

表 2 感染症検査陽性率 一年齡別、性別検討結果

<b>TTI positivity in Laotian Blood Donor</b>																							
Gender		Male										Female										Grand Total	
Age		17-18		19-24		25-44		45-65		Total		17-18		19-24		25-44		45-65		Total			
<b>Number of TTI positive donor (N) &amp; positivity in Blood Donor (%)</b>		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>HBs Ag</b>																							
<i>volunteer donor</i>	first time	132	19.3	182	9.9	69	6.3	4	2.7	<b>387</b>	<b>10.3</b>	61	10.1	54	3.3	23	2.4	1	0.8	<b>139</b>	<b>4.2</b>	526	7.4
	≥ 2 times	16	1.8	78	3.3	25	1.8	2	1.0	<b>121</b>	<b>2.5</b>	8	1.0	22	1.1	5	0.4	0	0	<b>35</b>	<b>0.8</b>	156	1.7
	total	<b>148</b>	<b>9.5</b>	<b>260</b>	<b>6.2</b>	<b>94</b>	<b>3.8</b>	<b>6</b>	<b>1.8</b>	<b>508</b>	<b>5.9</b>	<b>69</b>	<b>5.0</b>	<b>76</b>	<b>2.0</b>	<b>28</b>	<b>1.3</b>	<b>1</b>	<b>0.3</b>	<b>174</b>	<b>2.3</b>	<b>682</b>	<b>4.2</b>
<i>family donor</i>	total	1	2.0	31	5.7	50	5.2	2	2.2	<b>84</b>	<b>5.1</b>	0	0	8	2.6	16	3.8	2	7.1	<b>26</b>	<b>3.3</b>	110	4.5
(2013 first time volunteer donor)		35	15.7	42	10.0	11	3.5	0	0	<b>88</b>	<b>8.9</b>	10	5.6	13	6.7	5	3.6	0	0	<b>28</b>	<b>5.4</b>	116	7.7
(2015 first time volunteer donor)		22	9.4	46	10.2	20	6.0	0	0	<b>88</b>	<b>8.4</b>	12	6.5	7	3.4	5	3.4	0	0	<b>24</b>	<b>4.3</b>	112	7.0
<b>Anti-HIV/HIV Ag</b>																							
<i>volunteer donor</i>	first time	1	0.15	2	0.11	3	0.28	0	0	<b>6</b>	<b>0.16</b>	0	0	0	0	2	0.21	0	0	<b>2</b>	<b>0.06</b>	8	0.11
	over 2 times	2	0.23	2	0.08	5	0.36	0	0	<b>9</b>	<b>0.19</b>	0	0	1	0.05	2	0.16	0	0	<b>3</b>	<b>0.07</b>	12	0.13
	total	<b>3</b>	<b>0.19</b>	<b>4</b>	<b>0.10</b>	<b>8</b>	<b>0.32</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>15</b>	<b>0.18</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0.03</b>	<b>4</b>	<b>0.18</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b>	<b>0.07</b>	<b>20</b>	<b>0.12</b>
<i>family donor</i>	total	0	0	1	0.18	3	0.31	1	1.11	<b>5</b>	<b>0.30</b>	0	0	0	0	2	0.48	0	0	<b>2</b>	<b>0.25</b>	7	0.29
<b>Anti-HCV</b>																							
<i>volunteer donor</i>	first time	0	0	3	0.16	4	0.37	0	0	<b>7</b>	<b>0.19</b>	1	0.17	1	0.06	1	0.10	1	0.76	<b>4</b>	<b>0.12</b>	11	0.16
	over 2 times	0	0	4	0.17	0	0	1	0.52	<b>5</b>	<b>0.10</b>	0	0	1	0.05	0	0	0	0	<b>1</b>	<b>0.02</b>	6	0.07
	total	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>0.17</b>	<b>4</b>	<b>0.16</b>	<b>1</b>	<b>0.29</b>	<b>12</b>	<b>0.14</b>	<b>1</b>	<b>0.07</b>	<b>2</b>	<b>0.05</b>	<b>1</b>	<b>0.05</b>	<b>1</b>	<b>0.33</b>	<b>5</b>	<b>0.07</b>	<b>17</b>	<b>0.11</b>
<i>family donor</i>	total	0	0	1	0.18	4	0.42	1	1.11	<b>6</b>	<b>0.36</b>	0	0	1	0.33	3	0.72	0	0	<b>4</b>	<b>0.50</b>	10	0.41

In Syphilis, only one donor was positive at 19-24 female family donor group in 2014.

### Number of Blood Donor

Gender		Male					Female					Grand Total
Age		17-18	19-24	25-44	45-65	Total	17-18	19-24	25-44	45-65	Total	Total
<b>Number of Blood donor (N)</b>												
<i>volunteer donor</i>	first time	684	1839	1087	147	<b>3757</b>	606	1631	964	131	<b>3332</b>	7089
	≥ 2 times	875	2353	1390	193	<b>4811</b>	776	2087	1233	172	<b>4268</b>	9079
	total	<b>1559</b>	<b>4192</b>	<b>2477</b>	<b>340</b>	<b>8568</b>	<b>1382</b>	<b>3718</b>	<b>2197</b>	<b>303</b>	<b>7600</b>	<b>16168</b>
<i>family donor</i>	total	50	545	963	90	<b>1648</b>	45	305	418	28	<b>796</b>	2444
2013 first time volunteer donor		223	422	310	31	<b>986</b>	178	193	138	11	<b>520</b>	<b>1506</b>
2015 first time volunteer donor		234	451	331	34	<b>1050</b>	186	207	149	13	<b>555</b>	<b>1605</b>

#### D. 考察

ラオスにおける献血血液の感染症に関する検査では全陽性者の内 95%余は HBs 抗原検査の陽性者である<sup>2)</sup>。HBV 感染者は世界中で 20 億人を超え、そのうち持続感染者は約 3 億 5 千万人である<sup>3)</sup>。多くは出生時の母子感染による HBV キャリア化が原因で、HBV キャリア率は世界各地で異なる。WHO の西太平洋地域事務局は、5 歳児の慢性 B 型肝炎感染を 1% 未満に減らすという最終的な地域目標に向けた中間目標として、2012 年までにその感染率を 2% 未満に低下させることを提唱した。

ラオスの初回献血者の HBs 抗原陽性率のデータについては既に 2 報の論文がある。8.7%と 9.6%である<sup>4, 5)</sup>。しかし、Xeuvatvongsa ら<sup>6)</sup>はラオス全土から無作為に母親(15-45 歳)と小児(5-9 歳)をペアで HBAg 検査を実施したところ、陽性率はそれぞれ 2.9%と 1.7%で、それほど高くなかった。入院患者では 18.0%と高い<sup>6)</sup>。

