

平成 29 年度厚生労働行政推進調査事業
(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)

分担報告(3)

APEC life science innovation forum report
【Mini-Pool Plasma Fractionation】

研究協力者 菅河真紀子 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)
研究協力者 谷 慶彦 (大阪府赤十字血液センター)
研究協力者 杉内 善之 (日本血液製剤機構 千歳工場)
研究代表者 河原和夫 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科)

研究要旨

血漿分画製剤の精製方法としては、長年コーン分画法が用いられており、日本をはじめとする先進諸国では、一度に大量の原料血漿を処理し、凝固因子、グロブリン、アルブミンなどを連産している。大きなタンクを用いるこの方法では、大量の原料血漿が必要であることと、分画施設建設に多くの費用がかかること(約 100 億円)、高度な技術が必要であることなどから、開発途上国や人口の少ない国は自国で生産することが難しく、ドイツ、オーストラリアなど分画工場のある国に製造委託したり、外国産のグロブリン製剤を輸入したりして国内の需要を賄っている。

我が国では、①日本血液製剤機構(JB)と②化血研、③日本製薬の三社が血漿分画製剤を製造しており日本赤十字社によって国内で採血された血漿を三社で分け合い原料としている。製剤価格の多くを原料血漿費が占めているにもかかわらず日本では、日本赤十字社しか採血権を認められていないこともあり、採血コストが高く、政府によって価格の調整はなされているものの出来上がった血漿製剤価格は海外産に比べて高額なものになっているのが現状である。

近年、海外から安価なアルブミン製剤が国内に輸入されるようになり、国内自給率は 6 割程度まで下がってきている。今後、病院の赤字問題や DPC 制度導入によりコスト削減が進められることによってなお一層海外からの流入は増えてくるに違いない。また、グロブリン製剤についても現在は、特殊なもの以外は、ほぼ国内産で自給しているが、韓国が巨大なグロブリン製造工場を建設するなど海外からの圧力も強まる中、国内企業は、生き残りをかけて改革を余儀なくされている。

国内の企業に競争力をつけるためには、製造コストを削減し、より安い血液製剤を製造する必要がある。そのため、コスト削減方法をいろいろと模索しているのが現状であるが、その一つの方策として近隣のアジア諸国の原料血漿を使って受託製造することが

考えられている。我が国では、血液製剤の輸出は禁じられているため、国内で必要とされる血漿製剤のみ生産している。そのため、現在は生産力が需要を上回り、フル稼働させると過剰になるため、生産調整しているのが現状だ。こで、近隣のアジア諸国から原料血漿を運び込み、受託生産する案が生まれたのである。海外からの原料血漿を受託製造することによって現存の分画製造施設を効率よく稼働させ、製造コストを削減する考えである。現在、アジア近隣の国々と交渉が行われている。

そんな中、今回の APEC 会議でエジプトのある研究者が興味深い発表をした。大きなタンクを使わずに個別に分画製剤を精製するキットを開発したというのである。しかもそれは、エジプトで既に約 500 万個売れており、ブルネイをはじめ経済力のあるアジア諸国でも需要が増えているというのである。安全性、効率性に問題がなく経済的にも手ごろな価格を実現できれば、タンクを使って大量生産する従来のコーン分画法よりも使い捨て用具を用いてクリーンなイメージのあるこの商品の方が少数富裕層の需要を捉えるかもしれない。近隣のアジア諸国と受委託製造を進めている日本にとって注目すべき情報であった。

A、目的

従来の大型タンクを使ったコーン分画法と違って少量の血漿でもグロブリンや凝固因子製剤を製造できる mini-pool 分画製剤製造キットについて調査し、その安全性と効率性について精査する。

B、方法

APEC life science innovation forum において発表された mini-pool 精製法について開発者である Magdy El Ekiaby 氏より科学的根拠や効率性、安全性、経済性についてヒアリングし、資料を収集した。

C、結果

エジプトで開発されたコンパクトな血漿分画製剤製造装置

全血由来またはアフエレーシスにより得られた血漿あるいはクリオプレシピテートミニプール(400±20mL)に対して、2段階の S/D 処理および1段階の油相抽出、S/D 剤およびフタル酸化合物 (di(2-ethylhexyl) phthalate =DEHP) の吸着、および 0.2µm 径のフィルターろ過などの過程を経て コンパクトに血漿分画製剤を製造する装置。

装置に関連する新開発の手法 3 種

- ① mini-pool SD/F (Solvent and Detergent/Filtration) & Cryoprecipitate 医療装置
 - CE マークあり (CE0408)
 - 自由販売証明 (Free Sales Certificate) あり
- ② ミニプール S/D ろ過処理 血漿濃縮クリオプレシピテート
SD/F PCC (Solvent/detergent Filtration Plasma Cryoprecipitate Concentrate)
- ③ ミニプールカプリル酸処理 静脈注射用免疫グロブリン

Caprylic IV Ig (Inter Venous Immunoglobulin)

*カプリル酸分画は抗体精製を行うために、夾雑たん白を沈殿除去させる手法で、IgG を遠心上清に回収する方法。80~90%の純度となる。

コンパクト血漿分画製剤製造装置の特徴

- 1、出入り制限可能なクリーンルームであれば輸血サービス施設内の小スペースで使用できる。
- 2、20~35 人分の血漿プールで 100 人 ~1000 人分の代替となる。
- 3、認証、認可された使い捨て無菌医療キットを用いる
- 4、少人数の技術スタッフで製造できる。
- 5、処理時間が短い。

