

e、遺伝子組み換え製剤

中国では、現在遺伝子組み換え製剤の研究を行っている。国内のリコンビナント製剤は表1のような段階で、河北製薬のヒト血清アルブミンは2011年にCFDAの承認を受けている。

(表1)

製品名	メーカー	研究開発ステージ	技術
遺伝子組換え型人血液凝固第Ⅷ因子	3社	臨床試験中	遺伝子工学
	2社	前臨床	遺伝子工学
遺伝子組換え活性型人血液凝固第Ⅶ因子	3社	前臨床	遺伝子工学、動物でのトランスジェニック発現



关于开展价拨凝血因子生产用冷沉淀试点工作的通知

国食药监安〔2007〕14号

2007年11月11日 发布

上海、安徽、山东、河南、贵州省(市)食品药品监督管理局:

自2007年4月以来,由于原料血源供应下降等原因,因为凝血因子制剂的市场供应紧张,为保障临床凝血因子制剂的市场供应短缺问题,国家食品药品监督管理局,在确保安全的前提下,组织开展价拨生产凝血因子制剂的半成品——冷沉淀的试点工作,从原料生产凝血因子制剂的血浆制品生产企业调集原料血浆分离出冷沉淀,其中对具有凝血因子制剂生产批准文号的企业进行凝血因子制剂的生产,现就有关事项通知如下:

一、经研究,由上海生物制品研究所冷沉淀上海英士血制品有限公司、山东康恩生物制品有限公司提供冷沉淀给十字(中国)生物制品有限公司、河南中泰药业有限公司、贵州康恩生物制品有限责任公司提供冷沉淀给华兰生物工程有限公司,价拨方式为提供冷沉淀涉及冷沉淀质量标准、原料血浆质量安全性、成本价格以及供应方式等具详事宜进行谈判,并签订协议。

二、价拨双方应签订协议(包括冷沉淀质量标准、冷藏运输条件要求等),增加冷沉淀制备使用冷沉淀制备凝血因子制剂的制冰程序使关键材料全部符合在符合食品药品监督管理局备案,同时符合中国药品生物制品检定所及提供生物制品检定所药品检验条件。

*今後の戦略

中国では、より多くの供血者に定期的な供血を促し、献血量を延ばす計画を立てている。まずは、他国に比べて血液採取の頻度規定が厳しいので現在の中国衛生部長(保健大臣)はこれを緩める方針を打ち立てている。そのために、現在企業や専門家が中心となって血漿採血の頻度と量について多くの調査や研究が進められている。

また、生産性の向上についても改善するよう動いており、原料の有効利用を目指している。

たとえば、血液凝固第Ⅷ因子の1tから、国際的な技術水準では800瓶製造できるはずなのに中国ではその半分しか製造できていない。しかもその生産能力もフルに生かされておらず実際に生産されている量は国全体で83万瓶とクリオ製剤の30%しか利用できていない結果となっている。リコンビナント製品についてもまだまだ製造技術が確立されておらず強化していく必要がある。今後、国際水準に近づくためにも国境を越えたパートナー

を見つけ、生産能力を向上していく方針だ。

国	血漿採取頻度	血漿採取量	供血者の年齢
米国	≤2 回/週	体重によって異なる 110~149bs 1 回 690ml(抗凝固剤を含む) 150~174bs 1 回 825ml(抗凝固剤を含む) ≥150bs 1 回 880ml(抗凝固剤を含む)	18~70 歳
ドイツ	≤2 回/週	1 回 600ml(抗凝固剤を含む)	/
中国	≤1 回/2 週	1 回 580ml(抗凝固剤を含む)	18~55(60) 歳
* 日本	≤1 回/2 週	体重によって異なる 1 回 300mL~600mL(抗凝固剤を含む)	18~69 歳

***まとめ**

中国は、他の欧米の企業に比べて、この産業への参画は遅かった。しかし、その遅れを取り戻す勢いで急激にその生産量を増やしてきている。人口の規模では、世界一の資源を持つこの国が売血を法律で認め、国をあげて分画製剤の製造に力を入れ始めると、欧米の企業も太刀打ちできなくなる日が来るに違いない。製造技術がまだまだ未熟である上、安全性も低いため競争力はまだまだ欧米にいたらないが、今後の動向が大変気になる国といえよう。

