

フランスにおける輸血および血漿分画に関する組織構造と関連規制

著者： Françoise Rossi

所属： LFB、レ・ジュリス（フランス）（Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies, Les Ulis, France）

問い合わせ先： Françoise Rossi. Laboratoire du Fractionnement et des Biotechnologies, 3 avenue des Tropiques, BP 40305, 91958 Courtaboeuf Cedex, France. Email: rossi@lfb.fr.

要旨：

フランスにおける輸血事業と血漿分画事業は、自らの意思による無償献血に依拠してきた歴史と深くつながっており、保管の難しい血液成分および安定性の高い血漿分画製剤の供給体制も、無償献血を基盤としている。1993年以降、血液および医薬品に関する3つの法律が一体となり施行されており、それによって関連機関の業務が分割され、製造事業と規制監督機関のやるべきことが明確に区分されている。すなわち、血液事業の運営機関として、フランス血液公社(Etablissement Francais du Sang=EFS)、血漿分画事業者として、血漿分画およびバイオテクノロジー研究所(Laboratoire francais du Fractionnement et des Biotechnologies = LFB)、規制監督機関として、医薬品および健康・医療関連製品の安全性のためのフランス政府機関(the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products = ANSM)の3つに分割されている。LFBは、EFSにより採取された血漿から血漿分画製剤を製造する業務を認可されており、フランスの患者の需要に対応することを最優先に活動している。

1989年以降、EUは安定した製剤のための規制の枠組みを構築しており、その規制の対象となるのはヒトの血液または血漿に由来する医薬品とみなされる製剤である。欧州の多くの行政機関や規制機関が、血液およびヒト血漿由来の医薬品の品質、生物学的安全性、臨床的安全性および有効性についての監督を行っている。種々のガイドライン、研究報告、規範（GXPまたは血液の取扱いに関する規範（good blood practices））やその他の規制文書によって、事業者側のそれらの要求事項に対する適合が促されると同時に、彼らの製造業務の改善によって、規制側が新たな技術（イノベーション）に適応していく。

フランスは、多くの法律または規制文書によりこれらの要求事項を施行しており、文書の多くはEUの法律を取り入れている。フランスにおいて、血液事業と血漿分画事業は独占

的な政府の監督機関によって規制されているが、その一方で欧州医薬品庁（EMA）は血液および血液成分の規制監督責任を有してはいない。ドナーの安全性と保護については、依然としてヨーロッパの事業者と国際的な事業者が対等に協力して実施している。欧州委員会は、同様の規制をヒト由来の物質に対して一律に適用する検討を開始しており、さらに人体や肉体の保護強化とヨーロッパで製造される血漿の適切な供給の促進のため、血液に関する指令の改訂によって、(分画用血漿も含めた)自由意思による無償献血(VNRD)の定義が、時代に即したものとなる可能性もある。

導入：

血液および血液成分(全血液、赤血球、血小板、輸血用血漿)は、多くの人の医療需要を満たすものであるため、WHOにより“必須医薬品”に分類されている⁽¹⁾。公衆衛生との関連性、有効性と安全性のエビデンス、相対的な費用対効果などの観点から、必須医薬品は医療制度の運営において常に入手できる必要があり、いかなるときも、十分な量が、適切な剤型で、品質が担保され、適切な情報とともに、個人や共同体のどちらでも適正な価格で入手できる必要がある。

毎年、何百万人もの患者がQOLの改善や生存のために全血液や血液成分の輸血、あるいは血漿由来製剤の投与を受けている。2012年のEU加盟国の報告によると、1,350以上の血液機関により2,000万件以上の全血液および血液成分（赤血球、血漿および血小板）の採取が行われており、その他の献血も数百万件に上る。フランスでは、50万人が毎年血液製剤による治療を受けている。

献血と血漿由来製剤(PDMPs)

血漿由来製剤(PDMPs)の出発原料である分画用血漿(Plasma for Fractionation = PfF)は、二通りの献血によって得られる。すなわち、献血された全血液から回収する方法と、アフレーシス(成分献血)によって直接採取する方法である。アフレーシスによって得られた血漿は、輸血用として用いられるか、またはPDMPsを製造するための出発原料として医薬品製造に用いられる。

図1は LFBが加盟している国際血漿分画協会(IPFA)が作成した“血漿のサプライチェーン”を表した図である。

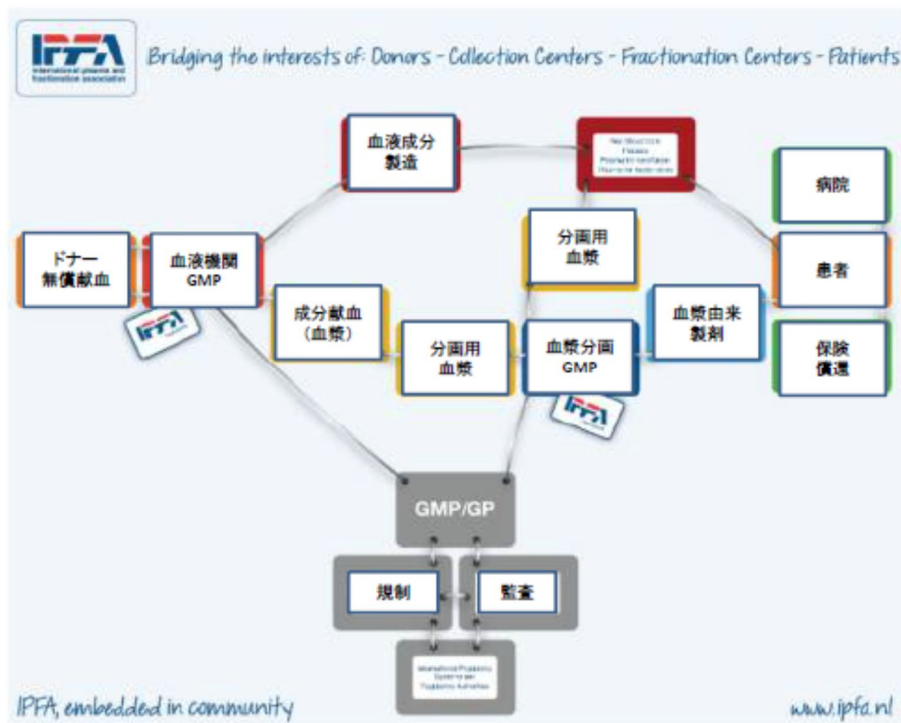


図 1 : IPFAの血漿サプライチェーン (IPFA=International Plasma Fractionation Association)

現在入手可能なあらゆるPDMPsのうち、第VIII凝固因子、第IX凝固因子、免疫グロブリン、抗D IgG、抗破傷風 IgG、抗狂犬病 IgGは、WHOの“必須医薬品”リストに記載されている⁽²⁾。血漿分画製剤の原料として代替資源が利用できないため、PDMPsは極めて高い付加価値をもっているが、いくつかの血漿タンパクには、遺伝子組み換えによって製造されているものもある（凝固因子など）。

フランスの輸血および血漿分画に関する組織

関連法

血友病患者ならびにその他の患者において、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)やC型肝炎ウイルス(HCV)の感染が起こったことにより、1992年にフランス保健省は輸血体制の組織再編を発表し、輸血および医薬品の安全に関する法令Law 93-5 (1993年1月4日発)を制定した⁽³⁾。この法により、フランスの輸血関連機関と関連規則は抜本的に再組織化され、独立した規制官庁が認可を受けた事業者から分離された。

