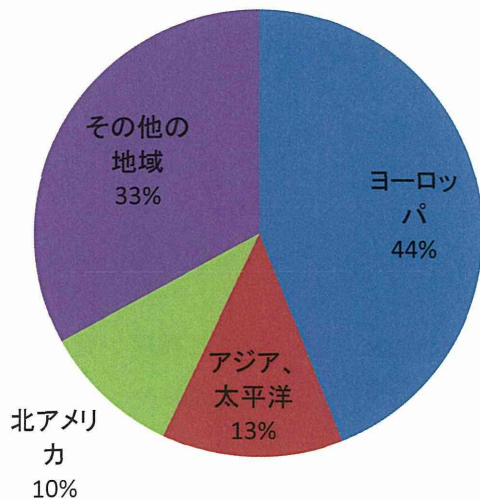
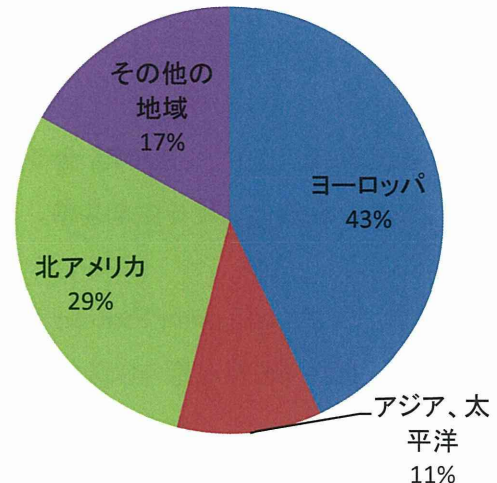


第Ⅷ因子製剤消費量  
35億ユニット



第Ⅷ因子製剤消費量  
(含遺伝子組換)  
89億ユニット



アジア太平洋地域での2009年の一人当たりの消費は、一人当たりほぼ6ユニットでした。一人当たり一年平均0.3ユニットの日本に台湾が続きます。これは、ベトナム、マレーシア、インドそして中国のような人口の多い国の使用量に関係があります。

要約すると、アジア太平洋地域は、世界人口の57%、全アルブミン市場の41%、IVIG市場の16%、第Ⅷ因子製剤市場の11%、他の組み換え型市場の14%を占めています。問題は原料血漿の供給です。アジア太平洋で見られる製品の大部分は北米とヨーロッパからの輸入ですが、2010年の原料血漿の供給は、140万リットルの組み換え型血漿と主に中国からの380万リットルのアフエレーシス（血漿分離）血漿でした。2010年の合計は約526万リットルがありましたが2018年までに、血漿の総供給は570万リットルに達することができるだろうと私は予測しています。

結論として、すべての血漿分画製剤の使用は、これらの製品の安全性と信頼の下、アジアまたは中東またはヨーロッパに係わらず、すべての国々で増加し続けます。安全性が問題とされた20年前からは状況は随分変わってきています。少なくとも当分の間、分画産業は非常に安全で有効な製品を世界に供給することができると思います。

需要は増加し続けますが、製品へのアクセスには、財政上の障壁と、より多くの血漿が

必要であるという両方の問題があります。分画産業がアジア太平洋地域のためにもっと多くの製品を供給できるようになると私は期待しています。

\*資料出典は、Bio plasma World Asia2013 より

## ② Jan Bult (1) (PPTA 会長)

### 「収集と製造における安全基準」

まず、PPTA (Plasma Protein Therapeutics Association) についてご説明いたします。私達は、世界の原料血漿の収集センターと同様に民間セクターの代表を務めています。私達にはメンバーの 5 社があり、主に合衆国、ドイツ、オーストリア、チェコ共和国などでの成分採血による血漿を収集しています。合衆国の収集センターの数は、400 を超え、ヨーロッパでは 80 を超えます。私達は非常に厳しい規制の下で運営しており、監督官庁とし合衆国、ヨーロッパ、オーストラリアそして日本などの製造国の様々なスポンサーが各国からきています。今日は、私達が開発し、規制要件の範囲に充分達している 2 つの標準プログラムについて話すつもりです。

分画製剤製造の工程には 2 つの部門があり、それは**収集と製造**です。

私達は、**収集**に関する多くの規定を設け、多くの検査をしたうえで収集作業を行うようにしています。また、安全な血漿収集を確保するために個人データも蓄積しています。まず、全国供血者登録委員会というものを作っています。そして、個人データ保管システムを使い HIV、B 型肝炎、C 型肝炎マーカーにより献血を一度断った人に対し、その個人を供血者として以後二度と受け入れないようにしています。

また、ドナーは募集地域の居住者に限っており、写真による ID を有する者とし、身元や身分を明らかにできない人を受け入れません。また、定住所を有することとしておりますのでホームレスのシェルターやホテルに住んでいる人も受け入れません。そのように、質の良い供血者を確保するよう努力しています。

残念ながら、検査結果を得るために献血を利用する人がいます。例えば性的リスク行為に関与してきた理由で献血する場合があります。私達はそんな人々は取り合いません。私達の関心があるのは、検査後再び採血に戻って来てくれる人々です。初回、採血者は検査のみしか受けられず、採血はできません。したがって再び戻ってきてはじめて全過程を経

験することができるのです。私達はそういうプロセスを設けることで、安全な献血が可能  
な人物なのかどうかを見極めるように配慮しています。資格要件を満たした者のみ供血者  
になれるのです。このようにして私達は慎重にドナーを得ているのです。

