

201523023A

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

研究課題番号：H 2 6 - 地球規模 A - 指定 - 0 0 2

アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の 構築に関する研究

平成 2 7 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 河 原 和 夫

(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

平成 2 8 (2 0 1 6) 年 3 月

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

研究課題番号：H 2 6 - 地球規模 A - 指定 - 0 0 2

アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の 構築に関する研究

平成 2 7 年度 総括・研究分担報告書

研究代表者 河 原 和 夫

(東京医科歯科大学大学院 政策科学分野)

平成 2 8 (2 0 1 6) 年 3 月

班員名簿

研究代表者

河原 和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 教授

研究分担者

梶原 武久 神戸大学大学院経営学研究科 教授

松田 利夫 北里大学・薬学部・社会薬学部門 客員教授

佐川 公矯 福岡県赤十字血液センター 所長
(久留米大学名誉教授)

伊藤 浩和 一般社団法人日本血液製剤機構 戦略本部長

小林 英哲 一般財団法人化学及血清療法研究所 品質保証部 上級研究員

研究協力者

菅河 真紀子 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野 特任助教

池田 大輔 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野博士課程 大学院生

熊澤 大輔 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野博士課程 大学院生

小田 秀隆 福岡県赤十字血液センター学術課 検査技師

山本 大介 北里大学 薬学部 社会薬学部門 助教

- ◆ 研究分担報告(6) アジア諸国における血漿分画製剤の製造あるいは・・・106
 必要量を確保するための基礎的諸条件の研究4
 ータイ赤十字社における血漿分画製剤の現状ー
 松田 利夫、 山本 大介

- ◆ 研究分担報告(7) Bio Plasma World Asia2015 への参加・・・115
 伊藤 浩和

- ◆ 研究分担報告 (8) 中国、韓国および世界の血漿分画製剤製造事業 ・・・128
 菅河 真紀子、 河原 和夫

總括研究報告

平成27年度厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)

総括研究報告書

アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究

研究代表者 河原 和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野

研究要旨

血漿分画製剤事業に関して、わが国が有する安全で安心な技術・制度の普及を通じてアジア諸国に対する貢献を果たすことは重要である。

そこで本研究では、アジア諸国の実情や技術水準、国内外の製造体制の問題点、アジア諸国の血漿分画製剤の製造体制に協力する方策やわが国の血漿分画製剤事業に対する国民の意識を調査した。

その結果、国民の血液事業の認識の低さが本調査により明らかとなった。今後、一層、血液事業に関する国民の認識を高め、理解を得るような普及・啓発活動を強化していく必要がある。国民の認識や理解が十分でない現状は、国策としての血液事業策定に際して支障になるものと思われる。

さらに一般的な国民に比較して、血液事業に対してより深い理解があると想定される献血者を対象として、血漿分画製剤事業に対する意識調査研究を行った。

アンケート調査を集計し解析した結果、調査対象が複数回献血者群であるにもかかわらず、輸血用血液製剤および血漿分画製剤に関する知識は乏しいことが判明した。

この複数回献血者であるにも関わらず、輸血用血液製剤および血漿分画製剤に対する知識が乏しいという事実は、これまで、われわれ血液センターの職員が、十分な広報を行ってこなかったことを意味している。これまでの広報のやり方では、献血に来ていただくための広報が主で、来ていただいた後、血液事業および血漿分画製剤事業に関する必要十分な情報や知識を適切に提供してこなかったと解釈できる。これからは、このような欠点を克服する広報手段を講じる必要があることがわかった。

また、血漿分画製剤に関しては、献血者に対して、献血された血液を原料として各種の血漿分画製剤が作られて、特定の患者の治療に使われているということを、分かりやすく広報する必要があることも明らかとなった。

次に、海外分画事業者の事業構造や原価、連産構造などに注目して解析を行い、国内分画事業者との比較をすることにより、両者の事業性や競争力などについて考察した。

事業構造に関して国外と国内の分画事業者に通ずる部分として、一般的な製薬事業者と比較して原材料費の占める割合が高く、その中でも特に原料血漿価格の占める割合が高いことが挙げられる。原料血漿価格は、今回情報を入手できた EU 数か国ではともに周辺諸国と価格調整を実施しており、およそ 80€/L 程度に調整していることが分かった。この価格は購買力平価で換算すると、日本より低い価格となっている。国内・国外に通ずるコストに占める原料血漿費用の割合が大きいため、原料血漿価格の差が直接原価に影響してくることになる。また、原価における原料血漿費用以外の部分の割合が低く、特に労務費の割合が海外事業者では低く抑えられているのではないかと推察された。

血漿あたりの売上高については、大手事業者が高い傾向にあった。それには主要製剤の連産構造が良いことが主に影響しているようである。また、特に販売価格の高い米国での販売量なども大きく影響している。一方、日本の事業者の血漿あたりの売上高は、国内 3 社の平均で 600~700 ドル/L と予想され、欧米大手と比較しても同等の水準にある。それは継続的に薬価が引き下げられる中、国内メーカーがグロブリン製剤の効能追加などの投資を積極的に行い（日本ほど、グロブリン製剤に関して数多くの効能追加の為に臨床試験を実施している国は無い）、その販売量を伸ばして連産構造を向上させていることに起因する。欧米の製剤価格はグロブリン製剤を中心に上昇傾向が続いている。米国の分画製剤市場を見ると、数量・価格ともに増加傾向にあり、しばらくは右肩上がりに上昇するものと考えられている。一方日本では、度重なる薬価改定により価格が低下し市場自体が微減傾向にある。日本においては今以上の連産構造の改善は難しいと考えられる。