この法律によって、まず国立および地方の血液センターの再組織化が実施され、2つの異なる事業主体を構築することによって輸血事業と血漿分画事業が分離された。フランス血液機関(AFS, Agence Francaise du Sang)が、新たに設置された地域ごとの輸血事業組織とともに、規制および輸血事業の統一的な国家機関となった。それと並行して、リール(Lille)、リヨン(Lyon)、ボルドー(Bordeaux)、ストラ

スブル(Strasbourg)、モンペリエ(Monpellier)、およびレ・ジュリス(Les Ulis)の血液センターの血漿分画事業は、新たな“公益法人(“Groupement d’Intérêt Public”)”であるLFBに統合された。この法律には、フランス血液機関が収集した血液および血液成分から血漿由来製剤(PDMPs)を製造できるのは、唯一LFBだけであると記述されている⁽⁴⁾。同時期に、独立した規制官庁であるフランス医薬品庁(“Agence du Médicament”)が設置された。

また、この法律によって献血および保管の難しい血液製剤についての倫理的原則が定められている。その原則とは、“輸血は患者の利益のため、善意と匿名による贈与という倫理的原則に基づき、その行為による利益を得ることなく、本法律の定める条件のもと行われるものとする。”というものである⁽⁵⁾。また、ドナーの同意によってのみ採血を行うことができる。

またこの法律によって、輸血の安全性を向上させ、献血業務と患者に発現する輸血副反応のモニタリングのための国家的なネットワークの構築と実施を可能とするため、輸血を行う施設による“輸血業務規範(Good Transfusion Practice)”の策定と採用が後押しされた。ファーマコビジランス(医薬品の安全性監視制度: Pharmacovigilance)を輸血用血液製剤に適用した“ヘモビジランス(Haemovigilance)”という言葉もこのときに作り出された。フランスは、欧州においてヘモビジランスの先駆者のひとつであり⁽⁶⁾、血液製剤の品質を保証するための重要な制度のひとつである報告義務制度がこの法律によって最初にフランスに導入された。1998年11月に、ルクセンブルグ、ベルギー、オランダ、ポルトガル、スイス、フランスの間でヨーロッパヘモビジランスネットワーク(European Haemovigilance Network = EHN)が設立され、この組織は2009年に国際ヘモビジランスネットワーク(International Haemovigilance Network = IHN)へと発展した。さらに、1995年5月6日に発布されたフランス行政指令 95-566 (the Decree 95-566)⁽⁷⁾によって、血漿由来製剤(PDMPs)そのものや、それらのトレーサビリティおよび販売数量に関するファーマコビジランスの体制が構築された。

“国民健康度調査、およびヒトへの使用を目的とした製品の安全性監督の強化に関する”二つ目の法律Law 98-535 (1998年7月1日発)によって、輸血のための公的サービスの組織再編が行われ、監督官庁は“Agence du Médicament”から、“健康・医療関連製品の衛生と安全性に関するフランス保健衛生機関(Health Safety French Agency for Sanitary Safety of Health Products = AFSSaPS)”に変更され、現在では一元的な監督体制となった⁽⁸⁾。

この法にしたがってフランス血液庁(French Blood Agency)が再編されることにより、それまで血液庁のもとに編成されていた業務の分割が可能となり、単一の輸血事業機関が設立されることとなった。その機関がフランス血液機関(Établissement Français du Sang = EFS)であり、これが実務を担当する一方で、規制及び基準に関する業務はAFSSaPSへと移管された。この分割に従いEFSの業務は以下のものとなった。ひとつは、フランス領土内における血液および血漿の独占的調達、具体的には血液製剤の製造、生物学に基づく献血資格の付与、血液製剤の配送業務等である。その他、保管の難しい血液製剤を使用する施設の提供、公的な輸血サービスの品質保証、血液製剤の国内自給の保証などもEFSの業務となった。さらにEFSは、輸血に関する各業務(サンプリング、製剤化、品質維持、配送、輸送等)を規定する輸血業務標準(Good Transfusion Practices = GTP)に従って分画用血漿(PfF)を製造し、LFBが血漿分画製剤を製造するために使用する血漿として独占的に供給することとな

った。

その後、2016年に制定された業務規範のガイドライン(the Good Practice Guidelines = GPG⁽⁹⁾)に関する新たな指令により、欧州の血液機関が品質管理システムを実施する場合には、このガイドラインに記載されている標準および仕様をすべて採用することが義務付けられた。

EFSは国全体を統括する一つの本部と、15の地方機関(そのうち12箇所はフランス本国、3箇所は海外領土にある) で構成されている。2016年の実績は、9,730の協力機関と共同で1,697,460人のドナーから血液または血漿を採取し、4箇所の製造機能を持つセンターで製剤化と検査を行い、フランスの1,500以上の医療機関(病院、診療所等) に血液製剤を供給している。EFSはフランス全土に132の常設の血液センターをもち、さらに毎年40,000回以上の車両による献血を実施している。EFSでは全血液、血漿、血小板の3種類の献血が実施されており、血漿として採取されるものはほとんどが成分献血(アフェレーシス) によるものである。採取された血漿の90%は血漿由来製剤(PDMPs)の製造に使用され、残りの10%が“治療用”として輸血される。

EFSとは別に、戦時中に医療の需要、特に血液の需要に応えるために設立された組織が現在も残っており、それが軍の血液センター(Centre de Transfusion Sanguine des Armées = CTSA)で、EFSからは独立しており軍の利用に特化した組織である。2005年にCTSAとEFS間で協定が締結され、献血業務を一元化し、軍の拠点における献血ではCTSAの業務が優先されることとなった。CTSAが採取および製剤化した血液は、国外での軍事活動や軍関連病院で使用される。

AFSSaPSの設立に加えて、衛生維持のための国家委員会(National Committee of Sanitary Security = CNSS)や、保健調査研究所(Institute of Health Surveillance = InVS)、国立血液研究所(National Institute of Blood Transfusion = INTS)などの付帯機関がLaw 98-535によって構築された。

(I) CNSS は国民の健康に影響を与える可能性のある事象の分析に対して責任を負い、活用可能な情報を処理し、InVS と AFSSaPS の科学的指針の総括を行う。

(II) InVS はリファレンスセンターとしての役割を持ち、国民の健康状態について定期的な調査を行う。InVS は公的機関であり、保健省の監督下におかれ、公衆衛生分野のすべての領域における調査、市販後監視(vigilance)、警戒情報に関する業務を保健省とともに行う。InVS は、近年の健康状態の悪化により明らかとなってきた課題や、新たに出現するリスクに対応するため、公衆衛生に関する法律 Law 2004-806 (2004年8月10日発布)に基づき、その役割が強化されてきている。

(III) INTS のリファレンス(照会先)としての業務は、輸血の安全性の向上、リスクの予防、技術的および科学的な進歩に対して輸血業務を順応させるという観点からの、研究と研修である。また要請に応じて、保健省およびその他の政府機関(公衆衛生、AIDs 調査や HTA

等)に対して、関連分野の輸血事業に関するあらゆる情報を提供する責任を有する(11)。2017年の5月、輸血に関する上級委員会が招集され、INTSの業務の再配置についての計画が検討されている。

