologic products that is infused intravenously to a wide range of patients of different ages and condition states of health. So, the concerns are that the pathogen reduction chemicals interact with nucleic acids, they are frequently mutagenic and frequently carcinogenic, and may require a long-term postmarket study to determine if there is a risk associated with carcinogenesis. An additional concern is the application of light energy which can damage cells and can certainly damage the products themselves, and then the chemicals are nonspecific in that they can also bind, once activated, to proteins, lipid and cell organelles. So, the damage or the potential damage caused by these chemicals can be widespread and may be difficult to detect with the current testing strategies that we have.

So, the strategies that we have for approval of products such as these is to go through the classical FDA pathway, and as we go through phase one study, starting with phase one in vitro study, and these study identify gross lesions to cell biochemistry, to cell morphology. In addition to that phase one you would have animal studies to evaluate toxicity, and earlier today and yesterday we heard about the pathogen reduction chemicals that have been tested, that have gone through this in vitro study process, and actually they are found to be relatively safe based on the outcomes of these studies. Because they had a

relatively safe profile, they progressed through to phase two clinical trials, which included radiolabeling studies in human volunteers to define the transfusion product kinetics. And, some of these studies actually indicated that there is a loss of the ability to circulate and decreased recovery in healthy human volunteers. That by itself does not actually indicate whether there's any additional loss of functional efficacy.

So, the next step after phase two study is to progress through phase three clinical studies, which specifically assess efficacy, will define a transfusion frequency of these transfusion products and identify any adverse events on toxicity associated with application of these products to a specific patient population. Then if the phase three clinical trial works out and the product gets approved and gets on the market, then to identify and follow any type of very low frequency adverse events in toxicity, phase four studies would need to be put in place so we could monitor the performance of these products.

Now, I wanted to talk about the Cerus S-59 treated apheresis platelets because this is the product gone the furthest along this development pathway and I think we can learn something from what we've seen out of the outcome of their phase three clinical study. So that as we heard earlier this study done by Cerus was called the SPRINT trial, and we heard a description of it earlier today, and it was a phase three randomized, controlled, double blind, noninferiority study. The objective of the study was to compare safety in hemostatic efficacy of photochemically treated platelets to conventional platelets. And the primarily endpoint of this study was the proportion of patients with grade two bleeding assessed by a standardized WHO scale. What I'm going to present to you are tables taken directly from this report. And, you

can see this table five here talks about proportion of platelets with grade two or higher bleeding, which was the specific primary endpoint. This was quite a large study, had 318 patients in the treated arm and 327 patients in the control arm. If you look at any grade two bleeding, both of these studies are equivalent to the proportion of patients that had a grade two bleeding. So, from that viewpoint the study was successful.

Now, the sponsors also broke out the bleeding by different bleeding sites. The only thing I would like to point out here is that in the mucocutaneous bleeding -- that's bleeding that's known to be dependent on the level of platelets or function of platelets -- it's not a statistical difference but 18 there's a trend toward being increased mucocutaneous bleeding in the treatment arm. Now, if you look at, the other thing I would like to point out to you, there's also a difference between bleeding in the respiratory organs, slightly higher, not statistically significant, but I think it's something that we should keep in mind because it may come up a little bit later. So, here's table six from the same paper, and this table looks at the platelet and red cell transfusion used during the study. If you look at the platelet transfusion, the total number of transfusions, platelet transfusion in the treatment arm was 2,678 as compared to 2,041, so, about a 30 percent increased use of platelets to support these patients; this is four patients with hematologic malignancies. Now, if you look at, you know, where did that number come from? You look at the mean number of transfusions per patients, that's higher, 8.4 versus 6.2. If you look at the mean interval between transfusions, as the shorter interval, it's 1.9 versus 2.4 days. You can also look at the dose that these patients received, and this may be part of the problem that the processing of the

platelets during the pathogen reduction treatment uses up some of the platelets and so the dose that's actually going into the patients is lower than in the control arm. You can see also here that the percentage of doses that were less than three times ten to the eleventh, which is the standard platelet dose, the percentage in the treatment arm is 20 percent of the patients received less than a standard dose versus 12 percent of the patients in the control arm. The additional thing that should be pointed out is the use of red cells in this trial, and although it's not statistically different, there's a trend toward a higher use of red cells in the arm that's fully supported by the pathogen-reduced platelets, about a half the a unit difference between a treatment arm and control arm. So, on table seven in this paper, the authors summarized the platelet responses following platelet transfusions. And here we're looking at the platelet count and you can see the starting platelet count in those patients was equivalent between a control and a test arm. And if you look at the one-hour posttransfusion, the platelet count in the treatment arm is about 37,000 versus about 50,000¥in the control arm, so already a significant decrease. If you look at specifically the platelet increment, you're going from 34 in the control arm to about 21,000 in the treatment arm, and if you look at the count increment, you also see a decrease. And the same results or same trend is observed in the 24-hour CCI or that 24-hour evaluation, and you can see there's significant differences in the platelet count, in the count increment and also in the CCI. So, based on these results it appeared that the patients are receiving the treatment, a treated product could have been underdosed with a platelet product. Table eight from this paper talks about refractoriness to platelet transfusions, and refractoriness in this study was defined as two