今回我々は NBTC における感染症に対する検査の現状とスクリーニング結果を詳細に解析した。HBs 抗原陽性率は 25 歳以下の年齢層では非常に高く、加齢とともに陽性率は低下した。母児間での低感染率を考え合わせると、青年期に何らかの社会生活の中で水平感染が成立していることが疑われる。今後、ラオスの社会生活における感染源を特定し、感染経路を遮断する必要があると考えられた。

ラオスにおいてのワクチン接種は 2002 年から始まり、現在 90%近くの新生児に対する接種が行われている(表 3)。このワクチン接種世代は未だ献血年齢に達していないが、まもなく献血者の HBs 抗原の

陽性率は大きく変化し始めるであろう。

2012 年、ラオス赤十字 NBTC からの依頼で日本赤十字社中央血液研究所(日赤)はラオスの献血者の感染症に関する確認検査を実施した。Chanthala 所長が得た報告(表 4-6)によると、ラオスの献血者の半数近くが HBV 感染或はその既往があることがわかった。

NBTC の検査で陰性であった 196 検体の日赤での再検結果は、HBs 抗原のみ陽性のもの 1 検体、HBs 抗原および anti-HBc が陽性のもの 2 検体、anti-HBc のみ陽性のもの 15 検体、anti-HBs のみ陽性のもの 12 検体(6.1%)、anti-HBs, anti-HBc の両方が陽性の者 59 検体、HBs 抗原, anti-HBs, anti-HBc のすべてが陰性の者 107 検体であった。以上の結果から HBs 抗原, anti-HBs, anti-HBc のいずれかが陽性のものは 89 検体となり、献血者の 45.4%が B 型肝炎の感染者あるいは既往歴のあるものになる(表 4)。また、anti-HBs 陽性のものの内、37 検体(18.9%)が 200mIU 以上の高力価を示した。これらの血液は日本では輸血しても問題ない血液として使用している。

さらに、日赤で HBs 抗原が弱陽性を示した 3 検体と anti-HBc のみ陽性の 15 検体に対し NAT を実施したところ、HBs 抗原弱陽性のもの 1 検体(この検体は anti-HBc も陽性)と anti-HBc のみ陽性のもの 3 検体、計 4 検体からウイルスゲノムの存在が認められた(表 5)。ダイレクトシーケンスの結果は、type B と type G が各 1 検体、type C が 2 検体であった。

表3 ラオスのHBVワクチンの接種状況 (WHO 資料 2015)

Vaccine	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003
HepB3	88	87	79	78	74	67	61	50	57	49	45	50

HepB3 = Percentage of surviving infants who received the third dose of HepB containing vaccine.

表4 ラオス献血者のHBV関連検査結果

Architect	anti-HBs (mIU/ml)	anti-HBc		total (n)	(%)
		neg	pos		
neg	<10	107	15	122	62.2
pos	<200	8	26	34	17.3
	>200	4	33	37	18.9
others		1*	2**	3	1.5
total (n)		120	76	196	
(%)		61.2	38.8		

\* anti-HBc and anti-HBs neg, and HBs antigen pos.  
\*\* anti-HBs neg, and anti-HBc and HBs antigen pos.

表5 NAT検査結果

NAT test	# of positive		Total
	HBsAg	anti-HBc only	
# of tested	3	15	18
DNA pos	1	3	4
DNA neg	2	12	14
% of pos	33.3	20.0	22.2

その他の感染症に関する陽性率を表6に示した。 Dengue熱が流行していることがよくわかる。その他、HAV と HEV の IgG 陽性率が高かった。マラリアは検査していないが、ラオスでは年々減少しており、国の重要疾病から削除されたと聞いている。

ラオスのスクリーニング検査でのHBs抗原陽性3検体の見逃しは高感度の検査機器を導入できるかどうかにかかっていると思われる。また、NAT 導入により 196 本中 3 本(1. 53%)の anti-HBc 陽性でウイルス DNA が存在するものが排除できる。これらのデータから輸血による感染の危険度は残っているので、NAT 導入は有用であると考えられるものの、現時点では半数のラオス人は HBV 感染あるいは既往者であること、入院患者では HBs 抗原の陽性率が

さらに高いことなどを考え合わせると、感染の危険度は感染者率が低い国とくらべると、はるかに低いと考えられる。

日本で輸血後肝炎が多発していたころのデータは大量輸血では輸血後肝炎の発症率はかえって低下する<sup>8)</sup>。大量輸血では HBV が混入していても同時に anti-HBs も混入しているからだという。もちろん、ラオスにおける実際の輸血による感染、あるいは輸血による劇症肝炎の発生はどのくらい起こっているのか等のデータの収集が重要であろう。ラオスでは検査後血清の保管は始まっているものの未だヘモビジランスが実施されていない。今後の調査を待ちたい。

表6 その他の感染症に関する検査結果

		HTLV-1	HAV	HEV		CMV	B19	
		Ab	IgG	IgG	RNA	IgG	IgG	
# of positive	n	0	140	81	1	189	57	
# of negative	n	196	56	115	195	7	139	
% of positive	%	0	71.4	41.3	0.5	96.4	29.1	

		DENV			CHIKV			JEV	
		IgM	IgG	RNA	IgM	IgG	RNA	IgG	RNA
# of positive	n	23	139	0	11	1	0	46	0
# of negative	n	173	57	196	185	195	196	150	196
% of positive	%	11.7	70.9	0	5.6	0.5	0.0	23.5	0.0

DENV: Dengue Virus, CHIKV: Chikungunya Virus, JEV: Japanese Encephalitis Virus

E. 結論

本報告では献血者における感染症関連スクリーニング検査結果を詳しく解析し、考察を行った。ラオスをはじめ多くの東南アジアの国々で使用される血漿分画製剤はアルブミンがほとんどである。このような国々ではアルブミンの製造に特化した製造体制の支援が必要と考える。

謝辞

集計作業をしていただいた Ms. Chirapa と Ms. Kamboo に感謝いたします。

文献

1) Xeuatvongsa A, et al. Chronic Hepatitis B prevalence among Children and mothers: results from a nationwide, population- basad survey in Lao People’s Democratic Republic. Plos One 9(2): e88829, 2014.

2) 山本大介、松田利夫 アジア諸国における血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するため

の基礎的諸条件の研究1 —ラオス人民民主共和国における輸血用血液の採血、検査および供給可能量—.

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26年度総括・研究分担報告書 p.74-95, 2015

3) WHO, Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Hepatitis B (WHO/CDS/CSR/LYO/ 2002.2). <http://www.who.int/emc>, 2002

4) Jutavijittum P, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections among Lao blood donors. Asian J Trop Med Public Health 38: 674–679, 2007.

5) Jutavijittum P, et al. Occult hepatitis B infections among blood donors in Lao PDR. Vox Sang 106, 31–37, 2014.