さて、施設ですが、私達は、高い検査標準を設けています。専門基準で検査値を判定し  
ています。我々は、あらゆる地域で血漿を収集する必用がありますので、地域によっては、  
非常に検査結果が悪い地域もあります。明らかに問題がある場合は HIV、B 型肝炎、C 型  
肝炎の平均値を提示し、それを超えた場合、そのセンターは 6 か月以内に免疫学的検査を  
変更しなければならないことにしています。変更せず同様な検査内容で稼働していると、  
収集施設として受け入れられなくなります。もちろん、変更されていれば、収集センターと  
して受け入れられます。このように、供血者に初回スクリーニングをするときはいつでも、  
私達は厳しいスクリーニングを行っています

製造についてはどうでしょうか。製造は異なる取り組みで、独自の標準プロトコルを作  
成しています。私達はこの産業を確立しましたが、供血者と患者の両者の安全性をしま  
り考えることが非常に重要と考えています。私達は、原料血漿にだけ焦点を合わせており、  
組み換え型血漿の形態は問題としていません。組み換え型血漿成分の性能は拡大されてい  
ます。技術が大きく発達し、50 年前とは違ってきています。しかし時々、企業は製造工程  
の一つか二つを省こうとします。企業がシフトすることがあり得ますので、どのようにそ  
れらの工程が行われているかに関する非常に厳しい判定基準を設けています。現在 25 企業  
の判定を終了させたところです。

ドナーに感染症を認めれば、スクリーニングは行いません。感染症の徴候は 60 日以内に  
発症するため、その人の血液が使用不可能であると判断します。他に入れ墨などの情報も  
利用でき、14 か月前に入れたものだとして申告されていたものが、実際は 8 か月前だと分かり、  
不適格と見なされたケースもありました。そのような情報は、入手可能となっており、私  
達はその血漿を使用しません。さらに、企業が高リスク施設から供与された血漿を使用し  
ていないか確認することも重要です。私達は、安全で資格要件を満たした健全な血漿ドナ  
ーから採血されたもののみ使用しています。

私が B 型肝炎、C 型肝炎などに焦点を当て始めた時は、検査方法自体がまだ未熟でした。  
私達は、日夜検査基準を変更してきました。現在、ヒトパルボウイルス B19 感染した貯蔵  
血液は、製造用には認可していません。

以上、私達が安全な血漿を提供していることをご説明いたしました。私たちの基準が安  
全性増加に大いに寄与していると確信しています。今後、血漿の用途にも考慮する必要が  
あり、この影響が政策にどのように寄与するのかを考えていかねばなりません。

## Jan Bult (2)

「私達は同じ神の子供たちだ」

世界中の患者のために安全かつ効果的な治療へのアクセスを利用可能なものにしていくよう検討すべきです。ヨーロッパまたは北米だけではなく世界中の患者にいついて考える必要があります。すべての決定は患者のためになされなくてはなりません。特にアジアにおいては、まだまだ課題が山積しています。

ところで、患者の治療のためには、多くの献血が必要です。

今朝さまざまな講演者から、血漿採取または血漿の推進力となるのは以前はアルブミンでしたが、現在は免疫グロブリンであると聞きました。合衆国でも免疫グロブリンは継続して成長しています。ヨーロッパでも量は違いますが、状況は同じです。

これは、民間セクターからのデータです。合衆国での収集をここでご覧になれば、成長傾向があることが分かるでしょう。昨年合衆国で 2600 万の収集があり、ヨーロッパでも傾向は同じで、成分採血によって収集される量は増加しています。

非営利組織によってあつめられたヨーロッパの全血由来血漿は実際に増加しており回収血漿の量は安定しています。ヨーロッパでは、回収血漿の供給は非常に安定していますが、北米では回収血漿には全く成長がなく、アジアでも全く成長がありません。

さて、「自給」の定義についてですが、輸血製剤だけに焦点が合わされています。しかし、それだけでは医療上の需要に応えきれません。自給の達成は患者の治療を犠牲にして行うことはできません。我々は国境のない世界の住人であり、地球規模での自給に努めるべきです。

私が合衆国に移った 1998 年には、免疫グロブリンの世界的規模の不足があり、多くのメディアから圧力がかけられました。合衆国で 6 週間何度も全国テレビに出演しなくてはなりませんでした。私の主張は、「私達は同じ神の子供たちだ」というものでした。私達には、必要とされるならどこでも治療法を提供する責任があります。私達には、私達ができることを実行する責任があります。私達は、治療法がきちんと患者に作用することを確認する必要があります。

すべての国々が、その国民の面倒を見る権利と責任があります。誰もそのことについて異議を唱えることはできません。しかし、さらにすべての国々は、患者のケア以上のことをする責任があります。血友病の世界人口の 70%が治療を受けていないことを今朝聞きま

した。全血由来の血漿だけでは、需要を賄えないことを知る必要が在ります。

国内自給達成は、患者を犠牲にしてまですることはできません。私達は国境のない世界に住んでいるのです。私達は世界的規模の自給のために懸命に努力するべきだと、個人的に確信しています。12年か13年前に初めて私がこの言葉を口にした時、誰もが笑い出しました。しかし、世界はグローバルです。国境はありません。たしかに全血由来の血漿の提供者は、合衆国では1回の献血につきおよそ20ドルの報酬を受け取ります。それは2002年当時、最短1時間半から2時間採血に時間がかかったからです。