-血漿の S/D 処理と殺菌ろ過 **4 時間**

-クリオプレシピテートの血漿の S/D 処理と殺菌ろ過による第Ⅷ因子の精製：**6 時間**

-ミニプール静脈注射用免疫グロブリン(MP-IVIG)の精製：**12 時間**

成果物の概要

1、SD-F 処理クリオプレシピテート製剤

・クリオグロブリンをグルコース生理食塩水 5%に希釈したものであらゆる血液型に使用可能

・容量記載項目

①第Ⅷ因子 ②フォン・ヴィレブランド因子 ③フィブリノーゲン

・TnBP(<10ppm)、Triton X-45(<50ppm)

・量 250 IU の第Ⅷ因子として 20~30ml

500 IU 第Ⅷ因子として 40~60ml

2、ミニプール免疫グロブリン血漿分画

製品特性	ミニプール免疫グロブリン血漿分画
物理的性状	淡青色液体
pH	～5.5
浸透圧 (m Osmol/kg)	295
総タンパク質量	59.8 g/L
純度	免疫グロブリンG>86% IgM, IgA, アルブミンは微量
分子サイズの分布	単量体+二量体>90% 凝集体+多量体<3%
プレカリクレイン活性	< 35
抗 ABO 凝集素	< 1/32
B型肝炎抗体	10.5 IU/g
無菌、非発熱源	なし
トロンビン生成測定	< 350 nM

エジプトでの実績

・生産量

-250 IU 第Ⅷ因子含有 SD-F 処理クリオグロブリン製剤：42384 本

-500 IU 第Ⅷ因子含有 SD-F 処理クリオグロブリン製剤：35216 本

-第Ⅷ因子生産総量 28.2 百万 IU(2820 万 IU)←250IU×42384+500IU×35216

・重度または中程度の有害事象は発生していない。

・第Ⅷ因子への抵抗性の発現について：

-出血予防治療以前に最低限度の治療しか行っていない小児 12 例については、50 日暴露後においてもインヒビター発現は認められていない。

-小児 50 例が治療中であり、うち 6%で抵抗性が発現している

・製剤を投与したコホート 12 例の 2～5 年間の追跡調査（フォローアップ）においては、HBV、HCV、HIV の感染は起こっていない。

・血漿由来の第Ⅷ因子 500IU の 1 バイアルの価格は 127 米ドル

・ミニプール技術を用いた等価な製剤の製造コストは 37.5 米ドル

・1 本あたり約 90 米ドルの外貨の節約となる。

・2012 年以降、ミニプール技術によってエジプトは累計で約 500 万米ドルを節約した。

詳細と検査結果等

①使用する機器



②使用する使い捨ての医療キット

Medical Devices

SD/F Plasma Kit



SD/F Cryoprecipitate Kit



Caprylic Acid Ig Rich Plasma Medical Device

Caprylic acid virus inactivation

Ultrafiltration system

Purification and microbial filtration

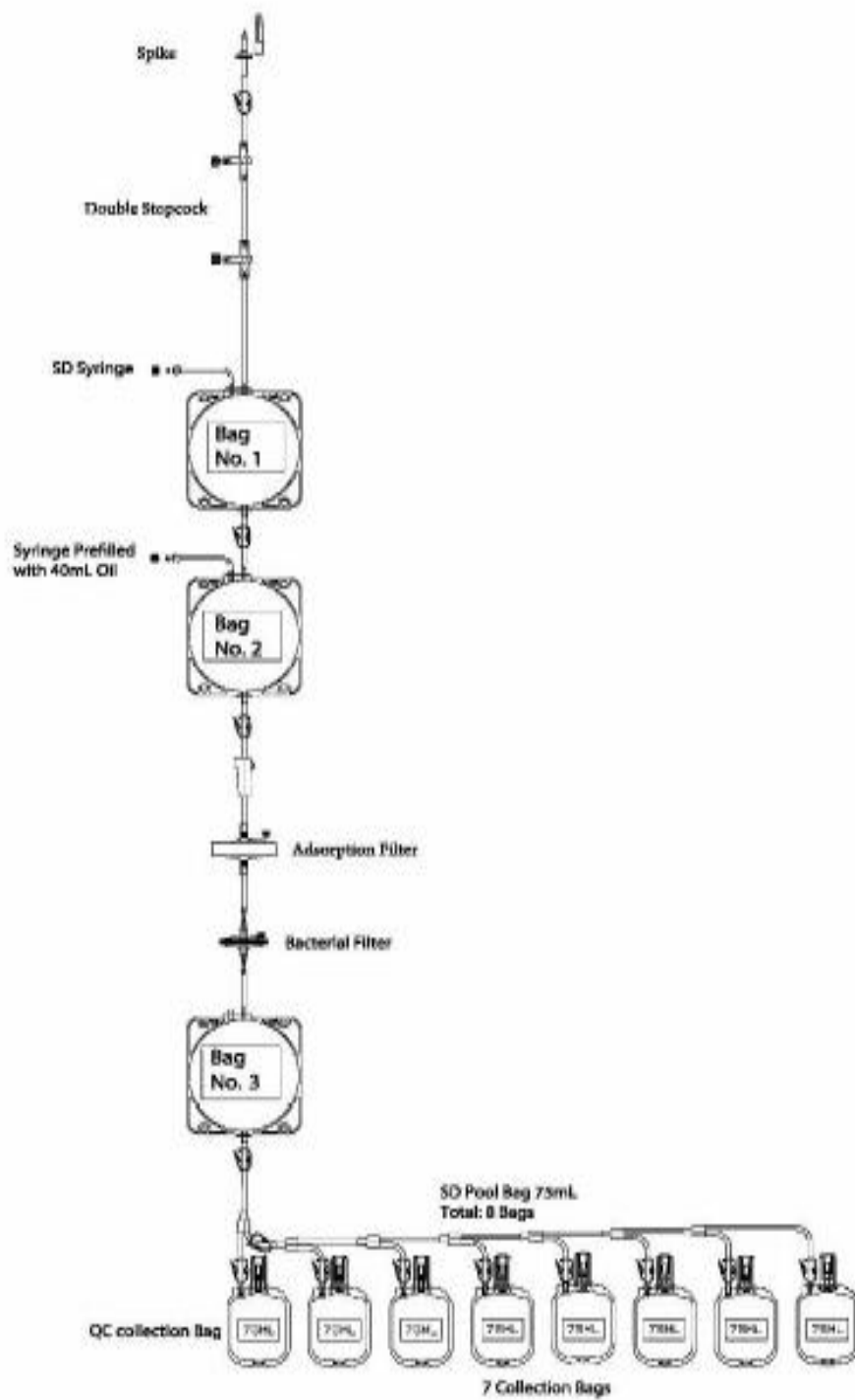
Pool size: 20 units of convalescent plasma/FFP/PPP