これらの結果から、国内分画事業者は連産構造を向上させることで高水準の血漿あたりの売上高を維持しているものの、度重なる薬価改定による販売価格の低下などによる国内市場の経年的な微減は、国内分画事業者の事業としての勢いを大きく削ぐものとなっていることがわかった。

さらに、原料血漿価格が上昇するようなことになれば、国内事業者の経営に直接的な影響を与えることになり、将来海外市場への輸出が可能となったとしても国内分画事業者の体力の消耗が進んでおり、海外への事業展開とアジア地域への貢献の機会を逸してしまうことが危惧される。

国際インフラ事業の先進事例である水道事業の海外展開に関する調査を行い、国内の血漿分画製剤事業者の海外展開の可能性及びそのためのビジネスモデルについて検討を行った。

その結果、第 1 に、国内事業者にとって、海外事業は、貴重な成長の機会として、技術水準の維持・向上を目的とした設備投資や研究開発の原資の捻出や優秀な若手人材の確保による技術継承を可能とするものであり、一考に値する。第 2 に、国内事業者の海外進出先について、血漿分画製剤の必要量と原料血漿の供給量という 2 軸から構成されるマトリックス図に基づき検討することが有益である。国内事業者が、欧米

メジャー企業や韓国企業と同様の地域に進出するのであれば、それらの企業との明確な差別化を行わなければならない。逆に、それ以外の地域で海外事業を行う場合には、血液システム全体の構築が課題となるため、技術革新や長期的な取り組みが必要とされる。第3に、国内事業者の海外展開において、複数の関連事業体から構成されるコンソーシアムの設立が不可欠である。コンソーシアムの設立は、血漿分画事業を請負う側及び現地の発注者側の双方にとって大きなメリットがある。ただし、コンソーシアムの運営においては、当該事業に関する幅広い知識を有するシステムインテグレーターの役割な役割を果たす。したがって、今後、システムインテグレーターとなり得る人材の育成が必要であるとの結論を得た。

アジア諸国の血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するための基礎的諸条件を研究するにあたり、モデル国として、開発途上の小国ラオス人民民主共和国(ラオス)を選んだ。今年度はラオスにおける輸血用血液の安全性を担保するためのスクリーニング検査の現状を調査した。血漿分画製剤を製造あるいは製造委託をするにあたっては原料血のスクリーニングは必須である。

ラオスでは輸血用血液の安全性に関しては、現在、すべての輸血用血液に対して基本的な血清学的検査(B型肝炎ウイルス surface (HBs) 抗原、抗C型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗原/抗HIV抗体、梅毒)を実施している。しかし、核酸増幅検査は導入できていない。

東南アジアはB型肝炎ウイルスの感染者が非常に多いことが知られている。ラオスでもHBs抗原の陽性率は高いと考えられているが、発表されているデータはまちまちで、発表者により異なった数値が報告されている。

献血者における感染症関連のスクリーニング結果を詳しく解析すると、初回献血者のHBs抗原陽性者率は、2014年の平均は男性10.3%、女性4.2%であった。しかし、陽性率は年齢、性別によりさまざまであった。男性の若年層の陽性率は10%以上と高く、その後年齢とともに低下する。女性も同様の傾向であるが、陽性率は男性より低いことがわかった。このことから、社会生活の中での水平感染が疑われる。

なお、2002年よりラオスにおいても新生児へのワクチン接種が始まり、90%近くの接種率を達成している。まもなくワクチン接種世代が献血年齢に達するので、今後、この陽性率等は大きく変化すると思われる。

HCVおよびHIV検査陽性の初回献血者は0.1-0.2%と低く、25歳以上にピークが認められた。

タイ王国(タイ)の血液事業に関してはすでに報告があるが、タイの血漿分画事業は大きく変貌しようとしているので追加調査を行った。タイはタイ赤十字社による本格的な自国製造に踏み切った。2013年に韓国とのプラント建設が締結されたが、2015年、その工場での製造が始まった。タイFDAの認可が下りれば、本格製造が始まるという。

新工場では 20%アルブミン 50ml、5%静注用免疫グロブリン(IVIG)100ml、250iu 第 VIII 因子(FVIII) / bottle の 3 品を製造することになっている。新工場が完成したが、旧工場も残し、特殊免疫グロブリン製剤やフィブリン糊などの製造を続ける。

海外からのプラント導入により品質の良い分画製剤が製造されることとなったが、製品の価格は高いものとなり、輸入製品と価格はほとんど変わらないものになると予想されている。IVIG はタイの国民にとっては高価な医薬品のままとなるであろう。

BioPlasma Asia から得た情報では、近年血液製剤産業に参入し、その後急成長していることで注目を集めている中国については、この 4~5 年で国内の血漿分画製剤の生産量が急速に伸び、2010 年に比較すると血液凝固第 VIII 因子が 169.9%、PCC が 169.1% の増加となった。中でも現在生産量で中国国内市場の 42% を占めている主力メーカーの伸びは目覚しく、2010 年からの 4 年間で生産量は 486% 増加し、生産能力は 12 倍になっていた。また、PCC についても 210% の伸びを見せ、現在国内市場の 81% を押さえていた。

中国では現在、血漿分画製剤ではアルブミンのみの輸入が許可されているが、このアルブミンの価格が昨年 12.5g あたり \$70 という話も聞こえており、その数量・価格における急激な増加は、大手血漿分画者から非常に注目されているところである。また、第 VIII 因子製剤などの使用量も非常に少なく、欧米各国に比して、十分な治療が施されているとは言えない状況であり、PPTA としてもこの輸入製品の限定に対して圧力をかけていることは容易に推察される。