ところで、ごく最近、カナダで血漿提供者への報酬に関する会議がありました。その議論で、カナダ血液サービス（CBS）のCEOは、有償の血漿から作られた血漿分画製剤は無償の供血者から作られた製剤と同様に安全であり、有償供血者がいなければカナダの患者に用いられる免疫グロブリンの70%は供給できず、任意の無償献血のみでは運営不可能ということでした。

次は経済的側面です。血漿を収集して、製造を始めても、もしあなた方の血漿から一つの製品しか作れないとしたら、それは極めて高価なものになります。従って、経済的に維持可能にするために、少なくとも3製品を製造できることが必要です。

経済的側面について考えるなら、ここに実例があります。ヨーロッパでいくつかの国々が国内製造業者とともに自給を達成しましたが、デンマークにはもう何もありません。フィンランドは生産を止め、インドでの製造プラントへの切り替えを決定しました。スコットランドも、もはやそこに製造施設はありません。これら多くの例を見れば、ヨーロッパの国々でもどれほど自給を維持することが困難であるかということがわかんと思います。

河原教授とは、彼が厚生省の官僚だったころから15年にわたる友人です。私達は日本での状況についてたくさん議論しましたし、日本の将来に関する産業情報を提供するように頼まれました。ヨーロッパでの血漿分画は、ある規模で増加しています。日本の血漿分画は、10年以上安定はしていますが、世界の他の地域では成長が見られるのに対して、1年につきおよそ100万リットルのプラスマイナス5%ですが、減少傾向がみられます。

日本は1998年に自給を標榜しましたが、現実的には、日本は自給ではありません。いくつかの製品はそうですが、自給されていない製品もあります。ヘモグロビンの臨床用途について考えれば、住民1000人につき約28グラムです。合衆国、カナダ、オーストラリア、ベルギー、フランスでは約100～120グラムです。私はどの国もが最高レベルであるべきだと言っているわけではありませんが、日本のような発展国でも現実的には大きなギャップがあります。問題は、入手可能な血漿についてだけでなく、他のあらゆる製剤についても自給は可能であると定義されていることです。

日本の免疫グロブリンの自給率は 97%～98%ですが、現時点の状態を考えると、まだ 98% なのです。人口 1000 人あたりの IVIG の使用量は米国などと比べると極めて少ない状況です。将来の高齢化を見据えれば、不足は目に見えています。臨床的に需要が増加している国での将来の供給をどうお考えでしょうか。

ところで、安全性については、2002 年の欧州医薬品審査庁のステートメントがあります。まず、無償献血者の血漿量は、需要を満たすには不十分でした。有償の供血者も安全な血漿由来製品の供給に貢献しており、無償献血に固執すると、供給上大きな問題が起こると思われれます。さらに安全性ですが、実際のところ、HIV や C 型肝炎や B 型肝炎などの危険は過去のものとなっています。

フィンランドでは同時分画に移行することを決定しました。私が強調する唯一の要点は、より多くの製品を製造するために同時分画を変更する決定を行うことです。同時分画試験を始める場合、その生産量に焦点を合わせることがアジア諸国にとっては重要です。

### ③ Dr. Johan Prevot (IPOPI の事務局長、原発性免疫不全患者の代表)

「原発性免疫不全 PID(Primary Immunodeficiency)」

IPOPI (The International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies 原発性免疫不全症国際患者協会) の役割は、PID 患者のための治療と診断へのアクセスを改善し、さらに世界中で原発性免疫不全の認知度を高めることです。

4 年前の IPOPI には 27 の全国的な患者団体がありました。おかげさまで、今日、ほぼ倍増して 48 団体あり、患者団体は世界中にあります。過去 4 年間に、世界の様々な地域で新しい患者団体を立ち上げることに専念しました。実際、世界の異なる 4 地域の国々に存在します。

IPOPI には、異なる地域と国々の患者リーダーによる理事会があります。現在の議長はイギリス出身で、残りはデンマーク、アメリカ合衆国、セルビア、アルゼンチン、南アフリカ、スウェーデンから選出されています。IPOPI には 6、7 人のスタッフがおり、現地の一流の医師と活発に働いています。

つぎに、IPOP の戦略的目的についてお話しします。全般的な活動とプロジェクトは 4 つの戦略的目的に絞られます。診断と治療が私達の主目的で、その他に全国メンバーの集会とネットワークがあります。これからアジアでの不十分な診断の問題について話したいと思います。それに対処するためには、その地域で医師と協力して働く活動的な全国メンバー団

体を持つこと、稀な疾患の重要なサブグループとして原発性免疫不全に対する認知度、そして統制を持つことです。

原発性免疫不全 PID(Primary Immunodeficiency)は、機能不全の免疫システムを持って生まれた人々に発生し、これらの症状のほとんどは元来先天的な遺伝性のものです。年齢または性別にかかわらず誰でもかかる可能性があります。非常に重症で、一つか二つの免疫システムが冒されます。原発性免疫不全とは、一つの疾患ではなく、現在のところ 250 以上の異なる症状の一群とされています。私達は今でも新しい遺伝子を特定しています。原発性免疫不全は稀な疾患と考えられており、有病率は、欧州連合では患者 2000 人以下で有病率は 10,000 人に 1 人と思われます。しかし有病率は国々間で大幅に異なり、診断率も異なります。世界的な状況を見ると、PID の診断は未だに不十分で、世界中で恐らく PID 患者の 70%~90%が適切な治療や診断のアクセスがないと推定され、血友病患者の状況とかなり似ています。残念ながら、現在の治療は対症療法で、原因療法ではないという問題があります。

