

2. 華蘭公司案内

華蘭生物公司の沿革

- 1992年 華蘭生物設立
- 1996年 初製品……人血清アルブミン発売
- 1998年 国内初血液製品業界 GMP 認証を取得
- 2004年 華蘭生物株が深セン証券取引所で発売
華蘭蘇州公司成立
- 2005年 華蘭生物ワクチン公司成立、正式にワクチン業界に邁進する
- 2007年 華蘭生物重慶有限公司を設立
- 2009年 世界初の HINI インフルエンザワクチンを開発し、国内 40%近くを供給
- 2011年 華蘭生物北京公司設立
- 2012年 華蘭設立 20 周年

- 製品の種類と規格は中国の同業界の第 1 位です
- 人血清アルブミンの生産販売量は中国の同業界の第 1 位です。
- 血漿製品、ワクチン製品、遺伝子研究などの生物製品の研究開発、生産販売するハイテク企業、
- 国家級企業、中国の最大の血液製品、インフルエンザワクチンを生産する企業。
- 20 年間で急速に発展を遂げ、現在は河南、江蘇、貴州、広西、重慶、北京の 6 省市に 25 の子会社を持つ大型グループ会社
- 現在総資産価値 29 億元(純資産 25 億元、総市場価値 150 億元)
- 従業員 1600 数人。

3. 主な系列会社(集团公司組織)

- ・血漿を採集する公司 11 社
- ・華蘭生物工程重慶公司 →重慶世辰營業公司(7 社:血漿を採集する公司)
- ・華蘭生物營業公司
- ・華蘭生物ワクチン公司 →新郷市太行企業公司
- ・華蘭生物工程(蘇州)公司
- ・北京公司

4. 華蘭生物營業業務(生産領域)

血液製剤製品

- ・血漿容量拡張剤
- ・免疫グロブリン製剤
- ・凝固因子製剤

ワクチン製品

- ・ウイルス類
- ・細菌類
- ・組換え製品

製造技術は欧米諸国と基本的には一致

- アルブミン、免疫グロブリンの製造はアルコール分画法を主として、これにクロマト法も導入している。多くのメーカーは固液分離に濾過法を採用。
- 凝固因子製剤はクロマト法を採用している。
- 海外企業は一般的に 15 種類以上の製品生産が可能。これに対して、中国では、生産品目が少なく、生産コストが普遍的に高い。生産品目は多くの企業が 4~7 種類で、2~3 種類の企業もある。華蘭は 11 種類の製品を製造している。

● 製造品目

・アルブミン 1 品目

ヒト血清アルブミン

・免疫グロブリン 5 品目

ヒト免疫グロブリン

静注用ヒト免疫グロブリン(pH4 処理)

抗破傷風ヒト免疫グロブリン

抗 HB ヒト免疫グロブリン

抗狂犬病ヒト免疫グロブリン

・凝固因子製剤 5 品目

凝固第Ⅷ因子

凝固第Ⅸ因子複合体(プロトロンビン複合体)

凍結乾燥トロンビン

(外用)組織接着剤

人フィブリノゲン製剤

● 華蘭生物の血液製品別収入の割合(年次は不明)

アルブミン	45%
IVIG	36%
特殊免疫グロブリン	12%
凝固因子製剤	7%

(参考) 国内の多数の企業の製品収入比率 ⇔ 海外企業の血液製品別収入の割合

アルブミン	70%	アルブミン	15%
IVIG	25%	IVIG	30%
凝固因子製剤	3%	凝固因子製剤	30%
その他	2%	その他	25%

5. 華蘭公司中国血液製品の発展状況

- 1995年5月 ヒト血清アルブミン認証取得
- 1997年2月 ヒト免疫グロブリン認証取得
- 1997年12月 静注用ヒト免疫グロブリン認証取得
- 1999年2月 人プロトロンビン複合体認証取得
- 2000年2月 ヒト凝固因子Ⅷ認証取得
- 2002年7月 B型肝炎ヒト免疫グロブリン認証取得
- 2002年8月 外用フィブリンテープ認証取得
- 2002年10月 破傷風ヒト免疫グロブリン認証取得
- 2005年10月 外部使用凍結乾燥ヒトロンビン認証取得
- 2008年1月 ヒトフィブリノゲン認証取得
- 2008年2月 狂犬病ヒト免疫グロブリン認証取得

6. 華蘭公司品質の制御体系組織

➤ 製造技術の変更状況

(1) 人アルブミン、免疫グロブリン類製品：

血漿分画は改良した Kistler-Nitschmann 法でタンパクを分離し、1999年に上清と沈殿物の分別を遠心法から変更して、フィルタープレス法を導入した。この技術導入は中国では最初であった。

(2) ヒト凝固因子Ⅷ製品：

ポリエチレングリコール(PEG)沈殿 ⇒ クロマト法へ

(3) ヒトプロトロンビン複合体、ヒトロンビン製品：

Fraction S-Ⅲを原料とする製造から、原料血漿から分離する技術を導入した。

➤ 華蘭血液製品の研究開発状況

生産技術の改善に努め、新製品の導入、製品化率を高め、海外製品との血液製品の構成と品種の相違を縮小し、血漿の有効利用率を高める。

静注用抗 HB ヒト免疫グロブリン 臨床試験完了

抗ヒト豚免疫グロブリン 臨床試験現在進行中

アンチトロンビンⅢ 開発中

S/D 不活化血漿 開発中

ヒト第Ⅶ因子 開発中

α1-アンチトリプシン 開発中

7. 血漿の信頼度の保証-血漿採取する方式の変革

⇒1995年以前、中国内では不適切な血液を採集することや血液検査などの技術が未熟ことなど、血液の管理が不十分であったため、血液由来の伝染病感染(輸血感染症)が発生した。