2006年2月1日、“公衆衛生規則(Public Health Code)の規制条項の修正を伴う、EFSおよびヘモビザンスに関する”フランス行政指令 2006-99 (the French Decree 2006-99)により、特にヘモビザンスの手順が明文化され強化された。2012年5月1日、“医薬品および健康・医療関連製品の安全性強化に関する”フランス法 the Law 2011-2012 (2011年12月29日発令)⁽¹²⁾により、AFSSaPSが“医薬品および健康関連製品の安全性のための政府機関(National Agency for the Safety of Medicines and Health Products = ANSM)に変更されたが、その際AFSSaPSの目的、権利および義務はANSMに継承された。これによって、ANSMは新たな目的、権力を付与され、その権限はAFSSaPSよりも強化された。現在はANSMがすべての健康・医療関連製品を担当している。さらに、この法によりANSMには透明性(意思決定の過程の業務のトレーサビリティ、会議の記録、少数派意見を含む議事録の公表等)、ANSMの業務に関与する専門家の独立性(利害関係の開示、倫理委員会等)、あらゆる関係者(医療の専門家、患者、一般大衆)に対する情報の共有が新たに義務付けられた。ANSMは保健省監督下の公的機関であり、公的サービスに対する対価として割り当てられる国からの交付金により運営され、2015年の予算額は1億1,500万ユーロであった。ANSMは長官と理事会が主導し、長官は上院の負託を受け、上院の代理としてヒトおよび動物の健康の保護、およびそれらの健康に関する決定に関して権力を行使する。長官はまた、ANSMの組織、運営、通常の業務に関する執行責任者でもあり、その機関を代表して決定を行う。

フランスの血漿由来製剤(PDMPs)市場におけるLFBの特別な役割

LFBは医療産業分野の製造業者のひとつである。血漿由来製剤(PDMPs)のフランス国内市場におけるリーダーであり、大部分を公的資本が占める公開有限責任会社で、主要な株主は国である。LFBは、フランス法 Law 2009-879 (2009年7月21日発)の第77項に基づき、公衆衛生上の目標を達成する使命がある。第77項は、公衆衛生規則(the Code of Public Health)のL5124-14を修正した条項であり、いかのように記述されている。すなわちLFBは、“EFSが収集した血液または血液成分から得られる血漿を優先的に分画し、特に稀少疾患の治療用途を中心とした国内の需要を充足させ、血漿より得られる製剤をフランス領内に優先的に配送する”⁽¹³⁾と定義されている。LFBはEFSがフランス領内で無償献血により集めた血漿を独占的に入手できることと引き換えに、年間50万人以上のフランス国内の患者の治療に必要とされる需要を優先する。このような国内の使命により、LFBは23品目の製品ラインナップ(portfolios)を揃える最大の分画業者のひとつとなっている⁽¹⁴⁾。

また、LFBはフランス国外への血漿由来製剤の供給のために、EFSから供給される血漿以外の血漿を分画することも許可されており、現在40以上の国でLFBの製剤が販売されている。さらに、LFBは他国に対して分画受託業務を行うことも許可されている。

LFBは現在、5箇所のバイオプラントで約2,000人を雇用しており、それらのバイオプラントのうち4箇所はフランス国内にあり、2箇所はレ・ジュリス(Les Ulis)、1箇所はリール(Lille)、1箇所はアレス(Alès)にある。リールとレ・ジュリスへの主要な投資に加えて、将来的には北フランスのアラス(Arras)に製造拠点を加えることで、LFBは製造能力を3倍に引き上げる予定である。

LFBは一方で、血液製剤を代替可能な医薬品の研究と製造活動を行っている。5億240万ユーロの売り上げのうち、18%を研究開発に投資している。売り上げの30%は海外事業から得られており、海外事業は直近の5年間で90%以上の売上増となっている。血漿由来製剤に加えて、LFBは生物学的製剤(biopharmaceutical)において特殊かつ将来有望な2つの領域で実績のある数少ない製造業者の一つである。その2つの領域とは、LFBの関係会社である(重要先端技術開発政策の成果の一つである)Cell for Cureが行っている (I) 医療用組み換えタンパク質およびモノクローナル抗体の開発、および(II) 先端医療用医薬品(細胞療法用および遺伝子治療用)の製造である。

LFBは、国際的な開発業務においては取引先と提携しており、ベルギー、ドイツ、スペイン、英国、ブラジル、メキシコ、米国においては子会社を持っている。

EUにおける血液および血液製剤の管理に関する規則

ヨーロッパの血液および血液製剤に関する規制は、“ヒトの血液および血液成分の採取、検査、製剤化処理、保管および配送における品質と安全性の基準の制定およびDirective 2001/83/ECの修正”に関する欧州議会および欧州委員会による指令 Directive 2002/98/EC (2003年1月27日発)⁽¹⁵⁾と、それを継承する3つの付帯指令(daughter directives)に分けられる。すなわち、“血液および血液成分に対する新たな技術的要求事項の採用”に関する指令Directive 2004/33/EC⁽¹⁶⁾、“有害副反応および有害事象の報告とトレーサビリティについての新たな要求事項の設定”に関する指令 Directive 2005/61/EC⁽¹⁷⁾、および“血液機関の品質管理システムに対する地域ごとの標準および仕様”に関する指令 Directive 2005/62/EC⁽¹⁸⁾の3つの指令である。この規制は、EU内の品質および血液の安全性対策において共通の基盤を成すものであり、EU域内で医療を受けるすべての住民に対して保証されるものである。ただし、加盟国は独自により厳格な要求事項を制定あるいは継続してもよい。これらの指令は、献血に参加する資格、献血業務、採取された血液(成分)の生物学的適格性、血液および製剤の輸送に関して、一連の規定を与えるものである。

欧州指令 Directive 2002/98/ECの第20条により、自らの意思による無償献血が推奨されている。この指令では“ヘモビジランス(haemovigilance)”についても定義されており、その定義は、製剤の投与を受ける患者またはドナーにおける、重篤な有害反応または有害事象あるいは予期せぬ事象または反応、およびドナーの疫学的な追跡調査(follow-up)に関する、一連の系統立てられた調査手順とされている。同指令の第5章においては、ヘモビジランス(トレーサビリティ、文書化、重篤な有害事象および有害反応についての報告)についての要求事項が記述されている。この指令により各国の報告制度の範囲は、輸血業務のサプライチェーンにおける重大な事故や、献血ドナーにおける重篤な有害反応も包含するように拡大された。

ファーマコビジランス(pharmacovigilance)については、EU指令 Directive 2010/84/EU⁽¹⁹⁾およびEU規則 Regulation 1235/2010⁽²⁰⁾によって規制されており、本規則は、医薬品の安全性に関する課題に対するEUの決定の根拠となり、EU域内のすべての医薬品に対して規制の適用を保証することを目的としている。本EU指令は、ファーマコビジランスの業務規範(Good Pharmacovigilance Practices = GPV)について定めている。

EU指令は、2004年から2007年の期間で、立法および行政施策により、各国の法に移行されている。

EUにおける医薬品を管理する規則

規制の状況：ヒト用医薬品に対する技術的要求事項に対する規制調和国際委員会(ICH)