診断の遅れと不適切な治療方法のため、PID 患者は反復性感染症を患い、反復入院を繰り返し、結果的に彼らが実際に彼らの国の社会で活動に参加したり、仕事についたりすることができなくなります。

原発性免疫不全について留意すべきことは、免疫グロブリン療法で治療可能な適応症の一つであるということです。まさしく最優先すべき適応症なのです。PID 患者にとって免疫グロブリン療法は救命治療であり代替治療はありません。ヨーロッパでは適応症として認められている国が多く、例えば、イギリスのように PID を最優先適応としている国もあります。

原発性免疫不全のおよそ 65%が抗体欠乏で、患者の頼みの綱は明らかに免疫グロブリン療法です。しかし、感染症予防には個人に合わせた服用量があり、個々の最低値のレベルがあります。すべての製品がすべての患者に合うわけではありません。

重症 PID 患者に対する現在の治療法は、静注免疫グロブリンと、西洋世界ですます使用されてきている皮下免疫グロブリン、今日では PID にはあまり使用されない筋肉内グロブリンがあります。これらの 3つの治療法は、必須医薬品として世界保健機構がすべてリストアップしています。しかし現在、PID のタイプによっては他の治療法の選択肢があり、骨髄移植手術や遺伝子治療での成功例もあります。遺伝性血管浮腫では、C1 インヒビター製品と組み換え型可変濃縮製剤の選択肢もあります。

PID 患者が免疫グロブリン補充療法にアクセスして、素晴らしい治療効果を得て、診断前と診断後の最終転帰にプラス効果をはっきりと示す多くの研究があります。合衆国の免

疫不全財団のスライドにあるように、治療前健康全般に非常に体の具合が悪い患者が、治療後、著明に健康状態が改善している例もあります。

IPOPI は昨年、国際調査を実施しました。その調査結果は私達のウェブサイトでパワーポイントの要約が掲示されています。基本的に、この調査は、個々のリストに記載された 21 か国 300 人の患者を募集し、患者の周辺事情、見通し、治療ニーズに関連する最新の展望、見通し、患者ニーズに関する詳細な情報を提供することを目的としていました。この原発性免疫不全調査の割合を見れば、CVIV (後天性免疫グロブリン血症) は患者の 51%で、後に低ガンマグロブリン血症と X 連鎖無ガンマグロブリン血症などが続きます。

全体的に、患者の 4 分の 3 が治療に満足していますが、5 人中 1 人が注射回数に不満を持っています。これらのデータから、将来患者のニーズを満たすための開発方向が示されます。さらに、IDF または合衆国のジェフリー・モデル財団によって実施された調査によれば、これらの対象患者は工作中または在学中ですが、治療効果が素晴らしく、生産的の生活を送ることができるようになっています。これらの人々の大多数は、年間在学期間の休学日は平均 10 以下で、健康人と恐らく同程度でした。このことから、治療が患者の生活の質と生産性の向上に非常に重要であることがわかります。

私達はまた患者が何を期待していたか、また静注療法と皮下療法を比較して、治療の理想の特徴は何だったのかを説明してくれるように頼みました。お分かりのように、理想的な製品とは何かという点で彼らが期待する特徴と我々が考えている物とに違いがありました。IV 療法患者の望んでいる改善点は、「より短い投与期間、時間」と「家庭での投与」でした。皮下投与を望んでいたのではありませんでしたが、こうらを考慮すれば、将来の静注療法の改善方針がみえてきます。

私達はまた、生活の質についても検討しました。興味深いことに、大部分の患者が良い健康状態または生活の質を報告しているという事実にもかかわらず、SF-12 では、私達が得た全般的データが、臨床的健康と精神的健康について合衆国の正常な基準を未だわずかに下回っていて、かなり多くの PID 患者が精神的または抑うつ症の問題に苦しんでいると報告していました。

これらの調査結果を 2、3 か月中に発表する予定です。しかし、非常に興味深いことに、皮下 IV 患者の 95%が、副作用のために中止となったり、投与間のより長いものを望んでいることがわかってきました。センターに行くのが不便であるためまたは家で治療を受けることを望むため、従来静注療法を試してきた皮下患者が、止めてしまったりあるいは変更するように勧められたりするのを私達は見てきました。ますます多くの医師が皮下療法を勧める西洋諸国で、これが恐らくトレンドであると思うのでしょうか。

IV 治療では非常に少ないのですが患者の 30 % がより少ない副作用の治療を望んでいました。

調査の結論として私達が言えることは、全般的にはほとんどの患者が最近の治療に満足しているということです。しかし、注射や点滴ではなく、将来副作用もより少ない特別な治療を求める明確な願望がありました。これが、アンメットニーズのいくつかを満たすことができる新しい治療の開発の機会を提示するものと思われます。しかしながら、調査の本当に重要な点は、異なる治療選択肢へのアクセスを提供する重要性が浮き彫りになっている点です。皮下投与が将来の答えであるとは思いません。静注皮下療法間のバランスを取る必要があります。私は、アジア太平洋地域での皮下療法の将来についての意見を広く求める必要があると思います。