韓国については、主力メーカーである Green cross 社の対抗馬として SK plasma 社が急速な伸びを見せ、現在 120 万 mL の製造能力を 2018 年までに 230 万 mL まで引き上げ、海外進出を狙う動きを見せている。狙いは、グロブリン製剤ということであるが今後どのような形で市場展開していくのが注目される場所である。

人口に対して血漿分画製剤の使用量は多くなかったアジア諸国が、近年の GDP の増加に伴う血漿分画製剤使用の背景因子が整い始めたことや、WHO のローマ宣言に呼応した各国の自給に向けた動き（自国での分画工場建設）が活発さを見せたことなどから、特にフランスの分画事業者である LFB がアジアでの工場建設への技術供与という展開に向けた活動の一つとして、本会議を積極的にサポートしてきたという背景があると考えられる。

数年前に、タイをはじめマレーシア、インドネシア、ベトナムなどの東南アジア諸国において、血漿分画製剤の自給に向けて、自国に血漿分画工場を建設するプロジェクトの発表が相次いだ。結局現段階で工場建設を具体的に進めることができたのはタイのみで、他の国々では進んでいない状況であることが今回の会議開催中に伺うことができた。LFB からの発表で、マレーシアにおいて技術供与による工場建設のプロジェクトを進めていたが、現時点の血漿分画量と将来の成長を見たとき、将来の製造量に合わせて設備投資を計画すると、現段階での経済性評価が課題となり、LFB は工場建設プロジェクトから撤退したとのことであった。インドネシアやベトナムなど他国も同様に経済性評価の難しさを抱え、プロジェクトが進捗していない様子である。

マレーシアの例は東南アジア諸国にも共通の課題であると考えられ、本件を更に調査し問題点を明確にできれば、単なる「技術支援で工場建設」ではないモデルを、日本が独自に示すことができる可能性がある。

血液製剤産業が活発化し人間の血液を主原料とした血液製剤が大量生産されるようになると、それに伴って売血もますます盛んになってくることはまちがいない。我が国に課せられた地球規模の保健課題は、非常に奥が深く深刻な社会問題といえるのかもしれない。

A. 目的

わが国が有する安全で安心な血液事業を取り巻く技術・制度の普及を通じてアジア諸国への貢献を行う方策についての調査研究を行う。そして協力できる技術の選択と同定を行い、技術移転に伴う問題点を提示することにより国際貢献を図っていくことが研究目的である。併せて、わが国の血漿分画製剤事業の国際的な位置づけや特徴、そして課題などを同定するとともに、国民や献血者の血漿分画事業を含む血液事業に対する意識を知ることが研究の目的である。

B. 方法

医療関係以外の職に従事している者を対象に、アンケート調査を実施した。対象としては、従業員数 30～300 名程度を有する 15 か所の職場に勤務している者およびその家族である。また、一般市民とは別に献血者を対象に血漿分画製剤事業に対するアンケート調査を実施した。

国内・国外の分画事業者の事業構造と価格構造の解析は、内外の企業のホームページや Annual Report、Plasma Protein Therapeutic Association (PPTA)のホームペ

ージ、調査会社購入資料、血液製剤調査機構資料をもとに、事業構造解析および価格構造の解析を行なった。

国内事業者の海外展開の可能性とビジネスモデルを考察するために、学術論文や業界データの 2 次資料を使用し、アジア諸国における血漿分画製剤の供給体制と国際インフラ事業の先進事例である地方自治体による水道事業の海外展開に関する調査を行った。

本研究で、アジア諸国の血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するための基礎的諸条件を研究するにあたり対象としたラオスとタイについては、前者は、ラオス赤十字中央血液センター(Lao Red Cross National Blood Transfusion Centre: NBTC)の協力のもと、ラオスにおける輸血用血液のスクリーニング検査結果を調査・分析した。

その他、NBTC の所長 Dr. Chanthala Souksakhone から提供を受けた資料等、また WHO 等から既に公表されている資料等を用いた。

後者は、バンコクにあるタイ赤十字社 National Blood Centre(NBC)の所長 Dr. Ubonwon Charoonruangrit、顧問(前所長)Dr. Soisaang Phikulsod、血漿分画事業 Special Expert Ms. Pintira Tanthien か

ら説明と資料提供を受けた。

また、2015年9月に上海で開催された“BioPlasma World Asia”に出席し、アジア各国の血漿分画製造事業の現状や将来展望に関する情報を入手した。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 結果

一般市民に対するアンケート結果であるが、血液製剤の中に「輸血用血液製剤」と「血漿分画製剤」の2つがあることを知っている回答者は、83名(21.0%)で合った。一方、知らない回答者は308名(77.4%)にも上っていた。

輸血用血液製剤は、日本赤十字社のみが製造していることを知っていた回答者は、72名(18.1%)に過ぎず、知らなかったと回答した者は、80.2%にも上っていた。

また、日本赤十字社が血漿分画製剤を製造していないことについては、17名(4.3%)のみが知っているとは回答していた。知らなかったとの回答は、373名(93.7%)であった。このように、ほとんどの回答者が知らないとの回答であった。