ICHにおいて、世界的に薬事規制を調和(統一化)させるため、規制官庁と製薬事業者団体が協力して医薬品の登録における科学的および技術的な側面について検討を行っている。ICHは、品質(Q)、安全性(S)、有効性(E)、複合領域(M)について取り組むためのガイドラインを定めており、各国ごとの指針の参考とされている。ヨーロッパ(European Commission)、日本(HMLV, JPMA)、米国(FDA/PhRMA)、カナダ(Health Canada)、スイス(Swissmedic)、ブラジル(ANVISA)、韓国(MFDS)、中国(CFDA)、および産業界の代表者(Bio, EPFIA, IGBA, WSM)がそれぞれの組織を代表してICHに参加している。これらのICHガイドラインのうち、ICH-M4が各国の合意に基づき発行され、医薬品の販売承認(Marketing Authorization = MA)を申請する際には、医薬品の品質、安全性および有効性に関する情報を、共通の書式(Common Technical Document = CTD)に取りまとめることとされている。(図2)

欧州委員会

欧州委員会では、ヒト用医薬品に関する法体系であるEudralexにより、医薬品の販売承認(MA)のための規則を定めている。第1巻⁽²¹⁾は医薬品に関する法律(EU指令およびEU規則)に割かれているのに対し、第2巻⁽²²⁾は申請者への通達であり、第2巻Aは手続きについての規則、第2巻Bは販売承認申請書類(MAA dossier)の説明と内容、第2巻Cは手続きおよび規制における要求事項に関するガイドラインである。第3巻はEUの規制当局が発行しているすべてのガイドラインを引用している。

欧州指令 Directive 89/381⁽²³⁾において、血液および血漿から製造される保管可能な血液製剤(要するにPDMPs)は“医薬品”となる、と記述されている。欧州指令 Directive 75/318により定められ、後にDirective 91/507(さらにDirective 2001/83/EC)により修正が行われ、これらの血液製剤は現在では販売承認手続きの対象となり、品質、安全性、有効性の基準を満たす必要がある。ただし、血液および血液成分(保管の難しい製剤)はこの指令の範囲には含まれない。

他の医薬品と同様、血漿由来製剤(PDMP)の販売承認申請は、ICHの定める手順と文書に関する要求事項に従わねばならない。EU向けに調整されたCTDを、文書の構造上特徴的な部分と合わ

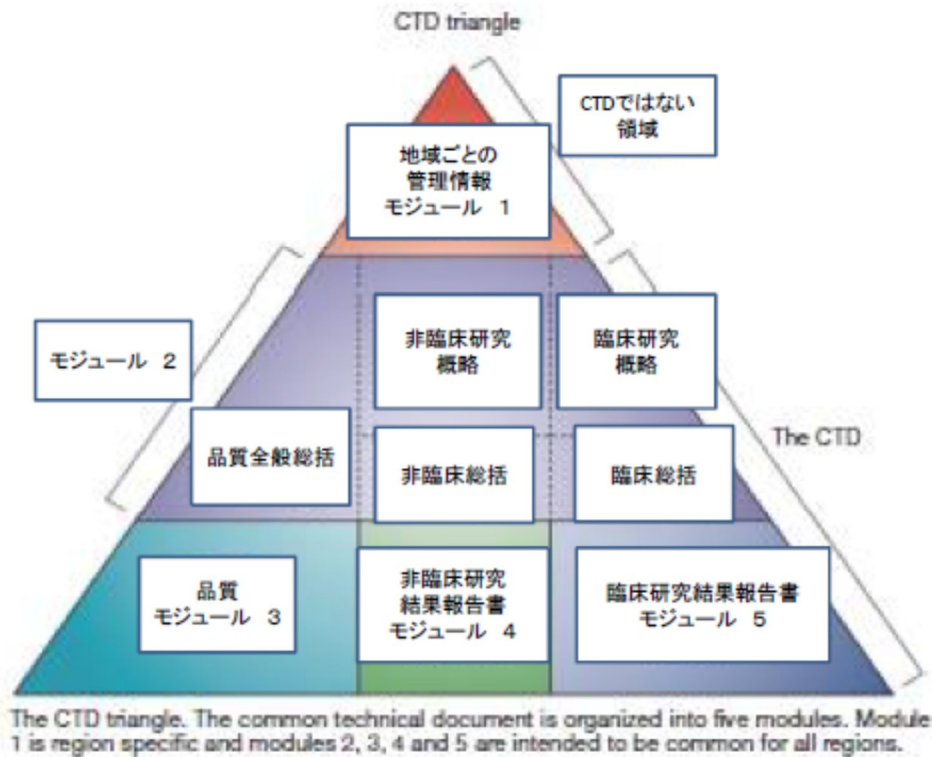
せて図2に示す。

医薬品の品質に関する欧州理事会(EDQM)

EDQMは、欧州評議会(Council of Europe)の理事会の一つである。EDQMは、他の医薬品と同様、血液および成分製剤、血漿由来製剤の品質および安全性に直接的に関係している。欧州薬局方(European Pharmacopeia)⁽²⁴⁾ に対する責任を担っている部門は重要部門のひとつであり、欧州薬局方は医薬品の品質管理における一元化されたリファレンス(標準仕様)として機能している。薬局方に記載の文献や公式標準が、医薬品の開発、製造、販売のプロセスにおける品質管理に対し、法的および科学的な基盤となる。上記の文献や標準は、製品としての医薬品、製造に使用される原料、合成や製造の過程で生じる中間体の、定性的および定量的な組成あるいは実施される検査に関するものである。EUの加盟国において医薬品を販売するためには、それらの医薬品および/または医薬品として使用される物質に関するあらゆる工程が、上記の品質基準を満たさねばならない。

ヒト用医薬品または動物用医薬品に関する欧州指令 Directive 2001/83/EC(ヒト用)および2001/82/EC(動物用)により、販売承認を申請する際は欧州薬局方に適合せねばならないことが強調されている。フランスにおいては、フランス薬局方が法律Law 2009-594(2009年5月27日発)のL5112-1条項を満たし、海外の薬局方の記載事項も包含している。

図2 : ICH-CTDの書式



CTDは5つのモジュール（章）を構成し、モジュール1は地域特有であり、モジュール2～5は、すべての地域で共通となるよう意図されている。

欧州議会および欧州委員会による欧州指令 Directive 2012/26/ECにより、指令 Directive 2001/83/ECのファーマコビジランスに関する部分が修正された。指令により、欧州医薬品庁(EMA)内にファーマコビジランスのリスクアセスメントのための委員会(PRAC)が設置され、組織が強化された。

規制の状況：ANSM

すでに述べているように、ANSMは医薬品、医療機器、体外診断薬、保管の難しい血液製剤を含む生物製剤や、細胞療法または遺伝子治療用製品、臓器、生体組織、医療用の細胞、微生物および毒物、医療補助材料、母乳および殺菌剤、化粧品、タナー用材料、原材料などの健康・医療関連製品の安全性、有効性、品質の評価を、販売承認申請の前段階や承認後に行っており、治験もこれに含まれる。

ANSMは、血液製剤を含むフランス国内の健康・医療関連製品の輸入、検査、製造、製剤化、輸出、卸、包装、保管、取扱、市販、広告およびサービスの提供に関する法律および規則の実施保証に対してすべての責任を負っている。ANSMは国家の名のもとに安全性に関する決定を下し、公衆衛生の保全と健康・医療関連製品の安全な使用を保証するために権力を行使する。（例えば、ある製品またはある活動の禁止、停止、制限措置など）