episodes, two consecutive platelet transfusions with a one-hour CCI count of less than 5,000. And, the treatment arm, you can compare the treatment arm to any refractory episode that was examined. It was 21 percent in the treatment arm versus 7 percent in the control arm. The following line would be that any transfusion with CCI less than 5,000, we have a 27 percent versus 12 percent in the control arm. So, it appears that there's significantly more refractory patients that are transfused by the treated platelet.

Now, the interesting thing in this observation are these, if you look at immunologic refractoriness, there is actually no difference between the treatment arm and the control arm so the refractoriness that we see, the overall refractoriness is probably due to cell damage and not necessarily due to an immunological alteration.

So, this slide summarizes the results of the hemostatic effectiveness from the SPRINT clinical trial. The trial itself met the primarily endpoint of proportion of patients with grade two bleeding. However, it failed a number of other indicators of platelet efficacy, for example, it increased platelet utilization by 30 percent, it decreased the time between transfusions, decreased posttransfusion platelet count response, increased the number of platelet refractory patients and also increased a trend towards a higher red blood cell usage.

So, if you take all these together, they could reflect some potential adverse effects. For example, if you have increased usage of transfusion products, you could be mediating an increased frequency of transfusion-transmitted diseases, particularly if you are looking at red blood cells that have not been treated by this product. And also the 30 percent increase in platelet use and the increase in red blood cell use may eventually have a negative impact on the blood supply.

Now, this study was published in several papers. The one I just went over looked at the efficacy of the platelets.

The second paper that came out looked at the safety of these products in the same trial, so this is looking at the adverse events in the SPRINT trial published by Dr. Snyder and colleagues and was published in Transfusion in 2005.

Now, once again I'm just going to highlight some of the tables that are published in this paper. And, I think the most telling one is table five, which summarizes the adverse events that are different between the treatment groups and these are statistically significant differences between the treatment group and the control arm of the study. And you can see there's actually 11 cases or 11 types of adverse events that were statistically different between the treatment and the control arm. In each case the difference went against the treatment arm. And, so, we have increased number of petechiae, increased fecal occult blood positive, increased dermatitis, increased rash, pleuritic pain, muscle cramps, pneumonitis, mucosal hemorrhage and acute respiratory distress syndrome.

So, out of these adverse events there were also events that were graded as grade three or four so that means clinically significant, clinically serious, and these four adverse events were hypocalcemia, syncope, pneumonitis and again acute respiratory distress syndrome. It's interesting to point out that in the control arm these significant adverse events actually don't show up. For example, for ARDS there's 5 cases out of 318 patients of ARDS and none in the control arm. Also, if you look at syncope, you have 6 cases in the treatment arm and no cases in the control arm. In hypocalcemia, over 20 cases in the treatment arm and only 6 in the control arm.

So, in this paper the sponsor actually claimed that there may have been an issue in identifying ARDS in some of the patients that were coded as having ARDS and so they went back and reanalyzed the data with a blinded group of experts to see if they could come up with different results. And those experts looked at a number of different respiratory events but in the end, after the reanalysis, the ARDS was still present with 12 cases in the treatment arm and 5 cases in the control arm, a loss of statistical significance that we saw initially but the issue of ARDS or some kind of acute lung problem did not go away.

So, here's a summary of the SPRINT adverse events data. This is actually a typo. It should be nine types of adverse events significantly different between the treatment and the control platelets, and they all went against the treatment platelets. Four types of these adverse events are clinical grade three and four and the organ systems involved here are the respiratory, cardiovascular system, dermatologic system and the parathyroid-renal system possibly based on the hypocalcemia.