上記のように、血液製剤がどのような関係者を経て製造され、どのような種類があるかについては、ほとんどの回答者は知らないという状況が浮き彫りとなった。

血液製剤の輸出が原則禁止されていることに関しても、355名(89.2%)と約9割の回答者が、「知らない」と回答していた。

輸出を禁止している輸出貿易管理令に対する考えを聞いたが、「わからない」という

回答が、244名(61.3%)と最も多かった。

今後の輸出貿易管理令の扱いは、「廃止すべきと思う」が68(17.1%)であったが、その理由は「余剰の血液製剤を有効利用するため」という考えを有している回答者が、48名(70.6%)と最も多かった。一方、「維持すべきだと思う」との回答は、86名(21.6%)であったが、その理由としては「献血者の善意の献血なので国内で用いるべきで、輸出すべきではないから」とする者が、46名(53.5%)と最も多かった。

もし、余剰な血液製剤があればその輸出の可否について聞いたところ、「輸出しても良い」との回答が、172名(43.2%)であった。それに対して輸出貿易管理令による輸出を禁じるべきとの理由は、「献血者の善意の献血なので国内で用いるべきで、輸出すべきではないから」とする回答者が46名(53.5%)であった。

余剰となる血液製剤の輸出については、「輸出してもよい」が172名(43.2%)、「輸出すべきではない」が55名(13.8%)、そして「わからない」が168名(42.2%)であった。

輸出に関しては、半数近くが肯定的に回答していたが、同時に「わからない」とするものも同数程度存在していた。

WHOが推奨している血液製剤の国内自給体制に関しては、「国内自給を達成すべきである」が186名(46.7%)、「不足する製剤は輸入しても良いと思う」が、92名(23.1%)、「わからない」が116名(29.1%)であった。また、わが国において、血液製剤、特に血漿分画製剤が100%の国内自給を達成していないことについては、「知らなかった」と回答したのが365名(91.7%)と9割強を占めていた。

国内で使用する血液製剤の100%国内自

給については、「すべての血液製剤の100%国内自給を達成すべきである」が190名(47.7%)、「なるべく国内自給を達成すべきであるが、不足する製剤は輸入してもよい」とするのが、192名(48.2%)と拮抗していた。

国内と海外メーカーの製剤の品質に関するイメージについては、「国内メーカーの血液製剤は、海外産より安全なイメージがある」との回答が、324名(81.4%)と最も多かった。

献血者に対するアンケート結果については、輸血用血液製剤の種類について知っているものは、赤血球製剤で35.7%、血小板製剤で49.2%、そして新鮮凍結血漿では11.8%であった。

また、血漿から作られる血漿分画製剤に関する認知度は高くないが、その中では、アルブミン製剤が24.8%で最も高く、フィブリノゲン製剤13.9%、次いで免疫グロブリン製剤13.2%であった。血液凝固第Ⅷ因子製剤、血液凝固第Ⅸ因子製剤、そしてアンチトロンビン製剤に関する認知度は非常に低かった。

もし、血液製剤を自分が使用する事態に直面した場合、国産品および献血由来製剤のいずれを用いるかという質問では、血漿分画製剤を自分に使用する場合は国産品が最も多く、83.2%であった。輸入品は0.1%で、どちらでもよいが14.5%であった。加えて、血漿分画製剤を自分に使用する場合は献血由来製剤を用いたいのが44.5%で、非献血由来のそれが4.2%、どちらでもよいが45.0%であった。

血漿分画製剤の外国への輸出および技術協力に関する項目では、輸出する23.5%と、輸出しない19.4%は、大きな差はなかった。

どちらでもよい55.4%が最も多かった。

血漿分画製剤の製造に関する外国への技術協力の可否については、技術協力してもよいが61.9%と最も多く、協力しないのは2.6%で、どちらでもよいが33.1%であった。

国内・国外の分画事業者の事業構造の解析結果については、MRBのコスト構造比較のデータによると、分画事業者は一般医薬品メーカーと比較して原材料費などの製造原価の割合が非常に高い。一方で販売マーケティング費と研究開発費の割合は低かった。

さらに、国内/海外の血漿分画事業者と一般医薬品事業者のコスト構造を比較したところ、国内、海外ともに分画事業者は製造原価が約60%と高く、一般医薬品メーカーとは全く異なるコスト構造であった。また、国内における比較では、営業利益率が血漿分画事業では10%程度と一般医薬品事業に比して低く、このようなコスト構造においては、血漿購入価格の差が利益面に直接影響することが分かった。

一方、国内/海外の血漿分画事業者を比較すると、販売管理費の割合が、海外分画事業では10%程度であるのに対し、国内分画事業者では30%程度と高かった。製造規模の違いによる製造原価の比較を試みたが、海外事業者のコストの振り分け(固定費の内容など)が不明であった為、明確にはできなかった。

原料血漿価格については、米国における血漿価格をMRBなどでは調査しているが、現在はスポット価格しか提示されていない。1990年代には独立採漿業者が多く存在していたが、昨年の研究で報告したように、2000年代に入り、血漿分画事業者がそれら採漿事業者を買収し、現状では独立採漿業者の割合は2割以下に低下している。一方、

全体の8割以上を占める血漿分画事業者資本下の採漿者による血漿は一般に流通しているわけではなく、スポット価格として特別に流通した血漿の価格のみが公開されている。そのような現状では、米国における血漿価格の正確な情報を得ることは難しいことが判明した。

オランダ/フランス/ベルギーでは、血漿価格の調整が行われており、オランダでは85€/L、ベルギーでも回収血漿は53.30€/L、原料血漿で78.09€/Lで維持されているものと考えられる。フランスは2006年以降価格を引き下げており、現在の価格は推定できない。オランダやベルギーの価格は購買力平価を加味すると、日本の価格(10,500円程度)と比較して低く抑えていた。フランスでは、フランス保険省が公定的に売買価格を徐々に下げており、特にベルギーでは赤十字に国が補助金を出して、払い出し価格を抑えて価格の適正化をはかっていた。