ANSMの組織に関する政府決定 Decision DG 2012-237(2012年9月24日発)により、工業製品部(Métiers and Product Departments)が関与する部門横断的業務が導入された。具体的には、販売承認申請の審査を実施する際、外部の専門家の作業部会の支援を受けた専属の製品部門が、評価部(Evaluation Dept.)と共同で審査を行う。承認前および市販後の安全性に関する調査の連携を強化するため、承認審査は調査部(Surveillance Dept.)、監査部(Inspection Dept.)、管理部(Control Dept.)も参加して行われる。

血液、血液製剤、および血漿由来製剤(PDMPs)は、医療機器や検出キットと同じく、腫瘍、血液、移植、腎臓、細胞医療用製品、保管の難しい細胞組織および血液製剤、を担当する部門により審査される。審査対象が血液および血液製剤の場合は、“保管の難しい血液製剤および献血ドナー”の専門家作業部会による支援を受け、対象が血漿由来製剤の場合は、製剤による治療の対象となる分野によって、異なる作業部会(例えば、腫瘍、血液、中枢、あるいはウイルス性感染症に関する作業部会など)の支援を受ける。血液製剤および血漿由来製剤のどちらのタイプの製品でも、“健康・医療関連製品におけるウイルスおよび微生物的安全性”についての作業部会の審査を受ける。

血液または血液成分製剤は審査の後、ANSMが承認品目を決定してリスト化し、不安定な製剤の特徴とともにフランス共和国官報により公表される。血漿由来製剤の場合、国ごとの相互認定手続きであればフランスでの販売を承認し、でなければ地域ごとの承認手続きに進むか、あるいは欧州委員会による独自の販売承認を得るためにEU本体の承認手続きに移行することをANSMが許可する。

規制の状況：EMEA/EMA

欧州医薬品審査庁(EMEA)は1995年に、“ヒト用または動物用医薬品の承認と監督のための域内手続きの制定、および欧州医薬品審査庁の設置”に関する欧州委員会規制(EEC) No. 2309/93(1993年7月22日発)の第71条項により設立された。2004年には、欧州議会および欧州委員会による規制(EC) No. 726/2004(2004年3月31日発)により、EU内の医薬品販売承認申請の事務業務の改善、および医薬品庁の運営上の変更のため、EMAが設立された。同庁は現在、医薬品の審査、監督、ファーマコビジランスのため、28の加盟国から得られる科学的知見をまとめている。

EMAは、ヒト用医薬品に関する委員会(CHMP、以前はCPMPと呼ばれていた)を長とする7つの科学分野の委員会によって構成され、CHMPがヒト用医薬品の品質、安全性、有効性についてすべての責任を負う。CHMPにはそれぞれの加盟国から1名の代表者が参加し、委員長は3年間の任期制であるが、作業部会(Working Party)は無期雇用である。作業部会には、医療の専門家、生物製剤、患者および消費者、品質、安全性、科学的助言に関する部会がある。その他に技術に関する11の臨時部会があり、EMAの科学的な業務は彼らによって指揮されている。

血漿由来製剤(PDMP)に関する作業部会は、非臨床並びに臨床開発については血液製剤部会(Blood Product Working Party = BPWP)であり、品質に関する開発業務については生物製剤部会(Biologics Working Party BWP)である。BPWPおよびBWPとも、必要に応じて特殊な臨時部会やサブグループの会議による支援を要請することができる。

血液および血液成分製剤の販売承認は、EMAの業務範囲には含まれない。しかしながら、ヨーロッパで使用される血漿由来製剤の原料となる分画用血漿を供給する世界中の血漿収集拠点に対する監査は、EUの監査部門によって監督されている。

EMAはまた、フランスの提案を原型にしたEUの稀少疾患用医薬品規則(Orphan Regulation)の枠組みにおける、稀少疾患用医薬品(orphan drug)指定への申請に対する審査の責任を負っている。この規則は、1995年にフランス保健省の専門チームが欧州委員会への提出用の覚書を作成し、1999年12月16日に欧州規則 Regulation(EC) No 141/2000(25)として制定されたものである。

稀少疾患用医薬品指定(orphan designation)を受けるためには、その医薬品がいくつかの基準を満たさねばならない。

- (I) その医薬品が、致命的または慢性的な衰弱をもたらす病気の治療、予防、診断を目的としていること。
- (II) EU 域内の対象疾患の有病率が、人口 10,000 人に対して 5 人以下であり、医薬品の開発に必要な投資を正当化するだけの十分な利益が、その医薬品の販売によって見込めそうもないこと。
- (III) 現在、対象疾患の十分な診断、予防、または治療法が存在していないか、すでにそれらの方法が存在する場合、その医薬品が対象疾患の患者に対して有意な恩恵をもたらすこと

稀少疾患用医薬品指定への申請は、EMAの稀少疾患用医薬品委員会(Committee for Orphan Medicinal Products=COMP)と、委員会が構築した専門家ネットワークによって審査される。COMPから肯定的な意見が得られた場合、欧州委員会は稀少疾患用医薬品の指定を許可し、EUで使用可能なヒト稀少疾患用医薬品として登録されている、すべての稀少疾患用指定医薬品のリストに追加する。

英国のEU離脱(Brexit)により、英国は2019年3月までにEUから離脱する予定であり、EMAはロンドンからアムステルダムに移転する予定である(イタリアがEMAの移転の決定に不服であるため、アムステルダムでなくミラノもありうる)。英国政府と欧州委員会の交渉の結果次第で、行政機関および申請者の双方において、多くの変更が起こる可能性がある。

EMAによる審査

品質

医薬品の登録手続きは、申請者の選択とその他の条件により多様である。

- (I) EUによる中央審査手続きでは、EMAにより審査が行われ、欧州委員会による単一のEUでの販売承認が与えられ、28の加盟国で有効となる。生物製剤および稀少疾患用医薬品(orphan

products)では、この手続きが必須となる。

- (II) ひとつのEU加盟国ですでに承認されている医薬品の場合、申請者が選択した複数の加盟国との相互認証が可能である。
- (III) どの加盟国でも承認されていない製品で、申請者が複数の加盟国に申請を行った場合、それぞれの加盟国ごとの手続きとなる。

血漿由来製剤(PDMPs)は、バイオテクノロジーを使用せずに製造されるため(モノクローナル抗体アフィニティークロマトグラフィーにより精製された製品は除く)、EUによる中央審査登録手続きは必須ではない。むしろ、EUのどの登録手続きに進むかは申請者が選択する。

申請者がヒト用医薬品を開発し、販売承認の申請準備を行うことを手助けするため、申請者がどのようにICHの指針を含むEU指令により制定されている品質、安全性、有効性についての要求事項を解釈し、取り入れるかについて、CHMPは科学的な参照ガイドラインを公布しており、ガイドラインはEU行政と加盟国間の手続きの整合性を反映したものとなっている。採用されているガイドラインは、欧州薬局方の表記や各章と相補的な関係となっている⁽²⁷⁻²⁹⁾。以前に欧州委員会が発布していたEudralexの医薬品管理規則第3巻は、現在はこれらのガイドラインに置き換えられている。