③血漿およびクリオプレシピテート上清を処理するための装置図

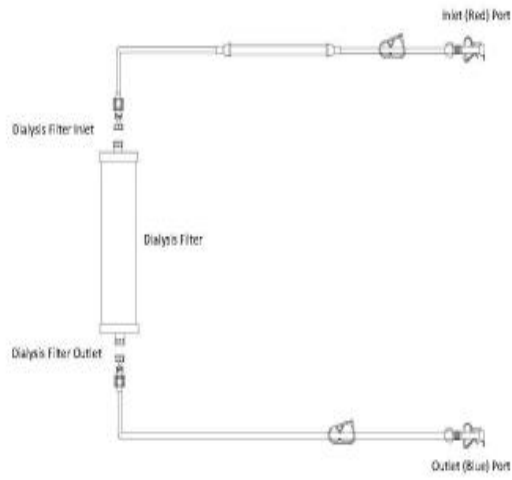
③ クリオプレシテートの不活化工程図

VIPS **V.I.P.S. SD Processing System for Cryoprecipitate**

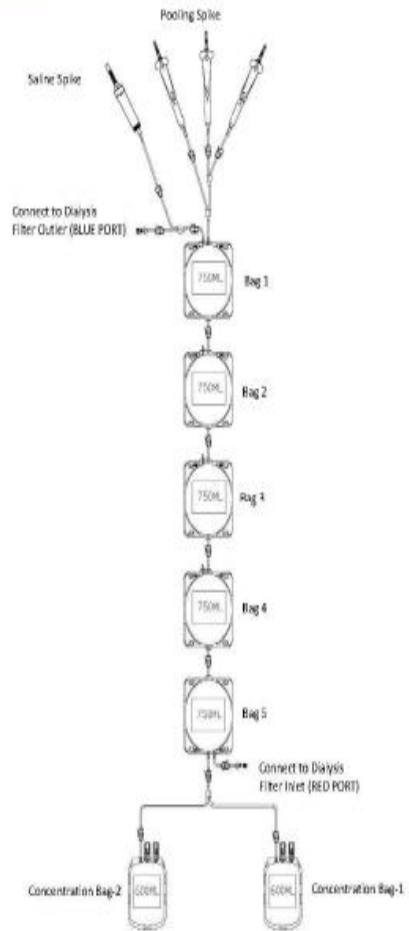




V.I.P.S. Processing System for Mini Pool
Intravenous Immunoglobulins.
Part 2-2: Ultra-Filtration Cascade_Dialysis Line

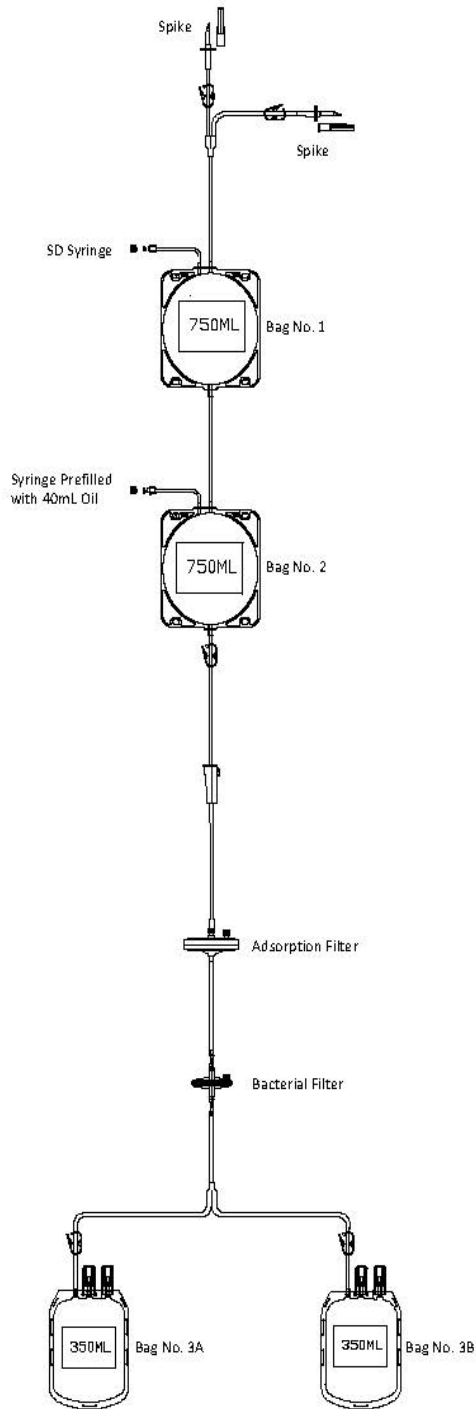


V.I.P.S. Processing System for Mini Pool
Intravenous Immunoglobulins.
Part 2-1: Ultra-Filtration Cascade