血漿あたりの売上高と連産性であるが、血漿当たり売上高は大手各社のほうが準大手より血漿あたりの売上高が高い傾向にあった。2000年前後は各社で大差はなかったが、2005年以降に大きく開きが出てきていた。準大手はヨーロッパ基盤の会社が多く、一方大手は販売価格の高い米国を中心とする先進国の販売量が多いことが影響していると考えられる。

一方、血漿の連産構造の推移であるが、大手4社の中でBaxterの売上が最もよかった。それは、3剤ともに販売量を高く維持しており連産構造が非常に良いためと考えられる。準大手の中でLFBの収益性が良いのは、価格の高いグロブリン製剤に特化した連産構造であることに起因すると考えられる。大手の中でOctapharmaの売上が低いのは、価格の高いグロブリン製剤の販売量

が小さいためだと考えられる。また米国市場への進出が大手他社に比して遅かったことも影響していると考えられる。

主要事業者の連産構造・投入血漿量・売上の年次推移を比較すると、Baxterは近年、理想的な連産構造を維持していた。CSLは連産構造の改善により売上は徐々に上昇していた。Grifolsは近年グロブリン製剤の販売を高く維持しており、売上高の増加につながっていた。理由としては、Talecrisとの合併の効果が大きいと考えられる。

Octapharmaは、FVIIIとアルブミンの販売は維持しているが、グロブリン製剤が追い付いていない状況にあった。2008年のグロブリンライセンスの一時停止の影響から十分に回復していないことも伸び悩みの原因であると考えられる。Kedrionは近年連産バランスを改善しており売上高につながっていた。Grifolsより、米国事業の一部を獲得(GrifolsがTalecris買収時に独禁法の関係で米国事業の一部を切り離れた)ことも好影響だったと考えられる。LFBは近年グロブリンの販売を高く維持することで売上高につながっていた。Biotestは、2011年のグロブリンの伸びにより売上高増加につながっていた。

世界の血漿分画市場の拡大傾向は続いている。1984年から2012年の間に全体市場はおよそ10倍に拡大している。製剤別では、1984年にはアルブミンの比率が半分近くを占めているのに対してグロブリンの比率が上昇し2012年には半分近くを占めるようになった。アルブミンは全体に占める比率こそ減少したが、分画市場自体が拡大しているため数量の上昇傾向は続いている。

世界市場におけるグロブリン、アルブミン、第VIII因子の3剤に対する血漿必要量の変化のグラフでは、近年グロブリンの必

要量の伸びが著しく 3 剤の中では最も必要量が多い。この傾向は今後も継続すると考えられる。また、3 剤ともに血漿必要量が伸び続けていることは市場が拡大していることを示す解析結果と一致している。

とりわけ、世界市場と米国市場における主な血漿分画製剤の推移であるが、製剤個別の解析では、グロブリン製剤の販売価格（分画事業者が卸などに販売している価格）は世界市場では右肩上がりに増加しており、米国市場でも多少の変動はあるものの増加傾向が続き、現在は 70\$/g 程度にまで達しているとの情報が得られている。アルブミン市場は世界市場と米国市場ともに、販売価格は一時期低下したが、その後増加傾向に転じている。現在の米国のアルブミンの価格は 3\$/g を超えるまで伸びてきている。血漿由来の第 VIII 因子では販売価格は世界市場と米国市場ともに変動を繰り返しながら上昇傾向にある。購買力平価（消費者物価 129.50 円/\$: 2015 年 11 月）を加味すると、グロブリン製剤では約 9,000 円/g となり、国内メーカーのグロブリン製剤薬価に匹敵する状況であり、分画製剤業者から卸への移転価格を上回る状況であった。

日本国内の主な血漿分画製剤の推移に関する製剤個別の解析では、国内のグロブリン製剤の販売本数は徐々に増加が認められた。アルブミン製剤では販売数量自体が減少しており、自給率も 60%程度で推移していた。血漿由来の第 VIII 因子製剤販売数量は微減していた。第 VIII 因子製剤市場自体は拡大しているが、それは遺伝子組換えの第 VIII 因子製剤の増加によるものであり、遺伝子組換え製剤を含めた国内自給率は低下の一途をたどっていた。

次に、国内血漿分画製剤事業者による海外事業の必要性であるが、国内事業者の海

外展開は、国内事業者の成長機会の提供及び国際貢献の観点から、一考に値するものと考えられる。とりわけ、国内事業者にとって、海外展開は成長機会を提供することを通じて、技術水準の維持や向上のための設備投資や研究投資の原資を生み出し、また、優秀な若手人材の確保を可能とすることで、技術継承を可能とするものと考えられる。逆に、国内事業のみに注力するのであれば、国の手厚い産業保護が必要とされるが、その持続可能性は高いとは言えない。