当時の華蘭公司の措置(業界の進歩・推進)

⇒血漿採取は機械を使う新プロジェクトを立ち上げ…血漿収集に相応する標準と管理基準がなかったため、試行的に運用により、経験の蓄積を図る。

貴州省に採血所を創立することに同意を受け、機械による血漿収集を試験的に開始した。

⇒検査試薬の使用

血漿提供者に対する指紋による識別(本人認証)を実施

⇒2007年1月から、原料血漿の検疫制度を開始

⇒お客の要求に対して、我々は必ず達成する。

製品瓶の変遷

点滴する吊り輪の変遷

⇒ウイルス不活化法の導入 --現在の-華蘭製品のウイルス不活化方法

製品名称	国の標準	華蘭標準
人血清アルブミン	病原体不活化方法	病原体不活化方法
静注用免疫グロブリン ヒト免疫グロブリン 特異的免疫グロブリン 静注用 B 型肝炎免疫グロブリン	低 pH 技術或るいは その他方法	病原体不活化方法 +低 pH 技術
ヒトプロトロンビン複合体 ヒト凝固第Ⅷ因子 フィブリンシーラント トロンビン 乾燥ヒト血漿	S/D 処理法 +非脂質膜不活化法	S/D 処理法 +沸騰水で 30 分浴びて、 加熱する
ヒト AT-Ⅲ	-----	病原体不活化方法 +沸騰水で 30 分浴びて、 加熱する

⇒1996年アメリカ FDA で働いていた人を招待し、華蘭と国際的に先進の血漿分画工場との技術的格差を洗い出し、華蘭生物の新たな品質管理体制を構築

⇒管理理念の変革—GMP への推進

国家的要求…1998年国家薬品生産管理部門は血液製品の企業管理を強化するため、血液製品の規格を定め、製造業者に対して GMP の適用を推進した。

華蘭生物の対応…1998年6月22日、華蘭公司は国内第一位の血液製品製造企業として、他の企業に先駆け GMP の認証を取得し、中国国内の生物製剤製造企業として品質管理の向上を図る。

➤ GMP 理念への取り組み…華蘭公司の方針

1998年から会社は全世界的に主要な血漿分画製剤の製造工場に対して調査研究を行って、海外の主要な製造業者の設計部門と何度も交流を行って、その時代の設計理念に対して深く技術の収集に取り組んだ。

✓ 2003 年建設華蘭Ⅱ期

華蘭公司は大きく方針転換のため、工場の製造設備モデルチェンジに取り組み、先進技術を導入による製造技術の改善、ウイルス不活化技術を導入に際しての不活化工程前後での製造区域分離の概念、清浄化導入のため工場の建物を改築して、密閉式のパイプラインを取り入れた生産を始めた。

✓ 華蘭生物工程(蘇州)公司 2005 年建設

自動化と制御はリモートアラームシステムを可能にし、水システムの設計は技術要件に合わせて、高温と低温の循環ラインに分けた。

✓ 華蘭生物工程(重慶)公司 2009 年建設

ウイルス不活化工程前後での区画分離、製品種別にパーティション分けする生産の概念を重視して、13 に区分けすることで交差汚染を排除する。

凝固因子製剤の製造を重視し、製造ゾーンは2つの区分から3つに拡大し、タンパクの分離と精製する工程をそれぞれ独立させて、それぞれの部屋温を正確にコントロールできるように、設計段階から一貫した構想管理のもとに完成させた。

✓ 華蘭Ⅴ期 2012 年建設

高い自動化制御、時間の自動記録、モニター、遠隔警報機能を実現した。

廃水処理については、新しいコンセプトとして、製造ゾーンから排出される生ウイルスを含む液体は高温で処理して下水処理に流す。製造ゾーンは17に分け、清浄度を上げ、バッファール等の調製室を集約し、原材料は直接製造区域に持ちこないようにして、製造区域の環境維持を図った。温度調節装置、CIPユニットは清浄区域外に設置し、清浄管理された区域内の設備を減らした。

➤ 製薬装置のレベルアップ

華蘭公司は、先進的な生産設備を導入。例えば、ドイツのザイツ式平板フィルタープレス、ドイツ Sartorius 濾過装置、米国 GE 会社 AKTA Process クロマトグラフィーシステム、ドイツ BOSCH 社の分注設備など、機械化によって製造工程の手作業から自動化に取って代わり操作することで、製品品質の均一化を図り、更なる安定的に、技術の特徴を最大限に発揮し、いっそうの GMP 管理要求に応える。

✓ 技術制御——配液システム

製造に必要な緩衝液の調製は収集させる設計のもと、以前は別々の部屋に頻繁に入出荷していた原材料・資材を配液室と試薬保管室にまとめることで、液体/計量の工程で汚染するリスクを回避した。異なる溶液は専用のタンクで配合し、加圧によって使用するタンクに送液する。このような管理方法の採用によって交差汚染を亡くした。