③ 世界の血漿分画製剤の状況

1、アジア地域

アジア地域においては、血漿分画製剤用の血漿供給量の 2/3 が中国で採取されている。それらはすべて中国国内で分画製剤化されており、輸入も輸出もされていない。中国の血漿採取量は、世界全体の 12% を占めている。成分採血血漿のみが利用されており、すべて有償でドナーから採取されたものである。血漿採取センターは、分画製剤業者によって運営されている。

オーストラリアにおいては、リカバート血漿と成分採血血漿の両方が血漿分画製剤用に採取されており、国内でのみ分画製剤化されている。原料血漿は年間 53,000m L 輸入されており、輸出はされていない。オーストラリアの血漿採取量は世界全体の 1% であり、血液、血漿のドナーはすべて無償である。

インドにおいては、血漿分画製剤化用の血漿は全てリカバート血漿である。それらは国内

で処理されるか、他国で製造委託される。ある程度の量の血漿や分画製剤中間体が輸入されており、輸出はされていない。インドの血漿採取量はアジア地域全体の5%であり、世界全体の1%である。法律により、血液および血漿のドナーは無償である。

その他のアジアの国々において分画製剤に利用できる血漿は、全てリカバート血漿である。その大部分は域内（オーストラリア、韓国）で製造委託により処理されている。

2、中東、アフリカ地域

中東及びアフリカで採取される血漿分画製剤用の血漿は、世界全体の供給量の1%である。その大部分はイランで採取され（域内の56%）、委託により西ヨーロッパで分画製剤化されている。域内の血漿供給量の11%がイスラエルで生み出され、分画製剤業者に販売されている。域内の血漿供給量の27%が供給される西アフリカに加え、モロッコとエジプトでも少量が採取されて、それぞれが他国で委託により分画製剤化されている。南アフリカの血漿はその地域内で分画製剤化されている。

3、ヨーロッパ地域

2013年のヨーロッパ地域の供給量は790万Lであり、世界全体の血漿分画製剤用の血漿供給量の19%近くにのぼる。その58%はリカバート血漿であり、42%が成分採血血漿である。ヨーロッパ地域の血漿供給の39%はドイツで採取され、8%がオーストリア、6%がチェコであり、様々な国で分画（製剤化）されている。フランスとイタリアはそれぞれ域内の供給量の約10%であり、無償のドナーからのみ採取され、全て国内向けである。

自国内のリカバート血漿を分画製剤業者に売る国（ベルギー、フィンランド、ノルウェー、ポーランド、スイスなど）が増えてきており、製造委託は減ってきているものの、いくつかの国（デンマーク、ハンガリー、ポルトガル（2016年～）、スロバキアなど）では依然として行われている。ドイツ、オーストリアなど、規制によるドナー1人あたりの血漿採取量が他国よりも多く認められている国々では、民間の血漿採取組織が活動しており、一般的には有償で採取している。

4、北アメリカ

アメリカ合衆国は全世界の血漿分画製剤用の血漿の61%を供給し、その8%がリカバート血漿、92%が成分採血血漿である。およそ480の血漿採取団体があり、ほぼすべてが営利分画製剤業者により所有され、アメリカ国内で運営されている。血漿ドナーは有償である。2013年には採取された2610万Lの血漿（成分採血およびリカバートの合計）のうち、1510万Lあまりの原料血漿が輸出されている。他の地域、特にヨーロッパと比べて、一人のドナーが血漿を供与できる頻度が4倍も多いFDAの規制によって、アメリカで生み出される血漿の量が他の国と比べ相対的に多くなるのが可能となっている。オーストリア（約

35L) とドイツ (約 28L) を除くヨーロッパの国々では、採取量の上限が 15-18L に限定されているのに対し、アメリカではドナーの体重によっては 80L 以上となることもあり、アメリカのドナーは平均で 1 年間に 17L の血漿を供与する。