一方、アジア諸国における血漿分画製剤の供給体制であるが、アジア諸国が血漿分画製剤を調達するための方法には、自国での分画施設の建設、合併、分画委託、輸入等がある。本研究では、アジア諸国における血漿分画製剤の供給体制について調査を行った。Burnouf(2011)は、アジア太平洋地域における血漿分画製剤の供給体制の現状について、表 1 のとおり整理している。表 1 に示すとおり、自国で分画施設を建設しているのは、経済水準が高く、人口が多い、日本、中国、韓国、インド、タイなど一部の国のみである。多くの国では、人口が少なく、また原料となる質の高い原料血漿が限定されているため、第 3 国に分画委託を行いつつ、不足分は、輸入するというのが、現実的な選択肢となっている。分画委託を行っているのは、香港、台湾、マレーシア、シンガポール、タイなどであり、タイ以外は、オーストラリアによる分画委託に依存している。これらの諸国の中には、将来的には自国での分画施設を検討する国もあるものと考えられる。その他の国では、輸入に依存している。これらの国においても、今後は、経済発展や原料血漿の調達量の増加に伴い、分画委託や自国への分画施設の建設が選択肢として考慮されるであろう

う。

水道事業と血漿分画製剤事業を比較したところ、国内の血漿分画製剤事業者の海外展開は、国際インフラ事業として、電力事業、鉄道輸送事業、水道事業などの海外展開と共通性を見出すことができる。

水道事業の海外展開は、国際インフラ事業であること、国内事業の成熟化と途上国における水道事業の成長に直面していること、欧米のメジャー企業が存在すること(ヴェオリア・ウォーター、スエズ・エンバイロメント、テムズ・ウォーター、GE、シーメンスなど)、主要な担い手が非営利の自治体であること、高い安全性と品質が売りの日本モデルの海外展開であることなどの点で、血漿分画製剤事業者の海外展開に関するビジネスモデルを検討する上で唆に富んでいる。

国際インフラ事業に関する一般的な特質やリスクは、血漿分画製剤の海外事業にも概ね共通するものと考えられる。血漿分画製剤の海外展開においては、国際インフラ事業としての特質とリスクを十分に考慮しながら、ビジネスモデルの構築を行わなければならない。

海外での水道事業を実施するにあたっては、官民連携によるコンソーシアムが設立されることが多い。関連事業体は、資金、人材、技術やノウハウなどを供与することによって、コンソーシアムに参加する。

コンソーシアムの設立には大きなメリットがある一方で、多様な事業体から構成されるため、その運営が難しいという課題もある。コンソーシアムに参加する複数の事業体の利害はしばしば対立し、相互の活動についても密接なすり合わせを要するからである。この点、水道事業全体を見渡しながらイニシアティブをとり、多様な事業体

間の利害や活動の調整を行うシステムインテグレーターの存在が不可欠である。システムインテグレーターには、自己の専門領域を超えて、全体を見渡して全体最適化を図るための高度なマネジメント能力が求められる。

血漿分画事業も水道事業の海外展開を参考にする余地は多いと考えられる。

も、重要な存在となる。まず、請負う側において、コンソーシアムは、水道事業に関するトータルソリューションを発注者に提案し、一括で受注することを可能とする。限定された特定の領域に経営資源を集中される一般の企業にはできないことである。一方、水道事業を発注する側の現地の政府・自治体においても、コンソーシアムを通じて、交渉や調整の窓口が集約されることは、大きなメリットとなる。

以上のように、血漿分画事業も海外展開を行なっている水道事業を参考にして、ビジネスモデルを構築する余地は十分にあると考えられる。

研究対象国のラオスについては、HBs 抗原検査および抗 HCV 抗体検査の陽性率は年々減少していた。2000 年ごろと比較し、現在の HBs 抗原の陽性率はおおよそ半数に、抗 HCV 抗体にいたってはおおよそ 1/10 と大きく減少していた。この抗 HCV 抗体の著減の理由は不明である。検査結果が陽性の献血者に対しては、結果を告知するとともに、生活指導と今後の献血辞退を依頼していることも関連していると思われる。一方で、HIV 検査陽性数は近年増加していた。対応を至急考える必要がある。

抗 HCV 抗体、抗 HIV/HIV 抗原検査の陽性率は若者で成年層より低い傾向にあったが、HBs 抗原の陽性率は 25 歳以下の若者で高かった。また、すべての項目で女性は

男性より低かった。初回献血者とくらべ、再来献血者ではその陽性率が大きく低下していた。

いままで輸血後感染症の陽性率は 25 歳以下の血液では成年層より低くきれいな血液が集められることから WHO などユースクラブを中心とした献血推進が行われてきたが、ラオスにおいては、HBV 感染は若者に多いことが分かった。また、その若者の陽性者は移動採血場所のいくつかの施設に集中していたことから、水平感染が疑われ、今後さらなる詳細な検討が必要であると考えられた。

タイについては、新分画工場が 2015 年 6 月から動き出した。新工場では 20% アルブミン 50ml、5% 静注用免疫グロブリン (IVIG) 100ml、250iu 第 VIII 因子 (FVIII) / bottle の 3 品を製造することになっていた。現在の旧施設での製造は国内のシェアの 1%、2 万本のアルブミンを製造しているに過ぎない。

当初は原料血 8 万 L からの製造を予定している。この新工場は原料血 20 万 L まで製造が可能で、数年後には 20 万 L にまで増やし、国内市場の 70% をカバーすることを目標としていた。

アルブミン以外は製造可能数の半数しか製造しないこととなる。IVIG、FVIII の製造数が製造可能数の半数程度であることに関しては、需要がないため、IVIG のペーストは保存しておくとのことであった。

タイの血液事業は順調に採血数を伸ばしており、すでに FFP は過剰になっている。このことから更なる分画製剤の製造も可能である。しかし、海外からのプラント移転は品質の高いものが作れるようになるが、自国で製造してもそれ程安いものにならず、結局、IVIG は高価なままでほとんど使わ