今日私達が直面している治療の障壁と治療方法に関するリストを作成しようと考えています。重要なことは、IG 治療は一般化していると思われがちですが、実際はまだまだで、本当の意味での IG 治療の一般化が求められています。最小投薬量の問題や、治療への HTA（医療技術評価）のプレッシャーや健康機関のプレッシャーもあります。例えば、ポーランドでは、長年使用されてきた皮下 IG 療法を止めようとしています。

診断の欠如も明らかにもう一つの障壁です。一般開業医と専門家センターの間の相互関係の改善も必要ですし、より活発な国内患者グループも必要です。50 近くの国内患者グループがありますが、そこで 2、3 の異なる診断が認められています。また、供給に影響を与える価格政策も重要で、原発性免疫不全は高度な行政上の方針ですが、いったん製品を供給できる状況まで達すれば、それらは解決し、診断は向上します。つまり PID に関する政治的戦略が必須です。

しかし、明らかに、利害関係者協力は増加しており、営利、非営利セクター両者の利害関係が両立すべきであるとされています。実際、過去 2、3 年多くの両立例があります。利害関係者協力はさらに重要になるでしょう。私達に取り組み始めた費用経済的利益に関して多くのデータが収集されています。アルツハイマー試験の失敗は、アルツハイマー病患者にとっては良いニュースではありませんでしたが、PID 患者にとっては実際非常に良いニュースだと思います。

将来は、皮下 IG 療法の使用において改善がみられるだろうと思います。確かに、企業は免疫グロブリンの吸収と分布の改善を検討しており、より高濃度の製品が開発されれば、点滴時間が短縮されるでしょう。現在のところ 15%、16%、20%の皮下製品があります。凍結乾燥された IG 療法の使用は継続し、もちろん液体は 5%と 10%です。経鼻投与の IG 療法は、現在開発中であり、もう一つの非常に実験的な組み換え型 IVIG もあります。遺伝

子治療はますます増え、PID の最重症の場合、貴重な役割を演じるでしょう。

個別療法と患者選択は、非常に重要です。高用量投与により生存率は改善することが 2010 年の私達の研究でさらに実証されると思います。ほとんどの PID 患者で皮下と IV は将来も治療の柱であることが期待されます。両方とも必須医薬品と新規の治療選択肢としてリストに記載されており、遺伝子治療や組み換え型代替品の進歩も期待されます。

今後数年のうちに免疫グロブリンの需要の伸びが期待されます。アルツハイマー病でも伸びていますが、アルツハイマーがなくても需要の伸びは続くことが期待され、この治療に完全に依存している患者が優先アクセスできるように、IG 療法の流通を厳しく規制する必要があります。

ヨーロッパで実施された最近の調査から、既に免疫グロブリン療法で治療された患者を優先させる必要があることが示されています。適切な治療には、医療予算の効果的管理が必要で、それにより、PID 患者が活動的かつ生産的な生活を送ることを可能となります。アジアでも、主要な利害関係者間の対話を増やすことが必要だと思います。私は簡単に PLUS の例を述べましたが、これについて今週ヨーロッパでミーティングを行う予定です。次には、2020 年の治療に向けて考えて行かねばなりません。アジアでの患者グループの関与と政策討議は非常に大切で、症状よりむしろ目標の到達が重要です。PID の政治的側面を構築することが優先事項です。

私達は、バンコクで APAPARI 総会とともに 10 月に第一回の IPOPI タイ全国 PID 患者集会を主催することを計画しています。また、10 月下旬にマレーシアのクアラルンプルで第一回の PID 集会を主催する予定です。12 月には香港で PID 集会の開催を調整しているところです。私達は 2014 年にはアジアでもっと多くのことができればと思います。

#### ④ Paul Strengers 博士 （国際血漿分画協会 IPF 理事長）

「国際血漿分画協会（IPFA）の活動」

まずはじめに、IPFA（International Plasma Fractionation Association）を紹介したいと思います。IPFA は自発的無償献血による非営利の血漿分画事業者を会員とする国際組織です。IPFA のメンバーは、合衆国、ニュージーランド、フランス、カナダその他世界各国の血漿分画業者と血漿供給組織からなります。今日は 2 つのことについてお話いたします。一つは血漿、もう一つはその品質です。無償献血者と有償採血から我々に十分な血漿が提供されていることは、極めて重要なことです。私達は血漿の提供者と強い協力関係にあり、

分画製剤の製造は大量の血漿なくしては成り立ちません。血漿は使用される分に合わせて収集されることになります。そのための血液の需要と供血の量は等しくなければなりません。血液製剤はそれを必要とする患者のために処方されます。それゆえ、血漿分画製剤の高い需要を満たすため、私達はその需要に答えるべく供血しています。私達は世界的規模で血漿分画製剤市場が発展していくことに大変大きな関心を持っています。

私たちは出資者を募り、献血センターと血漿分画業者に出資してもらいました。私達はそのため公定医薬品集を作成し、情報を提供しています。重要なことは、私達が公定医薬品集を保持し、発展させ、出資者の会合やヨーロッパ、IPFA、WHO、ヨーロッパ国際協議会でのワークショップで公表している点です。私達は今でも血友病関連組織などを支持しています。私達は、GMP 遵守のための訓練プログラムも使用しています。分画製剤のための十分な血漿を得ることは極めて重要ですが、血漿製剤の供給は、特に開発途上国で難しい問題となっています。その問題を解決するため、我々は、血友病患者の診断が正しく行われるようインドネシアで正しい診断法の確立を手助けする活動を行ったり、グループ政策としての地元のプログラム支援を行ったりしています。患者が血友病 A か血友病 B か、それとも他の疾患なのかを知ることは重要ですので、IPFA 研究機関によるスクリーニング調査も毎年実施しています。