5、南アメリカ

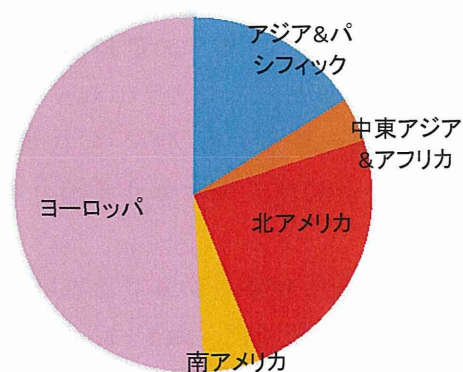
ラテンアメリカの国々は、世界全体の血漿分画製剤用の血漿のうちたった 1% を占めるにすぎず、88% がリカバード血漿で 12% が成分採血血漿である。アルゼンチンとブラジルで採取される血漿がその地域の供給量のそれぞれ 28% を占め、キューバが 23%、ベネズエラが 12% で、すべて国内向けである。血漿は域内で分画 (製剤化) されるか、国外に委託される (ブラジル)。血液および血漿のドナーには金銭は支払われないが、他の国と同様、血液の "replacement donation" が決まりである。

6、世界全体の傾向

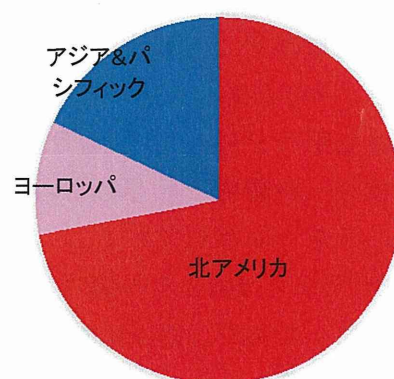
2013 年には、4256 万 7000L の血漿が血漿分画製剤用として利用され、21% がリカバード血漿、79% が成分採血血漿であった。これらの量のうちかなりの部分、特にリカバード血漿が、基準以下の品質のため分画製剤化されることなく破棄された。さらに、数十万 L の新鮮凍結血漿が、同様の理由により毎年血液センターで破棄されている。3 か国 (中国、ドイツ、アメリカ) で世界の血漿分画製剤用の血漿の 80% を供給しており、アメリカ 1 国で 60% 以上を供給している。

ヨーロッパ地域の人口は世界の 11% であるが、世界の血漿分画製剤用のリカバード血漿の 51% を供給しており、北アメリカ地域の人口は世界の 5% であるが、世界の血漿分画製剤用の成分採血血漿の 72% を供給している。また、アジア地域で採取される血漿分画製剤用の血漿は世界全体の 17% (リカバード血漿 16%、成分採血血漿 18%) しか貢献していないが、人口は世界の 57% である。

原料血漿産出量(リカバード)

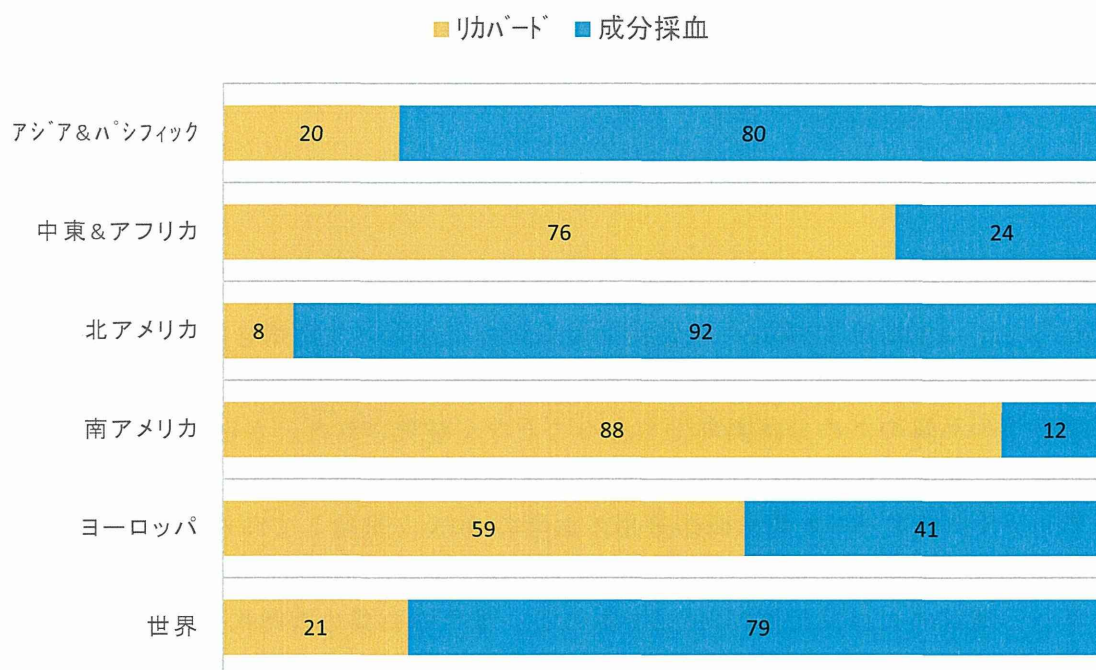


原料血漿産出量(成分採血)