6) Syhavong B, et al. The effective causes of hepatitis and jaundice amongst hospitalized patients in Vientiane, Laos. Trans R Soc

Trop Med Hyg 104: 457-483, 2010

- 7) Sayama Y, et al, Prevalence of mosquito-borne viral infection (Dengue Fever, Japanese Encephalitis, and Chikungunya

Fever) among blood donors in Lao PDR. Vox Sang 105 (Suppl. 2): p.98-99, 2013

- 8) 片山透. 輸血後肝炎. 厚生省血液研究事業昭和61年度研究報告集, p.165-166, 1987

## その他検査等関連追加情報

### 献血血液のスクリーニング検査

献血者の検査用検体は献血終了時にバッグ内の血液を2本の試験管に5mLずつ戻すことにより採取している。1本は血液型関連検査用、もう1本は感染症関連検査用である。

血液型関連検査としては、ABO血液型、Rh<sub>0</sub>(D)血液型、不規則抗体スクリーニングを実施している。

ABO血液型はおもて試験、うら試験とも試験管法で即時遠心後判定をしている。おもて、うら不一致の時は再検査を行うことになっている。

現在は献血前の検査は実施していない。ただ、献血血液が不足しているとき、家族血等で緊急対応をする場合、スライド法で問診時に検査してから採血する。

Rh<sub>0</sub>(D)血液型も試験管法で即時遠心後判定をしている。反応が弱い時あるいは陰性の時は間接クームス試験を行い確認している。

不規則抗体スクリーニングは生理食塩液法(室温、37°C)とクームス試験を実施している。37°C、30分インキュベーション後、遠心、判定、さらに4回洗浄後、クームス試薬添加し遠心、判定を行う。最近、地方血液センターでは不規則抗体スクリーニングを中止したとのことなので、継続すべきことを話した。

ラオス人の血液型は典型的な東南アジア型を示す。A型よりB型の方が多い(図1)。献血者から亜型は見つかっていないという。

図1 ラオス人のABO血液型

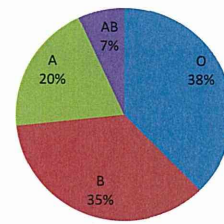


表7 NBTCのRh<sub>0</sub>(D)陰性献血者数

	Blood Donor		Patients
	Laotiane	Foreigner	
2011	6	53	8
2015	6	5	2

Rh<sub>0</sub>(D)は非常にまれで0.1%以下である。2015年の患者はサラセミアと消化管出血の2名で、サラセミアの患者はタイへ行ってしまった。以前、外国人がよく献血に来ていたが、最近では外国人の献血が急激に少なくなった(表7)。理由は不明である。過去に抗D抗体保有患者にRh<sub>0</sub>(D)陰性血を供給できないことがあり、NBTCではRh<sub>0</sub>(D)陰性血等のまれ血に対応するため、米軍の支援で冷凍血調製および保存のための機器を導入した。まもなく、調製法の講習が始まるという。

不規則抗体スクリーニングの陽性率はおよそ3%。抗M<sup>a</sup>抗体が検出される。血液型抗原の表現型検出頻度はM<sup>a</sup> 31.25%、D<sup>a</sup> 2.5%、D<sup>b</sup> 98.33%である。

これらの検査に使用する抗A試薬、抗B試薬、抗D試薬、クームス試薬はタイ赤十字社血液センター製を購入、使用している。

最近、A血球試薬、B血球試薬、Coombs control



は各血液センターで自家製造し使用している。O cell および同定用パネルセルは NBTC のみでタイ赤十字社血液センター製を購入し使用している。

その価格はタイ赤十字社の販売価格の2倍以上の価格となる(表 8)。

表 8 タイ赤十字社の試薬販売価格と BTC の購入価格

Jan 2016	A社		B社		Thai Red Cross	
	USD	USD	Baht	USD		
anti-A	4.80	5.50	80	2.21		
anti-B	4.80	5.50	80	2.21		
anti-D (IgM)	10.00	11.00	200	5.52		
anti-D (IgG)	10.00	11.00	200	5.52		
AHG	5.50	6.00	100	2.76		
30% Screening Cell	30.00		70	1.93		
Panel Cell	26.00		400	11.03		
LISS 10ml	6.00	6.30				
Alsever 400ml	11.00	13.50				

### 交差適合試験

ラオスでは、通常、血液センターで交差適合試験を実施している。患者の家族が患者の検査用血液を持参し、適合血を購入して病院へ戻る。

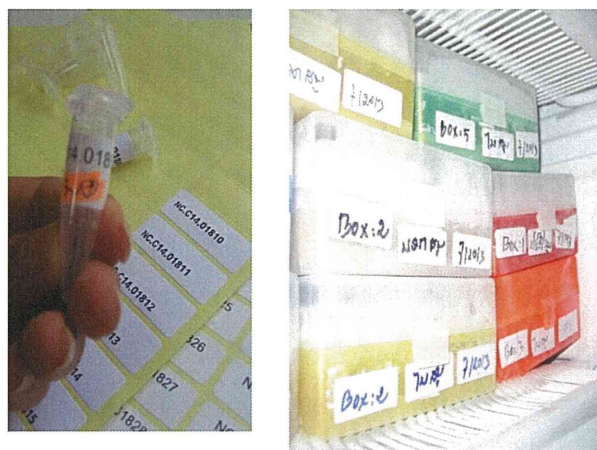
交差適合試験は主試験のみで、副試験は省略している。主試験は患者検体と輸血血液のパイロットチューブを用いて、生理食塩液法(室温、37°C)とクームス試験を実施している。副試験は行っていない。

交差適合試験と同時に患者検体については ABO 血液型(おもて試験およびうら試験)、Rho(D) 血液型検査、および生理食塩液法(室温、37°C)とクームス試験による不規則抗体スクリーニングを実施している。患者検体検査においては LISS 溶液を用いて、インキュベーション時間を 15 分に短縮している。また、輸血用血液に対しては確認のため輸血血液のパイロットチューブを用いて ABO おもて検査のみを実施している。

### 検体保管

検査後血清を 1mL、ロット番号の印刷されたステッカーが貼られたサンプルチューブに移し替え、凍結保存する(図 2)。保存箱は、移動採血・血液センター採血別、採血年月、箱番号を記載する。保存期間は今年から 1 年間に短縮された。

図 2



### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

論文発表 [原著論文]

R Yamaguchi, M Takanashi, M Ito, A Ogawa, M Hashimoto, Y Ishii, T Mazda, K Tadokoro, K Nakajima and M Minami. Plasticizer concentration in cord blood cryopreserved with DMSO. Bone Marrow Transplantation Vol. 49: 157-158, 2014