あらゆる医薬品の出発原料、製造、製品のあらゆる側面(有効成分、製造工程、不純物、仕様、分析手順および分析の妥当性、賦形剤、包装、安定性、開発過程、ライフサイクルマネジメント、設計上の品質、承認後の変更管理に関するプロトコル 等)に関するEMAの品質ガイドラインが、品質部(Quality Working Party)により提供されている。生物製剤、動物および/またはヒト由来の物質については、BWPが仕様に関する要求事項を提供しており、これには治験で使用する研究を目的とした生物製剤も含まれる。

血漿由来製剤(PDMPs)はあらゆる医薬品に適用されるすべての要求事項を満たす必要があるうえ、製剤の開発手順、有効成分(ならびに出発原料として用いる血漿)および最終製品に対しての特別なガイドラインが用意されている。これらのガイドラインは、粗製原料または出発原料の品質管理評価についてまとめられており、それらはすべてGMPの要求事項を基盤としたものである。

ウイルス学的安全性

血漿由来製剤のような、ヒトまたは動物に由来するあらゆる製品では、その用途が有効成分、賦形剤、あるいは製造工程内であるかを問わず、ウイルス学的安全性の確保に特別な注意が必要となる。

そのためには、生物学的な安全対策が取られ、評価され、監視されていなくてはならない。血漿由来製剤の安全性対策は、ドナーから患者まで連続した一連の対策が3段階で取られている。具体的には、(I)疫学的な選択基準とリスク因子によるドナーの選別、(II)検査および出発原料の管理、(III)いくつかの製造段階での、妥当性が評価されたウイルス不活化/除去または管理を目的とした工程等の製造手法、により対策が取られている。これらの安全対策は、どれも単独では十分ではなく、それぞれの対策が合わさることで安全性のマージンが積み重なってゆく。

LFBには、血漿由来製剤の製造工程に専用のウイルス不活化/駆除の工程、最終製品と工程材

料の品質管理検査を導入し、製造バッチ間の均一性を確保して製品の欠陥および汚染が起こらないようにするため、GMPに適合する責任がある。

ANSMのような保健行政も、適正な規制の枠組みの構築、厳格な法的手続きおよび、EUまたはICHの指針の手引き(Note for Guidance)に沿って生物学的安全性が必要なすべての工程の評価を行うことで、その責任を担っている。

血漿由来製剤と血液成分製剤のウイルス学的安全性に対する要求によって、溶媒 / 殺菌剤処理、ナノフィルターによる濾過、熱処理、NATを使用した原料血漿の大スケールでの病原体スクリーニングなどの、血漿由来製剤の製造工程における技術的な進歩が促された。これらの技術が、現在の素晴らしい血漿由来製剤の安全性に関する記録に貢献している。それに加えて、ソラレン アモトサレン (Psoralen-Amotosalen) + 紫外線(UVA)による処理、メチレンブルーによる処理、または、リボフラビン / UV処理による病原体不活化 (pathogen inactivation = PI) が血液成分の処理法として採用されてきており、製剤の病原体による汚染のリスクをさらに最小化している。これらの病原体不活化による血液成分の処理は、現在の規制においては必須ではないが、これらの技術の採用により、現在の検査体制では検出を免れている既知または流行の拡大しつつある病原体による感染リスクも、将来的にはさらに減らすことが可能である。

ウイルス学的安全性に関するEMA BWPのガイドラインは、血漿由来製剤の製造のすべての段階を網羅し、WHOの生物学的安全性についても配慮されている。すなわち、

- (I) ウイルス (除去の) 妥当性研究: ウイルスの不活化または除去の妥当性に関する研究の設計、支援、理解⁽³¹⁾
- (II) 血漿由来製剤の添付文書および製剤の特性一覧における、伝染性物質についての警告⁽³²⁾
- (III) バイオテクノロジーを用いた研究用医薬品のウイルス学的安全性評価⁽³³⁾

血漿由来製剤の製造工程には、様々な物理化学的特性を有する広範なウイルスに対する、性質の異なる2種以上 (orthogonal) の不活化 / 除去の工程が必須であり、かつ、タンパク質の変性や新たな抗原の生成のリスクを限定するため、その工程は製造されるタンパク質の“耐性”と両立させる必要がある。そのような安全性向上のための工程は、感染性物質の除去または不活化能力の評価、対数減少指数 (log reduction factor) の決定を行い、減少指数と残存する他の感染性物質の残存リスクの相関を導き出す研究により、妥当性が評価される。EMA/CHMP/BWP/706271/2010のガイドラインによると、“多くの場合、働き方の異なる互いに相補的で有効な2つの工程を導入することが望ましく、少なくとも片方の工程が非エンベロープウイルスに対して有効であることが望ましい。”とされている。

BWPはE型肝炎に関連する血漿由来製剤の安全性についての見解(reflection paper)⁽³⁴⁾や、ウェストナイルウイルスと血漿由来製剤の安全性についての意見書(Position statement)⁽³⁵⁾を発行している。

血漿由来製剤のウイルス学的安全性の管理の改善は、既知の事実をもとに発展させねばならず、継続的な科学的調査を必要とする継続的な取り組みである。

ウイルス学的安全性の水準を十分に確保するためには、工程の見直しが不可欠である。新たな検査や手法の導入は、過去に製造したバッチ(ロット)が安全でないということを意味するわけではなく、製剤を投与した患者から得られるファーマコビジランスのデータが、究極的な意味での製剤の安全性の証明となる。そういう意味で、過去25年間で(血漿由来製剤に起因する)ウイルス性疾患の感染がまったく確認されていないことは、製剤が非常に効果的なウイルス不活化あるいは除去のプロセスを経て製造されているからである。

プリオン病： 伝染性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathies = TSEs)

畜産用の牛に牛海綿状脳症(いわゆる狂牛病)を発症した牛が混入してしまった結果、血液や血液製剤、および理論上は血漿由来製剤を介した、変異型クロイツフェルトヤコブ病(vCJD)に代表される海綿状脳症の伝染リスクが懸念され、最悪の事態を想定したリスクアセスメントに基づく予防原則と、いくつかの安全対策が英国、フランス、および欧州全体で導入された。現在まで、血漿由来製剤または白血球を取り除いた血液製剤による、クロイツフェルトヤコブ病の伝染は確認されていない^(36,37)。

リスク分析に加えて、製造工程に(プリオンタンパク質)専用の除去工程が導入された。国内でのクロイツフェルトヤコブ病の症例数が増加したため、AFSSaPSは2000年～2009年にかけてクロイツフェルトヤコブ病に対するリスク分析を実施した。

2000年の時点で、AFSSaPSは血液成分製剤からの白血球削減の完全実施と、LFBでの第 因子製剤の製造における15nmナノフィルター濾過の実施の前倒しを推奨していた。それぞれの製剤のリスク暴露は、クロイツフェルトヤコブ病の疫学、血漿プールによる感染率、フラクションごとの感染率、有効成分の生成量、有効成分1 IUごとの感染率、患者一人の一年あたりの投与量、ドナー選別/白血球除去/製造工程などの予防対策による減少指数、などをベースにして計算され、計算の結果理論的な残存感染率は $10^{-7.18} \sim 10^{-0.12}$ (ログ感染単位 静注 / 年間投与量 / 患者あたり)であり、感染のリスクに例えると、年に第 因子を103回注射した場合に感染するという頻度である⁽³⁸⁾。