V.I.P.S. SD Processing System for Plasma and Cryoprecipitate-Poor Plasma



⑤使用する薬剤・医療機器（品名：V.I.P.S. SA）

- ・血液機関向け使い捨て無菌医療機器
- ・臨床での輸血を目的とし、新鮮血漿(FP)、新鮮凍結血漿(FPP)、低クリオプレシピテート血漿 (CPP) およびクリオプレシピテートの病原体不活化を、S/D 処理と 0.2 μ m の除菌用フィルターにより行う装置。
- ・溶媒 = TnBP, 殺菌剤 = Triton X-45 (工業的な血漿 S/D では Triton X-100)
 - ・脂質エンベロープを持つウイルスの不活化
- ・血漿および血漿成分を処理し体積を減らす（脂質の除去）
 - ・0.2 μ m のフィルターによる濾過
 - ・細菌および微粒子の除去
 - ・細胞および細胞残屑をほぼゼロにする
- ・全血液型に対して使える血漿成分の精製の可能性がある。

⑥主要な作業工程

- ・血漿または乾燥クリオプレシピテートの貯留(400 \pm 20ml)
 - ↓
- ・有機溶媒／界面活性剤による処理
 - ↓
- ・有機溶媒／界面活性剤の除去
 - 油相による抽出
 - 有機溶媒／界面活性剤のろ過による除去
 - ↓
- ・0.2 μ m のフィルターによる除菌ろ過
- ↓
- ・保存用バッグへの分配および凍結



有機溶媒／界面活性剤の油相による抽出

⑦ウイルスの検証結果

- ・Texcell/Pasteur Institute (France)
- ・CPMP/EMEA ガイドラインに従い実施
- ・ワーストケース (S/D 濃度が規格最低、低温処理) においても、二次血液バッグ (処理後の容器) への移行は起こらなかった。
- ・クリオプレシピテートで実施したモデル系では HBV, HCV および HIV ウィルスが 2 時間で 4 桁以上低下した。新鮮凍結血漿、低クリオプレシピテート血漿でも同様であった。
- ・TnBP と Triton X-45 の併用は非常に効果的である。
- ・ウイルスの不活化は非常に早い。
- ・使用する血液バッグの形状と設計は適切であり、血漿と有機溶媒/界面活性剤を確実によく混合することができる。

⑧回収率

* 全血由来血漿を使用した場合の proteins 回収率

Table 1. Recovered plasma: protein biochemical composition before and after S/D + filtrations (Mean ± SD: N = 10)

	Recovered plasma								P
	Start				Final				
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Fibrinogen (mg/mL)	2.93	0.52	2.20	3.81	2.77 (95%)	0.54	1.90	3.37	NS
Factor II (IU/mL)	0.94	0.12	0.78	1.13	0.95 (101%)	0.14	0.76	1.11	NS
Factor V (IU/mL)	1.27	0.17	0.98	1.50	1.12 (88%)	0.17	0.83	1.33	< 0.01
Factor VII (IU/mL)	1.02	0.14	0.86	1.32	0.99 (97%)	0.13	0.86	1.26	NS
Factor VIII (IU/mL)	1.24	0.25	1.01	1.80	1.27 (102%)	0.26	0.93	1.8	NS
Factor IX (IU/mL)	0.98	0.13	0.81	1.21	0.85 (87%)	0.19	0.60	1.23	NS
Factor X (IU/mL)	0.87	0.17	0.56	1.08	0.69 (79%)	0.20	0.41	0.94	NS
Factor XI (IU/mL)	0.61	0.12	0.44	0.76	0.55 (90%)	0.12	0.36	0.69	NS
Factor XIII (IU/mL)	0.83	0.26	0.55	1.27	0.84 (101%)	0.26	0.52	1.24	NS
VWF : Ag (IU/mL)	1.12	0.21	0.9	1.5	1.11 (99.1%)	0.21	0.9	1.5	NS
VWF : RCo (IU/mL)	1.10	0.25	0.64	1.28	1.10 (100%)	0.31	0.64	1.28	NS
Protein S (IU/mL)	0.86	0.23	0.50	1.07	0.96 (112%)	0.08	0.88	1.08	NS
Protein C (IU/mL)	0.76	0.13	0.64	1.04	0.80 (105%)	0.11	0.70	1.04	NS
Antithrombin (IU/mL)	0.88	0.14	0.67	1.07	0.91 (103%)	0.11	0.77	1.07	NS
Alpha 2-antiplasmin (U/mL)	0.89	0.16	0.63	1.19	0.81 (91%)	0.19	0.55	1.22	0.005
C3 (mg/mL)	719	156	539	988	686 (95%)	125	547	932	NS
IgG (mg/mL)	8.9	2.2	5.7	12.6	9.1 (103%)	1.8	6.9	12.7	NS
IgA (mg/mL)	1.46	0.15	1.17	1.68	1.46 (100%)	0.20	1.16	1.72	NS
IgM (mg/mL)	1.22	0.35	0.91	2.04	1.16 (95%)	0.28	0.86	1.66	NS
Albumin (mg/mL)	33.2	4.8	27.3	40	32.3 (97%)	4.3	24.6	38.3	NS
Protein (mg/mL)	55.4	4.8	49.0	62.4	53.7 (106 %)	8.26	43.2	70	NS
PT (s)	13.8	0.5	13.3	14.9	14.3 (104%)	0.7	13.7	16.0	<0.01
aPTT (s)	29.6	2.5	26.3	34.4	30.9 (104%)	1.7	28.3	33.3	NS
Cholesterol (mg/mL)	0.84	0.13	0.73	1.14	<0.02	-	<0.02	<0.02	<0.0001
Triglycerides (mg/mL)	0.82	0.50	0.51	1.96	0.26	0.06	0.13	0.34	<0.001