れないことになる。そのため、タイでは保険治療が可能な適応症の拡大を検討している。また、タイでも分画製剤の価格については最近競争がとても激しくなっている。

D. 考察

一般市民に対するアンケートでは、血液製剤がどのような関係者を経て製造され、どのような種類があるかについては、ほとんどの回答者は知らないという状況が浮き彫りとなった。

血液製剤の輸出が原則禁止されていることに関しても、約 9 割の回答者が知らなかったと回答していた。しかし、余剰となる血液製剤がある場合は、「輸出してもよい」との考えが、輸出すべきではないを上回っていた。

この輸出を禁止している輸出貿易管理令に対する考えは、「わからない」という回答が最も多かった。加えて今後の輸出貿易管理令の扱いについても、「わからない」というのが過半数であった。

WHO が推奨している血液製剤の国内自給体制に関しては、血液製剤、特に血漿分画製剤が 100% の国内自給を達成していないことについて、知らなかったとの回答が、9 割強を占めていた。

こうした中、「国内自給を達成すべきである」との回答が、半数近くあったが、一方で、「不足する製剤は輸入しても良いと思う」との回答が、約 1/4 あった。

内外の血液製剤の品質に関するイメージについては、「国内メーカーの血液製剤は、海外産より安全なイメージがある」との回答が多く、国産品に寄せる信頼の高さを窺わせた。

本アンケート調査は、アンケート用紙に出てくる血液事業の基本用語を説明しながら回答する形式を採ったが、一般の方の血液製剤や国内自給、血液製剤の輸出をめぐる制約などを含む血液事業そのものが、平素から関わりが薄いものであることが、回答結果に反映したものと考えられる。

献血者に対するアンケートでは、献血回数が多く、血液事業に対する理解度が高いと想定された献血者群であるにもかかわらず、輸血用血液製剤に関する知識は乏しかった。最もポピュラーな血液製剤である赤血球製剤の認知度が35.7%であり、新鮮凍結血漿にいたっては11.8%しか認知されていなかった。

複数回献血者であるにも関わらず、輸血用血液製剤に対する知識が乏しいという事実は、われわれ血液センターの職員が、十分な広報を行ってこなかったことを意味している。今までは、献血に来ていただくための広報が主で、来ていただいた後、血液事業に関する必要十分な情報や知識を適切に提供してこなかったと解釈できる。これからは、このような欠点を克服する広報手段を講じる必要がある。

複数回献血者であるにも関わらず、血漿分画製剤に対する知識は乏しかった。アルブミン製剤ですら認知度は24.8%であった。免疫グロブリン製剤とフィブリノゲン製剤に認知度はともに13%台と低かった。血液凝固第Ⅷ因子製剤、血液凝固第Ⅸ因子製剤、そしてアンチトロンビン製剤は、5%台かそれ以下で、認知度はきわめて低かった。

この結果も、今までの広報の欠陥と解釈すべきであろう。こらからは、献血者に対して、献血された血液を原料として各種の

血漿分画製剤が作られて、特定の患者の治療に使われているということ、分かりやすく広報する必要がある。

国産品および献血由来に関する意識については、血漿分画製剤を自分に使用する場合は、国産品を使用したいという献血者が83.2%という結果は妥当であると考えられる。日本人の国産品に対する信頼度は高いと解釈される。

また、血漿分画製剤を自分に使用するとしたら、献血由来のものをという献血者が44.5%という結果は、予想よりも低い。また、献血由来、非献血由来のどちらでもよいという献血者が45.0%と予想よりも高い。安全であれば、非献血由来でも受け入れるという国民が増えていると解釈できる。

外国への輸出および技術協力に関する意識については、国産の血漿分画製剤を、将来、輸出することを積極的に肯定する献血者は23.5%と多くない。また、輸出しないとする献血者も同数存在する。どちらでもよいが55.4%と最も多かったが、血漿分画製剤に関する情報が十分でない状態では、判断が難しいことも考えられる。

外国への技術協力は、是が61.9%と最も多かった。外国への技術協力は他の分野でも広く行われており、情報が不十分な中でも同意しやすいと解釈できる。

国内外の血漿分画製剤メーカーの事業構造比較であるが、共通して言えることは、血漿分画事業の事業構造は売り上げに対する原価の割合が高く、中でも原料血漿費用の割合が非常に高いといった特徴がある。こうした構造的特徴は、欧米と日本で共通している。ただしその内訳をみていくと、欧米は販管費の割合や原料血漿以外の部分の原価を低く抑えており、国内事業者より効率的な体制ではないかということが事業

構造から読み取れる。特に欧米では、労務費などが生産規模や労働賃金などの違いで低く抑えられているのではないかと推察していたが、今回の調査ではその部分の情報が得られず、解析までには至っていない。

また原料血漿費用自体は、米国の場合、採漿業者の約 8 割以上が分画事業者の資本参加を受けた採漿事業者となった現状では、公開されている価格がスポット価格のみであり、正確な取引価格を推定することは難しいと言える。一方、ヨーロッパにおいては、オランダ、ベルギー、フランス、それぞれの国で手法は違えども周辺諸国と価格調整しており、10,500 円/L 程度の日本の価格と比較して低く抑えられている。このような国内と海外での原料血漿価格の差は、売り上げに対する原価の割合が高い血漿分画事業者にとって影響があり、国内事業者にとっては不利な材料となると思われる。

血漿あたりの収益性比較に関しては、国内事業者の血漿 1L あたりの売上は、薬価ベースの国内血漿分画市場に 0.85 を掛けて市場取引ベースとし、それを年間血漿分画量で割って算出した。その結果、ドル換算でおよそ 600~700 \$/L となった。この数値は欧米の大手と同等であり、国内事業者の血漿当たりの売上高は高い水準にあると言える。