松田利夫、清水勝 日本における輸血に関する知識

の萌芽 - 江戸期医学書に見られる輸血の認知度 -  
薬史学雑誌 50 : 159-164, 2015

学会発表

松田利夫、山本大介、鈴木順子、河原和夫 ラオス  
における血液製剤使用状況 日本薬学会第136年会  
(横浜) 2016年3月

H.知的財産権の出願・登録状況

なし



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)

研究分担報告書 (6)

アジア諸国における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の研究 4

—タイ赤十字社における血漿分画製剤の現状—

研究分担者 松田 利夫 北里大学 薬学部 社会薬学部門 客員教授

研究協力者 山本 大介 北里大学 薬学部 社会薬学部門 助教

研究要旨

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。

A. はじめに

タイ王国(タイ)の血液事業に関しては 2012 年の杉内<sup>1)</sup>による報告がある。しかし、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。

タイは血漿分画製剤の国内自給に踏み切った。血漿分画製剤は 5000 万以下の人口の国では委託製造すべきといわれて

いる。タイの人口は 6773 万人(2014 年, World Bank data)である。

2013 年にタイ赤十字社は血漿分画製剤のプラント建設を韓国 Green Cross Corporation と締結した。現在タイ FDA の査察を受けているところである。今年 は工場の見学はかなわなかったが、タイ赤十字社職員からタイの現状を聞くこと

ができたので報告する。

## B. 方法

今回の調査は、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。

## C. 結果

新分画工場は 2015 年 6 月から動き出した。100 人ほどのスタッフが働いている。タイ FDA の査察を受け、許可が下りたら、販売できる。これには少なくとも 3 ヶ月かかると聞いた。しかし、2016 年に入ったが未だタイ FDA からの許可は下りていない。提出データについてやり取りをしているところで、まもなく許可は下りるであろうとの話であった。

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る。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る。

タイの血漿分画製剤に関するデータとしては Market Research Bureau Inc.社のデータがあるが、今回、タイ FDA の資料に基づくタイ赤十字社と Commerce 大学との共同研究によるデータを入手した。資料 1 はその中の公開許可をいただいたものである。

ある企業への分画製造委託では、1 L の血漿から 240 USD で 25%アルブミン 50ml が 2 本、IVIG が 1.5 本、凝固因子 200 U を製造するという。この分画製剤は購入すると 280 USD なので 1 L の血漿は 40USD ということになる。血漿 mL あたりおおよそ 4.8 円の計算となる。8 万 L の血漿からの製造可能数は 20%アルブミン 50ml は 20 万本、5%IVIG100ml は 12 万本、250iuFVIII は 64,000 本製造できることになる。タイ赤十字社の製造予定量(資料 1-b)から、それぞれを 20%アルブミン 50ml、5%IVIG100ml、250iuFVIII に換算するとそれぞれ 23 万本、6 万本、3,200 本製造することになり、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という。

タイでも分画製剤の価格については最近競争がとて激しくなってきた。そのため新しい製品の価格はまだ明らかにできないという。輸入製品よりは低く設定したいが、輸入製品の価格も以前の半分程度になっている。そのため、それほど大きな差はだせないのが現状のようである。現在の旧工場で製造しているアルブミンの価格は 600Baht である。この旧工場はタイ FDA の認可はとっていない。新工場での製造は認可が取れるものを製造する。より良い製品になるので、800Baht にしようと思っていた。しかし、最近中国のある企業が 620Baht で売り込んできたという。

なお、タイではアルブミンが 2015 年 5 月ごろから、不足している。手に入らない患者がアルブミンを求めて血液センターにやってくるという。中東および南アメリカの裕福な国によりアルブミンが買い占められているという。2016 年に入ってもタイのアルブミンの不足は相変わらずであるという。

新工場は未だ見学者を受け入れていない。韓国側は秘密保持に関し大変厳格だという。仕事の進め方も今まで経験している日本などとは大きく異なり難しく、いろいろな要求が突然あるという。Dr.

Soisaang は昨年退職したが、その調整などのため、相変わらずほぼ毎日出勤している。

NBC では新工場が作られたものの、旧工場も残すという。何を作るかは現在検討中であるが、HBs グロブリン、狂犬病グロブリン、フィブリン糊などは今後も旧工場で製造を続ける。乾燥クリオ、アルブミンについては残すかどうか検討中で、未だ結論は出ていないとのことであった。

最近、タイでは破傷風が再燃している。破傷風グロブリンの製造も考えなければならぬとの話であった。

なお、旧工場には 2015 年 8 月より日本血液製剤機構から 2 名の職員が出向して、品質管理に関する指導、フィブリン糊についての共同研究などを行っており、その成果をタイ赤十字社は期待している。

#### D. 考察

タイ赤十字社 NBC は、血漿分画製剤製造部門以外にも血液事業に必要なものを自国で賄うための部門を有している。血液バッグの製造と血液型関連検査試薬の製造である。これらのものは海外から輸入するより安価で、国内の病院等でも利用できる。

タイ人における ABO 血液型の分布は A:B:O:AB=22:32:38:8 の割合で B 型が多い。Rh<sub>0</sub>(D)は 0.3%と非常に少ない。不規則抗体としては抗 Mi<sup>a</sup>が問題となっている。その抗原 Mi<sup>III</sup>の表現型頻度は

9.6%である。

感染症関連検査として核酸増幅検査検査(NAT)を既に導入しており 90%以上の血液が NAT 済みである。梅毒検査(TPHA)、B型肝炎ウイルス surface(HBs)抗原、抗 C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体、HIV 抗原/抗体検査における初回献血者と再来献血者の陽性率を図 1 に示す。2013 年度の献血者の感染症マーカー陽性率は 1.09%である。B型肝炎ウイルス(HBV)陽性者率は初回献血者においても 1.86%と既に低い。タイの HBV ワクチン接種は 1992 年に始まり、1995 年には新生児の 90%以上が受けている。

タイにおいては既に NAT 検査を実施しており、血漿分画製剤の原料血漿としての問題はなく、血漿分画製剤の国内自給に向け本格的製造が開始された。しかし、タイより貧しい東南アジアの国ではアルブミンはなんとか使用できるが、そのほかの血漿分画製剤は高価でほとんど使用できない状態であり、開発途上国での血漿分画製剤普及には製造方法の改良がカギとなるのではないかとと思われる。

### E. まとめ

タイは海外からのプラントを導入することにより、自国での生産に踏み切った。それにより、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る。IVIG はタイの国民にとっては未だ高価な医薬品のままとなるであろう。