*アフェレーシス血漿を使用した場合の proteins 回収率

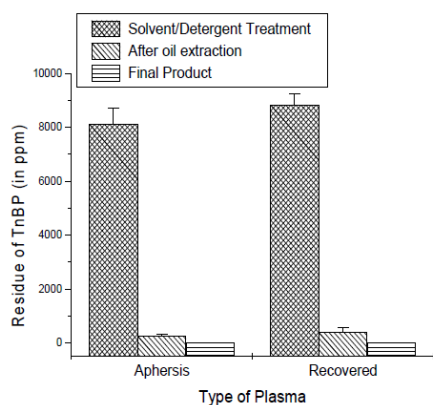
Table 2. Apheresis plasma: protein biochemical composition before and after S/D + filtrations (Mean ± SD : N = 10)

	Apheresis plasma								P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Fibrinogen (mg/mL)	2.76	0.51	2.26	3.75	2.60 (94%)	0.42	2.09	3.30	NS
Factor II (IU/mL)	0.98	0.19	0.76	1.27	0.95 (97%)	0.12	0.77	1.13	NS
Factor V (IU/mL)	1.28	0.22	0.95	1.51	1.05 (82%)	0.25	0.82	1.55	0.009
Factor VII (IU/mL)	1.13	0.13	0.97	1.32	1.09 (96%)	0.11	0.95	1.24	NS
Factor VIII (IU/mL)	1.21	0.35	0.90	1.80	1.27 (105%)	0.35	0.74	1.8	NS
Factor IX (IU/mL)	1.09	0.20	0.85	1.38	1.04 (95%)	0.20	0.74	1.46	NS
Factor X (IU/mL)	0.98	0.20	0.59	1.21	0.96 (98%)	0.15	0.79	1.22	NS
Factor XI (IU/mL)	0.80	0.18	0.61	1.12	0.77 (96%)	0.15	0.60	1.00	NS
Factor XIII (IU/mL)	0.77	0.22	0.53	1.19	0.75 (97%)	0.22	0.48	1.15	NS
VWF : Ag (IU/mL)	1.19	0.32	0.80	1.70	1.22 (102%)	0.33	0.86	1.84	NS
VWF : RCo (IU/mL)	1.04	0.33	0.64	1.28	1.12 (107%)	0.33	0.64	1.28	NS
Protein S (IU/mL)	0.75	0.20	0.48	0.98	0.94 (125%)	0.12	0.76	1.18	NS
Protein C (IU/mL)	1.00	0.32	0.89	1.68	1.04 (104%)	0.31	0.80	1.62	NS
Antithrombin (IU/mL)	1.09	0.08	0.98	1.21	1.03 (94%)	0.12	0.85	1.18	0.01
Alpha 2-antiplasmin (U/mL)	0.98	0.15	0.75	1.24	0.90 (92%)	0.15	0.79	1.24	NS
C3 (mg/mL)	779	101	664	946	327 (106%)	70	745	918	NS
IgG (mg/mL)	7.2	2.1	3.5	10.7	7.1 (98%)	0.4	4.2	11.5	NS
IgA (mg/mL)	1.0	0.3	0.8	1.7	0.92 (97%)	0.3	0.7	1.6	NS
IgM (mg/mL)	0.97	0.26	0.71	1.50	1.05 (108%)	0.28	0.64	1.48	NS
Albumin (mg/mL)	30.0	2.3	25.3	32.3	20.9 (99%)	2.3	26.7	33.2	NS
Protein (mg/mL)	49.5	3.3	43.4	53.5	45.1 (99%)	3.2	43.9	53.4	NS
PT (s)	13.3	0.9	12.4	15.3	14.3 (106%)	1.6	13.0	17.7	<0.05
aPTT (s)	26.4	2.1	24.1	29.3	29.4 (111%)	3.9	22.9	36.1	<0.05
Cholesterol (mg/mL)	1.06	0.07	0.92	1.15	0.93	0.08	<0.02	0.20	<0.0001
Triglycerides (mg/mL)	1.17	0.47	0.24	1.92	0.23	0.05	0.17	0.29	<0.001

⑨残存 TnBP, Triton X-45 およびフタル酸化合物

* S/D 液抽出後、最終製剤における TnBP の残存量。

全血由来血漿およびアフェレーシス血漿では、最終製剤で 99%以上の TnBP が除去されている。



Tri-n-butyl phosphate (TnBP) residues >99% removal) in apheresis and recovered plasma after solvent / detergent treatment, oil extraction and in final products.