So, if you look at the risks that could be associated with the use of these platelets, it appears that 1 in about 60 patients supported by treated platelets could have grade three or grade four adverse events. So, if you put this on the teeter-totter, you have on this side the risks, documented risks from a prospective blinded clinical trial of 1 per 60 adverse events and you're stacked up against trying to reduce a risk of 1 in 150,000 or 1 in 75,000. So, based on this type of analysis, it's difficult to see how this type of risk would be able to justify general use of these products to offset a bacterial and viral risk Now, one of the important concepts in pathogen reduction is the ability or the potential to prevent unknown and emerging pathogen transfusion-transmitted diseases. And pathogen reduction may have a favorable risk-

to-benefit ratio if the pathogen is widespread and has a high mortality rate. There may be populations that more susceptible to the new or actually current pathogen, and pathogen reduction chemical risk may be offset in this type of a group. However, the use of pathogen reduction products in the general population in anticipation of having an unknown pathogen occur years from now is not justified by the current risk-benefit profile.

Now, as many studies do, the SPRINT study actually generated more questions than it answered. Some of these questions I'm going to sort of try to go through right here. For example, one question can be, why did the ARDS adverse events not show up in the phase one or phase two testing? Well, the answer to this is not really clear. But, there are differences between the earlier studies and the phase three SPRINT clinical trial. For example, the phase two clinical studies were small. They only used 20 to 24 volunteers and only used a small volume of treated cells that were infused into these volunteers. The volunteers were healthy and ARDS may develop only in a specific clinical situation. Finally, the animal toxicity studies were also done only in healthy animals so the specific clinical situation may not have been reproduced in those types of animals. Another question that could come up from these observations is, is there a plausible mechanism that can explain why ARDS developed with the treated platelets transfused into highly complex hematology patients? And the answer here is possibly yes. There is a plausible mechanism that involves activated platelets and a recruitment of neutrophils to lungs. And this plausible mechanism, that was published by Dr. Kuebler, in a summary that looked at selectins and the emerging role of platelets in inflammatory lung disease. And this body of literature talked about how platelets can actually recruit and

tether neutrophils to endothelial cells and in particular in activated platelets they're expressing P-selectin and with trapping of these neutrophils in the lungs may set up an inflammatory-type response and lead to clinical situations such as acute lung injury and ARDS. So, it would be interesting to see if pathogen treated platelets could actually play a role or replace these activated platelets and also lead to the similar type of neutraphil accumulation.

So, the next question could be, are there animal models to evaluate whether treated platelets can participate in lung inflammatory disease? And the answer is yes, there are animal models that can be used. One of these animal models talks about acid-induced acute lung injury, and this injury can be blocked by removing the platelets, so it would be possible to set up an experiment like this. This is done where you could replace protein platelets with treated platelets to see if those treated plates could support neutraphil aggregation and accumulation in the lungs.

So, with these observations how can we move forward with pathogen reduction? Well, there are several options available for discussion. First of all, we would repeat the clinical trial and see if we can have a better focus on adverse events, particularly the ones that we saw in the original study. The study should be prospective, randomized, blinded, with an active control. It should have a -- well, this is up to discussion but one aspect would be to adjust the dose of treated platelets to be equivalent to the conventional platelets. The trial should actively monitor adverse events, particularly the ones that were grade three and grade four, such as pneumonitis, ARDS and syncope and hypocalcemia. And the size of the study should be comparable to the original study so we don't lose out any sensitivity to detect those adverse events.

Another option that could be discussed is to utilize existing clinical data. There is data that we heard about that's available from Europe through the
biovigilance networks. Now, to be able to use this data we'll need to have adequate sensitivity to detect respiratory adverse events and passive surveillance may not be sufficient to be able to do this. And, in order to be able to discern the adverse events that are specific for these types of products, those studies should have a control arm of conventional platelets.

And finally there's an additional option, that is to design an active surveillance using existing transfusion data from Europe to capture appropriate safety data. That will be relevant to the observed adverse events that we saw in the clinical trial.

So, to summarize our current thinking on evaluation of pathogen reduction for transfusion products, the initial step would be to identify the transfusion-transmitted disease risk, and this can be done, as we talked about, by following septic rates or transmission rates. Then the next step would be to evaluate transfusion product safety and efficacy with preclinical and clinical trials and to get a
quantitation on the adverse event rate and then do a comparison between the adverse event rate and the transfusion-transmitted risk. If the comparison is favorable, we would be able to approve the PR-treated platelets for use; however, if there are problems with the treatment and some injury to the platelets, there may be a limitation to the use of those products, for example, they may be used only for therapeutic interventions instead of prophylactic interventions.

And, finally, if the risk-benefit is not favorable you can consider approval of these products only for situations where the transfusion-

transmitted disease risk goes up, and this could be in situations with an emerging pathogen epidemic. So those are our thoughts about pathogen reduction and I thank you for your attention.