2011年の6月、EMAは検討したモデルでの血漿由来製剤の製造工程によるプリオン除去は効果があるとの意見書を発表し、ドナー選別(英国居住者)、白血球除去、(ナノフィルター濾過を含む)除去工程等の予防的対策、および科学者、事業者、監督官庁による永続的な調査を推奨した。この意見書は2018年にも見直され、発表される予定である。EMAによるTSEsに対する血液製剤の安全性の評価は、BWPガイドライン^(40,41)、Q & A⁽⁴²⁾、方針説明書、公式発表、報告書^(43,44)など、数多くの形式で通達されている。

古典的なクロイツフェルトヤコブ病に関する限り、EMAの説明文書によると、“積み上げられた疫学的なエビデンスは、血漿由来製剤による散発的、遺伝的、医原的なクロイツフェルトヤコブ病の伝染を支持せず、従来のCHMPの見解との相違はなく、ドナーが散発的、遺伝的、医原的なクロイツフェルトヤコブ病の感染者であることが献血後に判明したとしても、血漿由来製剤の回収は正当化されない”とされ

ている。フランスは2015年12月まで製剤のバッチ回収の対策を強制していたが、それ以後はEMAの推奨を採用した。

血漿マスターファイル(PMF)、品質および生物学的安全性

血漿マスターファイルの概念は、AFSSaPS等の行政機関の提案後に制定された2003年6月の欧州法を契機としている。その概念は、血漿由来製剤が医薬品登録されているすべての国に対し、その製剤の原料血漿として知られているすべての血漿を、出発原料に関する文書として一度だけ提出させ審査することにより、登録手続きを簡素化するために考案された。この施策により、製剤ごとの販売承認申請の際に、原料血漿の安全性と品質のデータを提出する必要がなくなる。

血漿マスターファイルは、製剤、医療資材、試薬の製造に使用するヒト血漿の品質と安全性に関して要求される科学的データだけでなく、その出発原料の技術的情報に関するすべての情報をまとめたものである。マスターファイルのデータは、その血漿の採取と供給に関するあらゆる側面をカバーしており、採取から血漿プール、分画工程の開始とともに、血漿採取事業者と分画事業者間の委託契約の内容も含まれている。

血漿マスターファイルは、販売承認申請時の提出書類からは分離された独立した文書である。ファイルの構造や科学的データについては、血漿マスターファイルの科学的データに関する要求事項についてのEMAガイドライン⁽⁴⁵⁾、血漿マスターファイルの認証の要求事項に関するEMAガイドライン⁽⁴⁶⁾、血液媒介性感染症の疫学データに関するEMAガイドライン⁽⁴⁷⁾、並びに血漿プール中のヒト免疫不全ウイルス(HIV)、およびB型肝炎ウイルス表面抗原(HBs)に対する抗体検出のための免疫測定法(immunoassay)の妥当性に関する2つのガイドライン^(48,49)等に記載されている。

集約化された手続きによりEMAから発行される、血漿マスターファイルに関するEU法規制への適合証明の原則については、血漿マスターファイルの手続きの指針についての説明書(Note Procedural Guidance on PMF)⁽⁵⁰⁾に記載されている。血漿マスターファイルは、(血漿由来製剤の)販売承認申請時の審査の段階で各加盟国により再度内容の確認が行われるが、これでは提出と審査に関する不必要なコストが発生することになり、血漿マスターファイルの理念に反している。

臨床使用時の安全性と有効性に関する規制

(バイオテクノロジーにより製造された代替製品も含む)血漿由来製剤の臨床使用時の有効性と安全性に関するEMAガイドライン⁽⁵¹⁾がBPWPにより提供されている。ほとんどの血漿由来製剤において臨床研究のためのガイドラインが利用できる⁽⁵²⁾。製品特性の要点(Core Summary of Product Characteristics)の記述内容に関するガイドラインも公表されており、これには伝染性物質についての警告に関する一般的なガイドラインも含まれている。これらのガイドラインに拘束力はない("not binding")が、ガイドラインにEMAや加盟国の監督官庁による販売承認申請書類の審査での要点が盛り込まれているのは疑いようがない。個々の血漿由来製剤(あるいは遺伝子組換え製剤)について、臨床研究におけるガ

ドラインは新規の製剤と、従来の製剤から製造工程の変更が行われた製剤を区別しているが、開発の負担という点においては、ほとんどの部分でその差はそれほどない。

ANSMは他の加盟国の監督官庁とともに、審査の際はBPWPが発行している臨床ガイドラインに従っている。

小児に対する臨床研究における規則⁽⁵³⁾によると、あらゆる小児用の医薬品の開発の際は、小児科委員会(Paediatric Committee)に小児研究計画(pediatric investigation plan =PIP)を提出して妥当性評価を行う必要があり、PIPに対する同意が得られない場合、販売承認を取得することはできない。しかし興味深いことに、第 因子および第 因子、免疫グロブリンの小児を対象とした臨床研究の場合、通常の手続きの代わりに、BPWPが独自の臨床研究のガイドラインを制定している。

第 因子の投与を受けている患者における免疫原性(抗薬抗体の発現可能性: immunogenicity)に関する問題については、これらのガイドラインではあまり触れられていない。内因性の第 因子の免疫原性に関する研究は、一日あたり150単位以上の薬剤の投与を継続的に受けている患者で、免疫系が新たな分子に対してすでに調整されている場合に行うべきであるとガイドラインには書かれている。事実、ある薬剤に対する内因性の免疫原性は、過去にその薬剤の投与を受けていない患者に対して、最初に薬剤を点滴した際に明らかとなる。これらの第 因子に関するガイドラインは現在改訂中である⁽⁵⁴⁾。

販売承認前および承認後の評価の連続性が強化されてきている現在の状況で、安全性に関する問題は、市販後に安全性の問題が発生した際にその医薬品を再審査することができるファーマコビジランスリスク評価委員会(PRAC)により取り扱われる。過去に第 因子の投与を受けていない患者における同様の製剤に対する阻害物質(*抗薬抗体)の発現率については、Sippetの研究により、研究で評価したリコンビナント製剤の阻害物質の発現率が、血漿由来の第 因子製剤でのそれと比較して1.83倍高いことが示され⁽⁵⁵⁾、Rodin⁽⁵⁶⁾やFranceCoag⁽⁵⁷⁾の研究によっても第 因子のリコンビナント製剤は阻害物質の発現リスクが明らかに高いことが科学的に示されたが、驚いたことにPRACの出した結論は、それらの研究に基づく学术界の結論に沿ったものではなかった。EMAおよび欧州委員会が承認したPRACの勧告により、関連する製剤の製品特性の要点(Core SmPC)は変更されたが、変更の際に免疫原性(抗薬抗体の発現可能性: immunogenicity)の観点から見た分子特性の違いがもたらす効果の重要性についてはほとんど追記されなかった。一方で、PRACは最近になって点滴用ヒドロキシルエチルスターチ溶液のEU全域における販売承認を見送るよう勧告したが、これは腎臓および死亡のリスクを減らすことを目的とした使用制限の実施率が低いという研究⁽⁵⁸⁾を受けての措置である。

製造ロットごとのロットリリース(ロット検定, Batch release)