* S/D 処理後、抽出後、最終製剤における Triton X-45 の残存量。

全血由来血漿およびアフエレーシス血漿では、最終製剤で 99%以上の Triton X-45 が除去されている。

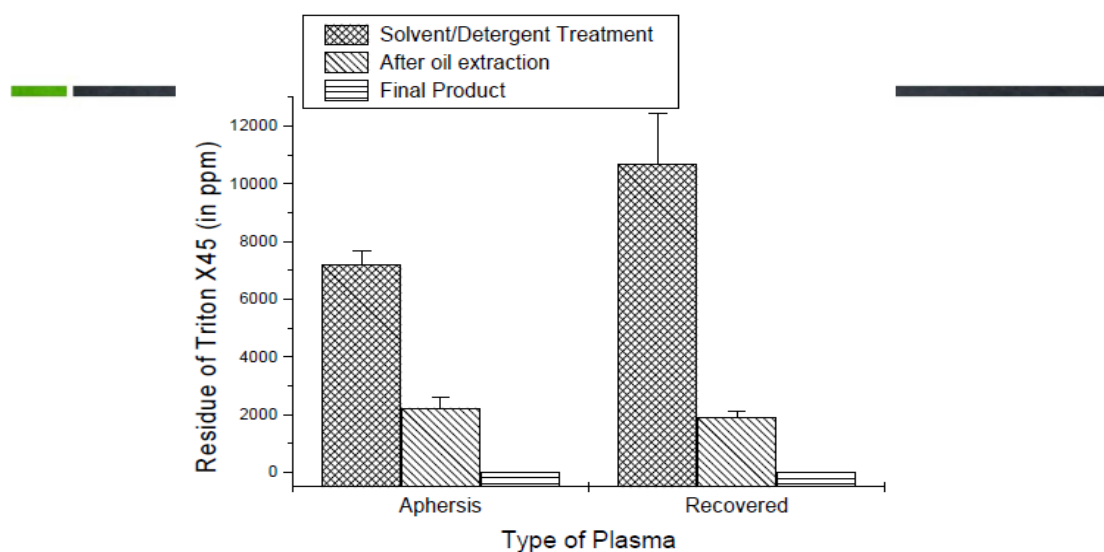


Fig. 2. Triton X45 residues (>99% removal) in apheresis and recovered plasma after solvent / detergent treatment, oil extraction and in final products.

全血由来血漿およびアフエレーシス血漿の処理前、S/D 処理後、抽出後、最終製剤における DEHP の残存量。クリオプレシピテートにおいても同様の結果が得られている。

Elimination of phthalates (DEHP)

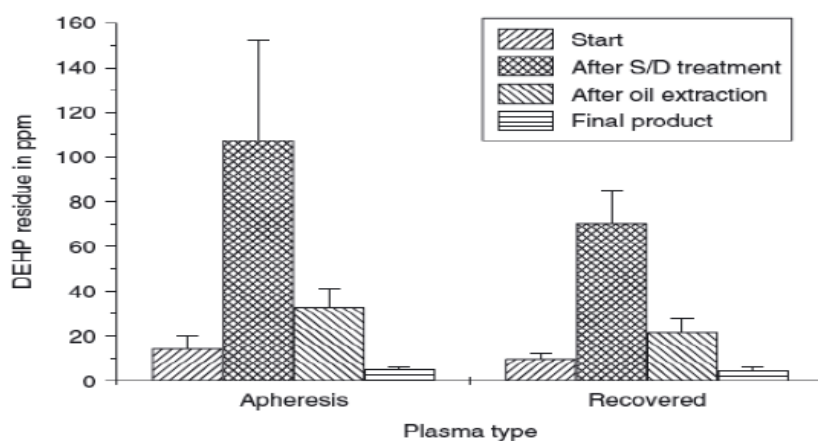


Fig. 6. DEHP content (ppm) in apheresis and recovered plasma (N = 10) after S/D treatment, oil extraction and filtrations. Similar results were obtained with cryoprecipitate.

⑩残存血液細胞および細胞残屑の評価結果

・細胞膜マーカー；CD45(白血球)、CD61(血小板)、グリコフォリンA（赤血球）はフローサイトメーターでは検出されなかった。（写真は、濾過後の製剤の概観であるが明るく透明である。）