血液や血漿の採取、血漿分画製剤の製造は命に関わる大切な問題ですので、同意を得るための話し合いはとても重要です。分画製剤事業に存在する問題を解決するために、どの製剤がどれだけ必要か、そしてどのように流通するのかを一緒に検討することが大切であると思います。

国内自給はすべての患者を救うための世界的規模の重要な課題です。私たちの活動は、献血をしてくださる方々および国際献血者組織連盟との結びつきによって成り立っています。

過去に事務局長として国際輸血学会に出席させていただき、国際赤十字社組織とも協力しあえたことは、非常に恵まれていました。世界の多くの国々が、全血および分画用血漿のために自分の血液を提供してくれた供血者に感謝するだけでなく、しっかりそれを認識しなければなりません。献血された血液なくして患者の治療はできないのですから。

#### ⑤ Hari Nair (シンガポール PrIME Biologics 専務取締役)

「新しい分画システム PrIME」

わが社は、PrIME システム (Preparative Isolation by Membrane Electrophoresis) を用いてシンガポールに血漿分画プラントを設立しようとしています。血漿分画製剤市場は

数十億ドル規模です。ご存知のようにアジア地域での血漿分画製造量は総量の約 15%から 20%しか占めていません。従って、各国が分画プラントを持つ必要性がアジアにはあると思います。ヨーロッパや北米では、世界の国々の血漿が処理されています。私は医学的知識の豊富な非常に長い間熱心に研究してきたビジネスパートナーとともに、この技術開発に努めてきました。

アジア市場は重要ですが、現在のプロセスは、アジアの要件を満たすものではありません。アジアの量は少量で、地域センターの量は約 30,000 から 50,000 リットルと想定されます。現状では、アジア諸国の血漿を、例えばインドネシアからシンガポールへ、またはマレーシアからシンガポールへと移動させることはできません。対処すべきいくつかの文化的タブーと伝統的モラルがある上、いろいろな規制が行われています。ご存じの通り、赤十字地域とは対照的に、実際にフィリピンでは民間病院で多くの血漿が採血され貯蔵されます。そしてもちろん、それらの血漿は私達の定めた基準に達しないものが多いため、製剤の原料として使うには難しい点があります。

多くの論文で報告されているように、品質の高い血漿の生産は、血漿由来医薬品製造における重要な要素です。開発途上国での FDA レベルの血漿収集は不可能に近いものがありますが、それは解決できない問題ではありません。私達にはそれを解決する技術があります。従って、課題は、私達が提供する技術を導入することができるかどうかで、それによって製品の安全性についてのいくつかの問題点は解決できます。今回の学会でいくつかの新しい技術が提示されましたが、アジア諸国地域では、これら新しい技術を導入する必要性があります。

PrIME は基本的には膜電気泳動法によるタンパク質分離システムです。これは接線流電気泳動システムで、電荷に基づいています。バッファーが pH を決定し、タンパク質の電荷が決定されます。分離には、ポリアクリルアミド膜を使用しており、4 万ダルトンから 100 万ダルトン以上まで生産可能です。これは、私達がシドニーで独占的に生産しています。

この膜は繊維でできていますが、織って作った膜ではなく、蛇行性の経路があります。カートリッジの中に 3 つの膜がありますが、これは選択膜で電荷分離のためのものです。バッファーがタンパク質の電荷を決め、ここを通過すると、負電荷されたタンパク質分子が正電極に引き付けられ、その他は残されます。

膜のサイズを 2 つ選択でき、ストリーム 1 とストリーム 2 があります。大分子は膜を通過しないため、小分子が収集できます。同じカートリッジ内でサイズ分けして、電荷に基づいた分離ができる多用途性があります。

また濃縮も可能です。負電荷された分子が正電極に引きつけられるため、低い方のスト

リームで濃縮ができます。必要に応じて、電荷に基づく分離、サイズに基づく分離、さらに濃縮が1回でできるなど多用です。

このシステムは電気泳動であるため、脱塩もできます。システムを網状することで、すべての塩がシステムから消滅します。

このシステムの素晴らしい点は、ロスが最小限であることです。実際に流入され蓄積されたものは、システム内で特定のタンパク質濃度を維持するからです。膜の小穴の目詰まりがないのでタンパク質回収率が非常によいのです。

この特別な技術があれば、80%の高純度のフィブリノゲンを得ることができますし、分離速度も6時間と非常に短縮可能です。現在、私達のシンガポール工場での分離を検討しています。それは非常に速い分離です。しかも容易に拡張できます。拡張性について話しますと最少20リットルからスタートしてあなた方はそれを必要な規模に拡張することができます。シンガポールの設備は年間150,000リットルですが、さらに拡張できる状況です。この技術を使った分離ではタンパク質は液体の状態のままです。精製は圧力を利用しないので、システム内には圧力はかかりません。