✓ 技術制御—分配システム

ヒトの介在、手作業による多くの接触、移動で発生する製品の二次汚染と作業者が受ける健康的リスクを回避するため、巨額の資本を数年間投じて、生産ラインの「全自動的、密閉式のパイプライン化」を導入し、製造ラインは大規模な科学的試験と検証(バリデーション)を行った。これは、華蘭公司グループ企業と生物製剤を製造する業界の先駆けとなった。

ワクチンの製造においても、既存のワクチン生産企業の生産技術を参考にした上に、血液製品の生産の経験を参考にして、“全自動化した密閉式パイプ化”の生産モデルを採択した。

これまで、ワクチンの製造単位は1バッチ単位(培養タンク単位)であった。バッチ単位の生産をからロット単位にして、その上大幅にワクチンの品質の安定性と均質性を高めました。(全自動のオンラインに現実化させ、標準化の操作プログラム導入で、人為的な原因の影響を減らす。)

✓ 技術制御—自動化実施

血液から製品が完成するまでの工程には、技術の標準化、統一した手順で実施。血漿融解、タンパクの分離、精製工程、不活化工程、分注工程、包装工程が含まれる。

すべての工程を単独に、完全な生産ラインを形成する。

冷媒システム、廃液処理システム、独立した空調管理システムはすべてバリデーションを実施した。

✓ GMP 理念の向上

20年間に、華蘭生物は5回の増築を行い、発展を遂げた。それは簡単なことではなく、絶えず新しい理念を取り入れ、革新によって生物製品の伝統的な観念を打ち破り、製造施設・設備のモデルとなるように何回もテストと改造を行い、完璧を追求してきた。真似から超越、受動から能動へ、何回も向上を図った。華蘭生物は20年間の経験で得たものを総括し、新しくプロジェクトを立ち上げた上で、自らの手作業で設計し、技術を改善し、新しい設計と要求に対して計画まとめ、作業の標準化、密閉式パイプライン、制御の自動化導入を実現した。

◇ Yang Hui Chuan(成都榮勝製薬ゼネラルマネージャー)

Design, commissioning and start-up of a state-of-the-art fractionation facility

[Rongsheng Plasma Products Plant](#) (RONSEN)

Chengdu Rongsheng Pharmaceutical, China(成都蓉生薬業)

RONSEN は、ヒトアルブミンとグロブリンを製造するために加圧ろ過を利用する中国で最初の企業で、2010年には、中国でISO9001、ISO14001とOHSAS18001を取得した最初の血液産業の会社となった。

1. 沿革

1980年代初期 アルブミンとIMIGの製造開始

1988年 中国でTIG(破傷風グロブリン)製造を最初に開始

1992年 中国で IVIG 製造を最初に開始
1998年 SFDA(中国人民共和国国家食品监督管理局)によって、初めて GMP 認証を受けた製造所の一つ
2006年10月 新工場建設
2010年5月 ISO9001,ISO14001,OHSAS18001,を取得
2012年1月 中国最新版 GMP 認証を取得

2. 従業員

(2012年4月現在)622名の従業員の内訳

検査部門 169人 27%
製造部門 138人 22%
研究部門 42人 7%
施設部門 75人 12%
管理部門 104人 17%
営業部門 94人 15%

資格

学士以上 50%(医師 4人、修士 79人を含め)

3. 工場

(1)敷地面積 46,000 m² (事務所、製造施設、倉庫、Reserved Area、ユーティリティ設備)

- ・ PIC/s に適合
- ・ 製造能力 年間 0.8~1 百万 L の血漿

(2)製造ゾーン

- ・ 6つの独立した区域分け
- ・ 14の独立した空調系統設備

(3)製造ゾーンの分類

バッグ開封

分画

アルブミン UF

アルブミン充填

γ-グロブリン UF

低 pH インキュベーション

IMIG 充填

(4) ユーティリティ

- ・ 製造水システム → WFI
- ・ 空調システム
- ・ CIP/SIP → Fixed CIP and Mobile CIP (固定式と移動式)

- ・ 工程管理システム
- ・ EMS Network (Environment Monitor System) 環境モニタリングシステム
- ・

(5) 主要製造設備

- ・ Bag-cutting Machine
- ・ Plasma Fractionation (分画製造設備) ...遠心機 6 台以上、機種は不明
- ・ Buffer Preparation ...400L タンク 10 基、200L タンク 3 基 固定式
- ・ ウイルス不活化...液状加熱 固定式
低 pH 処理 可動式タンクを使用
- ・ 分注機 2 種類
- ・ 凍結乾燥機
- ・ 倉庫 ...原材料、包装資材、製品保管

(6) 製造工程の流れ (Production Batch Combination Flowchart)

- ・ Pooled plasma ... 2.5t/batch
- ・ Fractionation ... 2.5t/batch
- ・ Bulk ... FII、FV 2batch の沈殿をプール
UF 法で脱塩・脱エタノール
ウイルス不活化・除去 →分注
- ・ Semi-finished products ...5t/batch
- ・ Finished products ...5t/batch
- ・ Packing ...5t/batch
- ・ Batch release ...5t/batch