欧州委員会による、公衆衛生の維持強化のための免疫学的製剤または血液製剤の製造ロットごとの検定制度(batch release)⁽⁵⁹⁾は、個々の製造ロットに対する販売承認前の管理と、製造業者の有資格者によるロットごとの管理と出荷に関する業務からなる。この手続きは、血漿由来製剤(PDMP)の個々の製造ロットが、関連する欧州薬局方および販売承認申請書類の仕様に適合していることを確認することを目的としている。この作業は、原料血漿の製造ロットごとおよび最終製品の製造ロットごとに行われ、ウイルスのマーカー、有効性およびその他の品質に関連するパラメーターについて、加盟国の要請

に基づきEU域内の公的医薬品検査機関(OMCL)のいずれかで行われる。EU域内のどこかのOMCLが発行したロット検定証明(batch release certificate)は、他のすべての加盟国でも同様に認証される⁽⁵⁹⁾。

欧州薬局方には、“ワクチンおよび血液製剤の監督官庁によるロット検定(batch release)”⁽⁶⁰⁾の一般的な説明文書と、個々の成分としてのヒトアルブミン、凝固因子、血漿阻害成分濃縮物、(プールされウイルス不活化のための処理が行われた)血漿、生物学的なフィブリンシーラント、免疫グロブリンに特有の説明文書⁽⁶¹⁾が公表されている。

血漿由来製剤の安全性確保のためのチェーン構造

(血液製剤の)ドナーから患者までのトレーサビリティと、(製剤を投与された)患者からそのドナーまでのトレーサビリティは、製剤の品質保証とドナー / 患者の健康確保の管理のうえで義務化されている要素のひとつである。ここでいうトレーサビリティとは、血漿供給業者に対するヘモビジュランスによる下り方向(配送も含むドナーからレシピエント方向)のトレーサビリティと、病院、医療専門家、または患者におけるファーマコビジュランスによる上り方向(患者からドナー方向)のトレーサビリティの双方を指す。血漿収集業者は、問診票と診察、ならびに献血ごとのウイルス検査によりドナーのスクリーニングを確実に行う。ドナーが献血後にウイルス検査陽性であったり、ドナーの健康に関する新たな情報が得られた場合は、それらの情報は分画業者に連絡される。

そのような個々の血漿に関する情報が、分画業者での原料血漿の検疫期間(quarantine period)に得られた場合、上流確認(lookback)プロセスにより、それらの血漿は分画用にプールされる前に破棄される。製造後にそのような情報が得られた場合、リスクアセスメントを行って監督官庁の同意を得たうえで、情報が得られた血漿を使用して製造された血漿由来製剤のロットを分画業者が市場から回収することもありうる。それらの情報は、血液または血液製剤のファーマコビジュランスによる報告を通じて患者側からもたらされる場合もあり、その場合、献血された血漿の品質と安全性が懸念されることになる。上流確認(lookback)作業により、分画用にプールされた血漿に含有されている、献血された個々の血漿を特定することが可能である。それらの血漿プールを構成する血漿を特定することにより、ドナーが感染症に感染していた場合でも、そのドナーがとるべき健康上または医療上必要な措置に関する情報をドナーは得ることができる。

フランスの機関における血漿由来製剤の安全性、ドナーから患者までの一連の安全対策

フランスでは、年間180万人のドナーについて献血後および輸血後のデータが収集されており、これは260万件の献血に相当し、50万人の患者に投与された18種の血漿由来製剤に使用されている。EFSは年間およそ300万個の分画用血漿バックを製造し出荷している。

EFSは、全血液またはアフエーシス血漿から、血漿由来製剤の出発原料となる血漿を製造する責任を負っており、献血資格基準および除外基準(あらゆるリスク行動は除外基準に含まれる)への適合

性、問診、ドナーの医学的検査によってドナーを確実に選別している。EFSは献血ごとのウイルス検査、および間接マーカー（HIV-1,-2抗体、HCV抗体、HBc抗体、HTLV抗体）と直接マーカー（HBs抗原、HIV-1 RNAのPCR対照、HCVおよびHBVのDNA）によるミニプール検査を実施している。

LFBは、EFSにより何らかの献血後情報が提供された場合に備えて、最初に情報の管理のための検疫期間（quarantine period）を設ける。分画用血漿が納入される際は、LFBは血漿ミニプールに対してPCR検査を行い、パルボウイルスB19、A型肝炎ウイルスのチェックを行う。製造用の血漿プールに対しては（血清学的検査およびPCRによる）ウイルス管理を行う。管理は、欧州薬局方の分画用血漿の仕様に基づき、HIV-1,-2抗体、HIV-1 RNA、HCV（C型肝炎）RNA（100 UI/mL）、HBs抗原、HBV（B型肝炎）DNA、HAV RNA およびB19 DNAを行う^(62, 63)。

欧州の規則をフランス法に組み込んでいるものの、ANSMはEUの血液に関する技術的指令が要求しないいくつかの検査の実施を求めている。これは、加盟国がEUのレベルをそのまま受け入れるのではなく、今のところEU規則の導入に関して加盟国側に自主性があることを反映している。

フランスでは、EFSおよびLFBにより使用されているラジオ波による特定技術によって、複雑な記録保持システムも併用することにより、個々の献血に紐づいた血漿についてのトレーサビリティがあり、それを特定可能であると同時に、分画用の血漿プール、最終製品である血漿由来製剤の製造ロットからも、そのもとなったドナーについてのトレーサビリティがあり、そのドナーを特定することも可能である。LFBはEFSに対して、品質保証に関する監査を実施しており、EFSが両者の間で締結されている血漿の品質に関する仕様に適合しているかを確認している。EFSやその他の血漿供給業者、LFB、ANSMも含む、すべての関連組織について完全なトレーサビリティが確保されている。

結論

他の多くのEU加盟国と同様、フランスにおける血液製剤および血漿由来製剤（PDMPs）に関する規制は、1990年代の初頭までの“自主規制”による仕組みから、今日の総合的かつ包括的で独立した説明責任を有する活動へと発展してきた。血液に関する規制というのは、かくあるべきというものが過去の歴史により示されている。フランスの患者の安全性を担保するのに必要な規制の枠組みと専門的な知識は、今日においては十分に確立されており、EUの広範な政策、ガイドライン、指令の継続的な評価に積極的に貢献するとともに、関連する情報を提供している。

欧州委員会は、ヒト由来の物質に対して包括的な規制の検討⁽⁶⁴⁾と、人体や肉体の保護の検討を始めている⁽⁶⁵⁾。その目的は、業界全体を見たときに共通の標準や原則を制定するのが妥当な領域と、統一化が可能な領域を見出すことにある。しかしながら、血液と血液製剤、および血漿由来製剤は複雑であり現在精査中である。欧州規則の改定の結果起こる可能性があることの一つは、加盟国がEUの規則を寸分たがわず統一的に採用することである。もうひとつの可能性としては、EMAまたは新たに創設されるEUの機関が、血液および血液製剤の（統一的な）審査と監督の責任を負うというものである。これは血漿由来製剤の出発原料（要するに全血液から回収される血漿と、アフエレーシスにより得られる血漿）の審査に

は有益である。その場合、ヘモビジランスもEUの行政機関により監督される可能性がある。

謝辞

本著の英文編集について、Thierry Burnouf 氏 およびRobert Perry 氏に感謝いたします。

あとがき

利益相反: Françoise Rossi はLFBの有給被雇用者である。