安全性についてですが、PrIME技術によってウィルスも不活化されます。プリオンも減少します。血漿と生産設備間の接触はありません。カートリッジはモジュール式で、使い捨てです。また、最も重要で強調したいことは、これが最新の技術の補完であるということです。規制機関に対して、クロマトグラフィ、ナノ濾過などは重要です。私達のPrIME技術が、実際に、通常の血漿分画システムで今使われているものと統合されることを保証します。

MF10というより小さな機械は、1.5平方センチの膜表面面積があり、もっと大きな機械は、15平方センチあります。私達が取り組みたいと思う大きなカートリッジが付いた機械は、ずっと大きな膜面積を有し、MF10の約3000倍です。全行程の実際の大型化は、直列または並列に入れられたより大きなサイズのカートリッジを含みません。それは、私達が特許権を持つアプローチを含んでいます。その結果、工程は、化学工学のような混合を用いて拡張することができます。

$\alpha$ 1プロティナーゼ、アルブミン、第VIII因子、アンチトロンビンIII、フィブリノゲンなどどんなタンパク質分子も、かなり自然にこの特定の技術を用いて分離することができます。私達がしてきた製品の安全性検証に関わるウィルス排除も同時に可能なのです。スコットランド国立輸血サービスと協力して、TSE/プリオン排除、さらにエンドトキシン除去も同様にしてきました。

さて、IVIGの分離方法ですが、この場合、血漿中の3000のタンパク質を持ってきた場

合、バッファーを選択します。この場合は pH 5.4 のバッファーです。それからタンパク分子に荷電すると、また特定の膜サイズを選択でき、本質的には、IVIG だけを取り出せます。何故なら、IVIG はこの特別な環境で正電荷されていて、その負の電極に引き付けられるからです。

ところで、私達は、検証過程について、シンガポールの保健科学庁と非常に密接に連携してきました。私達は多くの理由でシンガポールを選びました。まず、シンガポールの保健科学庁は世界でほぼ間違いなく抜群に広く認められた規制当局だということです。シンガポールで登録を得ていれば、他の国での規制について問題があることはまずありません。また、シンガポールには資金があります。そして夢に挑戦する精神があります。

この図は安全性の高い汚染物質除去法です。私達は IgA、IgM、トランスフェリン、アルブミンのようなものについて観察してきました。実際のシステムがかなり上手くかつきちんと物を除去することがお分かりでしょう。高純度、非純度タイプの状況を設定できるようにもなっています。ウィルスの不活化については非常に興味がおありでしょうが実際、ナノ濾過を使用すれば、パルボウィルス B-19 など小さいサイズのウィルスは圧力をかけることによって IVIG と一緒に通過してしまいます。しかし、PrIME 技術の場合は違います。PrIME では圧力をかけず電氣的電荷を利用するのでパルボウィルス B-19 は膜の外に出て来ず IVIG だけを引き出すことができます。我々は、B-19、HCV、HIV、HAV などの多くのウィルスについても実験してきました。また、エンベロープウィルス、非エンベロープウィルスについても実験しました。PrIME は全く新しい技術であるためあらゆる広範囲のウィルスについて実験をする必要があったためです。使用している膜はポリアクリルアミドの膜で特許済です。透過型電子顕微鏡所見をみると、ウィルスがそのゲルの前面で止まり、ウィルスを全く通過させないことがわかります。この膜を使えば 6log 程度ウィルスを減少させることができます。

アジア地域では血漿分画製剤が不足しています。問題は、私達が利用していない血漿を処理できるかということです。われわれのこの技術がその一つの解決策であると確信しています。もちろん問題の答えは一つだけではありません。私達がアジア地域ですべきことは、包括的な解決策を探すことです。過去数年間、様々な規制グループと連携しようとして、私はアジアの研究をしてきました。そして私は、それぞれの国にそれぞれのアプローチの仕方があることが分かりました。各国の需要は異なり、規制当局は、どこから始手を付けようか少し途方に暮れているようです。それは、一夜のうちのサクセスストーリーのようにはいきません。完全な解決策を見つけ出すためには、ヨーロッパや北米からもっと大きな分画会社が専門家を提供し一緒に考えていく必要があると思います。



⑥ 柚木 幹弘 （日本血液製剤機構 JBPO 研究開発本部）

「血漿分画製剤の加熱処理工程における HAV、HEV 及び B19 とそのモデルウイルスの不活化特性の相違」

B19, HAV, HEV について臨床分離株、実験室株とそのモデルウイルスの特性の相違と実験に使用するウイルスの調製方法がウイルスクリアランス試験結果とその結果に及ぼす影響の可能性についてお話しします。

B19 臨床分離株では、各遺伝子型(1, 2, 3 型)における熱感受性は同じでした。また、B19 とモデルウイルスでは、ハプトグロビン、アンチトロンビンの熱不活化では同様に穏やかに不活化される動態パターンを示しましたが、アルブミン、IVIG の熱不活化では急速に不活化される動態を示しました。これらの結果は B19 とモデルウイルス(CPV/PPV)ではウイルスの性質に差があることがわかりました。

HAV では、アルブミンの熱不活化で実験室株が臨床分離株よりもより熱感受性である性質を示しました。モデルウイルスである EMC は HAV より熱感受性である動態パターンを示し、熱不活化研究のためのモデルウイルスあるいは HAV 関連ウイルスは慎重に選択する必要があることがわかりました

HEV は、HAV および PPV と同様の不活性化パターンを示し、熱安定性はアルブミン濃度に依存していました。モデルウイルスのひとつとして考えられている EMC は HEV よりも熱感受性を示しました。