(7) Production Operation Control Process

- ・ The trained and qualified personal
- ・ The validated and qualified facilities and equipment
- ・ Qualified source plasma
- ・ Qualified raw materials
- ・ Qualified measuring instrument
- ・ Approved current edition document
- ・ Normal operative utilities system
- ・ Advanced production control system
- ・ Overall quality assurance system

(8) 製造工程

分画法: 冷エタノール沈殿法(Kistler-Nichmann 法)

原料血漿 (Source plasma)

↓

バッグ解袋、血漿プール、血漿融解 (Pooling and Thawing)

↓

分画 F I + II + III

↓

F I + II + III 沈殿

F I + II + III 上清

↓

分画 F I + II + III

FIV分画

↓

F I + III 上清

F I + III Paste

FIV 上清

FIV Paste

↓

(廃棄)

↓

(廃棄)

F II 分画

FV 分画

↓

↓

F II Paste

FV Paste

F II Paste

↓

F II 精製

(Ultra-filtration & Formulation & Sterilize)

↓

Low pH Incubation(24°C、21-24 日)

↓

Nano-filtration & Sterilize (Planova 35N or DV50)

↓

殺菌& 充填

↓

Liquid (Incubation) or Freeze-Dried

↓

包装

↓

製品出荷

FV Paste

↓

FV 精製

(Ultra-filtration & Formulation)

↓

液状加熱(60℃、10 時間)

↓

Sterilize & Filling

↓

検疫 (Incubation)

↓

Packaging

↓

Batch Release

◇ Dr. Pierre-Francois Falcou

Securing safe plasma for fractionation: The duty of any country

(血漿分画における業界で、委託製造の専門家としてプレゼンをする。)

西欧諸国は IVIG の製造が血漿分画事業の推進力となっている。IVIG の需要が今後数年間は 1 年当たり 6% 増えると予想されている。アルブミンの製造が中心にならないのは、アルブミンの価格が IVIG の価格よりずっと低いからで、IVIG の製造と合わせてアルブミンも分画できるので、この事業の推進力が IVIG のためだけでなく、少なくとも 2 つの製品のためであることは非常に興味深い。組み換え型の増加に関してはあまり明らかではありませんが、第Ⅷ因子もまた推進力となれることを願っている。

血漿分画製剤のニーズが着実に増加している一方で、欠くことのできない血液製剤の供給が困難であるということです。

事実上最初の結論は、分画のための原料血漿の確保が米国からということです。欧州からもありますが、非常に少ないため重要ではありません。ここでまた驚くべき状況がありますが、これは事実です。私達はそれに対処しなければなりません。

中国で多くの血漿が集められていることで、この血漿は勿論増加することを願っています。血漿が中国または日本または韓国で増加していても、この血漿はその国内市場のために使用されます。なぜなら、それら 3 国の国内市場はこの血漿のすべての製品を求めているからです。長期にわたり、中国は中国内での血漿増加を求めます。

世界中の国々で血漿が入手可能ならば、分画製剤は委託製造の実施に関心があるだろうか。これは検討すべき問題だと思います。

IVIG(+20%)、アルブミン(18%)、血漿第Ⅷ因子(+25%)の 3 つの主要な製品の量的増加に関する 2005 年から 2008 年の数字を考えれば、0内が増加率です。2008 年の 4 大分画企業 Baxter、CSL、Grifols/Talecris、Octapharma が 72%を製造している。私達が 2008 年から 2011 年ま

で同じ計算をすれば、同じかそれ以上の結果を見つけるだろうということを確認している。

この産業の経済的意味を少し掘り下げていけば、血漿分画の粗利益は 40%であることが分かる。基本的には、委託製造の利益が出ることを意味する。

経済を少し取り上げましょう。3つの製品に対する西洋諸国との委託製造契約の費用はいくらでしょうか。私は尋ねるつもりはなく、あなた方が答えを出すことです。あなた方は、第 VIII 因子のおよそ 150 国際単位を得ます。あなた方の血漿が良くて、分画会社には非常に良い製法があるので、あなた方は良い IVIG を得ることができ、あなた方は通常の収率でアルブミンを得ます。勿論、その国が支払う製品の価格には血漿の費用を追加しなくてはなりません。分画のための血漿の費用は 0 ではありません。

血漿を分画するためには、分画段階の血漿は製造コストが安いのでしょうか。勿論あなた方は大量に作り出すという目標を持って行かなくてはなりません。これは必須条件です。原料血漿を確保するため、あなた方は輸血または血漿交換を増やさなくてはなりません。

良い品質の血漿がなくてはならず、それを素早く分離し、良い状態でそれを凍結させるために遠心分離器にかけなくてはなりません。あなた方はそれを保管しなくてはなりません。これが投資なのです。この血漿のコストが非常に重要です。

リスク管理を準備し、それをすることによって、大量の書類の輸入許可証の仕事の準備をするので、それにもコストがかかる。私の見解での答えは、分画段階の血漿は製造コストが安くないということです。

製造業者は追加の NAT (核酸増幅検査) が必要となるので、最大限の 5 つのウイルスの NAT は、今の西欧諸国では絶対に必要なものです。その国でそれが行われていない場合、あなた方はそれを追加しなくてはなりません。分画のための血漿の品質を高めることは、重要なことである。