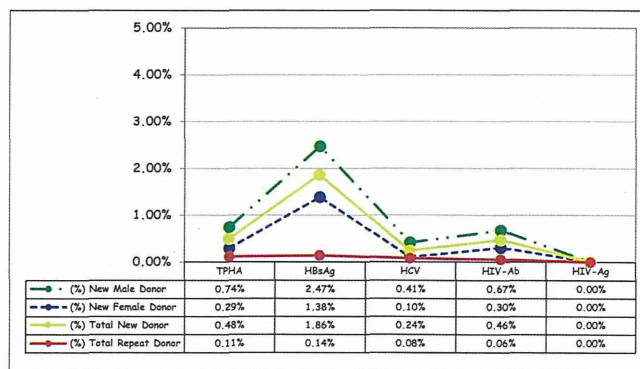
また、FVIII を製造することになり、乾燥クリオは製造中止を考えているようである。しかし、安価で、クリオ製剤より保管しやすい乾燥クリオは、他の貧しい東南アジアの国にとっては血友病治療に有用な製剤であると考えられる。

先進国からの技術導入は価格の高騰になることから、乾燥クリオの製造技術などの存続についても考える必要があると思われる。

### 文献

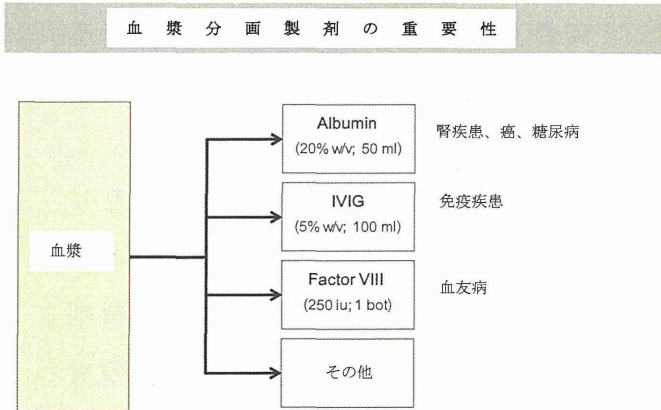
- 1) 杉内善之 タイ王国における血液事業。アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究 平成 23 年度総括・研究分担報告書 p.150-159, 2012

図 1 2013 年度感染症関連検査結果



New Male Donor = 42,987 persons      11.6% New Female Donor = 55,173 persons      14.9%  
 Total New Donor = 98,160 persons      26.5% Total Repeat Donor = 272,497 person      73.5%

(a)



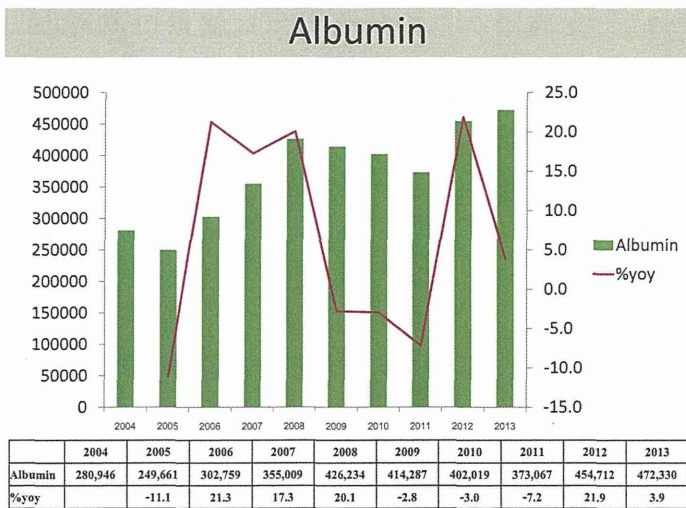
(b)

製 造 予 定 量

製 剤		血 漿 年 80,000L / 年	
		年	月*
Albumin 20%	50 ml	233,664	19,472
	100 ml	3,168	264
IVIG 5% w/v	50 ml	5,760	480
	100 ml	27,120	2,260
Factor VIII	250 iu	16,448	1,371
	500 iu	7,776	648

参考: \*年 80,000L の血漿は月 6,700L となる。

(c)

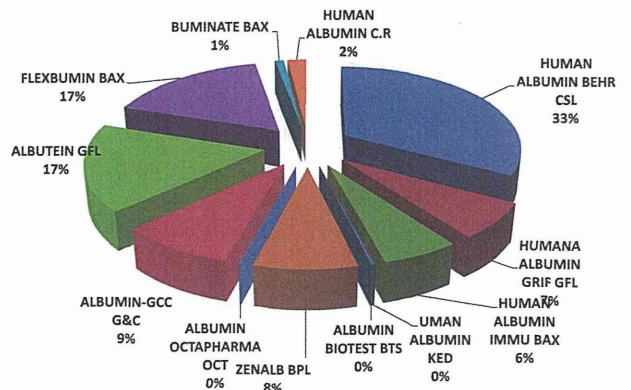


Thai FDA 資料 2013  
%yoy: 対前年比

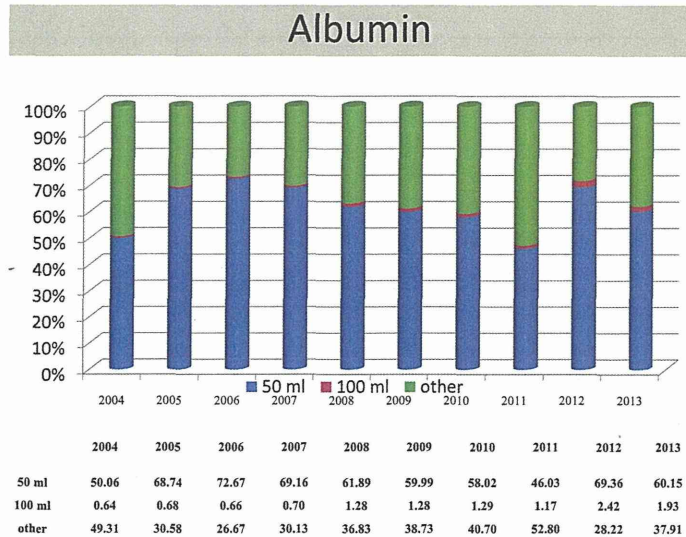
(d)

現 在 の マ ー ケ ッ ト シ ェ ア

Albumin 20% 50 ml



(e)



Thai FDA 資料 2013

(f)

輸 入 量 Albumin

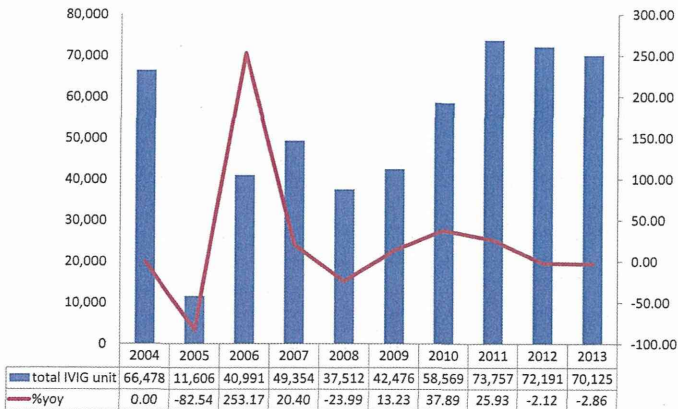
輸 入 量 50 ml			輸 入 量 100 ml		
年	50 ml	%yoy	年	100 ml	%yoy
2004	140,630		2004	1,792	
2005	171,624	22.04	2005	1,698	-5.25
2006	220,010	28.19	2006	2,000	17.79
2007	245,528	11.60	2007	2,500	25.00
2008	263,812	7.45	2008	5,452	118.08
2009	248,524	-5.80	2009	5,313	-2.56
2010	233,236	-6.15	2010	5,173	-2.63
2011	171,725	-26.37	2011	4,373	-15.46
2012	315,381	83.65	2012	11,002	151.59
2013	284,116	-9.91	2013	9,139	-16.93