連産構造の解析では、一般的に販売価格の高いグロブリンを多く販売することが売上確保の基本であり、加えてアルブミンと第 VIII 因子も同水準で販売できれば血漿当たりの売上高がさらにアップすることになる。欧米ではバクスターがとても良い連産構造をしており、血漿当たりの売上高はトップである。一方国内事業者はグロブリン製剤の販売を伸ばしたことで、薬価の継続的な引き下げの影響を抑え連産構造は概ね

良い状態を維持している。このことが血漿当たりの売上高が欧米大手と同列に高いことにつながっていると考えられる。

世界の血漿分画市場は順調に拡大を続けており、この傾向は当面継続するものと予想される。その最大のけん引役はグロブリン製剤である。市場が拡大していくことは、将来の増収が期待でき設備投資の回収も見込めることから、事業展開を考えるうえでたいへん有利となる。一方日本の血漿分画市場はグロブリン製剤の数量自体は増加しているが、血漿分画市場全体としては微減傾向が続いており、将来の市場拡大につながるような材料も現時点では見当たらない。それどころか国内市場は 2 年に一回の薬価改定による価格の引き下げと、国内市場に特化した事業形態も合わせると、大型設備投資を行おうにも投資回収ができないリスクを伴い、事業の拡大を考えるうえで非常に不利と言える。

国内分画事業者はグロブリン製剤を中心に生産を伸ばしアルブミンも追従する良い連産バランスを維持することで売り上げを確保している。また、グロブリン製剤は国内各社の適応症拡大等の努力もあり販売数量は伸びている。さらに、アルブミンの自給率は 60%程度であるが、年間血漿分画量を 130 万 L に拡大すると国内自給が可能となる。よって国内市場は良い連産バランスを維持したまま事業拡大の可能性は十分にあるといえる。しかし、度重なる薬価改定による販売価格の低下で、グロブリン製剤の販売数量が増加しているのに市場は微減している状況である。またグロブリン製剤の販売価格自体も米国価格より低くなっている。原料血漿価格についても、EU などの適正価格化の動きに反して国内血漿価格は上昇した。また国内市場の経年的な微減

と将来的な人口減少など、国内血漿分画事業をとりまく環境は多くのマイナス要因を抱えていることになる。

本研究班のテーマであるアジア地域への貢献を考えた場合、アジア地域の血漿分画製剤の使用状況はアルブミンが突出しており、分画事業を現地で立ち上げて、グロブリン製剤を主体とした良い連産構造にはならないと考えられる。販売価格の高いグロブリン製剤の使用が促進されるには、ある水準以上の経済的な豊かさが必要であり、アジア地域ではまだそのレベルに達していない国々が多い。よって現地で分画事業を立ち上げたとしてもすぐには事業として成り立たない可能性がある。当面は委受託製造によるアジア地域への製剤の供給が現実的ではないだろうか。ただし、委受託製造を行って海外で販売する場合、国際的な競争にさらされることになる。その際、コストをどれだけ抑えて生産できるかが競争力になる。コストに関しては今回原料血漿について解析を行ったが、原料血漿費用以外の労務費なども含めた経費の比較や、分画規模と生産効率の解析など、競争力を考察するうえで重要な部分であると考えられる。

国内事業者が海外展開を行うに当たって、最初に決定すべき事柄は、どのような国のどのようなニーズに応えるかという点である。

血漿分画製剤の必要量が高い地域では、自国で分画施設を保有することが選択肢となり得るが、原料血漿の供給量が少ない場合は、分画委託や輸入に依存せざるを得ない。また、血漿分画製剤の必要量が中程度の地域は、分画委託や輸入が血漿分画製剤を確保するための主要な手段となるであろう。この地域に属する国が自国で分画施設を設立することもあるが、その場合は、経済性の観点から、周辺国からの分画を受入

れることが必須となる。血漿分画製剤の必要量が小さい地域では、輸入が血漿分画製剤を確保するための主要な手段となる。

マトリックスの横軸は、質の高い原料血漿の供給量である。血漿分画製剤事業は、原料血漿が十分に供給されることが前提となる。十分な量の原料血漿が供給される場合は、自国の分画施設を設立するか、あるいは第3国へ分画を委託することで、血漿分画製剤を経済的に確保することができるであろう。逆に、十分な量の原料血漿が供給されない場合は、輸入に依存せざるを得ない。原料血漿の供給量が少ない地域は、血漿分画製剤の確保のみならず、輸血用血液も含めて血液システム全体の構築が課題となる。

アジア地域には、主に欧米のメジャー企業や韓国企業などが、技術支援や分画の受託などの形態で進出している。主な進出先は、人口が多く、経済水準も高いため、血漿分画製剤に対する必要量が多く、かつ、原料血漿がある程度確保できる地域である。国内の血漿分画製剤事業者は、いずれの地域を対象に海外事業を行うのかについて、明示的に選択しなければならない。仮に、欧米メジャー企業や韓国企業と同様の地域に進出するのであれば、それらの企業との差別化を明確にしなければならない。一方、その他の地域で海外事業を行う場合は、原料血漿を確保するために、血液システム全体の構築が課題となるため、技術革新や長期的な取り組みが必要であると考えられる。

血漿分画製剤の海外事業に関する関連事業者の協力体制については一般に、こうした国際インフラ事業では、多様なハードとソフトを含む大規模な生産・供給システムを構築しなければならない。したがって、特定の事業者が単独で実施することは難し