これらのことから、HEV およびモデルウイルスの選択、ウイルス調製方法に注意を払う必要があることが判明しました。

小型非エンベロープウイルスを用いたウイルス不活化／除去のまとめとして、モデルウイルス、関連ウイルスと臨床分離株では異なる特性、異なるウイルスクリアランス試験結果を示す可能性があること、臨床分離株と実験室株でも同様に異なる試験結果を示す可能性があること、スパイクするウイルスの調製方法は、ウイルスの特性やウイルスクリアランス試験結果に影響を及ぼす可能性があることが示され、モデルウイルスの選択やスパイクするウイルスの調製方法と結果の解釈に注意を払う必要があることがわかりました。

#### ⑦ Dr. Nguyen Trieu Van (国立血液学および輸血研究所 NIHBT 所長)

「ベトナムの献血者のための迅速試験による B 型肝炎ウイルスのスクリーニングについて」

ベトナムはアジアの国の中でも HBV 率が高く、安全な輸血に関して極めて大きなリスクがあります。1992 年のベトナムでの HBsAg (B 型肝炎表面抗原) の平均陽性率は約 15-20% でした。1994 年から、私達は献血者を有償提供者から無償提供者に変更し始めました。1993 年には、有償提供者は 95% で、無償提供者は 5% でしたが 2003 年には、有償提供者は 59% に減り、無償提供者は 41% に増えました。さらに、昨年の有償提供者は 9% で、無償提供者は 91% でした。実際に有償提供者から無償提供者に変更するのに 20 年かかりました。

ベトナムで HBsAg のスクリーニングに適用されていた技術ですが、1973 年から、電気泳動法を使っていましたが、1987 年から ELISA (酵素結合免疫吸着測定法) スクリーニングを使い始め、1998 年には、全国的に ELISA スクリーニングに切り替えました。2009 年に、いくつかの主要な血液センターで ECL (電気化学発光法) を適用し始めました。現在、主要な施設では ELISA と ECL を今でも使っています。

HBVs のスクリーニングの数についてですが、1995 年以前、HBV のスクリーニングに電気泳動法が使われており、HBsAg 率は 4.14% で、ELISA ではおそらく、8%-10% でした。1995 年～2004 年の間に、HBsAg 率は、有償提供者では 6%-9%、無償提供者では 13%-16% になりました。

2004 年から 2008 年は、ELISA による有償提供者の HBsAg 率は 5% 未満で、募集スク

リーニングをしていない無償提供者の HBsAg 率は 13%-16%でした。2008 年以降、有償提供者の ELISA および CL による HBsAg 率は 1 %未満で、募集スクリーニングをしていない無償提供者の HBsAg 率は 10%-15%でした。

私達は現在血液スクリーニングに迅速試験による追加スクリーニングを実施していますが、2003～2004 年に予備研究を実施し、2004 年から 2007 年に NIHBT で実施となりました。

2007 年に、新しい献血ガイドラインで献血募集スクリーニング要項ができ、2013 年には、全国で献血スクリーニングの適用を施行する国のガイドラインの新バージョンが策定されました。そこで、その成果は、2004 年には NIHBT での HBsAg 率は 1.6%で、全国で 5.2%でしたが、2006 年には、NIHBT は 0.85%で、全国で 4.5%でした。

迅速試験を用いる利点は、健康を守り、感染リスクを知らせ、HBV 保有者とその家族の相談に乗ることであり、また経費節減にもなります。迅速試験を使えば、試験費用は増加しますが、総費用はおよそ 5%-8%減らされ、コミュニティ、環境のための安全性を確保し、大量の廃棄血液を減らし、献血のヒューマニズムを確保し、コミュニティでの HBV 感染リスクの減少に寄与します。

以上より、何年もの間この方法を適用することによって、破棄血液ユニットでの HBV 感染率を減らし、血液採集の費用を節減し、献血者の健康を確保してきました。私達が提案するこの方法は、私達の国のように HBV 感染率が既に高いアジア諸国に適用可能です。。

#### D、まとめ

今回の学会に参加することによって、世界の血漿分画製剤事業の動きが明らかとなった。海外において血漿分画製剤製造業界はすさまじいスピードで急成長しており、アジア地域が、彼らにとって将来の貴重な市場として注目されていることがわかった。本研究は、自国に分画製剤製造能力を持たないアジア開発途上国に対して日本が高度な製造技術を用いて支援を行うというものであったが、アジア各国には既に、日本の技術を超えたコンパクトで便利な分画プラントを売り込む動きさえあり、その新技術が導入がうまくいけば、日本の技術支援を必要とする国は限られてくる。この最新のコンパクト分画プラントについては 23 年度報告書の P97 に報告済であるが、今回その詳細についてさらなる情報が得られたので注目したい。(⑤Hari Nair シンガポールの PrIME Biologics 専務取締役による講演)

今日まで、我が国の血液事業は国内でのみ展開されてきており、海外への進出や海外か

らの進出について考える機会を持たずに来た。しかし、今後 TPP が締結され輸出入規制が撤廃されることになると、血液事業を取り巻く環境は従来のものと全く異なり非常に厳しいものになってくることが予測される。アジア諸国に対する技術支援を考えるとともに自国の血液産業を守るための早急な手立てを打つ必要があるのではないだろうか。