Thai FDA 資料 2013



(g)

### IVIG

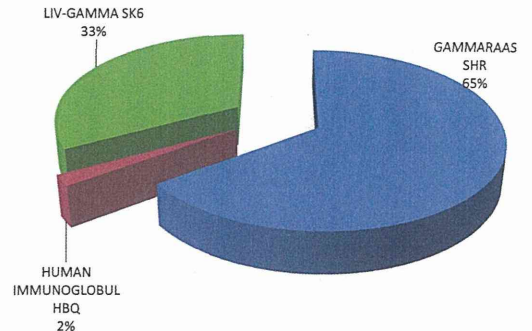


Thai FDA 資料 2013  
%yoy: 対前年比

(h)

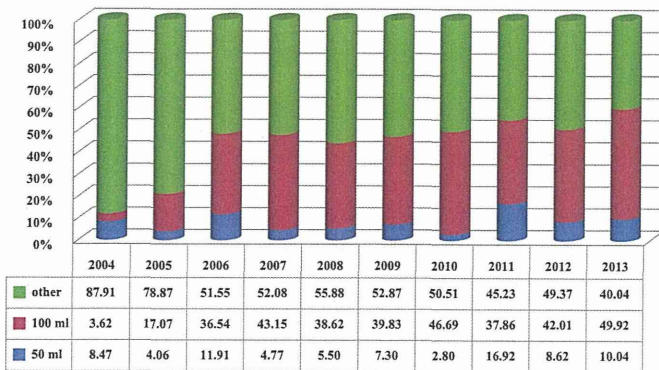
### 現在のマーケットシェア

#### IVIG 100 ml



(i)

### IVIG



Thai FDA 資料 2013

(j)

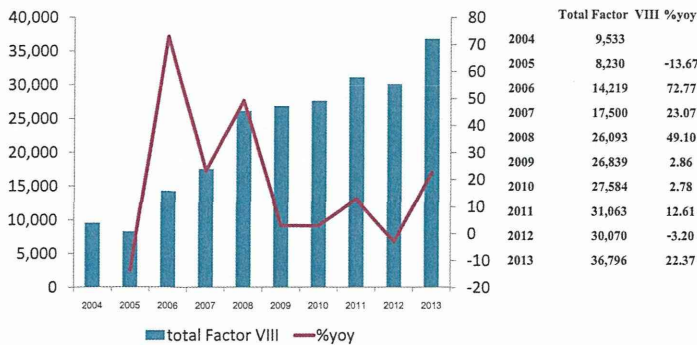
### 輸入量 IVIG

Year	輸入量 IVIG 50 ml		輸入量 IVIG 100 ml	
	50 ml	%yoy	100 ml	%yoy
2004	5,630		2,409	
2005	471	-91.63	1,981	-17.77
2006	4,880	936.09	14,979	656.13
2007	2,356	-51.72	21,294	42.16
2008	2,063	-12.44	14,486	-31.97
2009	3,100	50.25	16,920	16.80
2010	1,642	-47.03	27,346	61.62
2011	12,478	659.93	21,922	2.11
2012	6,223	-50.13	30,327	8.61
2013	7,038	13.09	35,006	15.43

Thai FDA 資料 2013

(k)

### Factor VIII

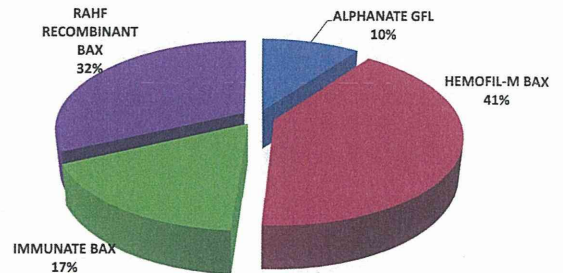


Thai FDA 資料 2013  
%yoy: 対前年比

(l)

### 現在のマーケットシェア

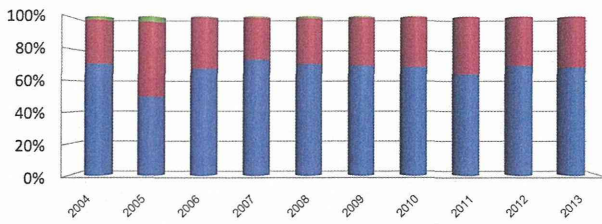
#### Factor VIII 250 iu





(m)

## Factor VIII



	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
other	2.1	3.4	0.6	0.8	1.2	0.8	0.4	0.3	0.2	0.2
500 iu	27.6	46.9	32.2	26.3	28.7	30.1	31.4	36.0	30.8	31.8
250 iu	70.3	49.7	67.2	72.9	70.1	69.1	68.2	63.7	69.1	68.0

Thai FDA 資料 2013

(n)

## 輸 入 量 Factor VIII

輸入量 250 iu			輸入量 500 iu		
Year	250 iu	%yoy	Year	500 iu	%yoy
2004	6,706		2004	2,627	
2005	4,088	-39.04	2005	3,859	46.90
2006	9,557	133.78	2006	4,581	18.71
2007	12,762	33.54	2007	4,602	0.46
2008	18,281	43.25	2008	7,493	62.82
2009	18,553	1.49	2009	8,074	7.75
2010	18,825	1.47	2010	8,654	7.19
2011	19,793	5.14	2011	11,187	29.27
2012	20,770	4.94	2012	9,254	-17.28
2013	25,012	20.42	2013	11,712	26.56

Thai FDA 資料 2013

## 追加情報 台湾の血液事業

台湾の血液事業は台湾血液基金会により実施されており、100%献血により集められている。献血率は7.5%(2014)とたいへん高く、1000人当たり24.43Lである。ちなみに日本は10.94Lである。

採血された血液の検査から、台湾人の血液型は東南アジアの人々に近い特徴が認められる。ABO血液型はA:B:O:AB=27:24:43:6の割合で、AとBの割合がほぼ同数である。日本人は39:22:29:10である。林媽利氏によると亜型はB<sub>3</sub>が一番多く、B型の900人に一人の割合である。パラボンベイがそれに続く。パラボンベイ型患者へ輸血ができるのはパラボンベイあるいはボンベイ型の血液のみと考えられていた。しかし、台湾のパラボンベイ型は通常の血液型のものによく似た抗体力価のパターンを示し、すべての