⑪クリオプレシピテートの S/D・F 処理前後のタンパク質保持率

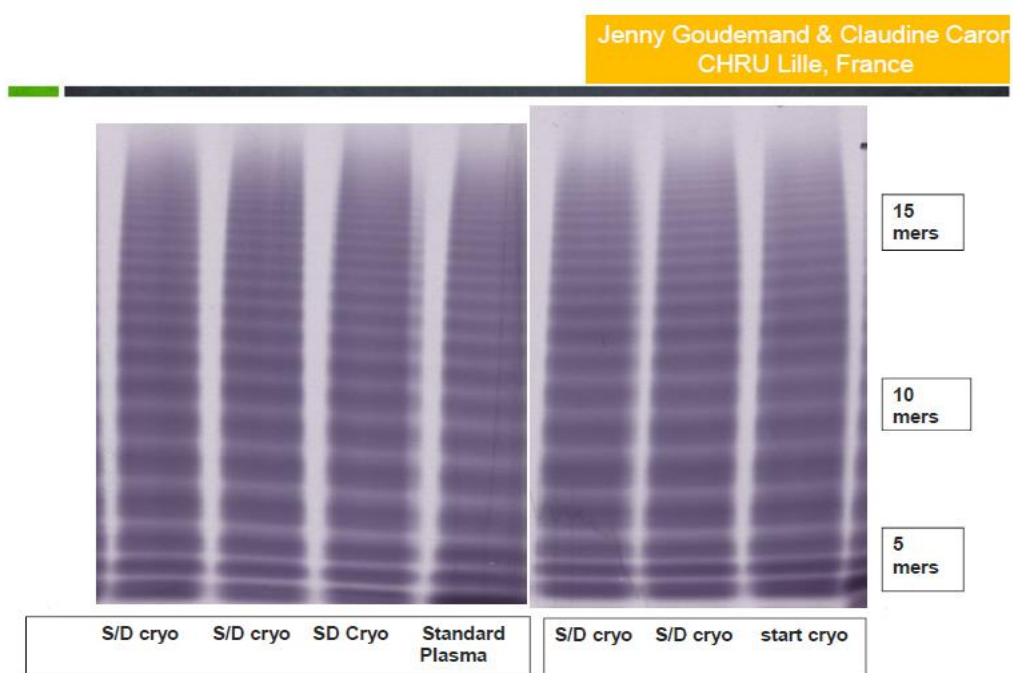
SD/F cryoprecipitate

Table 3. Protein composition of cryoprecipitate minipools before and after S/D + filtrations (Mean ± SD : N = 5)

	Start				Final				P
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Factor VIII : c (IU/mL)	8.66	0.97	7.27	9.62	9.21 (106%)	1.51	7.11	11.23	NS
Factor VIII : Ag (IU/mL)	12.08	1.74	10.80	14.60	12.40 (103%)	1.77	10.20	14.40	NS
Fibrinogen (mg/mL)	17.4	2.7	13.6	21.0	15.0 (86%)	3.7	12.3	21.2	NS
Factor XIII (IU/mL)	2.26	0.26	2.03	2.69	2.46 (109%)	0.29	2.18	2.82	<0.05
VWF : Ag (IU/mL)	17.5	1.7	16.2	19.8	17.1 (97.5%)	1.0	15.8	18.0	NS
VWF : RCo (IU/mL)	13.5	2.2	10.0	15.6	14.3 (106%)	2.2	11.2	16.6	NS
RCo/Ag	0.77	0.13	0.61	0.96	0.84 (109%)	0.14	0.69	1.04	NS
VWF/CB (IU/mL)	14.6	3.9	10.1	19.1	14.9 (102%)	3.4	11.3	18.8	NS
CB/Ag	0.83	0.16	0.62	1.02	0.87 (105%)	0.17	0.65	1.04	<0.05
Percentage of >15 mers	7.8	1.6	5.6	10.0	7.8 (99.5%)	1.3	5.5	8.8	NS
>15 mers/control plasma ratio	0.8	0.2	0.6	1.0	0.8 (100%)	0.1	0.6	0.9	NS
Percentage of >10 mers	23.8	2.0	21.4	26.4	23.5 (99%)	1.7	21.4	25.2	NS
>10 mers/control plasma ratio	0.9	0.08	0.8	1.0	0.9 (99%)	0.07	0.8	0.1	NS

No ABO Iso-agglutinins

⑫電気泳動試験の結果



⑬動物での安全性試験の結果

一般的な安全性試験：ラットに対する試験薬静脈注射投与後 14 日間の体重増加の割合
 (A) 6.5 mL/kg の生理食塩水を投与した群、(B) 同容量の未処理クリオプレシピテートを
 投与した群、(C)同容量ミニプール処理後のクリオプレシピテートを投与した群。
 同様の結果が、血漿を投与した群でも得られた。

Animal safety studies

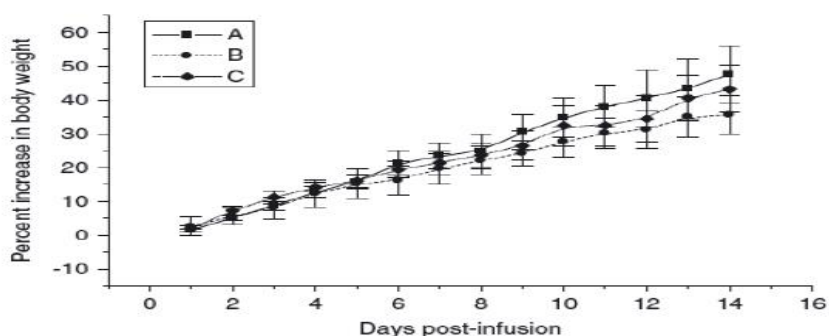


Fig. 7. General safety test: percentage of gain weight in rats over 14 days after intravenous injection of 6.5 mL/kg saline (A), start cryoprecipitate (B) and S/D-F (C) cryoprecipitate minipools. Similar results were obtained with plasma.

⑭臨床試験の結果

- ・32人の患者に、平均 11.1 L (4.5~30L の範囲) のミニプール S/D 処理低クリオプレシピテート血漿(CPP)を投与したが深刻な有害事象は確認されなかった
- ・治療の完了前に投薬を中断した症例はなく、ミニプール S/D 処理低クリオプレシピテートによる血漿交換治療の結果生じた遅発性の合併症や有害事象も観察されなかった。
- ・すべての患者において、広範な範囲での臨床的な改善が見られた。

重度の血友病A患者における S/D-F 処理クリオプレシピテートに含まれる第Ⅷ因子の薬物動態試験

- ・第Ⅷ因子が 1%未満の重度の血友病A患者 11 例を対象として、家族、患者の同意の下、第Ⅷ因子として 40 ± 6 IU/kg、SD/F 処理クリオプレシピテートを輸血し、安全性および回復挙動を投与後 36 時間調査した。結果、第Ⅷ因子阻害は生じなかった。
- ・保健省により、VIPS kit の輸入が承認された。
- ・治験審査委員会 (IRB) の承認を得た。



- SD/F cryoprecipitate FVIII:
 - half life= 14.2 hrs
 - Clearance rate= $2.6 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$
- No adverse events were recorded in the 11 patients