リカバード血漿と成分採血血漿の比率は、地域ごとに大きく異なる。例えばインドではリカバード血漿のみが利用されているのに対し、中国ではまったく利用されていない。原料血漿の水準を改善し、価値の高い資源をよりうまく利用するため、我々に何ができるかということを考える必要があるだろう。

リカヴァードと成分採血の割合



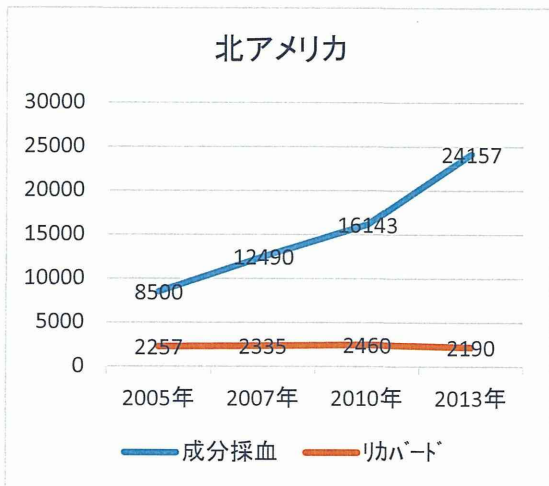
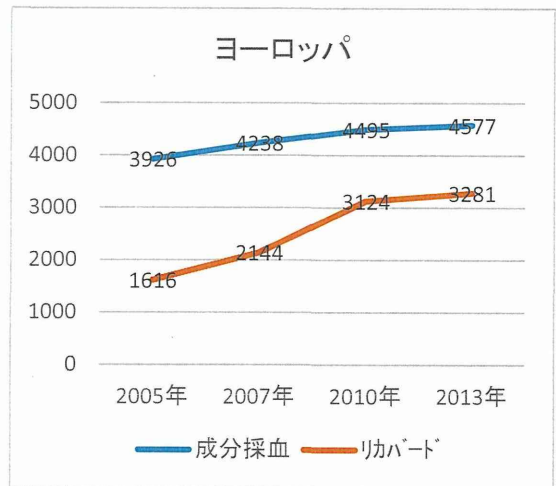
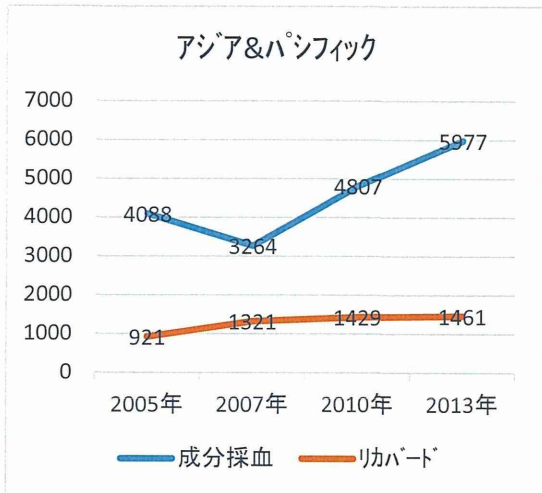
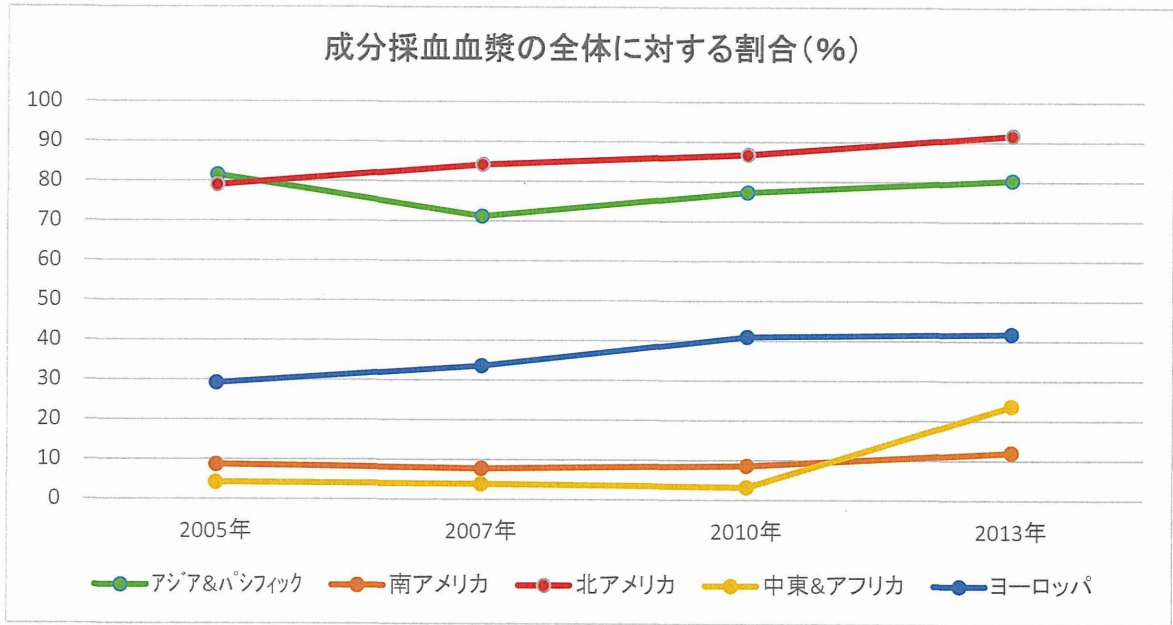
7、世界市場の傾向