ケースで分泌型(Se+)で、抗-H/Hiと対応する抗体(例.O<sup>B</sup><sub>Hm</sub>の人の抗-B)は37℃で弱いか、まれにしか反応しない。それゆえ、正常ABO型赤血球を輸血しても、少量の正常ABO型赤血球によりこれらの抗体を使い果たし、残りのほとんどの赤血球は正常な寿命を示すという。パラボンベイのヒトの弱い抗体は、臨床的に重大な問題とはならない。

Rh<sub>0</sub>(D)陰性者は0.3%と日本人より更に低い。Rh<sub>0</sub>(D)陰性者0.3%のうち、1/3はDelで、台湾人の真のRh<sub>0</sub>(D)陰性者は、わずか0.2%である。

抗-Mi<sup>a</sup>は台湾の患者に比較的よく認められるアロ抗体で、1.24%の頻度である。この抗体は臨床的意義のある抗体で、血管内容血の輸血副作用、胎児水症、新生児溶血性疾患を起こすので、臨床注

意しなければならない。その抗原 MiIII の台湾における表現型頻度は 3-4.5%である。アミ族では 88%が MiIII+ という。この抗体は東南アジアで輸血に際し問題となっている。

輸血後感染症関連マーカーの陽性率は HBsAg 0.19%, 抗 HCV 抗体 0.07%, 抗 HIV 1/2 抗体 0.10%, 抗 HTLV- I /II 抗体 0.01%, 梅毒 0.23%と低い。核酸増幅検査(NAT)は 2013 年 2 月 1 日より全献血血液に対し実施している。

輸血用血液の供給本数を表 1 に示す。血漿製剤は赤血球製剤の半数ほどに過ぎず、新鮮凍結血漿(FFP)は余っている。昨年、余剰分は中国に売ることにより政府決定がなされたという。

血漿分画製剤はオーストラリアの CSL に委託製造を行っている。CSL には毎年 30,000L の原料血漿を送り、アルブ

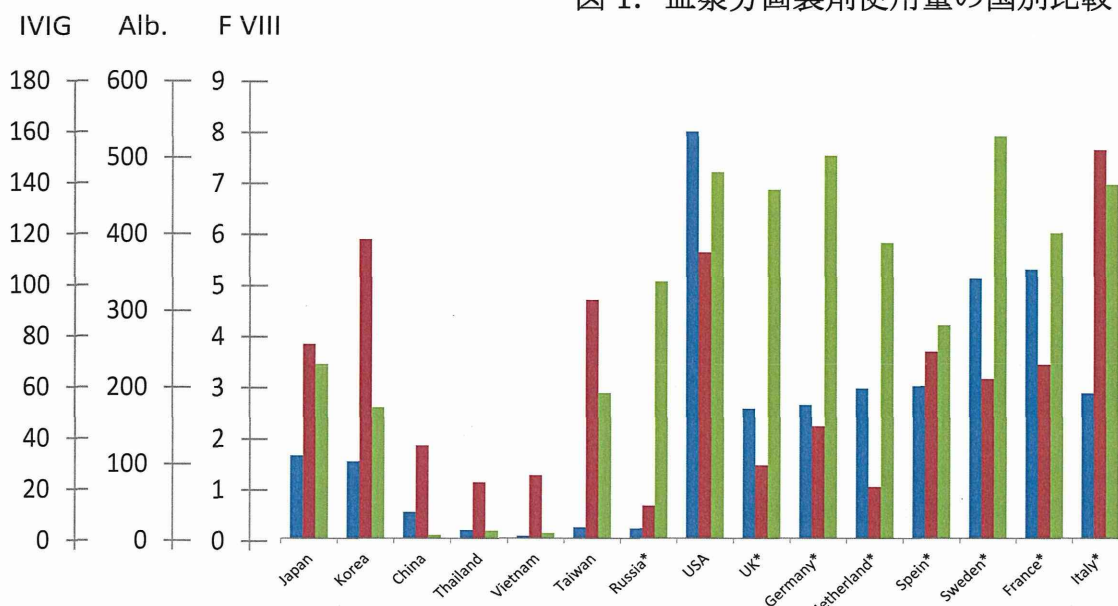
ミン、IVIG、F VIII、F IX などの製剤を製造してもらっている。ただ、CSL はよくストライキがあるので、危機管理を考え、CSL 以外にも日本をはじめとする 2カ所ぐらいの新たな製造委託先を模索しているという。

MRB 社の調査による台湾の血漿分画製剤の使用量を図 1 に示す。静注用免疫グロブリンは欧米より少ないものの日本と同程度使用されている。アルブミンの使用量は日本より多い。F VIII の使用はわずかである。

なお、台湾の人口は 2343 万人と少ないが、国民一人あたりの GDP はほぼ日本と同じである。

台湾の血漿分画製剤については調査を開始したばかりである。今後も継続して調査したい。

図 1. 血漿分画製剤使用量の国別比較



IVIG, Alb.: g/thousand person  
FVIII: IU/person

The Marketing Research Bureau, Inc. のデータを集計



表 1. 血液供給量

資料：台灣血液基金會 103年年報

## 103年全血及成分血供應量

## Blood and Blood Components Issued in 2014

單位  
Unit

血品 Blood	中心別 Blood Centers	台 北	新 竹	台 中	台 南	高 雄	花 蓮	總 計 Total
		捐血中心 Taipei	捐血中心 Hsinchu	捐血中心 Taichung	捐血中心 Tainan	捐血中心 Kaohsiung	捐血中心 Hualien	
紅血球 RBCs	紅血球濃厚液 Packed RBCs	585,486	283,341	393,155	348,173	354,961	94,439	2,059,555
	洗滌紅血球 Washed RBCs	10,158	2,672	3,581	3,480	5,004	450	25,345
	減除白血球之 紅血球濃厚液 Leukocyte-Reduced RBCs	29,684	10,176	36,066	7,340	12,254	5,864	101,384
	冷凍去甘油紅血球 Frozen Thawed Deglycerolized RBCs	6	0	0	0	0	0	6
小計 Subtotal		625,334	296,189	432,802	358,993	372,219	100,753	2,186,290
白血球 WBCs	白血球濃厚液 WBC Concentrate	3,528	120	0	84	2	0	3,734
血小板 Platelets	血小板濃厚液 Platelet Concentrate	60,432	60,272	76,462	49,716	6	1,568	248,456
	分離術血小板 Apheresis Platelets	55,404	19,838	22,433	29,039	27,064	5,988	159,766
	減白分離術血小板 Leukocyte-Reduced Apheresis Platelets	30,314	5,015	12,872	4,034	15,255	2,289	69,779
血漿 Plasma	新鮮冷凍血漿 Fresh Frozen Plasma	265,391	145,471	187,056	183,543	176,018	39,074	996,553
	冷凍血漿 Frozen Plasma	40,877	39,447	29,678	43,223	62,696	22,605	238,526
	冷凍沉澱品 Cryoprecipitate	76,505	19,756	35,150	40,844	17,196	9,012	198,463
	原料血漿（回收） Source Plasma	77,760	38,880	54,432	46,656	53,460	0	271,188
總計 Total		1,235,545	624,988	850,885	756,134	723,916	181,289	4,372,755
全血 Whole Blood		13,131	6,594	6,129	5,742	1,573	1,498	34,667
供應總數 Total Units Issued		1,248,676	631,582	857,014	761,876	725,489	182,787	4,407,422
血液成分占供應總數百分比 Rate of Components		98.95	98.96	99.28	99.25	99.78	99.18	99.21