自国に分画施設を持たない国では、原料血漿を収集し外国の企業に委託製造を行うか、製品を輸入することになる。そのコストを比較する上で、原料血漿収集のコストが大きく影響する。一般に 1L の原料血漿から 150IU の第 VIII 因子製剤、4.5g の IVIG、24g のアルブミンを製造できると想定した場合、委託製造にかかるコストは 1L の血漿換算で 180~210 \$ と血漿確保のコストを合わせることになる。製剤を輸入する場合は 1L の血漿換算で 284 \$ である。血漿収集には成分献血の推進、NAT の導入、血漿の保管施設の整備と発展途上国にとってはかなりの負担となる。

◇ Dr. Dominique Pifat

新たな製品開発と病原体に対する安全性の提示

多くの国で病原体の安全性の問題、血漿試験、血漿管理が非常に困難で非常に複雑な問題であることを知っている。3つの理由で、最先端の病原体の安全性と見なされていると私が考えるものを説明する利点はまだある。

一つ目は新しい安全対策を実行するとき、または発見したとき、または開発するとき、私達には、共同でそれらの新しい安全対策を世界中で実行するのを容易にしようとする義務がある。私達が、それらの新しい安全対策を世界中で実行するのを容易にしようとするのが非常に重要だと思います。

これらの最先端の対策が重要である 2 番目の理由は、あなた方の血漿を委託分画するために北米または欧州いずれかの製造業者を選ぶ場合、分画する十分な血漿があり、委託分画への道を行くことを選べば、それらの施設に血漿を持ちこむために、あなた方は一種の最先端の病原体の安全対策に従わなくてはならない。

3 番目に、西欧諸国に製品を持ってこようと切望し、またはそうする用意がある場合、それらの会社にとって、勿論これらは従わなくてはならない基準です。それらの 3 つの理由で、これらの基準が何なのか調べる価値がある。

最初に、病原体の安全性は単に血漿試験にのみ基づいているのではないということです。血漿由来製品の安全性を保証するために、お互い連動して機能する多くの対策がある。回収血漿の使用の提唱者であれ、原料血漿の使用の提唱者であれ、これらの血漿提供者を選択して、彼らが健康であることを確かめることが第一段階です。血漿献血の試験は詳細にわたり説明します。在庫の重要性が適用できます。その目的は何か、それをどのように使うのが重要である。

血漿製造プールに現在課せられている多くの制約があり、私は試験の冗長性についてお話しします。あなた方が開発している製造プロセスは、ウイルスとプリオンの両方を不活性化するか取り除くかの両方またはそのいずれかのそれらの能力について検証することが望まれます。製造は厳しい GMP を忠実に守らなくてはなりません。またそれがなければ、GMP に従わなければ、前もってしていたあらゆる努力が無駄になる。勿論、特に新しい関連団体にとっては、臨床試験を受けなくてはなりません。このすべてのプロセスは実際に患者にたどり着くためだということを私達は覚えておかななくてはなりません。従って、私達のすべての技術面の討議において、これらは私達が話している患者だということを忘れないことが大切だと私はいつも思います。患者がこれらの製品を手に入れた後、私達は市販後医薬品安全監視のための非常に良いシステムを持たなくてはなりません。私達は、私達の患者と医師に私達の製品の異常効果を報告するよう勧めなくてはなりません。そしてそれは私達が学ぶことができ、製品の安全性を向上することができる唯一の方法なのです。

追加資料 企業別アジア・太平洋分画製剤市場 2009

Without Recombinant			国名
Company	Market		
	Sales \$(MM)	Share %	
CSL Behring	214.6	10.2	ドイツ
Benesis	208.5	9.9	日本
CNBG	178.5	8.5	中国
Kaketsuken	159.5	7.6	日本
CSL Biotherapies	152.4	7.2	オーストラリア
Baxter	148.9	7.1	アメリカ&オーストリア
Green Cross(Korea)	142.9	6.8	韓国
Nihon Seiyaku	114.7	5.5	日本
Japan Red Cross	102.1	4.9	日本
Hua'Lan Biological	86.9	4.1	中国
Octapharma	81.7	3.9	オーストリア
Non-Profit Org.	77.4	3.7	
Shanghai RAAS	61.2	2.9	中国
Grifols	54.6	2.6	スペイン
SIBP	48.7	2.3	中国
Rongshen Plasma	46.9	2.2	中国
Shu'Yang Plasma	45.6	2.2	中国
Others	40.3	1.9	
SK Chemicals	21.7	1	韓国
Talecris	21.6	1	アメリカ
China Green Cross	20.5	1	中国
Reliance	18.3	0.9	インド
Total	2,103.6	100	

CNBG : China National Biotec Group

SIBP: Shanghai Institute of Biological Products Co

Non-Profit Organizations			国名
Company	Market		
	Sales \$(MM)	Share %	
CNBG China	178.5	31.1	中国
Kaketsuken	159.5	27.8	日本
Japan Red Cross	102.1	17.8	日本
Other NonProfit Org.	77.5	13.5	
SIBP	48.7	8.5	中国
BPL	4.8	0.8	英国
Sanquin	2.3	0.4	オランダ
Sub-Total	573.4	100	

Recombinant Factors

Company	Market	
	Sales	Share
	\$(MM)	%
Baxter	203.2	45.1
Bayer	90.7	20.1
Wyeth	67.2	14.9
Novo Nordisk	89.3	19.8
Total	450.4	100