リカバード血漿の供給量は、多くの国々での全血の採取および輸血の低下傾向に伴い、2010年から低下してきている。

反対に、2005-2013年の期間を通して、成分採血血漿の採取量はすべての地域で増加しており、特にアジア（中国）と北アメリカ（アメリカ合衆国）で伸びている。

血液製剤産業に特異的な点として、生産者は原料（人間の血漿）の供給制限に支配されている。すなわち、人間は自分達の薬を自分達で生み出さねばならない。リカバード血漿と成分採血血漿のどちらも、供給量と生産必要量の間には隔たりがある。リカバード血漿の供給は、血液成分への需要に依存しているし、成分採血血漿の供給はアメリカ合衆国と中国の経済状況に大きく依存している。

2005年から2013年の間に、血漿分画製剤用の成分採血血漿のシェアはほぼすべての地域で増加しており、特に中東とヨーロッパが顕著である。反対に、リカバード血漿のシェアは低下している。



D、まとめ

今回は、近年分画製剤の製造量を急激に伸ばしている中国とグロブリンの製造体制を強化しその製造量を倍増させた韓国について詳しく調査した。この二つの国のうち特に中国は、アメリカや、オランダ、ドイツなど現在世界の市場を握っている国の企業にとって今後まさしく脅威となるに違いない。今年の Bio Plasma World Asia 2015 の参加者は 40% が中国の企業からであり、講演も約半数が中国の血液事業に関する内容であったことはその勢力が世界市場に広がり始めている様子を物語っている。粗製乱造のイメージをぬぐうため、安全性強化を強調する講演を聴く中で安全性を取り柄とする我が国の血液産業の将来に対して一抹の不安を覚えずにはいられなかったのは筆者だけであろうか。経済の停滞に直面し、新しい産業を模索する中、「マンパワー」豊かな中国が今後 その安価で豊富な資源を使って安全性の高い血液製剤を大量に低価格で販売する日は近いかもしれない。現在はまだ国内の需要を満たすに到っていないが将来、海外進出を展開しはじめた場合、その市場として日本を含む周辺のアジア諸国がターゲットとなることは間違いない。

そのような世界情勢の中、果たして我が国は、どこの国をどのような形で支援していくのが賢明なのか。巨大中国や隣国の韓国、市場開拓に余念のない欧米企業から我が国自身の身を守るためにも抜かりのない規制のもと、熟考された効率のよい支援事業を行う必要があるように思う。

E、健康危険情報

特になし

F、研究発表

未定

G、知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

1、特許取得

特になし

2、実用新案登録

特になし

3、その他

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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)

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 27 年度 総括・研究分担報告書

平成 28 年 3 月 31 日発行

事務局 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 政策科学分野

研究代表者 河原 和夫

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL (03)5803-4030 FAX(03)5803-0358

e-mail address kk.hcm@tmd.ac.jp