註：

1. 全血250ml為1單位，500ml為2單位。
2. 成分血供應數量係扣除全血數量後之所有血品數量。

Note:

1. 250ml per unit for whole blood and 500ml counts for 2 units.
2. Blood component issued: total number of blood issued except whole blood.

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)

研究分担報告書 (7)

Bio Plasma World Asia2015 への参加

研究分担者 伊藤浩和 (社) 日本血液製剤機構

研究要旨

アジアにおける品質の高い血漿分画製剤の成長と改革について考える、第 4 回 Bio Plasma World Asia2015 が 2015 年 9 月 2 日~3 日に上海にて行われた。この会議は 2012 年より毎年開催されており、初回の香港、一昨年インドネシア、昨年シンガポールに引き続きの開催であった。主催はシンガポールに拠点を置く IMAPAC という国際会議のプロモーターで、アジア諸国の血漿分画事業者、アジア市場に興味のある既存及び新規開拓目的の事業者などを集めて開催されてきた。

本会議は、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推察する。

これまで国際的な営利を目的とした血漿分画製剤事業者の集まりである PPTA (Plasma Protein Therapeutic Association) からは発表の一部を行うに留まっていたが、今回の開催地が中国という非常に大きな市場ということもあり、中国進出を図ろうという加盟事業者の意向もあってか、初めて主催者側に参加した。

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。

このような背景を踏まえてか、今回の参加者は約 130 人とこれまでの 90 人程度に比して非常に多く、その約 40% が中国からの出席であったものの、約 60% は海外からの参加であり、PPTA 加盟事業者 (Baxalta、Biotest、CSL Behring、Grifols、Kedrion) からも

中国支社のみならず本国からの参加も多く、中国市場への関心の高さがうかがえた。

一方では、アジア諸国からの参加は非常に限定的で、今回の演題が Asia に向けたというより中国に向けたものであったためだと考えられる。

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、日本が独自に示せるのではないか。

## A. 目的

我が国が有する安全で安心な血漿分画製剤製造技術を効果的に生かし、アジア諸国の血漿分画製剤国内自給または域内自給に貢献するため、欧米の血漿分画事業者のアジア戦略について情報を収集し、国内外の比較における論点の整理につなげる。

## B. 方法

上海にて開催された、Bio Plasma World Asia2015に参加し、講演及び参加者から情報を収集する。

## C. 結果

Bio Plasma World Asia2015での、海外事業社の戦略を考察するうえでの主な内容について、フロアでの意見交換で

確認した内容を加味して概略を報告する。ただし、中国の状況に関しては複数の演者より紹介があったのでまとめた報告とした。

### 1. 中国の状況(まとめ)

中国からの参加者である当局関係者、患者団体代表、分画事業者から以下のテーマに関して発表があった。どれも中国の現状を説明するものであり、ここではそれらの発表内容をまとめて報告する。

中国では、1985年以降、海外からの血漿分画製剤の輸入はアルブミンのみに限定しており、その自給率は42%と低く、また、特に凝固第Ⅷ因子製剤の使用環境は欧米諸国に比して非常に遅れている状況が示された。然し一方で、採漿量・分画量ともに急速に伸張していることが報告され、海外大手の関心の高さの要因がうかがえた。



(演題及び発表者)

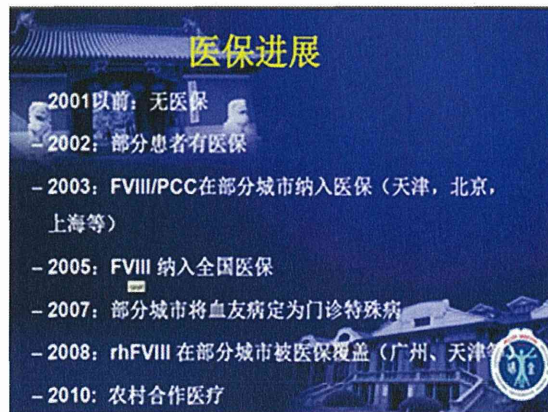
- \* Haemophilia in China : Xuefeng Wang (MD), Ruijin Hospital
- \* The evolving China's plasma regulatory and testing strategies for plasma product safety : Hou Jifeng, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, China
- \* Evolution of plasma collection and processing in China :Ma Shan, Shandong Taibang Biological Products Co., Ltd
- \* Managing manufacturing quality : Pan Ruowen, Hualan Biologicals Engineering Ltd.
- \* A patient's perspective on supply shortage and manufacturing system efficacy : Tao Guan, The Hemophilia Home of China
- \* A brief introduction of plasma fractionation in China : Xu Jun, Shanghai RAAS

#### [血友病患者の診断などの状況]

- \* 医師、患者団体代表から現在の血友病(特に凝固第Ⅷ因子欠乏症)に関する診断に関する状況報告があった。
- \* 血友病患者登録のWEBを立ち上げているが現段階での登録者数は15000名にとどまり、予想患者数の30%程度しか診断されていないものと考えられている。
- \* その内、患者団体である血友之家には約5000名が登録されており、診断の啓発や、保険制度への要求などを実施しているが、今後、他の団体との協力などを模索しているところである。
- \* 2001年以前には医療保険制度が導入さ

れておらず、血液凝固第Ⅷ因子欠乏治療に関する保険適応も2007年になって導入された。

- \* しかしながら、インヒビター発生時のバイパス治療に関しては、未だに保険適応外である。



- \* 診断率も低く、欠乏症という認識を持っていない医師も存在し、診断方法が十分に認識されていない状況だと医療関係者としても認識している。
- \* 大都市では重症~中等症の患者の診断は可能になっていると考えているが、軽症の患者に関してはあまり治療されていないのが実情であり、地方都市では重症でも診断されていない状況だと認識している。
- \* 過去、2007年、2011年、2013年にこれまで治療を受けていた患者が同程度の治療が受けられない程の供給不足に見舞わ