タイ王国における血液事業

杉内 善之 財団法人血液製剤調査機構

目的

タイ王国の輸血用血液製剤の確保・製造・供給等に係る調査を実施し、タイ王国における血液事業の実態を把握する。

《アジア諸国の血漿分画製剤市場について》

The Marketing Research Bureau 社(以下 MRB)のデータによると、アジア地域の分画製剤の使用量は表 1 の通り増加している。第Ⅷ因子製剤については血漿由来製剤の使用量の増減はあまり見られないのに対して遺伝子組換え製剤の使用量の増加が近年著しい。

国別の分画市場について 2006 年と 2009 年のデータを表 2 に示す。この表ではリコンビナント製剤のデータを除外している。売上金額全体で見ると 2006 年に対する 2009 年は 18%の増加となっている。2006 年のデータでは日本、中国、韓国の 3 カ国でシェア全体の 80%以上を占めて、その他の国はそれぞれ 3%以下となっていた。2009 年になるとこの 3 カ国だけで比率はやや低下したが依然として全体の 77%を占めている。また、日本と中国の 2 カ国で全体の 70%を占めている。国別に 2006 年と 2009 年を比較すると日本と韓国は売上高が減少しているのに対して、その他の国は増加もしくは微増となっている。特に中国は 57%、インドは 133%の増加となっている。この 2 カ国はこれまで人口に対する使用量が他の国々より少なかったことと近年の経済成長が大きな要因としてあげられる。

表 3 は人口 1000 人当たりの血漿分画製剤の国別の製剤別使用量と平均支出額を国別に表したもので、比較するためオーストラリアのデータを参考に加えた。オーストラリアは第Ⅷ因子製剤(リコンビナント製剤を含む)、アルブミン、静注用人免疫グロブリン(IVIG)の 3 製剤すべてについて使用量、支出額ともにアジア各国を上回っており、特筆すべきは IVIG の使用量が他より 5 倍以上多いことである。

表 3 を見ると、日本と韓国はほぼ同じ使用量を示し、両国とも 2009 年には 2006 年に比較して支出額が減少している。この 2 カ国をアジア諸国の平均的な使用量の(上限)目安と想定した場合、香港、台湾、シンガポールはそれに近づきつつある。この 3 カ国とマレーシアはオーストラリアの分画業者 CSL Biotherapies に原料血漿を送り、血漿分画製剤の製造委託を行っている国である。

日本、韓国及び CSL Biotherapies に製造委託している国々以外の各国は 1000 人当たりの支出額が 0.5\$以下であるが、一部の国(インドネシアとパキスタン)を除いて、3 年間で 50%以上増加している。今後も分画製剤の使用量が増加すると推察される。なかでも中国、インド、インドネシア、ベトナム、フィリピンは人口が多く、経済成長が著しいことから注目に値する。

アルブミン、IVIG、第Ⅷ因子製剤及び分画製剤の市場の国別の推移を表 4 に示す。

こ 2000 年から 2009 年までの 9 年間で、アルブミン製剤は人口に対しての使用量が日本やオーストラリアなどの医療先進国に比べ少なかった国(中国、インド、タイ、インドネシアなど)が増加を示している。

第Ⅷ因子製剤についてはリコンビナント製剤の使用量の増加(表 1)が全体の使用量増加につながっている。日本、韓国、香港に比べて、他の国々の使用量はまだまだ少ない。

IVIG については中国の使用量が 2009 年に 30%少なくなっているが、その原因は不明。その他の国では日本を除き、年々使用量が増加している。表 3 の人口 1000 人当たりの平均使用量の多い国は中国を除いて自国に分画施設があるか製造委託を行っている国である。

自国に分画製剤の製造設備を持たない開発途上国は委託製造を行うか輸入せざるを得ないため、医療のために十分な量の分画製剤を確保することは経済的にも限界がある。一方、輸血用血液は十分な量であるが否かは別にして自国で集め医療に使用されている。近年は全血で集めた血液を赤血球、血小板、血漿の成分に分離して使用している。輸血医療には主に赤血球製剤が使用されており、血漿は廃棄されている可能性が高い。

本研究の目的である「製造および供給と技術協力を行うことについて、効率的に効果が期待できる対象国の抽出」のため、これらの国の血液事業の現状について、輸血用血液を取り扱っている組織、年間血液の確保量、さらに血液製剤の製造施設、検査施設、血液の安全対策がどの程度のレベルにあるかなどを調査することが初めに必要である。

《タイ王国の調査報告》

1.はじめに

タイ王国(以下、タイ)の面積は 51 万 4,000 km²と日本の約 1.4 倍、人口は約 6,400 万人である。民族的には、大多数がタイ族であるが、華僑、南部のマレー族のほか、北部に山岳少数民族が暮らしている。国民の多くは仏教徒であるが、イスラム教徒も少数いる。2009 年の 1 人当たりの国民総所得は年間 3,760 ドルで日本の約 10 分の 1 である。

タイの保険医療の水準は日本にはまだまだ及ばないが、世界の平均をかなり上回っている。ただ、HIV の罹患率はアジア諸国のうちでも高い水準である。各般の対策が進められた結果、年間の新規の感染者数は減少している。

2.医療制度

保健医療を所管している政府の組織は保健省(Ministry of Public Health)である。

タイの公的な医療保障としては、公務員の医療保障制度と民間企業に働く被用者の所得保障を含む社会保険制度のほか、これらでカバーされない多数の国民のために公費を財源とする医