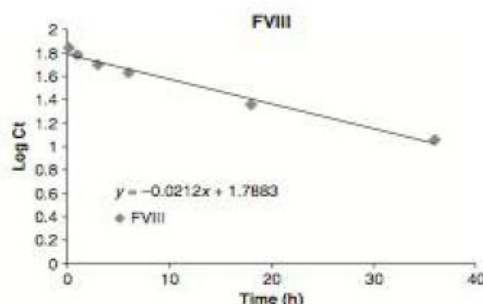


Fig. 1. Pharmacokinetics of solvent/detergent-filtered cryoprecipitate factor VIII (FVIII). Formula 1: $\log C_t = \log C_0 - (K_{el}/2.303)t$. Straight line equation obtained from graph: $\log C_t = 1.7882 - 0.0212t$. Slope = $-0.0212 = -K_{el}/2.303$. $K_{el} = 0.0488 \text{ h}^{-1}$. Formula 2: $t_{1/2} = 0.693/K_{el} = 14.2 \text{ h}$. Formula 3: $\text{TCR} = V_d \times K_{el}/\text{body weight}$. $V_d = D_0/C_0 = 2158 \text{ IU}/30.697 \text{ IU mL}^{-1} = 3096.1 \text{ mL}$. Average wt = 57.64 kg. $\text{TCR} = 3096.1 \text{ mL} \times 0.0488 \text{ h}^{-1}/57.64 \text{ kg} = 2.6 \text{ mL h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$. *Elimination rate constant.

- ・SD/F 処理クリオプレシピテート製剤に含まれる第Ⅷ因子
半減期：14.2 時間 クリアランス速度：2.6 ml/h/kg

SD/F 処理したクリオプレシピテートに含まれる第Ⅷ因子の薬物動態

- ・血漿由来の第Ⅷ因子、遺伝子組み換えにより製造した第Ⅷ因子と類似の挙動をもつ
- ・投与から 8~22 日間、血友病の出血症状がない時期が患者で確認された。

・重度の血友病A患者において寛容された。(拒否反応はでなかった。)

D、考察

今回、紹介された新しい手法は、血漿分画製剤ではなくあくまでも血液製剤の域をこえていない物ではあるが十分な量の血漿が確保できない途上国にとって手軽に第Ⅷ因子製剤やクリオグロブリン製剤を手に入れることができる点で非常に評価できるものだと言えよう。サイズがコンパクトであるため、新しく施設を建設する必要がなく、既存の施設内に設置できる上、従来のコーン分画法では 10,000L 程度の原料を集めて稼働させる必要があるのに比べて 20 人分程度の血漿があればよいので小規模の病院でも製造が可能である。また、安全性にも問題はなく認可を受けた使い捨て医療キットを使用するのでタンク内の汚染の心配もない。さらに製造に要する時間が血漿分画では 5 日間必要であったのに比べ、この製法は 4 時間と非常にスピーディーであるため急を要する場合や、エボラ出血熱などの振興感染症被害に対処する場合などに非常に有効である。

E、まとめ

世界における血液凝固第Ⅷ因子製剤の使用量についてみると、わずか 9 カ国でその 60%が使用されており、世界人口の 25%が全体の 75%を使用している。

また、免疫グロブリンについては、使用量ベスト 10 は、1 位、カナダ、2 位、米国、3 位、オーストラリア、4 位、フランス、5 位、スペイン、6 位、英国、7 位、イタリア、8 位、ドイツ、9 位、イスラエル、10 位、日本となっており、その 10 国で全体の約 86%を使用している。グロブリン製剤は本来高額である上、中東地域に供給される免疫グロブリン製剤の量は非常に少ないため中東諸国ではなかなか手に入れることができず、需要が満たされていない。

巨大なタンクが並ぶ大きな分画工場がなくても 20 人分の血漿さえ集めれば手軽にグロブリンや凝固因子製剤が製造できるこの製品は、小国や開発途上国において大変有り難い製品だといえる。

施設建設費が全くかからず、すぐにでも導入できる点でも高く評価されるが、この方法で製造された S/D-F クリオプレシピテートは、凍結保存が可能であるので On-demand の使用が出来る点、血漿ならば 500mL 程度の輸血を要するところ、60mL 程度の点滴輸注で治療が可能となる点なども評価したい。

また、エボラ出血熱などの流行時等に疾病から回復した患者の血漿から手早くグロブリン製剤が製造できるという点でも特徴を生かせば大変重宝で利便性のある製品だといえよう。今後、途上国がどのような動きに出るか、注目したいところである。

人間の血液が原料となる血漿分画製剤産業は、近年目覚しく発展し、欧米を中心とする

企業はその市場拡大に血眼になっている。彼らの言い分は「世界は一つ。分画製剤の普及は国境を越えてグローバルな視点で考えるべきだ。WHO の国内自給推奨は、血友病で苦しんでいる多くの患者に愛の手を差し伸べようとしているわれわれの活動に壁を作るものだ。世界中の全ての患者に我々の血液製剤を供給したい。」ということなのだが、その陰で欧米の企業は貧しいアジアの国々に高価な分画製剤を購入させて懐を肥やし、近年は原料血漿を買い求める手まで伸ばし始めている。

自国に製造施設を持たず、欧米諸国から高価なグロブリンや凝固因子製剤を購入せざるを得ないアジアの国々のためにも、真の改善策を生み出すべく更なる研究が進められることを期待したい。



左：新しい手法を開発した Magdy El Ekiaby さん(左)

右：貧しい国の血友病の子供たち