療保障制度がある。タクシン政権下 2002 年に施行され、かつて「30 バーツ医療制度」と通称された制度である。1 回ごとの外来での受信や入院の際に 30 バーツの自己負担を支払うことからこのように称されていたが、2006 年クーデター後に自己負担は廃止され、全額公費負担となった。(1 バーツは約 2.5 円)

3.規制当局

タイの規制当局は保健省の食品医薬局(Food and Drug Administration)である。1974 年に課から局に昇格した。医薬品に関する規制は医薬品規制課(Drug Control Division)が医薬品法(1967 年)に基づいて行っている。

4.タイ赤十字国立血液センターの歴史と役割

1948 年に開催された第 17 回国際赤十字会議において、輸血センターの設立について各国政府と協力し、必要な場合にはセンターを組織することを勧告する旨の決議が行われた。これを受け、1953 年に血液サービスユニットがオープンした。その後 1963 年には国立血液センター(National Blood Centre : NBC)の設立に向けて 1,000 万バーツに相当する人材養成と機材供与を行う用意があるとのフランス政府の申し出を受けて設立プロジェクトが開始され、1969 年には NBC のビルが完成した。1979 年には 1,400 万バーツの国家予算が投入され、血漿成分を分離して乾燥血漿を製造する施設が完成した。

5.タイの血液センター

タイの保健省は採血業、製造業の許認可を行う。基準を満たせば病院でも血液センターを開所、運営することができる。表 5 に分類されるように、タイ国内ではタイ赤十字(TRC)が運営するバンコク市内の NBC と地方 12 カ所の地方血液センターのほかに、バンコク市内に 6 カ所の病院がそれぞれ運営する血液サービス(BS)、地方に病院が運営する病院内血液バンク(HBB)が 157 カ所、他いくつかの病院内採血施設がある。NBC 以外の BS、HBB は自施設で使用するための血液を集めている。通常これらの施設は他の病院に供給することがなく、また不足分は NBC より購入している。

NBC が病院に販売する価格は、国立病院と市立病院で異なり、私立病院には価格を高く請求している。検査試薬や資材等により原価が変われば血液の販売価格も変わる。価格は NBC で決定できる。

バンコク市内の 6 カ所の BS は国立病院、大学病院などの別組織が運営する施設で TRC の管轄下にはないが、NBC とは協力関係にあり NBC の支所と位置付けられている。NBC、BS、HBB 等の機能は、表 5 のとおりである。他施設ができない項目については NBC が行っている。BS、HBB 側からみると依頼することで検査費用の削減、検査精度を上げることができる利点がある。

血液の抗体検査は EIA 法で、梅毒、C 型肝炎抗体、B 型肝炎抗原、HIV1/2 型抗体、HIV 抗原(p24 抗原)の検査が行われている。核酸増幅検査(NAT)は 2002 年から順次開始され、現在は HBV、HCV、HIV 検査が行われている。方法は Roche 社試薬の場合 6 ミニプール、Chiron

社試薬の場合は個別 NAT となっている。

タイの NAT 導入は最も医学知識が進んでいる大学病院が 2002 年頃より開始、その後順次他施設でも開始された。現在は NBC、大学病院および一部の HBB で実施されている。献血者の NAT 検査は必須ではないが、病院からの要請で 2004 年に始められ、2006 年 5 月からは実施率 100%となっている。最新版の National Blood Policy 2010 では、NAT が義務付けされた。

血液事業年報の作成、タイ国内の年間献血者数の集計等は NBC が国内の BS、HBB からアンケートを集めてまとめている(タイ保健省では行っていない)。提出が遅い施設には催促をする。

2005 年 10 月～2010 年 9 月までの献血数の推移を表 6 に示す。タイの年度(Fiscal Year)は 10 月から翌年 9 月までとなっている。2010 年度の献血数は 1,885,583 件で献血率は 3.0%(日本は 4.2%)となっている。そのうち 69 万件(36.8%)がバンコク市内で集められている。NBC は 1 施設で 57 万件(バンコク市内の 82.3%)を取り扱っている。バンコク市内の献血率は 12.2%となっている。献血者の感染因子検出率は表 7 に示す。

6.NBC の活動

NBC は地方においてもバンコク市内と同等の品質を確保した輸血用血液を提供するため、直轄の地方血液センターを 12 カ所に増やした。この 12 カ所のうち 6 カ所は別の施設と建物が共同で使用しているため狭く、献血者を受け入れる場所もなく血液センターとしての機能が十分に機能していない。献血だけでなく、製剤化、検査もできる大きな施設にする必要がある。

タイ国内での輸血用血液製剤の需要は年間で約 180 万ユニット、そのうち約 60 万ユニットを TRC が供給している。血液製剤の品質は NBC が最も優れている。NBC としては将来的には、日本赤十字社のようにタイ国内の輸血用血液すべてを NBC で管理したいと考えている。12 カ所の地方血液センターのうち 6 カ所は血液の検査・製造に関する品質の向上を図ることができている。

プーケット県では、2004 年 12 月 26 日のスマトラ沖地震による津波で大きな被害が出た。この時の犠牲者にフィンランド人 5 人がいたこともあり、フィンランドから多額の寄附を受けた。それをもとにプーケット県に新しい血液センターを建設し、その際にフィンランドから設計や技術の指導も受け、アン王女の誕生日を記念して 2010 年 8 月 12 日にセンターの稼働を開始した。

2009 年度(2008 年 10 月～2009 年 10 月)の年報(Annual Report2009)によると、NBC の献血数は 539,093 ユニットで、内訳はバンコク市内で 256,695 ユニット(47.6%)、移動採血で 260,870 ユニット(48.4%)、地方は 21,528 ユニット(4.0%)であった。NBC で献血した総数は 324,890 人で、その内訳は次の通りである。

- 年間の献血回数 1 回 63.64%、2 回 17.38%、3 回 11.57%、4 回以上 7.41%
- 職業別 会社員 63.0%、学生 15.5%、行政関係者 10.4%、その他 11.1%
- 年齢別 20 歳以下 8.7%、21 歳～30 歳 37.0%、31 歳～40 歳 31.3%、41 歳～50 歳 17.5%、51 歳以上 5.5%
- 性別 女性 51.31%、男性 48.69%

- 初回献血者の割合 2007年度 30.48%、2008年度 28.31%、2009年度 27.78%
- 血液型別 A型 21.96%、O型 32.32%、B型 38.05%、AB型 7.76%
- 初回献血者 90,260人(男性 41,767人、女性 48,493人)、既経験献血者 234,630人

7.NBC 施設見学

写真1の建物は8階建てのビルで、1983年に計画を立て、2006年に完成した。

- 1階で献血者の受付・登録および問診他の採血前の検査を実施。1日に平均800人の献血者がある(写真2)。

献血者の条件は、年齢17～60歳、体重45kg以上、ヘモグロビン量、男性13g/dL、女性12.0g/dL以上。成分献血は1日当たり、血小板20～30人、赤血球50人、血漿50人。

その他にStem Cell採血を月に20人程度実施している。

問診票はタイ語のものと外国人用に英語版が用意されていた。

献血は1月1日を除き毎日収集活動を行っている。NBC本体の献血者受入時間は次の通りとなっている。

月曜日、水曜日と金曜日が8時30分～16時30分

火曜日と木曜日が8時30分～19時30分

土曜日、日曜日と祝日が8時30分～15時30分

- 2階で採血を行っている。

全血採血を行うベッドは28台整備され、採血は看護師と訓練を受けた職員が行っている。

全血の採血量は体重50kg以下が350mL、50kg以上は400mL。

採血年齢は17歳以上で、25～35歳が多い。献血者募集は大学生をターゲットとしている。

- 3階はNAT部門である。

- 4階には製造部門と検査部門、他に依頼検査部門(Reference Laboratory)がある。

- 5-6階は血液バッグ製造部門(Blood Bag Production Plant)と機械室(6階)である。バッグ製造は2008年から開始。タイ国内で使用する血液バッグの70～75%を製造している。この部門は31名が担当し、そのうち28名が製造の作業員。

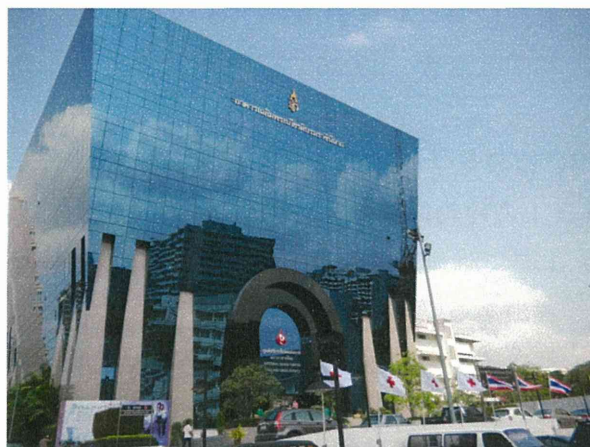
- 7階は赤血球型試薬を製造。タイ国内だけでなく近隣の国から要求がある場合には、提供している。

- 8階はオフィスとなっている。

写真 1 NBC



写真 2 献血者



8. 血漿分画部門

製造施設は NBC 本部建物の隣にあり、かつてはこちら(写真 3)に NBC の本部があった。この建物の 1 階で製造を行っている。設備の面積は 1,439 m²で、内訳は製造エリア 795 m²、ユーティリティ 435 m²、オフィス 209 m²となっている。可動式の分画タンクと遠心分離機(写真 4)3 台で用いて分画を行っている。年間に最大で 1 万 L のアルブミンと僅かの B 型肝炎免疫グロブリン(HBIG)、狂犬病免疫グロブリン(HRIG)の 3 製剤を製造しているが、設備全体が実験プラントのサイズであり、これ以上の増産を行うことは難しい。

写真 3 分画施設のある建物(旧 NBC)



写真 4 遠心分離機(分画施設内)



製造用の原料血漿は HBIG、HRIG 製造用も合わせて成分採血で確保している。

3 製剤の販売価格は、アルブミン 20%50mL が 600 バーツ/本(約 1,500 円)、HBIG 2mL が 1,500 バーツ/本(約 3,750 円)、HRIG 5mL が 1,200 バーツ/本(約 3,000 円)である。

8. タイの血漿分画製剤

タイの血漿分画製剤の使用量は MRB 社の The Plasma Fractions Market in Asia and Pacific 2009 の資料によると以下の通り、近年は使用量が増加している。